

Мужское
здоровье

4

Спор
с генетикой

6

Учеба
в интернете

14

Болезнь для двух
врачей

16

От редактора



**Николай
Александрович
Григорьев**

Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
урологии Медицинской
школы ЕМС

Уважаемые коллеги!

Этот выпуск — особенный: большую часть материалов составляют тексты от заявителей на получение гранта для поездки на конгресс EAU-2020.

Статья победителя нетривиальна: она освещает проблемы репродуктивного здоровья и необходимости современного андролога работать и учиться сразу на стыках нескольких специальностей. Саму статью и мнение рецензента, а также литературный обзор о «генах бесплодия» смотрите на страницах 4–7.

Хочу обратить ваше внимание на две публикации текущего номера. Одна из них — о забросе маточной ткани в мочевыводительную систему, ее биологическом сходстве с метастазами и о том, почему стоит обращать внимание на цикличность урологических симптомов. Заслуживает внимания и материал об образовательных возможностях интернета, который, с одной стороны, — источник информации, с другой — не всегда полноценный и актуальный с профессиональной точки зрения. О рекомендациях профессиональных ассоциаций и правилах, которые позволят избежать репутационных издержек как в Сети, так и офлайн, — в материале «YouTube для уролога».

Коллеги, событие, ради которого вы, дорогие наши читатели и конкурсанты, провели

столь огромную и сложную работу, перенесено в дистанционный формат, как и большинство остальных профессиональных событий — российских, европейских, мировых. Да, в текущем году мы будем участвовать в конгрессах EAU и AUA на удаленке.

Наши обязательства перед победителем конкурса мы выполним при ближайшей возможности очного участия в профессиональном конгрессе. Но будет ли возможно проведение осенних конгрессов, пока неясно, и именно по этой причине мы не объявляем начало конкурса на соискание гранта для поездки на ESMO-2020.

Осознавая происходящее, невольно вспоминаются строки А. Камю из романа «Чума». Приведу их в некотором сокращении: «В мире всегда была чума, всегда была война. И, однако ж, и чума, и война, как правило, заставляли людей врасплох. [...] Стихийное бедствие не по мерке человеку, потому что считается, что бедствие — это нечто ирреальное, что оно-де дурной сон, который скоро пройдет. Но не сон кончается, а от одного к другому кончаются люди. [...] Они по-прежнему делали дела, готовились к путешествиям и имели собственные мнения. Как же они могли поверить в чуму, которая разом отменяет будущее, все поездки и споры? Они считали себя свободными, но никто никогда не будет свободным, пока существуют бедствия».

Коллеги, попробуем отнестись к появившимся ограничениям как к некоторым возможностям и приобрести новый опыт, который вне настоящей ситуации был бы невозможен. И, возвращаясь все к тому же роману и мысли, вложенной в уста доктора Риз: «...что дает уверенность — повседневный труд. [...] Главное — это хорошо делать свое дело».

Тема номера

REASSURE: утверждение в эффективности

На ASCO-GU в текущем году обнародованы промежуточные результаты обсервационного исследования REASSURE: подтверждены долгосрочная безопасность и эффективность применения хлорида Ra-223 у пациентов с мКРПЖ. Одновременно FDA опубликовало отчет о неэффективном и небезопасном применении хлорида Ra-223 за пределами США. О критериях выбора пациента и начале терапии как условиях безопасного и эффективного применения хлорида Ra-223 — в специальном материале «УС».



**Мария
Игоревна
Волкова**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ



**Всеволод
Борисович
Матвеев**

Член-корр. РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

В английском языке глагол reassure означает *восстановить доверие, убедиться в правоте или же предоставить достаточные аргументы для обеспечения спокойствия*. Протокол REASSURE и его промежуточные результаты дословно соответствуют заявленному названию.

На конгрессе ASCO-GU основные находки исследования Dr. Higano описывает следующими тезисами:

- медиана общей выживаемости составила 15,6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 14,6–16,5), наиболее часто перед назначением альфа-терапии пациенты получали абиратерона ацетат;

- частота костных осложнений (переломов), миелосупрессии и вторичных ЗНО при применении хлорида Ra-223 была низкой; новых нежелательных явлений на фоне применения альфа-терапии не обнаружено;
- подтвержден благоприятный профиль токсичности хлорида Ra-223, в реальной клинической практике большинство пациентов получили ≥ 5 введений препарата.

Лечение, увеличивающее ОВ

В REASSURE на настоящий момент медиана ОВ составляет 15,6 мес. Этот параметр

Продолжение на с. 2 ▶

РООУ
Российское общество онкоурологов

МЕРОПРИЯТИЯ 2020

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

11 сентября
Конференция РООУ в Приволжском федеральном округе
САРАТОВ
Саратовская консерватория

3 июля
Конференция РООУ в Сибирском федеральном округе
ТОМСК
Памятник А.П. Чехову

1-2 октября
XV Международный Конгресс РООУ
МОСКВА
Храм Василия Блаженного

Тезисы на XV Международный Конгресс РООУ принимаются до 1 июня 2020 г. включительно
Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: tezis@roou.ru

info@abvexpo.ru
+7 (495) 988-89-92

REASSURE: утверждение в эффективности

◀ Продолжение, начало на стр. 1

уже превысил медиану общей выживаемости, полученную в плацебо-контролируемом исследовании III фазы ALSYMPCA, в котором она составила 14,9 и 11,3 мес в группах хлорида Ra-223 и плацебо соответственно. В ALSYMPCA преимущество наблюдалось как у пациентов, прежде получавших доцетаксел (медиана ОВ была увеличена на 3,1 мес), так и в группе больных, ранее не получавших химиотерапию (медиана ОВ возросла на 4,6 мес).

В текущем году EAU обновило рекомендации по лечению рака предстательной железы (РПЖ), отметив, что для пациентов с мКРРПЖ должны применяться препараты, увеличивающие общую выживаемость. В алфавитном порядке: абиратерона ацетат, доцетаксел, кабазитаксел, сипулейцел-Т (не зарегистрирован в РФ), хлорид Ra-223 и энзалутамид.

Такая позиция ранее упоминалась экспертным сообществом EAU и уже отражена в рекомендациях AUA, ASCO, ESMO, NCCN и руководствах российских профессиональных сообществ, в т.ч. АОР и РООУ. EAU, как и отмеченные здесь профессиональные ассоциации, обращает внимание, что выбор варианта лечения должен быть сделан с учетом терапии, применяемой на этапе гормонально-чувствительного РПЖ, а также распространенности и локализации метастазов, симптомов и предпочтений пациента.

«Ни одна профессиональная ассоциация не рекомендует строгой последовательности назначения препаратов при мКРРПЖ», — подчеркивает профессор В.Б. Матвеев. «При наличии такого количества лекарственных опций мы никогда не будем иметь первого уровня доказательности оптимальной последовательности применения лекарственных средств», — отмечает М.И. Волкова.

Пациентам с выраженным болевым синдромом и висцеральными метастазами в I-й линии терапии мКРРПЖ предпочтительно назначение доцетаксела. В отношении всех остальных больных необходимо решать вопрос нехимиотерапевтического лечения (*chemotherapy-free regimens*) — выбирать между абиратерона ацетатом, хлоридом Ra-223 и энзалутамидом.

Выбор между ингибиторами андрогенного сигнального пути может быть сужен на основании анамнеза и рисков развития нежелательных явлений. Например, абиратерона ацетат не стоит применять у пациентов с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией. Энзалутамид не следует рекомендовать больным со значительными нейрокогнитивными нарушениями.

Хлорид Ra-223 показан пациентам с костными метастазами при отсутствии висцеральных. «У большинства пациентов висцеральные метастазы развиваются позже костных, поэтому оптимальным будет назначение хлорида Ra-223 на более ранних этапах лечения, пока у мужчины не появились висцеральные метастазы», — отмечает М.И. Волкова. — Откладывая назначение альфа-терапии, мы рискуем и вовсе упустить возможность использовать эту опцию лечения».

Как единогласно отмечают эксперты, важно не только не упустить период отсутствия висцеральных метастазов, но и не дожидаться массивного поражения костей. Дело в том, что из-за короткого пробега альфа-частиц, обеспечивающего безопасность, эффективность препарата снижается в случае тотального поражения скелета или развития крупных метастатических очагов. «При единичном метастазе целесообразно проведение локальной лучевой терапии. Максимальный выигрывает от применения хлорида Ra-223 имеют пациенты с шестью и более метастазами в костях, но без висцеральных метастазов, с удовлетворительным соматическим статусом», — отмечает М.И. Волкова.

Как показано в REASSURE, в мировой клинической практике хлорид Ra-223 чаще получает

именно отмеченная когорта пациентов: у каждого пятого пациента было < 6 метастатических участков, и у такого же количества пациентов — > 20 метастатических очагов, почти у половины было 6–20 очагов, суперскан — у 6 % больных.

Кроме того, в REASSURE у 81 % пациентов в начале исследования были только костные метастазы, у остальных имелись метастатические очаги еще и в лимфатических узлах. «Небольшие мета-

«Мы должны думать о том, чтобы и возможность применения радия не была упущена, — говорит профессор В.Б. Матвеев. — Зачастую и врачи, и пациенты воспринимают радионуклиды как препараты для паллиативного лечения. Однако хлорид Ra-223 достоверно увеличивает общую выживаемость, и это самое главное, о чем должны помнить мы и на чем акцентируют внимание профессиональные сообщества».

Symposium on Targeted Alpha Therapy), прошедшем в апреле прошлого года. И летом 2019-го, по данным промежуточного анализа исследования PEACE III, было отмечено, что при включении в схему лечения остеомодифицирующих агентов золедроновой кислоты или деносумаба риск переломов стремится к нулю.

В REASSURE 39 % пациентов получали остеомодифицирующие препараты, 61 % — нет. От-

Выбор терапии для лечения мКРРПЖ

| | | |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ 1 бессимптомный или малосимптомный мКРРПЖ у пациента со статусом ECOG 0-1, не получавшего ранее лечение доцетакселом | Стандарт терапии: абиратерон + преднизолон, энзалутамид, доцетаксел или сипулейцел-Т |
| 2 | КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ 2 симптомный мКРРПЖ у пациента со статусом ECOG 0-1, не получавшего ранее лечение доцетакселом | Стандарт терапии: абиратерон + преднизолон, энзалутамид или доцетаксел, хлорид Ra-223 при метастазах в кости с болевым синдромом |
| 3 | КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ 3 симптомный мКРРПЖ у пациента со статусом ECOG < 1, не получавшего ранее лечение доцетакселом | Варианты терапии: абиратерон + преднизолон или энзалутамид, хлорид Ra-223 при метастазах в кости с болевым синдромом, может быть рассмотрен доцетаксел, особенно если ухудшение соматического статуса обусловлено непосредственно злокачественным процессом |
| 4 | КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ 4 симптомный мКРРПЖ у пациента со статусом ECOG 0-1, получавшего ранее терапию доцетакселом | Стандарт терапии: абиратерон + преднизолон, кабазитаксел или энзалутамид. Если пациент перед химиотерапией доцетакселом получил абиратерон + преднизолон или энзалутамид, должен быть рекомендован кабазитаксел. Хлорид Ra-223 для пациентов с метастазами в кости с болевым синдромом, но без висцеральных метастазов |

стазы в лимфоузлы, прогнозируемо не приводящие к каким-то серьезным последствиям в ближайшем будущем, не являются противопоказанием к началу применения хлорида Ra-223, — отмечает профессор В.Б. Матвеев. — В исследовании ALSYMPCA также были пациенты с метастазами в лимфоузлы, не превышающими 3 см в диаметре. Большое значение при назначении альфа-терапии имеет накопление метастатическими очагами технеция. При радионуклидном исследовании мы должны обращать внимание на очаги, хорошо заметные при сканировании, — именно они будут накапливать хлорид Ra-223, и именно от них можно ожидать хорошего ответа».

Важно помнить, что главная цель применения хлорида Ra-223 — это не снижение ПСА, а именно увеличение показателя общей выживаемости. При этом химиотерапия, проведенная до начала лечения хлоридом Ra-223, увеличивает риск развития тромбоцитопении II–IV степеней тяжести и может снижать шансы благополучного завершения полного курса альфа-терапии.

Уверенность в безопасности

Ранее ESMO и EMO ограничили применение хлорида Ra-223, отдав ему место только после получения двух предшествующих линий терапии или же при отсутствии возможности получить иное лечение. Кроме того, немногим более года назад ключевым посылом многих научных конгрессов была невозможность применения хлорида Ra-223 в комбинации с любыми другими препаратами, кроме аналогов ЛГРГ. Причиной этому были результаты исследования ERA-223.

Такие решения сразу вызвали критику вследствие сужения окна терапевтических возможностей как лишаящие пациентов необходимого лечения. Почти сразу было отмечено, что в ERA-223 увеличение числа симптоматических скелетных событий связано с крайне низким уровнем использования остеомодифицирующих агентов (ОМА). Это также было отмечено на 11-м Международном симпозиуме по таргетной альфа-терапии (Eleventh International

симиум on Targeted Alpha Therapy), прошедшем в апреле прошлого года. И летом 2019-го, по данным промежуточного анализа исследования PEACE III, было отмечено, что при включении в схему лечения остеомодифицирующих агентов золедроновой кислоты или деносумаба риск переломов стремится к нулю.

И, как отметили участники упомянутого выше симпозиума по альфа-терапии, ERA-223 заставила сделать паузу, но не поставила точку в возможности применения хлорида Ra-223 совместно с другими препаратами. «Результаты ERA-223 послужили мощным напоминанием о необходимости проведения рандомизированных исследований для строгой оценки комбинаций противоопухолевых препаратов», — отметили эксперты в ходе симпозиума по альфа-терапии. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по изучению возможности применения хлорида Ra-223 в комбинации с энзалутамидом (NCT02194842) и доцетакселом (NCT03574571).

Также ранее эксперты высказывали опасения относительно долгосрочной безопасности применения хлорида Ra-223. Как отмечено в REASSURE, применение альфа-терапии в реальной клинической практике не скомпрометировано миелосупрессией, высокой токсичностью или новыми нежелательными явлениями. Этот вывод согласуется с результатами регистрационного и других клинических исследований и объясняется тем, что, в отличие от других радионуклидов, Ra-223 является излучателем альфа-частиц, а не бета. Альфа-частицы отличаются меньшей проникающей способностью (длина волны < 100 мкм) и значительно большей линейной передачей энергии. Наибольшая доза облучения (16 Гр) после полной программы облучения (6 введений в дозировке 50 кБк/кг) приходится на эндост, а на красный костный мозг — лишь 1,6 Гр. Именно это позволяет обеспечить относительно локализованную противоопухолевую актив-

Хлорид Ra-223 — первый препарат альфа-терапии

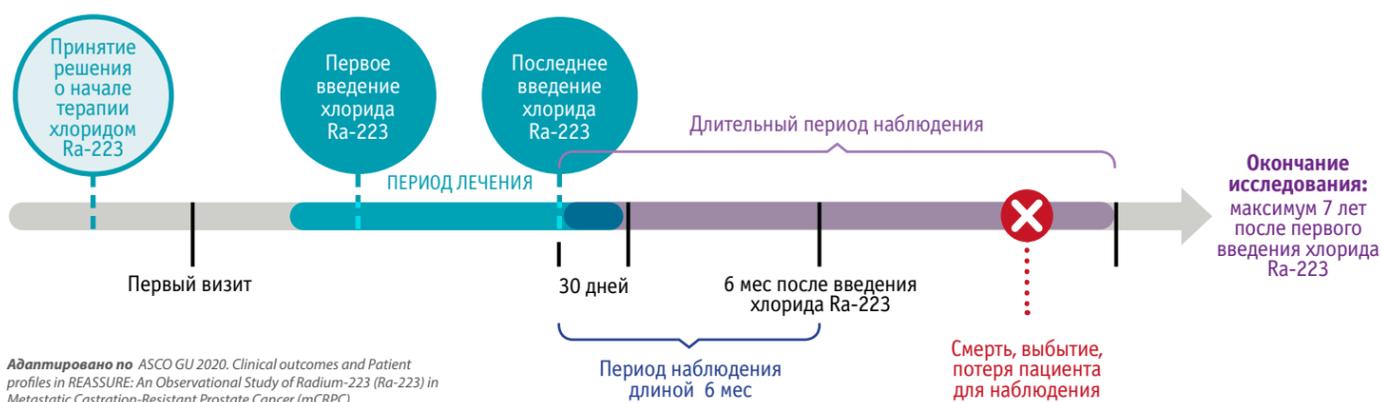
После внутривенного введения Ra-223 преимущественно распределяется в костной ткани, в особенности — в зонах патологически усиленного минерального метаболизма. Он образует комплекс с гидроксипатитом, основным компонентом костной матрицы, и включается в костную матрицу. При радиоактивном распаде высвобождает четыре α -частицы и две β -частицы для каждого атома, причем почти вся энергия (95,3 %) испускается α -частицами.

По сравнению с β -частицами энергия, испускаемая α -частицами, значительно выше, но при этом излучение имеет меньшую глубину проникновения (40–100 мкм). Это обеспечивает более интенсивное и более локализованное облучение, которое вызывает невосстанавливаемые двухцепочечные разрывы ДНК, тогда как β -эмиттеры, как правило, обеспечивают в ДНК реparable разрывы.

Еще одно преимущество — минимальный ущерб окружающим мягким тканям, включая костный мозг. Миелосупрессия, связанная с Ra-223, расценивается экспертами как легкая и кратковременная, что контрастирует с последствиями применения β -эмиттеров, которые (особенно при неверном использовании) могут привести к тяжелой миелосупрессии.

Экскреция Ra-223 происходит в основном через кишечник, поэтому препарат не обладает нефро- или гепатотоксичностью, а спустя 24 часа от введенной дозы в крови определяется 1 %. Период полураспада Ra-223 составляет 11,4 дня. В доклинических и клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого накопления дочерних радиоактивных ядер.

Дизайн исследования Reassure



REASSURE — это глобальное проспективное одностороннее наблюдательное исследование, в котором оценивается использование хлорида Ra-223 у пациентов с мКРПЖ в клинической практике. REASSURE объединяет почти 1500 пациентов с костными метастазами, продолжительность наблюдения составляет 7 лет. Окончательные результаты ожидаются в декабре 2023 года.

ность с гораздо менее выраженной гематологической токсичностью.

Хлорид Ra-223 уже зарекомендовал себя как препарат с благоприятным профилем токсичности, и полученные данные, в т.ч. в отношении пациентов, находящихся на долгосрочном наблюдении, — лишь дополнительное этому подтверждение.

Неполноценная ОВ

«От боли хочешь только одного — чтобы она кончилась. Нет ничего хуже в жизни, чем физическая боль. Перед лицом боли нет героев», — написал Дж. Оруэлл (1984).

«Главной целью назначения хлорида Ra-223 является увеличение выживаемости. И если откладывать его назначение до наступления боли, то эта цель может быть не достигнута», — подчеркивает профессор В.Б. Матвеев.

Axel Heidenreich и соавт. в статье «Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program» отмечает, что именно начало терапии до появления активных симптомов позволяет пациенту успешно завершить курс лечения.

«Важно, чтобы пациент получил 5–6 введений препарата, — подчеркивает профессор В.Б. Матвеев. — В исследовании ALSYMPCA было показано преимущество в общей выживаемости при прохождении полного курса по сравнению с получением 1–4 доз: 17,9 мес против 6,2 мес. Также преимущества были отмечены по другим показателям, включая изменения биохимических маркеров, появление скелетных событий и так далее».

Время начала терапии (до появления костных симптомов или после) имеет важное практическое значение. Дело в том, что изначально место для применения альфа-терапии было отведено для больных с симптомными метастазами в кости. Однако, во-первых, само представление о симптомах и боли довольно вариативно;

кроме того, некоторые пациенты ограничивают свою нормальную активность, что позволяет избежать появления боли, и это тоже не что иное, как активная симптоматика. Во-вторых, в регистрационном исследовании хлорид Ra-223 значительно увеличивал ОВ как при минимальных симптомах, так и при интенсивной боли. И теперь, с появлением новых данных, становится понятно, что пациенты без боли и с низкой интенсивностью боли чаще завершают необходимый курс лечения и имеют достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с больными, имеющими сильную костную боль.

В REASSURE почти 70 % пациентов получили ≥ 5 введений препарата хлорид Ra-223. Но, несмотря на наличие относительно безопасной

опции, продлевающей ОВ, ее ресурс используется неполноценно. Так, система отчетности о неблагоприятных событиях FDA (Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System, FAERS) отмечает, что в период с 2013-го по 2018-й годы большинство неблагоприятных событий, связанных с применением хлорида Ra-223 (60,8 %), произошло за пределами США. Кроме того, как отмечено в сообщении, пациенты, сталкивающиеся с нежелательными явлениями, проходят лишь половину курса, необходимого для достижения клинического эффекта и увеличения выживаемости.

С чем связана такая общемировая тенденция, пока не совсем ясно. Причинами могут быть как проведенное ранее лечение, так и отсутствие адекватной поддержки во время про-

водимой терапии или же во время начала альфа-терапии. Очевидно, что необходимы интенсивная работа и взаимодействие специалистов с целью улучшения реальной клинической практики.

В настоящее время альфа-терапия относительно доступна в 18 федеральных центрах Российской Федерации, 3 из них принимают иностранных пациентов. Начиная активное клиническое применение новой лекарственной опции, важно помнить об условиях, которые позволяют увеличение ОВ, отмеченное в клинических исследованиях, сделать реальным клиническим достижением. Именно обдуманное, взвешенное и своевременное применение альфа-терапии позволит российским центрам не по-полнять копилку неудач, отмеченных FDA. **УС**

КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов

КСОФИГО® – первый таргетный альфа-эмиттер для лечения пациентов с метастатическим КРПЖ, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости и время до наступления первых костных осложнений в исследованиях ALSYMPCA и iEAP

Жизнь. Продолжение возможно

КСОФИГО®

Международное непатентованное или группировочное наименование: радия хлорид [223Ra].

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).

С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 12.04.2019.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производство готовой лекарственной формы: Институт Энергетических Технологий, Норвегия.

Выпускающий контроль качества: Байер АС, Норвегия.

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2019. National Comprehensive Cancer Network; 2019. 2. Mottet N., Cornford P., Briers E. et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2019. 3. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter Radium-223 and Survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-223. 4. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):738-746. 5. Saad F., Carles J., Gillissen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.

Для специалистов здравоохранения

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru

КСОФИГО®
радий Ra 223 хлорид
источник для внутривенного введения

PP-X0F-RU-0028-1

В РАМКАХ КОНКУРСА НА ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНТА ДЛЯ ПОСЕЩЕНИЯ КОНГРЕССА EAU



Данная работа признана лучшей среди заявок на соискание гранта для посещения конгресса EAU

СОИСКАТЕЛЬ: Тарас Валерьевич Шатылко, к.м.н., уролог-андролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ



Мужская фертильность

О репродуктивном здоровье мужчин, с чем связано его нарушение, и кто все же должен заниматься мужским бесплодием — в статье победителя конкурса на получение гранта для посещения конгресса EAU 2020.

Ни для кого не секрет, что бесплодие стало одной из главных, социально значимых проблем современной медицины. В то время как женское бесплодие изучается достаточно давно, а любой гинеколог в какой-то степени ориентируется в вопросах, связанных с репродуктивной функцией своих пациенток, с мужским фактором бесплодия все до сих пор не так однозначно. Большинство урологов считают, что все, что касается репродукции, лежит вне сферы их компетенции, и перекладывают эти задачи на плечи андрологов. В то же время андрология в номенклатуре медицинских специальностей отсутствует. Следовательно, в отсутствие каких-либо официальных требований к уровню квалификации называть себя андрологом может практически любой медицинский специалист. К сожалению, значительная часть таких «андрологов» ограничивают свою сферу деятельности и профессиональных познаний лечением хронического простатита (порой мнимого) и назначением антиоксидантных препаратов (порой бесцельным).

Приходится слышать и такое: мол, от мужчины для оплодотворения нужен всего лишь один сперматозоид, а значит, бесплодными можно считать только мужчин с азооспермией. И действительно, когда Джампьеро Палермо в 1992 году разработал революционную методику интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI), казалось, что битва с мужским бесплодием окончилась победой, не успев начаться (Palermo G. et al., Lancet, 1992). Даже один из отцов современной андрологии, Шерман Сильбер, в своей книге «Fundamentals of Male Infertility» рассуждает весьма скептически и приходит к тому, что вмешательство врача-клинициста в ведении мужчины из бесплодной пары требуется лишь при азооспермии, когда надо выполнить биопсию яичка или, изредка, микрохирургическую реконструктивную операцию (Silber S. Fundamentals of male infertility, 2018, Springer). Всю остальную работу выполняют эмбриологи, виртуозно владеющие методом ICSI и различными его модификациями.

Выходит, андрология не нужна и является мертворожденной дисциплиной? Ведь в ядре этой субспециальности лежат именно вопросы мужской фертильности, а другими ее аспектами, включая генитальную хирургию и коррекцию эректильной дисфункции, охотно занимается общая урология.

Если это так, то откуда берутся пары, которые безуспешно одна за другой проходят циклы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), каждый из которых имеет физиологические и психологические последствия для женщины (Simon A. & Laufer N., J. Assist. Reprod. Genet., 2012)? Почему мы все чаще сталкиваемся с про-

блемой привычного невынашивания беременности и иногда распознаем в ее основе мужской фактор (Ibrahim I. & Johnstone E., Transl. Androl. Urol., 2018)? Откуда берется идиопатическое (необъяснимое) бесплодие? В конце концов напрашивается почти экзистенциальный вопрос: а к чему мы придем как биологический вид, если в любой непонятной ситуации будем прибегать к достижениям вспомогательных репродуктивных технологий (BPT)?

Вероятно, пока мы не ответим на эти вопросы, андрология останется нужной человечеству, а точка зрения «андрологических нигилистов» будет всего лишь научной бравадой.

ности к этим неблагоприятным условиям окружающей среды. Своего рода естественный отбор в неестественных условиях. Если бы это было так, то по мере адаптации человеческого организма к меняющимся условиям существования частота бесплодия постепенно бы шла на спад или, по крайней мере, стабилизировалась. Однако мы наблюдаем обратную картину. Поэтому одно лишь влияние окружающей среды неспособно полностью объяснить феномен бесплодных браков.

Этот биологический парадокс частично объясняют социальные факторы, которые в развитых странах тоже оказывают значительное влияние на рождаемость. Речь идет в первую очередь об отсроченном родитель-

период все же расширяется, хотя и не в том направлении, которое можно было предполагать. У мальчиков и мужчин наблюдается та же тенденция, но проследить и задокументировать ее труднее, так как признаки полового созревания и прогрессирующего снижения фертильности с возрастом у них менее явные.

Важен здесь и вопрос о количестве детей. По социально-экономическим причинам большинство семей в развитых странах имеют 1–2 детей независимо от того, каким образом они зачаты (WHO. Household Size and Composition, 2017). Таким образом, пары с хорошей фертильностью, зачавшие естественным путем, не имеют конкурентного количественного преимущества перед парами, которым потребовалось прибегнуть к методикам BPT.

Уравнение с двумя неизвестными

Взаимоотношения двух половых хромосом — X и Y — непостижимы и окружены большим количеством мифов, уступая в этом отношении, пожалуй, только самим взаимоотношениям между полами. Все слышали о том, что Y-хромосома непрерывно уменьшается в размерах и это якобы со временем приведет к всеобщей стерильности, вырождению мужского пола и вымиранию человечества. Никто из живущих сейчас на Земле людей никогда, к сожалению или счастью, не узнает правду. Тем не менее у нескольких видов грызунов, у которых смена поколений происходит чрезвычайно быстро, эта катастрофа уже произошла, и они к ней успешно приспособились, причем разными способами (Wilson M. & Makova K., Rev. Genomics Hum. Genet., 2009). С другой стороны, нельзя исключить, что за все время существования жизни на Земле какие-то виды не смогли адаптироваться к дегенерации секс-детерминирующей хромосомы и вымерли. Экстраполировать на людей это, конечно, не стоит. Но понимание природы явления позволит пролить свет на некоторые процессы, которые приводят к мужскому бесплодию.

«Душой» Y-хромосомы можно считать регион, ответственный за формирование пола, — участок SRY. Именно он сделал Y-хромосому мужской. В остальном X и Y были очень похожи и могли свободно обмениваться друг с другом генетическим материалом в результате кроссинговера во время мейоза. Считается, что подобная генетическая рекомбинация повышает стабильность хромосом, позволяя им компенсировать накопленные дефекты за счет своей гомологичной пары.

Однако SRY является не единственным геном, регулирующим половую дифференцировку. Многие гены, выгодные для формирования мужского фенотипа и реализации соответствующих биоло-

Частота встречаемости генетических аномалий

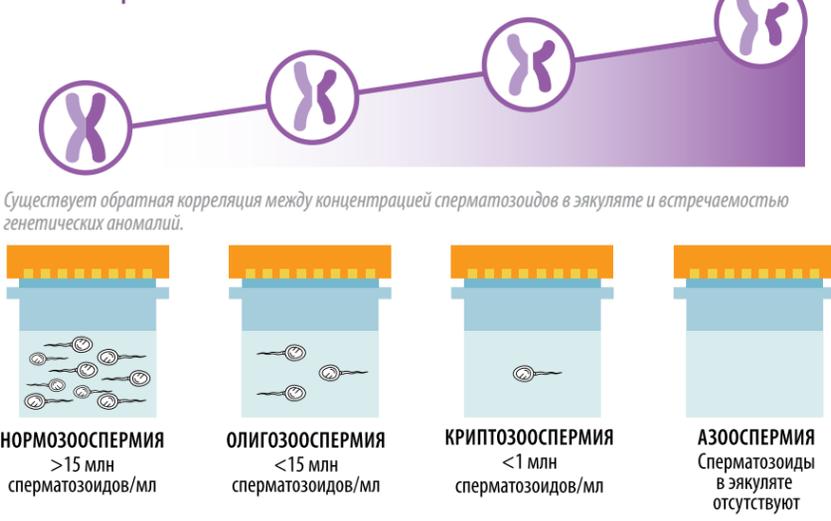


Рис. 1. Различные типы количественных нарушений сперматогенеза и частота возникновения генетической патологии при каждом из них.

Неестественный отбор

С точки зрения эволюционной теории мужское бесплодие представляет собой парадокс. В популяции должны закрепляться и накапливаться признаки, которые увеличивают не только приспособленность организмов, но и их способность давать потомство. Тогда почему мы вообще сталкиваемся с мужским бесплодием? Как получилось, что это не изолированные случаи, сопряженные со спорадическими генетическими мутациями, а целый контингент пациентов? Конечно, медицина ограничивает влияние естественного отбора на человеческую популяцию, но далеко не на 100%. Например, мужчины с мутациями локусов AZFa и AZFb по-прежнему не могут иметь детей, и вряд ли эта ситуация изменится в ближайшее десятилетие (Yu X-W. et al, Int. J. Clin. Exp. Med., 2015).

Легко списать этот эффект на воздействие химических поллютантов, эндокринных дизраптеров и электромагнитного загрязнения. Однако с момента последней большой научно-технической революции XX века сменилось уже несколько поколений. С биологической точки зрения это означает, что в человеческой популяции уже могли бы закрепиться факторы резистент-

стве, которое обусловлено приоритетом карьеры и финансового благополучия перед формированием семьи (Mills M. et al, Hum. Reprod. Update, 2011). Влияние отсроченного отцовства здесь очевидно, так как не всем мужчинам удается сохранить фертильность на протяжении всех периодов жизни из-за кумулятивного влияния болезней, травм и привычных интоксикаций. А вот отсроченное материнство в крайних случаях может привести к тому, что даже абсолютно здоровый мужчина не сможет завести потомство, не разрушая брачные отношения. И в том, и в другом случаях благоприятные генетические признаки, формирующие мужскую фертильность, не могут закрепиться у потомства и теряются. Казалось бы, на этом фоне более благоприятен фенотип, при котором репродуктивный период наступает и заканчивается позже, и после смены многих поколений можно ожидать смещения времени наступления пубертата или расширения репродуктивного возраста. Но не тут-то было! С XIX века наблюдается, наоборот, все более раннее наступление полового созревания у девочек (Whincup P.H. et al, BMJ, 2001). Правда, возраст наступления менопаузы достоверно не меняется, а значит, фертильный

гических функций, но бесполезные или вредные для женского фенотипа, стали концентрироваться вокруг *SRY*. В результате этого длительного процесса Y-хромосома стала абсолютно не похожей на X-хромосому и частично утратила способность к кроссинговеру. Это и обуславливает ее постепенное «испарение»: поломки в X-хромосоме могут быть компенсированы благодаря рекомбинации с гомологичной хромосомой в женском организме, а вот Y-хромосома находится в гордом одиночестве, и никакой страховки у нее нет. Любой участок, который теряет Y-хромосома, оказывается утерянным навсегда.

Что это означает здесь и сейчас с практической точки зрения? Есть мнение, что жены мужчин, которые работают во вредных и неблагоприятных условиях, чаще рожают девочек. Например, такое говорят о наших коллегах, занимающихся хирургией под контролем рентгеновского излучения. Этот эффект пока достоверно не доказан и имеет статус городской легенды. И все же военные врачи из США на примере большой популяции подводников и их детей продемонстрировали, что у них на 5 % больше дочек, чем можно было бы ожидать при условии абсолютно случайного распределения (Kramer P.W. et al, Mil. Med., 2019). В основе этого отбора могут лежать все те же проблемы с рекомбинацией генетического материала, характерные для Y-хромосомы. Поврежденный материал X-несущего сперматозоида яйцеклетка еще может спасти, а вот Y-несущего — уже нет. Таким образом, эмбрион с женским кариотипом имеет больше шансов выжить.

При этом склонная к саморазрушительному поведению Y-хромосома содержит *AZF* и менее известные гены-регуляторы сперматогенеза (*DAZ*, *DFNY* и многие другие) (Colaco S. & Modi D., Reprod. Biol. Endocrinol., 2018). Если мы сталкиваемся с пациентом с азооспермией на фоне мутаций *AZF*-фактора, то, абстрагируясь от медицины, мы видим, что его Y-хромосома деградировала до точки невозврата и ограничивает его способность дать потомство. К счастью, технология микродиссекционной биопсии яичка позволяет у части пациентов с мутациями *AZF* получить сперматозоиды и завести ребенка с помощью *ICSI*. Если в результате этого рождается мальчик, то он почти гарантированно столкнется с аналогичными проблемами в зрелом возрасте. Возникают вопросы: надо ли добиваться рождения исключительно девочек в этих парах или вообще отказываться таким мужчинам в андрологической помощи, чтобы ограничить распространение дефекта? Медицинская этика и здравый смысл говорят, что нет. Прогресс не останавливается, поэтому нельзя исключить, что ближайшие поколения людей увидят, как появятся способы помочь даже при таких тяжелых генетически обусловленных нарушениях. Более того, наработки в этой области могут дать человечеству шанс избежать судьбы леммингов и землероек, у которых совершенно случайно появились механизмы адаптации к гибели мужской хромосомы. Мы умеем выполнять реконструкцию уретры, кавернозных тел и семенных путей. Может быть, когда-нибудь мы научимся делать реконструкцию Y-хромосомы?

Впрочем, в контексте мужской фертильности не стоит забывать и о X-хромосоме. На самом деле очень многие гены, регулирующие сперматогенез, располо-

жены именно в ней. К примеру, это регулятор мейоза *TEX11*. Там же расположены гены, мутации которых приводят к синдрому Каллмана или аплазии семьявыносящих протоков. И, пожалуй, самое важное здесь, что там находится ген рецептора к андрогенам (*AR*) (Vockel M. et al, Hum. Genet., 2019)]. Все эти гены нужны и женскому организму, поэтому природа не могла распорядиться так, чтобы все они достались мужчине. Интересно, что X-хромосома, в отличие от хрупкой и узкоспециализированной Y-хромосомы, может выступать в роли испытательного полигона для новых мутаций. Из-за того, что в мужском кариотипе она одна, даже рецессивные мутации будут проявляться фенотипически и закрепляться, если окажутся полезными для сперматогенеза. Правда, передадутся они только по женской линии и проявятся в лучшем случае у внуков. С другой стороны, если мутация в X-хромосоме окажется потенциально вредной для женщины, она будет защищена от ее пагубного воздействия благодаря наличию гомологичной хромосомы.

щем рецептор к андрогенам (Breza M. & Koutsis G., J. Neurol., 2019). Нельзя исключить, что часть мужчин с идиопатической олигозооспермией, которым мы сегодня успешно помогаем с помощью *ICSI*, могут иметь субклиническую резистентность к тестостерону, связанную с наличием триплетов ЦАГ. Ведь мы не проводим рутинный скрининг на предмет этой аномалии! В долгосрочной перспективе это может привести к накоплению «критической массы» ЦАГ в гене *AR* и проявлению клинически выраженного синдрома Кеннеди у потомков.

Как ни странно, возможна и обратная ситуация, когда вредная для жизнедеятельности мутация приводит к относительному повышению фертильности.

Пример: лейденская мутация фактора коагуляции V. Эта аномалия приводит к риску тромбозов, что может проявляться клинически как повышение частоты потенциально фатальных тромбоэмболий и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом ее встречаемость относительно высока и достигает 5 % среди представи-

Если хорошо поискать, то всему найдется объяснение.

Таким образом, даже самые прогрессивные методы ВРТ не являются панацеей. Как говорит мой учитель, при подготовке пары к циклу ЭКО/*ICSI* андролог должен не расслабляться, а работать в два раза усерднее, чем при подготовке к естественной беременности. Естественное зачатие является конкурентным процессом, на всех этапах которого отсеиваются сперматозоиды с неблагоприятными характеристиками. При искусственном же оплодотворении, особенно с помощью *ICSI*, сперматозоид минует большинство этапов селекции. Многие остаются на усмотрение эмбриолога, который, конечно, может быть вооружен различными новыми методами вроде *PICSI* и *IMSI*, но ни один из них не является совершенным. У каждой технологии есть своя ниша, и ЭКО/*ICSI* надо рассматривать как последний вариант, допустимый тогда, когда возможности для наступления беременности естественным путем исчерпаны.

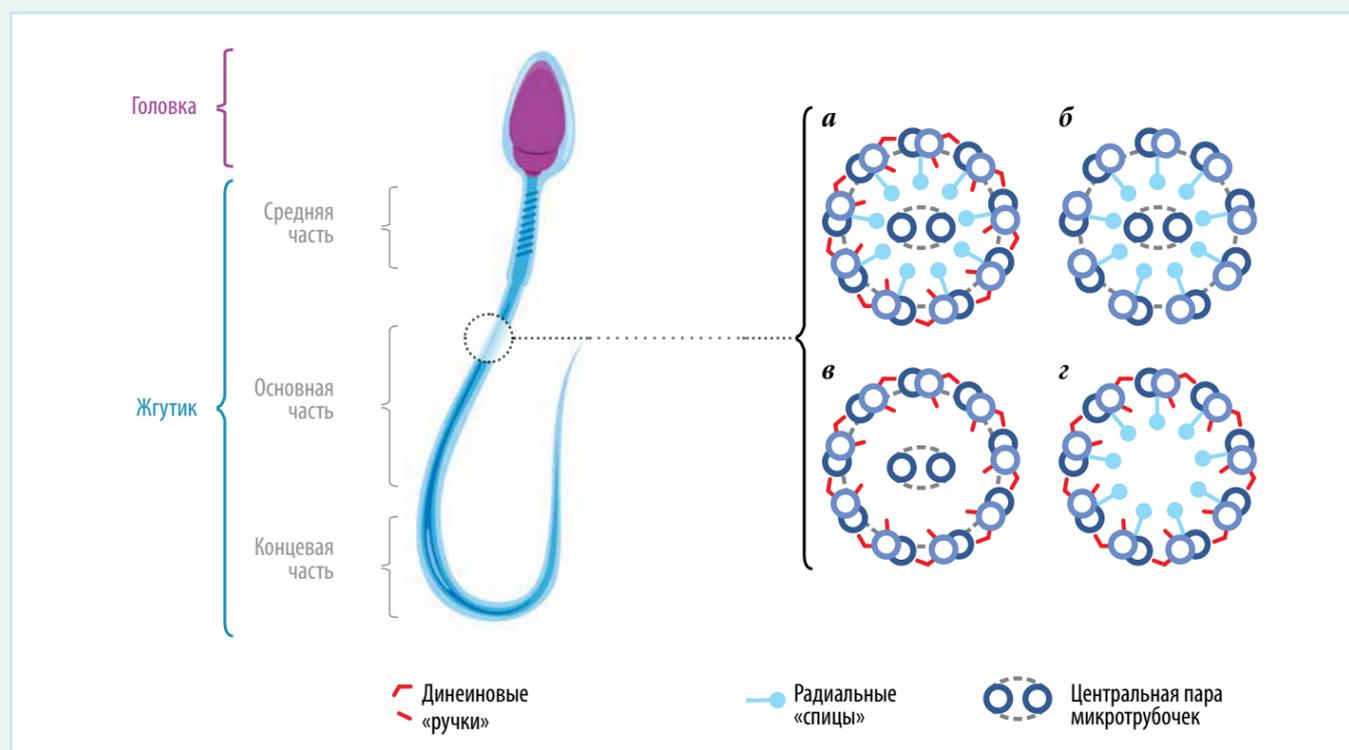


Рис. 2. Ультраструктура аксонемы и ее возможные дефекты при множественных аномалиях жгутика сперматозоида, а также при первичной цилиарной дискинезии: а — нормальная аксонема, б — аксонема без динеиновых «ручек», в — аксонема без радиальных «спиц», г — отсутствие центральной пары микротрубочек в аксонеме (структура 9 + 0).

Скованные одной цепью

Говоря о мужском бесплодии и его глобальных последствиях, нельзя не затронуть проблему сцепленных с полом заболеваний. Пожалуй, всем, кто интересуется андрологией, известна такая причина бесплодия, как врожденное отсутствие семьявыносящих протоков. Отождествлять это состояние с муковисцидозом было бы неправильно, но оно действительно часто ассоциировано с мутациями регулятора трансмембранной проводимости (*CFTR*) (Bieth E. et al, Hum Genet., 2020). В гомозиготном состоянии мутации приводят к развитию муковисцидоза у потомства. Поэтому, хотя нам и удается у большинства подобных больных получить сперматозоиды при биопсии яичка, мы в обязательном порядке настаиваем на выполнении генетических анализов не только у мужчины, но и у его супруги. А при наличии малейших подозрений рекомендуем проведение преимплантационной диагностики.

Но ведь это явно только вершина айсберга. Например, существует болезнь Кеннеди — неизлечимое неврологическое заболевание, сопровождающееся атрофией мышц и развитием вялого паралича. Его причиной является накопление большого количества триплетов ЦАГ в гене, кодирую-

телей европеоидной расы, что нетипично для вредной мутации и свидетельствует о том, что она может распространяться среди популяции. Оказалось, что вероятной причиной необычно высокой распространенности лейденской мутации могут служить более высокие показатели концентрации сперматозоидов в эякуляте мужчин, которые являются ее носителями (Van Mens T.E. et al, Hum. Reprod., 2017). Пока непонятно, с чем это связано. Возможно, пятый фактор коагуляции является одним из отрицательных регуляторов сперматогенеза. Либо можно вести речь о простом сцеплении близко расположенных генов.

Не исключено, что склонность к некоторым распространенным сегодня полигенным болезням сформировалась таким же образом, только отследить ее становится не так просто. Вслед за эректильной дисфункцией мужское бесплодие тоже признали барометром мужского здоровья, так как многие хронические заболевания способны негативно влиять на качество спермы. Однако, учитывая вышеописанный парадоксальный сценарий, не нужно удивляться, когда вы сталкиваетесь с пациентом, у которого есть мужское бесплодие на фоне практически полного соматического здоровья.

Зачем андрологу задумываться обо всем этом, в том числе об эволюционных аспектах репродукции? По меткому выражению генетика Криса Тайлер-Смита, эволюцию можно рассмотреть как усредненную фертильность за длительный период времени (Tyler-Smith C., Int.J. Androl., 2008). В этом продольном срезе можно заметить закономерности и ответы на некоторые сложные вопросы, которые нельзя увидеть в рамках одного поколения. Даже банальное варикоцеле можно считать эволюционно опосредованным состоянием, которое появилось тогда, когда наши далекие предки стали прямоходящими!

Если этот текст читали общие урологи, я надеюсь, что он вдохновил их на расширение кругозора и убедил не пренебрегать вопросами мужского репродуктивного здоровья. Если этот текст читали андрологи, я надеюсь, что он воодушевил их и дал возможность осознать глобальный масштаб наших задач. Ведь каждый элемент рутинной работы, выполняемой десятками тысяч андрологов и гинекологов по всему миру, формирует будущий облик человека как биологического вида, что почетно и очень ответственно! **УС**

Нетривиальные вопросы

Очевидная эффективность вспомогательных репродуктивных технологий ставит вопрос о месте андролога. О нетривиальности проблемы, затронутой победителем конкурса на соискание гранта, — в мнении от одного из рецензентов работ.



**Владлен
Станиславович
Петрищев**

Уролог-репродуктолог, член Российской ассоциации репродукции человека, Европейского общества человеческой репродукции (ESHRE), Американского общества репродуктивной медицины (ASRM)

Сложно не согласиться с тем, что вопросы подготовки специалистов в области мужской репродукции и собственно место андролога в репродуктивной медицине — насущная проблема, актуальная в общемировом масштабе. Отправными точками к тому являются: отсутствие «узаконенной» специальности — андрологии; необходимость для андролога ориентироваться в целом ряде смежных дисциплин,

таких как эндокринология, репродуктивная гинекология, эмбриология, генетика. И, наконец, эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что на фоне очевидно малоэффективных терапевтических подходов остро ставит вопрос о месте андролога.

Автор не дает рецептов и готовых решений. И быть их пока не может. Пока что мы даже не можем дать однозначного ответа на вопрос о том, что происходит с мужской фертильностью, являемся ли мы свидетелями тренда на снижение мужского фертильного потенциала. Если да, то какие факторы — генетические, эволюционные, экологические или социальные — тому причиной? Ответов нет, и в представленном материале автор подчеркивает, насколько вопросы мужского бесплодия нетривиальны и требуют мультидисциплинарного подхода.

Значительное место в статье уделяется генетике мужского бесплодия. Высокий удельный вес идиопатического бесплодия (по разным оценкам, от 40 до 70 %) заставляет искать причину именно на генетическом уровне. И прогресс в области полногеномного секвенирования, молекулярной биологии, генетики и эпигенетики обещает нам расцвет андрологии, позволяет рассчитывать на получение новых диагностических возможностей. Уже сейчас помимо доказанной роли фактора азооспермии (микроделеций Y-хромосомы в локусе AZF) обсуждается роль кандидатных генов, таких как X-связанный TEX-11, генов, ассоциированных с глобозооспермией, генов, вовлеченных в бесплодие неясного генеза (PLCZ1), и других.

Так зачем же андрологу задумываться обо всем этом, далеком, на первый взгляд, от вопросов классической андрологии? При всей важности базовых подходов будущее андрологии связано с внедрением методов молекулярной

биологии. По мнению патриарха андрологии Анны М. Жаквир, клиническая андрология остается главной проблемой лечения бесплодия. Это ли не повод и не вызов? И эта очередная мысль, и посыл автора очень важны для всех, кто решил посвятить свою профессиональную жизнь лечению мужского бесплодия.

Думаю, что утверждение в минувшем году клинических рекомендаций Российского общества урологов «Мужское бесплодие» — это первый крупный шаг в решении обозначенной проблемы. Признавая, что именно мужское бесплодие является ядром андрологии, и наполняя его стандартами по мужскому бесплодию, мы не только выбиваем почву из-под ног «андрологических нигилистов», но и даем возможность для дальнейшего развития. Мы формируем инструмент для взаимодействия с репродуктологами, эмбриологами и генетиками. И андрологи настоящего и будущего должны быть готовы пользоваться им. [УС](#)

Мультидисциплинарный подход

Непрочное зачатие



**Александр
Сергеевич
Быканов**

Ординатор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии по направлению «дерматовенерология»

О современном взгляде на хромосомные и генетические поломки, приводящие к мужскому бесплодию, и современном взгляде на возможность зачатия вопреки генетике — в литературном обзоре специально для «УС».



Количественные нарушения

Количественные дефекты сперматогенеза — наиболее распространенная причина бесплодия, их частота достигает 75%. Изменения в составе спермы варьируют от олигозооспермии (< 15 миллионов сперматозоидов на 1 мл эякулята) до азооспермии (полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте).

Хромосомы

Пациентам с количественными нарушениями сперматогенеза должно быть рекомендовано кариотипирование, потому что у 15 % мужчин с азооспермией и у 4 % мужчин с олигозооспермией присутствуют хромосомные аномалии [1, 2].

Наиболее частая хромосомная аномалия у мужчин с азооспермией — **синдром Клайнфельтера** и его варианты (47, XXY; мозаичный 46 XY/47 XXY), а также субмикроскопические делеции Y-хромосомы, тогда как для олигозооспермии характерны структурные аутосомные аномалии (транслокации и инверсии), возникающие во время мейоза [3]. Также к количественным нарушениям можно отнести моногенные причины мутации гена андрогенового рецептора (AR) и дисфункцию канальцев спермы.

У лиц с синдромом Клайнфельтера (с азооспермией) были описаны случаи появления сперматозоидов в эякуляте и даже естественно наступающие беременности, особенно при синдроме мозаичного типа [4]. Прогностическим фактором для поиска сперматозоидов у таких пациентов является возраст, т.к. показатели лучше у мужчин в возрасте до 31 года.

При **синдроме де ля Шапеля**, также известном как 46, XX-извращенный мужской синдром, фенотип заметно отличается от мужчин с синдромом Клайнфельтера. Также при 46, XX-синдроме все мужчины азооспермичны и более подвержены гинекомастии с гипогонадизмом [5]. В отличие от мужчин с синдромом Клайнфельтера проведение TESE данным пациентам не рекомендуется [6].

Одним из самых распространенных генетических нарушений является **субмикроскопическая делеция Y-хромосомы**, называемая

также утратой AZF-локуса (он контролирует процесс развития и созревания сперматозоидов) [7]. Локус AZF разделен на 3 субрегиона — AZFa, AZFb и AZFc. Делеции могут быть полными, частичными и субчастичными. Идентификация типа AZF-делеции является важной и информативной для выбора кандидата для TESE и последующего ICSI.

У пациентов с делециями в субрегионе AZFc и частичными делециями AZFa/AZFb при биопсии яичка могут быть получены сперматозоиды для последующего их использования в ЭКО [8]. Существуют редкие сообщения о передаче AZFc и частичных AZFa/AZFb-делеций потомству без ВРТ, в присутствии высокопродуктивного женского партнера, в данных случаях абберации AZF-фактора вызвали олигозооспермию, которая совместима с естественной фертильностью [9].

Данные типы мутаций передаются потомку-мальчику. Снижение количественных показателей спермы при AZF-делециях имеет прогрессирующий характер, поэтому профилактическая криоконсервация сперматозоидов в более молодом возрасте потомков с носительством делеции AZF (в частности, AZFc) является оправданным вариантом сохранения фертильности [10].

В отдельных клинических случаях проводится скрининг **на мутацию гена андрогенового рецептора (AR)** [11]. Фенотипический спектр варьирует от частичной нечувствительности к андрогенам (PAIS, синдром Рейфенштейна) и нормального мужского фенотипа с нарушенным сперматогенезом (MAIS) до полной феминизации при полной нечувствительности к андрогенам (AIS, синдром Морриса) [12].

У пациентов с AIS в ходе эмбрионального развития клетки Лейдига вырабатывают нормальное количество тестостерона, однако производные Вольфова протока, дающие начало элементам мужской половой системы, остаются недоразвитыми. В постпубертатном периоде вырабатываются примитивные гоноциты, развитие которых останавливается на стадии сперматогониев [13]. Мутационный скрининг рекомендуется мужчинам с подозрением на MAIS или PAIS в случаях гипогонадизма и гормонального профиля с низким индексом чувствительности к андрогенам.

Экскреторная олиго- и азооспермия

Врожденное отсутствие семявыносящего протока (ВОСВП) — единственная форма экскреторных нарушений с известной генетической этиологией. Данная аномалия может быть как изолированной, так и проявлением системного заболевания (муковисцидоза).

Тяжесть проявления зависит от мутации CFTR-гена и может делиться на мута-



НОРМА

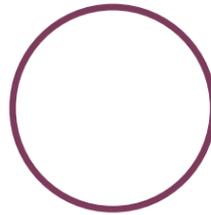
- Концентрация сперматозоидов > 15 млн в 1 мл
- Спермиев с прогрессивным движением > 32 %
- Общая подвижность > 40 %
- Спермиев с нормальной морфологией > 4 %

ОЛИГОЗОСПЕРМИЯ



Концентрация ниже нормы

АЗОСПЕРМИЯ



Отсутствие сперматозоидов в эякуляте

ции «легкие» и «тяжелые» в зависимости от их функционального эффекта [14]. Например, наличие двух тяжелых мутаций приводит к кистозному фиброзу, тогда как две слабые приведут к ВОСВП.

Данные изменения в системе переноса спермы могут привести к олиго- или азооспермии, но характеризуются нормальной

гистологией яичка. Поэтому предполагается, что пациенты с ВОСВП могут пройти процедуру TESE-ICSI с большим риском передачи мутаций детям.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — редкое заболевание, проявляющееся в связи с повреждением гипоталамуса при синдроме Каллмана, гипофи-

зарном нанизме, синдроме Мэддока [15]. При классическом фенотипе ВГГ половое созревание отсутствует или замедленное, объем яичка < 5 мл. Однако в некоторых случаях нарушения сперматогенеза являются единственными симптомами, приводящими к отсроченному диагнозу «ВГГ» после полового созревания.

Традиционное мнение, что ВГГ пожизненно преследует всех пациентов, уступило понятию о возможности у 10–15 % из них восстановить репродуктивную функцию. Для проверки возможной обратимости используется заместительная терапия тестостероном, после которой объем яичек увеличивается [16]. Для данных пациентов необходима идентификация генетических дефектов, поскольку сперматогенез восстанавливается после 9–18 месяцев лечения гонадотропином более чем у 80 %, но данный эффект может быть временным, поэтому мужчинам после восстановления сперматогенеза рекомендована криоконсервация спермы для сохранения фертильности. При отсутствии резервной способности яичек показан заместительный прием тестостерона в течение всей жизни [17].



Качественные сперматогенные нарушения

Качественные изменения спермы можно разделить на следующие группы: изменение морфологии спермы, подвижности, нарушение функциональных параметров (фрагментации ДНК, целостности хроматина). Фенотипически же выделяют следующие группы: макрозооспермия, глобозоспермия, множественные морфологические нарушения жгутиков, первичная дискинезия цилиарного аппарата.

Макрозооспермия, или синдром «большоголовых сперматозоидов», — редкая патология, при которой в эякуляте почти 100 % сперматозоидов имеют крупнозернистую головку с аномальной средней частью и мультиплицированием жгутиков. Данный фенотип часто ассоциируется с олигоастенозооспермией [18, 19].

При первом описании макрозооспермии 40 лет назад сообщалось о высокой степени полиплоидии в большоголовых многожгутиковых сперматозоидах [20]. Эти наблюдения подтвердили гипотезу о том, что крупнозернистые сперматозоиды связаны с нерасхождением хромосомы во время мейоза. Пока что единственной доказанной причиной макрозооспермии является мутация гена *AURKC* [21]. Также были описаны редкие мутации, приводящие к макроцефалии спермы, связанные с неизвестным по настоящее время генетическим дефектом [22].

Поскольку сперматозоиды присутствуют в эякуляте, все мужчины с макрозооспермией должны пройти генетический тест на мутацию гена *AURKC* в качестве теста первой линии до прохождения ВРТ. В случае идентификации гомо- и гетерозиготных мутаций в этом гене ICSI неформально противопоказан, потому что все произведенные сперматозоиды являются полиплоидными (чаще тетраплоидными), в связи с чем нормальное эмбриональное развитие невозможно даже после тщательного морфологического отбора, используя «нормальный» сперматозоид». Напротив, ВРТ не противопоказаны пациентам без мутации гена *AURKC*, в этом случае сперма может быть использована для оценки сте-



Нормальный сперматозоид

Аномальные формы

пени зуплоидии и ICSI. Однако в случае успешного ICSI рекомендуется тщательное наблюдение во время беременности [23, 24].

Глобозоспермия впервые описана в 1971 году и характеризуется наличием в эякуляте подавляющего большинства круглых сперматозоидов, лишенных акросомы [25]. Такие сперматозоиды неспособны участвовать в оплодотворении, поскольку нет акросомальной реакции с участием фосфолипазы, активирующей ооцит. Заболевание является очень редким, затрагивая лишь 0,1 % бесплодных мужчин.

Принято различать тотальную глобозоспермию (гомогенную) со 100 %-ной «круглоголовой» спермой и частичную (гетерогенную), в которой присутствуют и нормальные сперматозоиды. Возможно, благодаря неизменным сперматозоидам это заболевание не «вымирает» [26].

Единственным вариантом оплодотворения у пациентов со 100 %-ной глобозоспермией является ICSI, хотя многие исследования и сообщают о низком уровне оплодотворения, а также беременности и рождаемости [27].

Данные результаты связывают с отсутствием фосфолипазы, активирующей ооцит, и в ответ даже была предложена искусственная активация ооцита (ИАО), но ее безопасность стоит под сомнением, поскольку дальнейшее увеличение концентрации внутриклеточного кальция может влиять на последующие молекулярные взаимодействия и данная процедура должна быть ограничена отдельными случаями, в которых невозможно найти сперматозоид с остаточной акросомой [28].

Множественные морфологические аномалии жгутиков сперматозоидов (ММАЖС), приводящие к астенозооспермии, регулярно описываются в литературе; проявляются они в различных формах [29], а именно: отсутствие жгутика, спиральный/изогнутый/угловой/короткий жгутик.

В 25 % случаев морфологические аномалии жгутиков вызваны мутацией в гене *DNA-H1*, которая кодирует тяжелую цепь аксонемальной части, при ее отсутствии осевая нить жгутика дезорганизована и ей часто не хватает центральной пары. Помимо гена *DNA-H1* были зарегистрированы

частичные делеции в *AKAP3* и *AKAP4* [30]. Помимо дефектов в сперматозоидах мутации в гене *DNA-H1* могут затрагивать клетки дыхательных путей, приводя к структурным ресничным дефектам. Одним из данных заболеваний является синдром неподвижных ресничек (СНР) — мультифокальное системное заболевание, характеризующееся хроническими инфекциями дыхательных путей и астенозооспермией из-за дефектов развития подвижных ресничек и жгутиков сперматозоидов. Вероятно, это заболевание недооценивается из-за сложности диагностики [31, 32]. ММАЖС могут быть фенотипическим вариантом классической формы синдрома неподвижных ресничек [33].

Структурные изменения, связанные с дезорганизацией кинетического аппарата, могут вызывать уменьшение скорости развития эмбриона и скорости имплантации, однако не сообщалось, что есть различия в оплодотворении, беременности и рождаемости у пациентов с мутацией в *DNA-H1* и немутантными *DNA-H1* [34].

Тем не менее пациенты с ММАЖС сочетают низкие показатели анеуплоидии и хорошее качество ДНК-спермы, что приводит к хорошим результатам ICSI [35].

Люди, страдающие СНР, подвергаются более высокому риску передачи других дефектов (таких, как аномально расположенные внутренние органы), не связанных с бесплодием, поэтому этим пациентам перед ВРТ необходимо провести обязательное генетическое консультирование [36]. [УС](#)

СОИСКАТЕЛЬ: Игорь Витальевич Попов, студент 4 курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, победитель Всероссийской национальной премии «Студент года-2019»

Физиология эректильной функции



Эректильная функция — один из важнейших аспектов мужского здоровья, поскольку ее состояние во многом определяет качество жизни. О механизмах эрекции — вплоть до молекулярных взаимодействий — на основе фундаментальных данных и научных исследований последних лет в статье участника конкурса.

Краткая история изучения вопроса

Первые исторические упоминания об изучении эрекции датируются VIII веком до н. э. Народы древней Индии считали, что состояние эректильной функции в первую очередь зависит от психо-эмоционального состояния мужчины, в частности, от того, насколько красивую женщину он видит перед собой. Также они были уверены, что функциональные расстройства возникают из-за «совершения полового акта с уродливой женщиной». В древнем Китае ученые и философы полагали, что на эрекцию напрямую влияет гармония двух начал — Инь и Ян [1]. Древнегреческий целитель, врач и философ Гиппократ на основе египетских папирусов выдвинул теорию, что эрекция возникает за счет пневм — «невидимых воздушных живительных субстанций», протекающих в пенисе [2].

В эпоху Средневековья на территории Европы под влиянием церкви любые исследования человеческой анатомии подвергались запрету, поскольку тело считалось неприкосновенным. О детальном изучении эректильных механизмов тогда никто не задумывался ввиду возведенной в абсолют целомудренности.

Ключевым моментом в истории исследования эрекции явилась эпоха Возрождения, а именно 1477 г., когда великий ученый Леонардо да Винчи впервые описал анатомию пениса у двух трупов людей, казненных через повешение. Он заметил, что у этих мужчин пенисы были эрегированы, и при вскрытии обнаружил, что они были наполнены кровью. Леонардо акцентировал внимание на красном оттенке головки



Рис. 1. Строение пениса согласно Леонардо да Винчи. Интересно, что художник изобразил в нем два канала: один — для мочи, другой — для семени.



Рис. 2. Схема, обобщающая результаты эксперимента J.H. Semans и соавт. (1938). Указаны точки стимуляции и вызванная реакция.

эрегированного пениса, что свидетельствовало о полнокровии, в то время как у неэрегированного пениса поверхность головки всегда более бледного оттенка [2–4]. Будучи талантливым художником, Леонардо зарисовал свои наблюдения (рис. 1). Его записи послужили причиной возникновения интереса научного общества того времени к изучению анатомии человека в целом.

Следующим значимым этапом стало исследование Конрада Экхарда в 1863 г. Зная, что эрекция связана с наполнением органа кровью и увеличением его в объеме, ученый смог вызвать ее у беспородного кобеля, стимулируя ветви крестцовых нервов, тем самым впервые доказав регуляторный компонент нервной системы [5]. Через 75 лет группа ученых под руководством J.H. Semans провела фундаментальное исследование влияния определенных отделов нервной системы на эректильную и эякуляторную реакции. Они вызывали раздражение отдельных тазовых нервов и сплетений у кота и фиксировали последующую реакцию, представив результаты в виде схемы (рис 2) [6].

В последующем урологическое научное общество сфокусировалось на сосудистом компоненте эрекции, а именно на устройстве веноокклюзионного механизма. Окончательную точку в этом вопросе поставили G.R. Fournier и соавт. в 1987 г., продемонстрировавшие его детально на живых беспородных собаках при помощи вивисекции (рис. 3) [7]. Также эта работа считается отправной

точкой в стандартизации современных исследований по изучению фундаментальных механизмов эректильной функции в норме и при патологии на основе экспериментальных моделей животных.

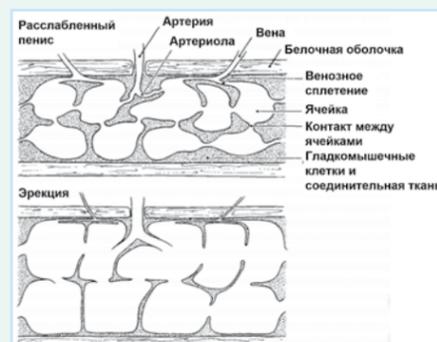


Рис. 3. Схема G.R. Fournier и соавт. (1987), демонстрирующая состояние синусов кавернозных тел пениса в покое и эрегированном состоянии после интракавернозной инъекции папаверина.

В этом же году в Советском Союзе была защищена первая по специальности «урология» диссертация, тема которой — «Диагностика и лечение эректильной импотенции». Ее автором был нынешний заведующий кафедрой урологии РостГМУ, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор М.И. Коган. До этого момента в СССР изучение проблем эректильной функции было прерогативой психологов [8].

Функционально-анатомические аспекты

Основными функциональными анатомическими образованиями, обеспечивающим эрекцию, являются кавернозные тела, представляющие собой парные цилиндрические структуры внутри полового члена (рис. 4). Они плотно прилегают друг к другу на протяжении 3/4 своей длины, граница между ними представлена неполной соединительнотканной перегородкой [9, 10]. Снизу (к вентральной поверхности) и параллельно к кавернозным телам прилежит спонгиозное (губчатое) тело, внутри которого проходит уретральная часть мочеиспускательного канала. Снаружи кавернозные тела ограничены белочной оболочкой, представляющей собой двухслойную структуру с несколькими подслоями [9]. Фиксацию кавернозных тел обеспечивают их проксимальные концы — ножки, которые прикрепляются к седалищно-кавернозной мышце в области сочленения ветвей седалищной и лобковой костей таза. Дистально они заканчиваются закругленными концами у головки пениса. Собственно кавернозные тела состоят из ячеек (синусов), гладкомышечных клеток, эластических и коллагеновых волокон, терминальных ветвей кавернозных артерий и нервов [11]. Структурно-функциональной единицей кавернозных тел является ячейка, ограниченная гладкомышечными трабекулами, соединительнотканными волокнами и рыхлой ареоларной тканью [11–12].

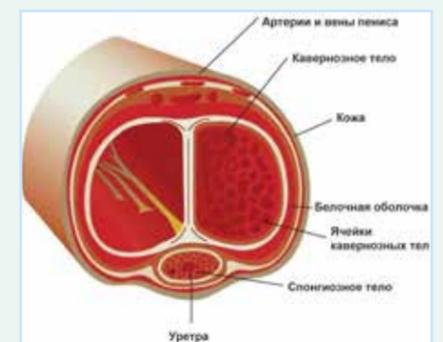


Рис. 4. Функциональная анатомия пениса. Представлены структуры, играющие ключевую роль в механизме эрекции.

Все вышеперечисленные структуры так или иначе задействованы в работе веноокклюзионного механизма, который запускается рефлекторно при возникновении сексуальных стимулов и последующих двигательных нисходящих сигналов из головного мозга через парасимпатическую нервную систему. Далее в культуре пенильных тканей из холинергических эфферентных волокон выделяется нейромедиатор ацетилхолин, вызывающий расслабление гладкомышечных трабекул

ячеек кавернозных тел. Это, в свою очередь, приводит к расширению ячеек и их наполнению артериальной кровью, блокированию субтунических венул из-за их сдавления между увеличившимися в объеме кавернозными телами и малорастяжимой белочной оболочкой. В результате и возникает венозная окклюзия [9, 13]. Схематично этот механизм показан на рис. 5.

Приведенное выше описание соответствует тканевому уровню эректильного механизма, однако этой информации недостаточно для понимания полноценной картины регуляторных реакций, поддерживающих эректильную функцию в норме.

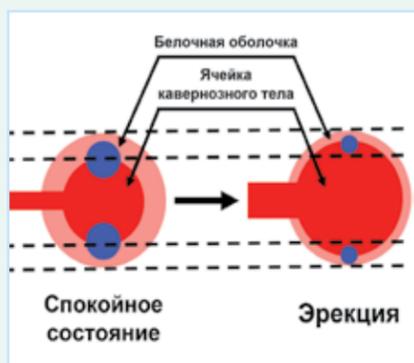


Рис. 5. Схема, демонстрирующая веноокклюзионный механизм: во время эрекции увеличивается объем ячеек кавернозного тела — «диаметр ячейки выходит за пределы внутренних пунктирных линий»; диаметр белочной оболочки же «не выходит за пределы внешних пунктирных линий», что в итоге не оставляет свободного пространства субтуническим венулам и приводит к их окклюзии. Именно из-за этого у большинства мужчин при эрекции пенис в большей степени увеличивается в длину и в меньшей — в диаметре.

Молекулярно-биохимические аспекты

Монументальным биохимическим компонентом эрекции является сосудорасширяющая каскадная система NO-цГМФ [14, 15]. В 1980 г. R.F. Furchgott и соавт. опубликовали работу, в которой описали неизвестный ранее эндотелиальный фактор, способствующий релаксации сосудов наравне с ацетилхолином [16]. Параллельно F. Murad и соавт. провели несколько серий экспериментальных исследований на крысах, где продемонстрировали взаимосвязь между применением нитроглицерина и повышением концентрации оксида азота (NO) и цГМФ в тканях сосудов при их расширении [17–19]. Немного позже, в 1987 г., L.J. Ignarro и соавт. впервые установили, что тот самый естественный эндотелиальный сосудорасширяющий фактор, описанный R.F. Furchgott и соавт., в действительности является NO [20]. Через несколько лет, в 1990 г., научная группа под руководством этого же ученого продемонстрировала повышенную реактивность гладкомышечных клеток кавернозных тел пениса к NO и их последующую релаксацию с запуском эрекции [21]. И уже в следующем году F. Holmquist и соавт. описали эту реакцию на образцах человеческих кавернозных тел [22].

Подобное стремительное проведение исследовательских работ демонстрирует неоспоримую заинтересованность ученых изучаемой проблемой. В заключениях последних описанных статей авторы предполагали, что в скором времени на основе результатов их работ будет разработан эффективный способ лечения расстройств

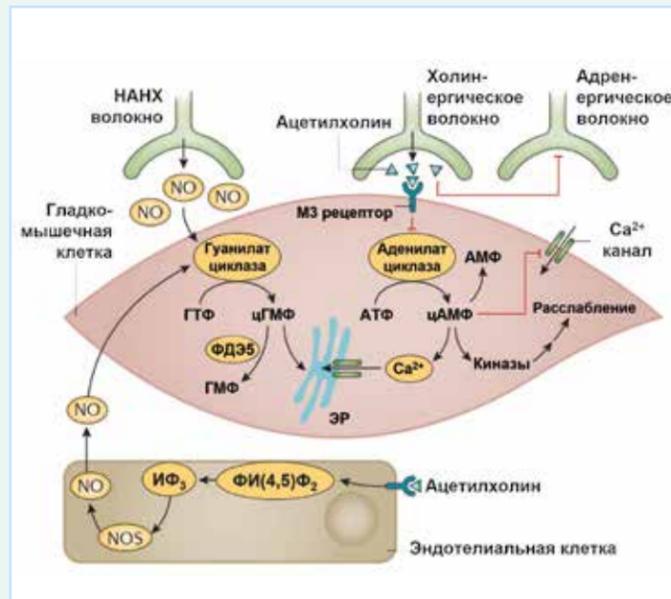


Рис. 6. Каскад молекулярно-биохимических реакций, приводящих к расслаблению гладкомышечных трабекул ячеек кавернозных тел (эрегированное состояние пениса).

эрекции [21–22]. Интуиция их не подвела, ведь через несколько лет действительно был найден один из лучших на сегодняшний момент способов улучшения эректильной функции. Но это была не заслуга полученных ранее теоретических и фундаментальных знаний, а дело случая.

В 1992 г. в Великобритании группа исследователей начала апробацию силденафила — селективного ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа при лечении сердечно-сосудистой патологии. Вместо ожидаемого эффекта улучшения коронарного кровообращения ученые отметили улучшение эрекции у включенных в исследование пациентов. В течение следующих четырех лет были проведены детальные экспериментальные и клинические исследовательские работы по изучению фармакологических свойств своего препарата силденафила и безопасности его применения. В результате в 1996 г. был запатентован препарат Виагра [23], предназначенный для лечения эректильной дисфункции, а также были опубликованы результаты исследования, обосновывающие его фармакодинамику посредством прямого влияния на систему NO-цГМФ [24, 25].

Примечательно, что в 1998 г. трое ранее упомянутых американских физиологов — R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad — получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы», однако многие ученые сходятся во мнении, что решение Нобелевского комитета частично или в большей мере было основано на описании этими учеными основных механизмов, на которые направлено действие силденафила [26]. Возможно, это мнение также послужило основой для ошибочного причисления некоторыми изданиями этих ученых к изобретению Виагры [27–29].

Эректильный каскад

На сегодняшний день основные каскады молекулярно-биохимических реакций, регулирующих эректильный механизм, раскрыты почти полностью. При восприятии человеком сексуальных стимулов из холинэргических волокон выделяется ацетилхолин, а из неадренэргических нехолинэргических (НАНХ) — NO. Ацетилхолин через мускариновый рецептор 3-го подтипа, расположенный на поверхности гладкомышечной клетки, активирует аденилатциклазу, повышающую уровень цАМФ, а также взаимодействует с рядом прилегающей эндотелиальной клеткой, способствуя синтезу инозитолтрифосфата (ИФ3) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИ(4,5)Ф2), что, в свою

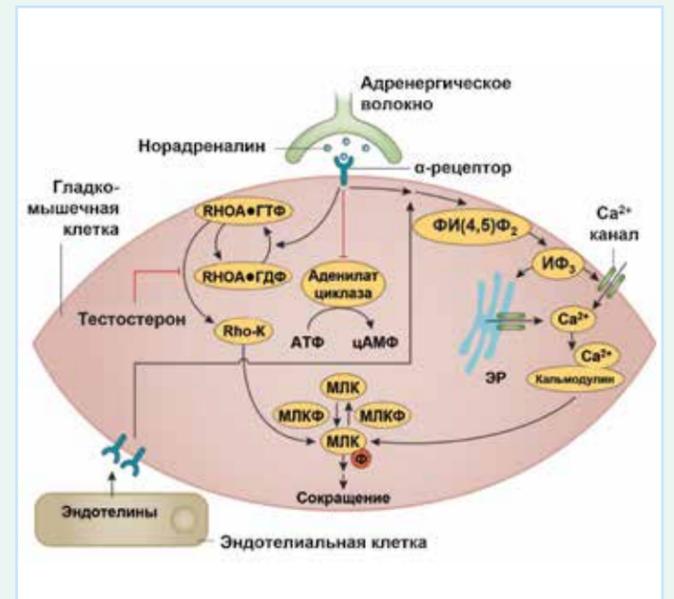


Рис. 7. Каскад молекулярно-биохимических реакций, приводящих к сокращению гладкомышечных трабекул ячеек кавернозных тел (расслабленное состояние пениса).

очередь, активирует синтез молекул NO из L-аргинина при помощи NO-синтазы (NOS). Выделившийся NO индуцирует выработку гуанилатциклазой цГМФ. Далее циклические монофосфатные молекулы (цГМФ и цАМФ) снижают концентрацию внутриклеточного Ca²⁺ посредством блокирования Ca²⁺-каналов и транспортировки остаточных ионов в эндоплазматический ретикулум (ЭР). В результате при недостатке Ca²⁺ гладкомышечная клетка расслабляется (рис. 6) [30–35]. Критическая регуляторная роль фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) заключается в гидролизе молекул цГМФ, тем самым угнетается весь каскад реакций. Соответственно, действие ингибиторов ФДЭ-5 имеет ровно противоположный эффект [36–38].

При отсутствии сексуальных стимулов ингибирующий регуляторный контроль над эректильной функцией переходит к каскаду реакций, который индуцируется эфферентными симпатическими волокнами, внутренними миогенными и эндотелиальными (эндотелины, простагландины) факторами. Выделившись из адренэргического волокна, норадреналин связывается с α-рецептором и осуществляет комплекс эффектов: блокирует аденилатциклазу, через ИФ3-сигнальный путь увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca²⁺ с последующей активацией кальмодулина и модулирует обменный механизм белка RhoA и гуанозинфосфатных молекул, способствуя синтезу Rho-киназы (RhoK). Все это в совокупности приводит к повышению интенсивности фосфорилирования легких цепей миозина (ЛЦМ) киназами легких цепей миозина (КЛЦМ) и к последующему сокращению гладкомышечных клеток трабекул кавернозных тел (рис. 7) [35, 39–43].

Новые возможности

Знание сигнальных путей, регулирующих физиологическое состояние ячеек кавернозных тел, позволяет создавать новые химические, физические и механические способы коррекции нарушений эректильной функции. Самым показательным примером является изобретение силденафила. Если бы до обнаружения его эффекта не были проведены исследовательские работы по изучению фундаментальных механизмов влияния NO на гладкомышечные стенки сосудов и трабекул кавернозных тел, то клинические испытания стагнировали бы из-за отсутствия данных о фармакодинамике препарата. В итоге он бы вышел на рынок немного позже реального времени.

Все современные доклинические апробации новых методов лечения ориентируют

ся на определение трех основных биохимических и иммуногистохимических маркеров в пенильных тканях — NOS, цГМФ и TGF-β1 — до и после проведенной экспериментальной терапии на лабораторных животных [44–46]. В первую очередь такая тенденция основана на вышеописанных фундаментальных данных о молекулярной физиологии эрекции: исследователи предполагают, что при воздействии разрабатываемого ими метода лечения повысится экспрессия NOS и цГМФ, вырабатывающихся в биохимической реакции индукции эрекции, а TGF-β1 снизится, поскольку сигнальные пути этого фактора (SMAD и non-SMAD) задействованы в патологическом замещении гладкомышечных клеток соединительнотканнными элементами в кавернозных телах, что снижает эластичность пениса и работоспособность веноокклюзионного механизма. С этой целью исследователи заведомо моделируют у животных состояния, ассоциированные с эректильной дисфункцией, для контролируемого снижения показателей NOS и цГМФ, повышения TGF-β1, и дальнейшего посттерапевтического сравнения [47–50].

В будущем эти знания помогут в генной инженерии, поскольку таргетное воздействие на генетический аппарат клетки с целью увеличения экспрессии того или иного белка в перспективе поможет сохранению нормального процесса молекулярной регуляции эректильных механизмов. Уже сейчас ведутся исследования по созданию «прививки» от органоэретической дисфункции: научные группы под руководством С.А. Podlasek в своих работах описали снижение процесса фиброобразования кавернозных тел пениса крысы после инъекций самоорганизующегося пептидного амфифильного нановолоконного гидрогеля-доставщика белка Sonic Hedgehog.

Теоретически они обосновали это явление прямым воздействием сигнальных путей гена и белка Sonic Hedgehog на каскадные системы NO-цГМФ и TGF-β1, а также на VEGF, действие которого направлено на поддержание нормальной морфологии эндотелия пенильных сосудов [51–52]. Вполне возможно, что клиническая апробация этого способа модулирования молекулярных взаимодействий в перспективе приведет к созданию самого эффективного метода профилактики эректильной дисфункции, ассоциированной со старением. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

СОИСКАТЕЛЬ: Ирина Владимировна Бородулина, заведующая отделением неврологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, член INUS (International Neuro-Urology Society)

«Трудности перевода», или Казусы современной медицинской терминологии

Чтобы правильно понимать друг друга, специалисты должны говорить на одном языке. Но если классическая терминология пришла в медицину в основном из греческого и латыни, то многие современные термины порой трактуются неоднозначно и, попадая в другой язык, могут означать совершенно иное.



Медицинская наука изобилует терминами. Они помогают сформулировать диагноз и сделать его интернационально понятным любому специалисту. Большинство терминов из анатомии, физиологии и клинических дисциплин корнями уходит в латынь — «мертвый» язык, который изучает студент любой высшей медицинской школы, остающийся священной прерогативой врачей всего мира. Единство терминологии является весьма важной частью медицины, потому что позволяет понимать и быть понятым любому специалисту, правильно разъяснить пациенту особенности заболевания и дать необходимые рекомендации. Однако научные открытия в современном мире часто отличаются от классических канонов латинского языка, поэтому зачастую возникают «трудности перевода». Не обошлась без подобного казуса и нейроурология — дисциплина, развивающаяся на стыке неврологии и урологии и изучающая нейрогенные расстройства мочеиспускания.

В стволе головного мозга находятся два основных управляющих центра: понтинный центр мочеиспускания, или М-регион (от лат. *medialis* — медиальный, находящийся ближе к середине), или ядро Баррингтона, и L-регион (от лат. *lateralis* — боковой). И если М-регион — это основной активирующий центр, «тумблер» процесса мочеиспускания, то L-регион — группа нейронов в стволе головного мозга, функции которой многообразны: удержание мочи в естественном резервуаре — мочевом пузыре, подавление позыва на мочеиспускание при малом объеме внутрипузырной мочи, поддержание активного тонуса мышц тазового дна. В англоязычном варианте этот регулирующий мозговой центр был назван *storage centre*, что в переводе означает «центр накопления». Несмотря на очевидную логичность дословного перевода, в русском языке закрепился другой термин — «сторожевой центр», основанный на похожем звучании английского и русского слов. Подобный трансляционный казус тем не менее не отразился на смысловом значении термина. L-регион является не только центром, управляющим процессом накопления мочи, но и своеобразным сторожем, который обеспечивает удержание мочи и стоит на страже этой важной социальной функции. Важность данного центра для человеческого организма подтверждается количеством и плотностью нейронов в этой области, составляющей 70 %, в отличие от соседнего М-региона, плотность нейронов в котором составляет всего лишь 30 %. М-регион, по сути, является функциональным антагонистом L-региона и отвечает за активацию и осуществление акта мочеиспускания. Такое распределение неслучайно: акт мочеиспускания длится несколько секунд, а остальное время занимает процесс накопления и удержания мочи, как это красноречиво описано в статье профессора Хольстеджа «Мочеиспускание и душа». Поэтому L-регион, или *storage centre*, является несо-

мненным сторожем, крайне необходимым для человека. Так лингвистически неверный перевод дал термину иное, но тем не менее весьма уместное значение.

Подобная путаница с трактовкой значения случается и с термином «стрессовое недержание мочи». Это определение произошло от английского слова «стресс» — нагрузка, напряжение. Однако в настоящее время стресс в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения обозначается как совокупность неспецифических адаптационных (нормальных) реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров (физических или психологических), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом). То есть в данном понятии стресс трактуется как реакция организма на некую перегрузку, перенапряжение. А в термине «стрессовое недержание мочи» используется понятие стресса в его «чистом», первоначальном варианте — напряжение, при этом подразумевается напряжение мышц передней брюшной стенки с повышением внутрибрюшного давления. Физиология и ничего личного. Стрессовое недержание мочи — это патологическое состояние, обусловленное слабостью мышц тазового дна и проявляющееся подтеканием мочи при перемене положения тела, кашле, чихании, то есть в любом состоянии, связанном с повышением внутрибрюшного давления, то есть с «внутрибрюшным стрессом».

регулирующий центр находится в сакральных сегментах спинного мозга и отвечает за поддержание тонической активности мускулатуры тазового дна. Являясь андрогензависимым образованием, ядро Онуфа у мужчин имеет плотность нейронов в пять раз больше, чем у женщин. В связи с этим стрессовому недержанию мочи подвержены в большей степени женщины, так как процесс дегенерации нейронов критически снижает их функциональную активность.

Однако при постановке диагноза термин «стрессовое недержание» смущает и вводит в заблуждение пациентов, побуждая их к поискам альтернативного объяснения и лечения своего заболевания. Почему? Да потому что понятие стресса в общественном сознании все же прочно связано с неврологическими и психологическими расстройствами. Когда пациент слышит от доктора «стрессовое недержание», то самой частой реакцией является фраза: «Неудивительно, я так много нервничаю в последнее время». Тем не менее это расстройство не имеет ничего общего с психоэмоциональным напряжением, и только подробное объяснение причины заболевания помогает разобраться в терминологической путанице. Почему это важно? Достаточно часто, услышав в применении к себе «стрессовое недержание мочи», пациенты принимают подробно изучать проблему, иногда назначая себе различные психотропные препараты: от легких седативных до серьезных медикаментов с выраженными побочными эффектами. Некорректность понятия признают специалисты всего мира.

сора попросили прокомментировать связь между психоэмоциональными проблемами и недержанием мочи. Стоит понимать, что такой терминологический медицинский анекдот может увести далеко в сторону от правильной стратегии ведения пациента.

Кстати сказать, именно нейроурология весьма богата двусмысленными терминами. Здесь необходимо упомянуть метод лечения, используемый в терапии нейрогенных расстройств мочеиспускания, представляющий собой неинвазивную стимуляцию области промежности ритмическим магнитным импульсом. Данный метод был опробован и внедрен в 1997 году профессором Гэллоуэем, получив название «экстракорпоральная магнитная стимуляция». Почему экстракорпоральная? Потому что в отличие от используемой прежде электростимуляции, требующей контакта электродов с кожей, новый способ лечения не нуждается в специальной подготовке: пациенту не нужно было снимать нижнее белье для стимуляции мышц промежности. Магнитный импульс беспрепятственно распространялся сквозь одежду, не теряя потенциала. Конечно, это был прорыв! Метод лечения был настолько эффективен и имел такой коммерческий успех, что специально сконструированный магнитный стимулятор в форме удобного стула со встроенным индуктором, а затем и название «экстракорпоральная магнитная стимуляция» были запатентованы автором. Однако впоследствии другие ученые и клиницисты, используя ритмическое магнитное воздействие на область промежности, дабы не нарушить закон об авторских правах, стали использовать иные термины для обозначения этого метода лечения: «функциональная стимуляция тазового дна», «периферическая магнитная стимуляция». Тем не менее механизм действия вне зависимости от используемого определения един и связан с эффектом магнитного импульса на область промежности. При этом происходит активация волокон пудендального нерва, иннервирующего тазовое дно, а затем рефлекторно опосредованное подавление патологических чрезмерных сокращений мочевого пузыря. При изучении научной литературы становится понятно, что все термины, описывающие метод магнитной стимуляции тазового дна, по сути, являются синонимами, однако отсутствие понятного единства едва ли идет на пользу практикующему врачу. К сожалению, терминологическая путаница создает неясность в представлении о механизме действия и способах его назначения пациенту.

Единство терминологии является достаточно важным аспектом медицинской науки. Но что же такое «терминология в медицине»? Почему существуют различия в определении того или иного понятия, вызывающие каскад дискуссий и даже ожесточенных дебатов между последователями разных медицинских школ? Вроде бы, на первый взгляд, все просто: медицинская терминология — это совокуп-

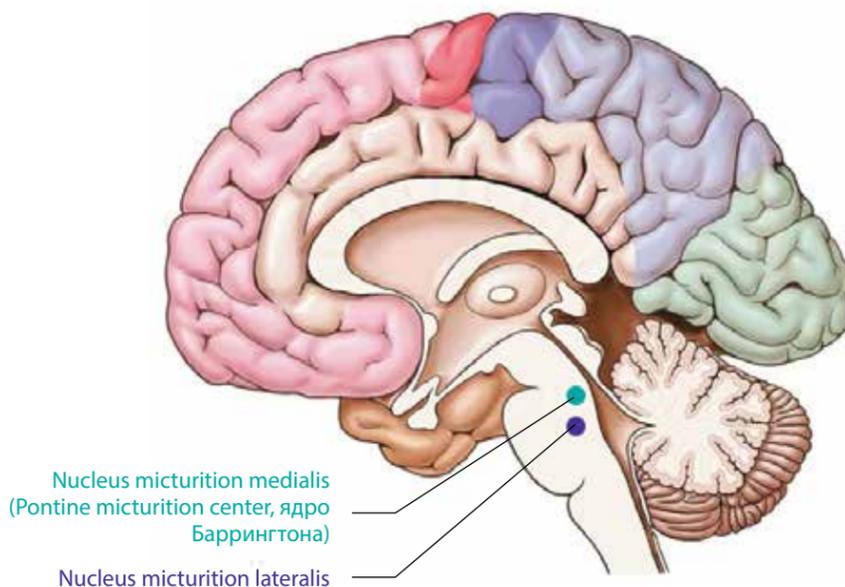


Рис. 1. Центры мочеиспускания в стволе головного мозга.

Стрессовое недержание мочи чаще всего развивается у женщин в периоде постменопаузы и имеет два основных патогенетических механизма: ослабление мышечно-связочного аппарата промежности и сфинктера уретры и возрастная дегенерация нейронов ядра Онуфа. Этот

Так, однажды профессор Гельмут Мадерсбахер, президент Международного общества по нейроурологии, всерьез поставил вопрос о коллегиальном решении по замене существующего термина на более подходящий. Это случилось после того, как в одном из интервью профес-

ность слов и словосочетаний, используемых специалистами для обозначения научных понятий в области медицины и здравоохранения. Медицинский термин, впрочем, как и любой другой, представляет собой языковой знак, имеющий значение и форму (звучание). Обращаясь к исторической и энциклопедической справке относительно происхождения медицинских терминов, можно узнать, что истоки, развитие и пополнение отечественной специальной терминологии весьма разнообразны. Существуют исконно русские наименования; интернационализмы греческого или латинского происхождения, из которых одни были заимствованы в готовом виде (так называемые «готовые слова»), а другие были созданы искусственно из лексического материала, превратившись в «научные неологизмы»; исконные западноевропейские — это термины, возникшие на лексическом фундаменте западноевропейских языков; специальные эталонные научные обозначения — латинские термины,

оформленные графически и грамматически по правилам латинского языка. Последние относятся к области фундаментальных дисциплин (анатомии, физиологии) и обеспечивают взаимопонимание между специалистами, говорящими на разных языках, представляя собой некую незыблемую гарантию единства в области основ медицины. Максимальные «разброд и шатание» характерны для искусственно сконструированных научных неологизмов и исконных западноевропейских терминов, некорректный перевод которых рождает прецедент недопонимания. Так или иначе современная медицинская терминология является результатом многовекового развития мировой врачебной науки с неизменной печатью классических — греческого и латинского — языков. Спорные моменты возникают и тогда, когда яркий исконно русский термин обзаводится западноевропейским аналогом, при этом не всегда понятно, синонимичны ли они или все же имеют нюансы оттенков значения. К слову сказать, мно-

жество оригинальных русских медицинских обозначений не сохранилось и уступило свое место под напором интернационализмов греко-латинского происхождения и не только. Нужна ли такая терминологическая самобытность? Несомненно, ведь исконные обозначения создают прочные ассоциации и отражают развитие медицины в данной местности. Основные проблемы начинаются при попытке перевода термина, «переноса его на другую почву». Здесь в полной мере проявляется диссонанс межкультурного и языкового контента: получившееся значение термина «на новой земле» приводит порой к ошеломляющим и неожиданным результатам, как видно из описанного выше. Но если бы все ограничивалось только лингвистическими помехами... Медицинский термин, как и любой другой, неся в себе определенное значение, таким образом рождает прочные ассоциативные связи, исходя из своего смысла. В связи с этим перенос тер-

мина, заимствование, конструирование научного неологизма должны происходить с максимально полным осознанием «трудностей перевода» и лингвистических особенностей исходного материала. Как можно заметить, слишком вольное обращение с терминологией может рождать не только забавные ассоциации, но и сбивать с пути корректных диагностических формулировок и понимания истинного характера патологии. Работа по созданию нового медицинского термина — это не просто перевод слова с одного языка на другой. Это осознание с полной ответственностью всех внутринациональных этимологических и лингвистических связей существующего термина на его родине и подбор максимально подходящего аналога в другом языке. Язык и терминологическая совокупность — это одновременно хрупкая, многогранная и опасная субстанция, скрывающая за своей завесой безграничный мир исторического развития. [УС](#)

Интересно знать

Дренирование верхних мочевых путей: прошлое и настоящее

Ровно 150 лет назад операции на почке вышли из стен анатомического театра, заставив урологов задуматься над вопросом дренирования верхних мочевых путей (ВМП). О прошлом и настоящем «осушения» — в кратком обзоре.



Николай Александрович Григорьев

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинской школы EMC

Дренирование (англ. *drain* — осушать, испивать до дна) — обеспечение оттока содержимого ран, абсцессов, различных полостей и полых органов. Попытки дренирования ВМП задокументированы несколько тысячелетий назад, но в рутинной практике эта процедура стала доступной после того, как операции на почке были признаны возможными.

За пределами театра

«Не выносить операции простого разреза почки из стен анатомического театра» — совет хирурга Жозефа Мальгенья (Joseph Malgaigne), отразивший страх всякой операции на почке, преодолеть который удалось в 1869 году. Тогда Густав Симон (Gustav Simon) успешно выполнил плановую нефрэктомия, а Хуакин (Иоаким) Альбарран (Joaquín Albarrán) — плановую нефростомия.

В течение последующих 86 лет нефростомия производилась только в результате открытого вмешательства. А сам Альбарран в дальнейшем был активным сторонником установки дренажей по естественным мочевым путям, выводя толстые (12 СН) катетеры во время открытых операций из лоханки по мочеточнику наружу. Об этом подробно рассказано в книге профессора И.Х. Дзирне «Оперативная урология» 1914 года.

В 1875 году уже упомянутый профессор Гейдельбергского университета Густав Симон впервые

катетеризировал мочеточник. Причем весьма своеобразным способом — на ощупь, под контролем указательного пальца, введенного по уретре в мочевой пузырь женщины (рис. 1).

Позднее появился термин «симонизация уретры», означающий ее дилатацию. Мы вспоминаем этот исторический факт, чтобы отдать должное великим новаторам и исследователям в нашей специальности, но справедливости ради нужно уточнить, что Симон катетеризировал мочеточник не для дренирования, а для раздельного сбора мочи. Тем не менее процедура ретроградного проведения катетера в ВМП довольно быстро стала методом дренирования. После создания в 1878 году прообраза современного цистоскопа (Максимилиан Нитце, Maximilian Nitze; Йозеф Лейтер, Josef Leiter) он уже в 1887 году оснащается катетеризационными каналами (Александр Бреннер, Alexander Brenner), а благодаря усилиям американского уролога Джеймса Брауна (James Brown) еще через 6 лет впервые выполняется катетеризация мочеточника у мужчины. Так началась эра эндouroлогического дренирования ВМП без разделения полов.

Стенты

Более 70 лет дренирование путем катетеризации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) было только наружным. В 1967 году Поль Зимскинд (Paul Zimskind) предложил вариант внутреннего дренирования ВМП. Он использовал отрезок перфорированной силиконовой трубки, установленной при цистоскопии так, что один конец ее располагался в лоханке, другой — в мочевом пузыре.

Для дальнейшего развития идеи внутреннего дренирования необходимо было решить вопрос фиксации дренажа в мочевых путях. Первый механизм фиксации мочеточникового стента в виде клювовидных выступов (рис. 2) предложил Роберт

Гиббонс (Rober Gibbons) в 1976 году. Но более употребительной оказалась конструкция Роя Финнея (Roy Finney), предложившего двумя годами позже стенты, заканчивающиеся полукольцами на обоих концах (рис. 3) и получившие название «double J».

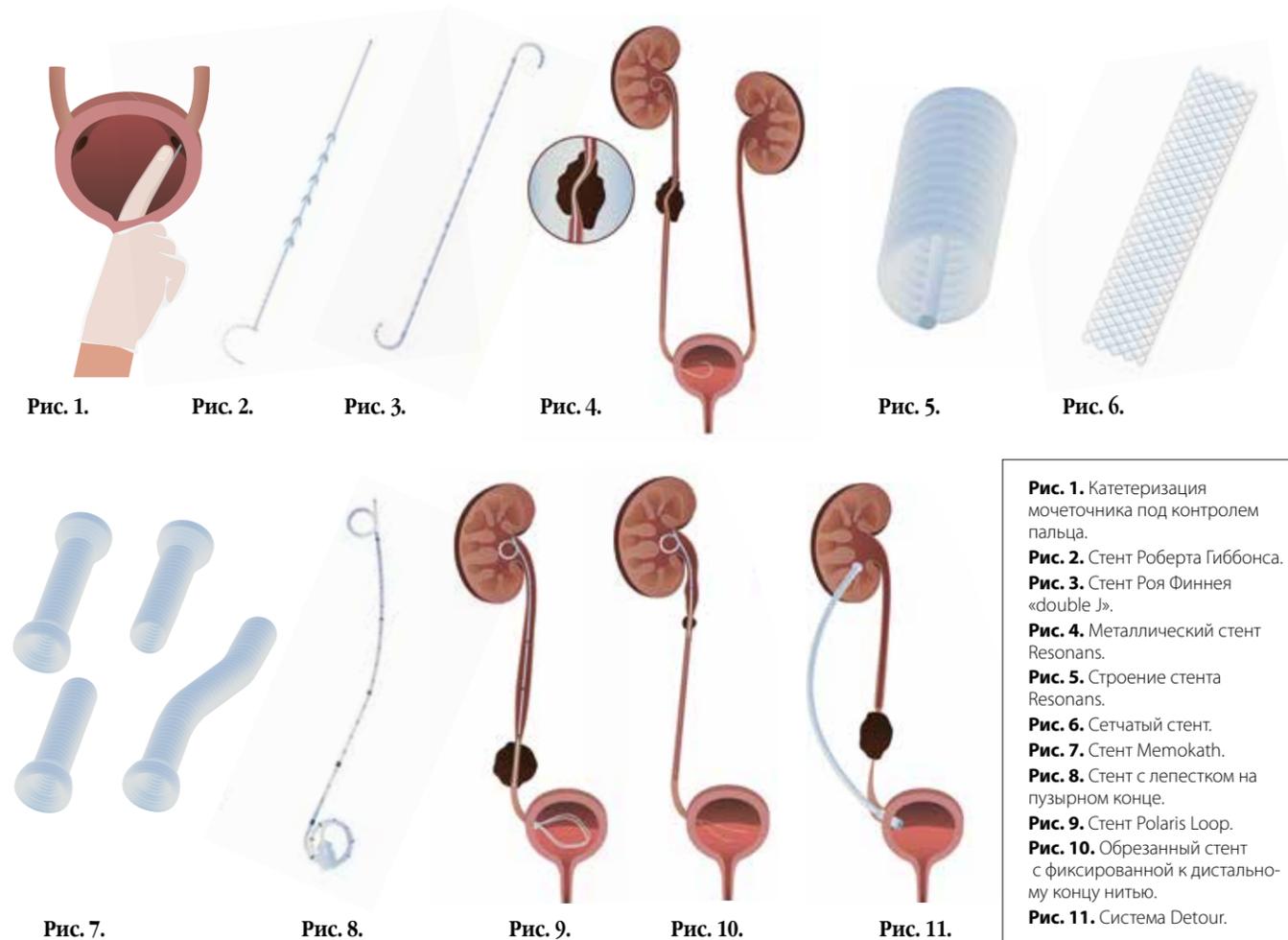
Идея оказалась настолько хороша, что применяется до сих пор и даже была реализована в одном из металлических мочеточниковых стентов Resonans от компании Cook. Упомянутый стент заслуживает особого внимания из-за своей необычной конструкции: по форме он похож на классический, но по структуре представляет собой спираль диаметром 6 СН с плотным прилеганием витков друг к другу. Проходящая внутри тонкая струна соединяет концы спирали и препятствует растяжению и деформации всего устройства (рис. 4, 5). Это так называемый противоопухольевый стент. Он устанавливается в мочевые пути не по методике Сельдингера, как классические стенты, а по просвету специального кожуха. Дренирование осуществляется как по внешнему контуру спирали, так и внутри нее. Такой стент невозможно сдвинуть извне. Он обладает очень хорошими дренирующими свойствами и может быть рекомендован при крупных инфильтрирующих новообразованиях, вовлекающих в процесс мочеточники.

Существуют и другие варианты металлических конструкций, которые устанавливаются локально в суженный участок мочеточника. Сначала такие модели имели сетчатую структуру, как и стенты для применения в других системах органов (рис. 6). Однако просвет сетчатых стентов быстро закрывается прорастающей в них слизистой оболочкой мочеточника, и удалить их атравматично становится невозможным. Позже появились стенты с полимерным покрытием, препятствующим прорастанию слизистой обо-

лочкой, например Alium. Решением этой проблемы было и создание стента Memokath, представляющего собой спираль с плотным прилеганием витков друг к другу (рис. 7). Отличительной особенностью этих устройств является их термочувствительность. При установке под воздействием горячей жидкости концы стента (один или оба — в зависимости от модели) расширяются, фиксируя его в нужном месте. Перед удалением стент орошают холодной жидкостью, в результате чего он с легкостью расплетается и извлекается.

Следует отметить, что применение высокотехнологичных стентов для локального расширения мочеточников имеет довольно много нюансов, как технических, так и организационных, в том числе высокую стоимость. Поэтому классические модели продолжают лидировать в урологической практике. Дальнейшее их совершенствование связано с использованием новых материалов (в том числе с эффектом памяти) и покрытий, улучшающих биосовместимость и увеличивающих период до инкрустации солями. До сих пор самые совершенные стенты рассчитаны на имплантацию не более чем на 12 месяцев.

Другим направлением инноваций является модификация дистального (пузырного) конца стента, что должно решить проблему появления стент-ассоциированных симптомов, а именно дизурии и пузырно-почечного рефлюкса по стенту. Антирефлюксные решения пока реализованы в двух конструкциях: модели с лепестком на пузырном конце (рис. 8), выпускаемые Rusch и ООО «МИТ», и Polaris Loop от компании Boston Scientific. У последних отсутствует пузырный завиток; его трубчатая часть заканчивается выше устья мочеточника, а в пузырь выступают лишь нежные завитки (рис. 9), не мешающие устью смыкаться. Здесь стоит вспомнить интересную статью 2015 года французских коллег Бенуа Вогта (Benoit



Vogt) и соавт, продемонстрировавших успешное клиническое применение обрезанных стентов, к дистальным концам которых фиксировалась тонкая (3,0) нить, выступающая в мочевой пузырь (Vogt B, Desgrippes A, Desfemmes F.N. Changing the double-pigtail stent by a new suture stent to improve patient's quality of life: a prospective study. World J. Urol. 2015; 33:1061–8. DOI: 10.1007/s00345-014-1394-2) (рис. 10). Авторы отметили, что стент-ассоциированные симптомы в этом случае минимальны, клинически значимого рефлюкса нет, но пассивная дилатация мочеточника наступает во всех его отделах так же, как и при использовании классического стента. Это чрезвычайно важный момент, так как стентирование для подготовки мочевых путей к последующим операциям — процедура очень распространенная и уменьшение дискомфорта для пациентов весьма значимо.

Нельзя не упомянуть о методах обходного дренирования, которые применяются крайне редко, но тем не менее существуют. Пример — система Detour (рис. 11), для установки которой делаются разрезы кожи на уровне почки и мочевого пузыря, формируется подкожный тоннель для трубки, и концы всего устройства внедряются в полостную систему почки с одной стороны и в мочевой пузырь — с другой.

Современные технологии позволяют выбирать устройства для дренирования ВМП. Однако важно помнить, что стентирование — это всегда временная мера. Если существует возможность восстановления уродинамики хирургическим методом, ее, безусловно, стоит использовать. [УС](#)

Рис. 1. Катетеризация мочеточника под контролем пальца.
Рис. 2. Стент Роберта Гиббонса.
Рис. 3. Стент Роя Финнея «double J».
Рис. 4. Металлический стент Resonans.
Рис. 5. Строение стента Resonans.
Рис. 6. Сетчатый стент.
Рис. 7. Стент Мемокат.
Рис. 8. Стент с лепестком на пузырном конце.
Рис. 9. Стент Polaris Loop.
Рис. 10. Обрезанный стент с фиксированной к дистальному концу нитью.
Рис. 11. Система Detour.



EMC
MEDICAL SCHOOL

Клуб молодых урологов EMC-School

НАШИ ЭКСПЕРТЫ И ЗАСЕДАНИЯ

22.04.2020



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДРЕНИРОВАНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
 Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинской школы EMC
Н.А. Григорьев

22.04.2020



РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЯХ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ
 К.м.н., ведущий научный сотрудник отдела комплексных методов диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы у взрослых и детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ
З.Р. Сабирзянова

27.05.2020



СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БЕСПЛОДИЯ
 Уролог-репродуктолог
В.С. Петрищев

22.04.2020



РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В УРОЛОГИИ
 Д.м.н., заведующий онкологическим урологическим отделением, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова
Е.В. Шпот

30.09.2020



НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ УРОГИНЕКОЛОГИИ
 Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
Г.Р. Касян

22.04.2020



ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ
 Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова, руководитель направления мужской сексуальной и репродуктивной медицины Европейского медицинского центра
Н.Д. Ахведиани

Приглашаем ординаторов, студентов и лекторов в клуб молодых урологов EMC-School. Участие дает возможность познакомиться с современными направлениями урологии, напрямую общаться с экспертами. По итогам заседания в газете «Урология сегодня» будет опубликована статья под авторством эксперта и одного из слушателей, принявшего активное участие в обсуждении. Члены клуба могут получить грант для

поездки на европейские конгрессы, право на бесплатную регистрацию на участие в мировых конгрессах. Заседания проходят в конференц-зале EMC. Адрес: г. Москва, ул. Щепкина, д. 35. Руководитель клуба — к.м.н. **В.А. Рубанов**. Предложения и заявки на участие присылайте по адресу: uro.club.emc@gmail.com

ПОДАВЛЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА ДО УРОВНЯ «ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА» ДВУСТОРОННЕЙ ОРХИЭКТОМИИ¹⁻⁴

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ 1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

Ниже уровень — выше контроль

элигард

лейпрорелин

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элигард

Регистрационный номер: ЛСР-006156/09

Торговое наименование: Элигард

Международное непатентованное или группировочное наименование: лейпрорелин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Показания к применению: Гормональнозависимый рак предстательной железы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к лейпрорелину, другим агонистам GnRH или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы.

Хирургическая кастрация.

Противопоказан женщинам и детям. Противопоказано лечение у пациентов с раком предстательной железы со сдавлением спинного мозга или наличием метастазов в позвоночнике.

Элигард назначают в виде подкожной инъекции один раз в месяц при дозировке 7,5 мг, один раз в три месяца при дозировке 22,5 мг и один раз в шесть месяцев при дозировке 45 мг. Содержимое двух заранее наполненных стерильных шприцев должно быть смешано непосредственно перед подкожным введением препарата Элигард. Введенный раствор образует депо препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение лейпрорелина в течение указанного периода.

Как правило, терапия распространенного рака предстательной железы с использованием Элигарда предусматривает длительное лечение и не должна прекращаться при наступлении улучшения или ремиссии. Элигард может использоваться в качестве неоадьювантной или адьювантной терапии в сочетании с лучевой терапией у пациентов с локализованным раком высокого риска и местнораспространенным раком простаты.

Место инъекции следует периодически менять. Избегать попадания препарата в артерию или вену.

Ответ на терапию препаратом ЭЛИГАРД необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивалась в течение первых 3 дней лечения у большинства пациентов, не подвергавшихся орхихтомии, а затем снижалась до уровней ниже таковых при медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. После достижения данные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом (<1,0% случаев прорывного повышения концентрации тестостерона). Если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне. В случае предполагаемой или известной ошибки при смешивании у пациента должна быть определена концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, не подвергавшихся хирургической кастрации и получающих агонисты GnRH, такие как лейпрорелин, лечение агонистами GnRH может быть продолжено на фоне применения ингибиторов биосинтеза андрогенов или ингибиторов андрогенных рецепторов.

Дозировка для особых групп пациентов. Клинических данных по применению Элигарда у больных с печеночной или почечной недостаточностью нет.

В случае предполагаемой или известной ошибки при смешивании у пациента должна быть определена концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

Побочное действие. Нежелательные явления, вызванные приемом препарата Элигард, обусловлены главным образом специфическим фармакологическим действием лейпрорелина, вызывающим увеличение и снижение концентрации гормонов. Самыми распространенными побочными эффектами являлись: «приливы», недомогание, тошнота и слабость, местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались у приблизительно 58% пациентов.

Следующие нежелательные явления были зафиксированы во время проведения клинических исследований препарата Элигард у пациентов с распространенным раком предстательной железы: (частота побочных реакций, приведенных

ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

| Инфекционные и паразитарные заболевания | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| часто | назофарингит |
| нечасто | инфекция мочевыводящих путей, ограниченная инфекция кожных покровов |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | |
| нечасто | ухудшение течения сахарного диабета |
| Нарушения психики | |
| нечасто | необычные сновидения, депрессия, снижение либидо |
| Нарушения со стороны нервной системы | |
| нечасто | головокружение, головная боль, гипестезия, бессонница, нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния, вертиго |
| редко | непроизвольные патологические движения |
| Нарушения со стороны сердца | |
| неизвестно | удлинение интервала QT |
| Нарушения со стороны сосудистой системы | |
| очень часто | «приливы» |
| нечасто | повышение артериального давления, снижение артериального давления |
| редко | обморок, коллапс |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | |
| нечасто | ринорея, диспноэ |
| неизвестно | интерстициальное заболевание легких |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | |
| часто | тошнота, диарея, гастроэнтерит/колит |
| нечасто | запор, сухость во рту, диспепсия, рвота |
| редко | метеоризм, отрыжка |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | |
| очень часто | экхимозы, эритема |
| часто | зуд, ночная потливость |
| нечасто | холодный пот, повышенное потоотделение |
| редко | алопеция, кожная сыпь |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | |
| часто | артралгия, боль в конечностях, миалгия, дрожь, слабость |
| нечасто | боль в спине, мышечные судороги |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | |
| часто | нарушение мочеиспускания, затрудненное мочеиспускание, дизурия, никтурия, олигурия |
| нечасто | спазм мочевого пузыря, гематурия, увеличение частоты мочеиспускания, задержка мочеиспускания |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | |
| часто | болезненность грудных желез, боль в яичках, атрофия яичек, гипертрофия грудных желез, бесплодие, эректильная дисфункция, уменьшение размеров полового члена |
| нечасто | гинектомия, импотенция, тестикулярные нарушения |
| редко | боль в грудной железе |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | |
| очень часто | повышенная утомляемость, жжение в месте введения, парестезия в месте введения |
| часто | недомогание, боль в месте введения, кровоподтек, жжение (ощущение покалывания в месте инъекции) |
| нечасто | зуд в месте введения, уплотнение в месте введения, заторожженность, болевые ощущения, покраснение |
| редко | образование язвы в месте введения |
| очень редко | некроз в месте введения |

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто гематологические изменения, анемия

Лабораторные и инструментальные данные

часто повышение активности креатининфосфокиназы, увеличение времени свертываемости крови

нечасто повышение активности аланинаминотрансферазы, гипертриглицеридемия, увеличение протромбинового времени, повышение массы тела

К другим нежелательным явлениям при приеме лейпрорелина ацетата относятся: периферические отеки, эмболия легочной артерии, ощущение сердцебиения, миалгия, мышечная слабость, нарушение кожной чувствительности, озноб, головокружение, кожная сыпь, амнезия и нарушение зрения. При продолжительном применении препаратов данного класса отмечали атрофию мышц. Редко поступали сообщения о случаях возникновения инфаркта, вызванного гиповолемией после приема агонистов GnRH краткосрочного и длительного действия. Также были зафиксированы случаи возникновения тромбозов и лейкопении, изменения толерантности к глюкозе.

После введения аналога агониста GnRH редко были описаны случаи возникновения судорог.

После введения агониста GnRH редко были описаны случаи развития анафилактических/анафилактоидных реакций.

Местные реакции после введения препарата Элигард такие же, как и при подкожном введении других препаратов.

В целом, местные реакции после введения препарата носят умеренный характер и являются краткосрочными.

Изменения в плотности костей

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхихтомии или терапии аналогами GnRH. Можно предположить, что долгосрочная терапия лейпрорелином приводит к усилению симптомов остеопороза, что повышает риск переломов.

Усиление симптомов и признаков заболевания.

Терапия лейпрорелина ацетатом может привести к усилению симптомов заболевания в течение первых недель лечения. В случае удлинения интервала QT, должно быть тщательно взвешено одновременное применение препарата Элигард с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, или препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д.

Особые указания

При неправильном приготовлении раствора для подкожного введения могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

Элигард должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противопухольной терапии.

Ответ на терапию препаратом Элигард необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивается в первые 3 дня лечения у большинства пациентов без орхихтомии, а затем снижается до уровня медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. Впоследствии данные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом. В случае, если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне.

Андрогенная депривационная терапия может удлинять интервал QT. Перед назначением препарата Элигард врачи должны оценивать соотношение пользы и риска (включая возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт») у пациентов с аномальными или факторами риска удлинения интервала QT, принимающих препараты, которые могут удлинять интервал QT.

Заболевания сердечно-сосудистой системы:

Сообщалось о повышенном риске развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и инсульта при приеме мужчинами препаратов-агонистов GnRH. Такой риск не подтвержден достаточным количеством результатов в пределах обобщенного соотношения показателей, поэтому его следует внимательно оценивать вместе с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при принятии решения о выборе метода лечения для пациентов, страдающих раком простаты. Пациенты, принимающие препараты-агонисты GnRH, должны проходить обследование на предмет появления симптомов и признаков, свидетельствующих о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также проходить лечение, основанное на современных принципах клинической практики.

Временное повышение содержания тестостерона:

Элигард, как и другие препараты-агонисты GnRH, в течение первой недели лечения вызывает кратковременное повышение концентрации тестостерона, дигидротестостерона и кислой фосфатазы в сыворотке крови, в связи с чем у пациентов могут усиливаться симптомы или возникнуть новые, такие как боль в костях, неврологические расстройства, гематурия, обструкция мочеточника или инфравезикальная обструкция. Эти симптомы обычно проходят при продолжении терапии.

Дополнительное применение соответствующего антиандрогена за три дня до начала терапии Элигардом и продолжение его приема в течение первых двух или трех недель лечения предупреждает последствия первоначального повышения концентрации тестостерона.

После выполнения кастрации хирургическим путем применение Элигарда не приводит к дальнейшему снижению тестостерона в сыворотке крови.

Изменения плотности костей:

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхихтомии или терапии агонистом GnRH.

Антиандрогенная терапия значительно повышает риск переломов костей в результате возникновения остеопороза. Информация по данному вопросу в настоящее время ограничена. Переломы, связанные с развитием остеопороза, отмечались у 5% пациентов, получавших антиандрогенную терапию на протяжении 22 месяцев, а также у 4% больных при продолжительности лечения от 5 до 10 лет.

В целом, риск переломов костей в результате возникновения остеопороза выше такового для патологических переломов. Помимо продолжительного дефицита тестостерона на развитие остеопороза может влиять преклонный возраст, курение, потребление алкоголя, лишний вес и недостаточные физические нагрузки.

Гиповолемия и сахарный диабет:

Гипергликемия и повышенный риск развития сахарного диабета отмечались у мужчин, принимавших препараты-агонисты GnRH. Гипергликемия может свидетельствовать о развитии сахарного диабета или ухудшении гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Следует периодически производить мониторинг концентрации глюкозы в крови и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов, принимающих препараты-агонисты GnRH, а также осуществлять подбор необходимых современных методов лечения гипергликемии или сахарного диабета.

Судороги:

В течение пострегистрационного периода поступали сообщения о возникновении судорог у пациентов, получавших лечение лейпрорелина ацетатом при наличии или в отсутствие в анамнезе предрасполагающих факторов. При судорогах следует проводить лечение, основанное на современных клинических рекомендациях.

Другие явления:

При применении агонистов GnRH сообщалось также о случаях возникновения обструкции мочевыводящих путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с развитием осложненной до смертельного исхода, так и без них. В случае компрессии спинного мозга или развития нарушения функции почек следует назначить стандартную терапию этих осложнений.

За пациентами с метастазами в позвоночнике и/или головном мозге, а также за пациентами с обструкцией мочевыводящих путей следует вести тщательное наблюдение в течение нескольких первых недель лечения.



АО «Астеллас Фарма»:
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: (495) 737-07-56

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. по состоянию декабрь 2017 г. 5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. По состоянию на август 2019 года. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009. С инструкцией можно ознакомиться на www.girls.rosminzdrav.ru.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

В РАМКАХ КОНКУРСА НА ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНТА ДЛЯ ПОСЕЩЕНИЯ КОНГРЕССА EAU

СОИСКАТЕЛЬ: Владислав Евгеньевич Бугасв, хирург-онколог, отделение абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

YouTube для уролога



Социальные сети становятся все более значимым и доступным инструментом для врачей в их профессиональном обучении и продвижении себя в качестве профессионалов. Чем интернет-ресурсы могут быть полезны в деятельности уролога — в материале «Урология сегодня».

Обучиться хирургии на YouTube возможно?

YouTube представляет собой достаточно привлекательный ресурс для публикаций видео своих операций. Благодаря простоте загрузки роликов количество специализированных видео по урологии с каждым годом растет лавинообразно. К примеру, еще в 2018 г. общее число роликов по теме «рак предстательной железы» превышало 20 000, а по теме «хирургическое обучение» — 116 000. Поэтому молодые урологи все чаще выбирают именно YouTube как первостепенный источник изучения техники оперативных вмешательств по сравнению с печатными книгами или другими интернет-ресурсами, о чем свидетельствуют данные опроса, опубликованного в журнале *European Urology Focus* в 2018 г.

Однако отсутствие регуляторных механизмов и требований к публикации видео приводит к тому, что информативность и образовательная ценность хирургических видео серьезно различаются. В одном из исследований, где были проанализированы 32 видео по установке уретрального слинга, было отмечено, что ни в одном из роликов не показаны полностью все этапы операции. В среднем в каждом видео было записано менее половины этапов хирургического вмешательства, что не позволяет рассматривать ни одно из них в качестве полноценного учебного пособия. Схожая ситуация и с роликами, содержащими информацию о раке предстательной железы (РПЖ). Из 100 видео с наибольшим количеством просмотров большинство — ролики рекламного характера или неверно преподносят информацию.

Говоря об онлайн-ресурсах для хирургического обучения, нельзя не упомянуть платформу WebSurg. Это крупная библиотека видеороликов малоинвазивных операций (как по урологии, так и по другим специальностям), лекций и обучающих анимированных пособий по технике выполнения различных вмешательств. К публикации на данном сайте принимаются только те видео, которые прошли определенный научный отбор. Так, сравнение обучающих видео по бариатрической хирургии показало, что материалы на платформе WebSurg отличались значительно большей образовательной ценностью, чем большинство видео по этой же тематике на YouTube.

Таким образом, в настоящее время качество хирургических видео на YouTube не позволяет их рассматривать в роли самостоятельных пособий для освоения техники операций. При этом у молодых врачей, несомненно, есть высокий образовательный интерес, что дает основание для серьезного расширения хирургического видеоконтента

Рекомендации LAP-VEGAS

- В заголовке видео укажите название операции и болезнь, при которой она проводится.
- Отметьте факт подписания пациентом согласия на публикацию видео.
- Должны быть отражены положение пациента на операционном столе, расположение хирургической и анестезиологической бригад.
- Укажите расположение всех троакаров. Также нужно отметить место установки дополнительных троакаров в случае изменения хода операции.
- Подробно опишите каждый этап операции. Отметьте важные интраоперационные особенности с описанием анатомии в зоне операции.
- Должны быть описаны возможные действия в случае изменения плана операции или развития непредвиденных обстоятельств (например, поломка инструментария).
- Желательно демонстрировать не только эндоскопические, но и открытые этапы операции, особенно если видео предназначено для обучающих целей.
- Опишите результаты операции — ее длительность, кровопотерю, окончательный вид операционной раны, продолжительность госпитализации и спектр осложнений (если таковые были).
- Дополните видео обучающими материалами: фотографиями, таблицами, диаграммами, анатомическими рисунками. Крайне желательно добавить описание хода операции субтитрами на английском языке.
- Дополните фильм комментариями на английском языке, описывающими ход операции и анатомические особенности.
- Обучающие видео должны проходить процесс рецензирования. Факт его прохождения должен быть отмечен в описании видео.
- По возможности не меняйте скорость воспроизведения видео.

на этих платформах. Высококвалифицированные и опытные хирурги могут использовать эту возможность для своего персонального продвижения как специалиста, загружая в Сеть видео своих операций с обучающими комментариями. Подобная практика, несомненно, будет иметь положительный эффект, если не только сами врачи, но и клиники станут источником качественной медицинской информации через свои официальные аккаунты в соцсетях.

Публикуйся правильно

Для повышения образовательной ценности публикуемых хирургических видео в 2018 г. в журнале *Annals of Surgery* были опубликованы рекомендации LAP-VEGAS международной команды экспертов по лапароскопической хирургии по правилам публикации видео. Рекомендации состоят из 37 пунктов, часть из которых представлена в таблице.

Взгляд со стороны пациента

Мы живем в эру цифровых данных, когда доступ к медицинской информации стал гораздо проще, причем не только для врачей, но и для пациентов. По сути, врачи-клиницисты перестали быть для пациента единственным и неоспоримым источником информации. При этом видеоролики являются одним из самых важных и продуктивных способов донесения информации до пациента. Но насколько объективную и полноценную информацию может встретить пациент на просторах интернета?

Ранее в журнале *European Urology* была опубликована статья, в которой оценивалась объективность информации видеороликов на YouTube, посвященных РПЖ. В среднем качество 150 включенных в анализ видеороликов было оценено как промежуточное согласно критериям по шкале DISCERN. В подавляющем большинстве видео описывались только поло-

жительные стороны какой-либо методики, 77 % видеороликов содержали в себе ошибочную информацию, а 27 % были рекламного характера. Примечателен тот факт, что высококачественные видеоролики, опубликованные профессиональными сообществами, имели гораздо меньшее число просмотров, чем ролики коммерческих организаций. Более того, отмечена парадоксальная ситуация — наиболее просматриваемыми были видео, содержащие в себе сомнительные научные данные.

Почему клиницисты должны быть обеспокоены этим? Ответ простой: потому что в нынешнее время информация из интернета оказывает значительное влияние на пациента и его предпочтения. По данным одного из опросов, 41 % пациентов отметили, что на их выбор врача или клиники повлияла информация, которую они получили в соцсетях. В то же время пациенты больше доверяют именно тому, что им сказал при беседе врач. Этому даже есть научное подтверждение. Согласно одному из опросов, 68 % опрошенных полностью доверяют информации, полученной от врача, в то время как лишь 19–23 % опрошенных полностью доверяют медицинской информации из интернета. К сожалению, популярность и доступность информации не всегда означают ее высокое качество, что в конце концов может создать для пациента риск склониться в пользу не самого эффективного метода лечения. Поэтому медицинское сообщество не должно игнорировать подобные факты.

Как на эту проблему могут реагировать медицинское сообщество и каждый конкретный врач в отдельности? К сожалению, на этот вопрос нельзя дать однозначного ответа. Каким-либо образом фильтровать или цензурировать медицинские данные в интернете в настоящее время достаточно сложно. Врачебное сообщество должно прилагать больше усилий к распространению достоверной информации в социальных сетях, рекомендовать общественности надежные источники информации, активно комментировать дезинформирующие публикации и указывать на конфликт интересов.

Этика в соцсетях

Приняв решение завести свой профессиональный аккаунт в соцсетях, знайте о том, что существуют определенные нормативы, принятые международными профессиональными сообществами — Европейским и Американским обществами урологов. К сожалению, не всем о них известно: по данным опроса AUA в 2017 г., 53 % опрошенных отметили, что они не знакомы с рекомендациями профессиональных сообществ по этике поведения в социальных сетях. Ранее в нашей газете уже публиковались эти рекомендации. Мы считаем важным напомнить о них.



Рис. Демонстрация хода операции на платформе WebSurg.

Рекомендации EAU*

- Прежде чем начинать вести профессиональный аккаунт в соцсетях, побудьте в роли пассивного пользователя, наблюдая за тем, как происходят общение и взаимодействие между другими участниками различных сообществ.
- При online-общении с конкретным человеком или его представителем не следует давать каких-либо конкретных медицинских советов. Лучше посоветовать пациенту обратиться за очной консультацией к специалисту или официальным источникам информации, разрешенным к использованию.
- Старайтесь избегать передачи медицинских данных через мессенджеры и персональный электронный адрес. Для этих целей предпочтительнее использовать корпоративную почту, предоставляемую клиникой, в которой вы работаете.
- Всегда оценивайте ваш контент с позиции профессиональных стандартов и мнений других специалистов. При ответе на мнение коллеги или пациента, с которым вы не согласны, будьте уважительны к собеседнику, сохраняйте коллегальность. Избегайте комментариев в личный адрес собеседника. Избегайте неконструктивной полемики.
- Узнайте о наличии нормативных документов по этике профессионального поведения в интернете, установленных вашим работодателем или надзорным ведомством.
- Будьте осторожны с рекламой и саморекламой. Не рекламируйте ваши услуги или результаты деятельности, которые не могут быть должным образом подтверждены. Сообщения, которые могут быть продиктованы финансовой заинтересованностью, должны быть максимально ясными и прозрачными.

Рекомендации AUA

- Соблюдайте этические правила. Если вы ведете деятельность в социальных сетях как специалист и при этом указываете свою причастность к Американскому обществу урологов (AUA), то должны соблюдать Кодекс этики, разработанный этим сообществом.
- Соблюдайте конфиденциальность данных. Никогда не публикуйте материал, который каким-либо образом может идентифицировать пациента (фамилия и номер истории на рентгенологических снимках, фотографии лица, участки тела с татуировкой и т.д.).
- Будьте открыты к общению. Всегда действуйте профессионально и конструктивно. Оживленные и эмоциональные дебаты приемлемы, но при этом всегда уважайте других собеседников и их мнение.
- Будьте вежливы. Воздержитесь от дискриминационных, нецензурных или угрожающих высказываний и замечаний.
- Будьте оригинальны. При публикации чужих данных не забывайте про нормы авторского права и плагиата.
- Помните: то, что вы публикуете, навсегда останется публичным и будет доступно всем. Тщательно проверяйте материалы перед их публикацией. Если сомневаетесь, лучше не публиковать. Не делайте поспешных публикаций, обусловленных эмоциями. [УС](#)

*Приведены пункты, не дублирующие пункты из рекомендаций AUA.

Список литературы находится в редакции

Опыт

Облегченная уретероскопия

Использование мочеточникового кожуха в целом считается безопасным, важно быть аккуратным и правильно подобрать диаметр. О других тонкостях фиброуретероскопии, расширяющих ее возможности, а также о «силе разрыва» — в материале американских специалистов на основании собственного опыта.



**Жам Охунув/
Zham Okhunov**
Department of Urology
University of California,
Irvine

ным преимуществом уретероскопии с МК является непрерывный доступ к чашечно-лоханочной системе с возможностью многократного введения и обратного хода уретероскопа. Помимо этого, МК улучшает ирригационный ток жидкости вокруг уретероскопа и поддерживает оптимальный уровень внутрипочечного давления. Наконец, МК облегчает отхождение мелких фрагментов камней во время литотрипсии.

связанными по большей части с опасностью повреждения эндотелия мочеточника и вероятностью последующего формирования стриктуры. Ключевыми факторами, позволяющими избежать осложнений, являются выбор МК подходящего размера и его аккуратное введение. Однако из-за неправильного подбора размера МК или приложения чрезмерной силы во время его установки риск повреждения стенки мочеточника может

бавление уроселективного альфа-блокатора к ингибитору ФДЭ-5 дополнительно облегчать прохождение МК большего диаметра. Одним из возможных результатов исследования может быть доказательство синергизма предоперационного применения альфа-блокатора в комбинации с ингибитором ФДЭ-5 в отношении максимального расслабления мочеточника, позволяющего ввести МК 16F у большинства пациентов. Облегчение введения МК может снизить травматизацию стенки мочеточника, улучшить отхождение камней и для многих практикующих урологов сократить время операции за счет внедрения эффективной методики уретероскопического удаления конкрементов.

Недавно мы провели исследование, в котором попытались определить, какую силу выдерживает стенка мочеточника свиньи до разрыва. С этой целью наша команда в сотрудничестве с инженерами и компьютерными специалистами из Калифорнийского университета в Ирвайне разработала новое устройство для измерения нагрузки и программный пакет, который может быть использован в операционной для измерения приложенной силы во время проведения МК по струне. Наша первая работа с применением датчика контроля силы в мочеточнике молодой самки свиньи показала, что приложение силы выше 8,1 Н обычно приводило к значительным повреждениям мочеточника. Если сила находилась в пределах ≤ 4 Н, травмирования мочеточника не наблюдалось.

Таким образом, МК значительно облегчает процедуру фиброуретероскопии, обеспечивая улучшение ирригации и визуализации, поддержание оптимального уровня внутрипочечного давления, а также повышая скорость отхождения конкрементов во время литотрипсии. Проведение процедуры с фармакологическим расслаблением мочеточника и инновационной технологией контроля давления даст нам возможность эффективного и безопасного введения МК большего диаметра. [УС](#)

Список литературы находится в редакции



**Хайме Ландман/
Jaime Landman**
Prof. Chairman, Department
of Urology University
of California, Irvine

Мочеточниковый кожух (МК) — это чехол, который служит каналом для проведения уретероскопов и других эндоскопических инструментов во время ретроградных вмешательств. Главное его преимущество — непрерывный доступ к чашечно-лоханочной системе с возможностью многократного введения и обратного хода уретероскопа. Помимо этого, МК улучшает ирригационный ток жидкости вокруг уретероскопа и поддерживает оптимальный уровень внутрипочечного давления. Наконец, МК облегчает отхождение мелких фрагментов камней во время литотрипсии.

МК впервые был применен в 1974 году Takayasu и др. для введения жесткого уретероскопа в мочеточник и чашечно-лоханочную систему почек. Конструктивные решения МК первого поколения обладали существенными недостатками, в результате частота осложнений достигала 19%. Но после серьезной доработки показатели осложнений, связанных с использованием МК, значительно снизились, подтвердив безопасность. Сегодня использование МК стало стандартом лечения, большинство урологов регулярно используют МК во время ретроградной уретероскопии при лечении мочекаменной болезни и других заболеваний верхних мочевых путей.

МК выпускаются в разных размерах по диаметру и длине, обладают достаточной устойчивостью к деформациям и перегибам. Специальное гидрофильное покрытие внутренней поверхности обеспечивает ровный ход прибора в мочеточнике. В целом использование МК считается безопасным, тем не менее его широкое применение с момента внедрения столкнулось с трудностями,

увеличиваться. Предполагается, что медикаментозное расслабление мочеточника перед хирургическим вмешательством может упростить введение МК и снизить вероятность травматизации стенки мочеточника. Альфа-адреноблокаторы расслабляют мочеточники путем блокирования вегетативных нервных окончаний и применяются в комплексной терапии уrolитиаза, улучшая отхождение конкрементов. В течение недели перед уретероскопией все наши пациенты получают тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут. для расслабления мочеточника. В настоящее время возможность облегчения установки МК большего диаметра с помощью предоперационной фармакологической «релаксации» мочеточника изучается в проспективном рандомизированном клиническом исследовании. Поскольку для лучшего отхождения камней по мочеточникам назначались тамсулозин и тадалафил, нашей целью является оценка их эффективности при безопасной установке МК большего диаметра. Кроме того, на сегодняшний день не изучено, будет ли до-



**Ральф Клейман/
Ralph Clayman**
Distinguished Professor,
Endowed Chair
in Endourology, Dean
Emeritus, Department
of Urology University
of California, Irvine

Достижения в области фиброуретероскопии за последние два десятилетия кардинально изменили тактику при патологии верхних мочевых путей — от мочекаменной болезни до переходноклеточного рака. Сегодня ретроградная фиброуретероскопия рекомендована гайдлайнами Американской и Европейской урологических ассоциаций (AUA и EAU) как методика выбора при уретеро- и нефролитиазе. При проведении уретероскопии важны безопасное и легкое проведение и извлечение уретероскопа из мочеточника. Мочеточниковый кожух (МК) — это чехол, который служит каналом для проведения уретероскопов и других эндоскопических инструментов во время ретроградных вмешательств. Глав-

СОИСКАТЕЛЬ: Юлия Сергеевна Корнева, к.м.н., доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Роман Вадимович Украинцев, клинический ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ



Свой среди чужих — чужой среди своих

Эндометриоз мочеточников и почек может быть обнаружен у каждой двадцатой женщины с эндометриозом или даже чаще. О забросе маточной ткани, ее биологическом сходстве с метастазами и о том, почему стоит обращать внимание на цикличность урологических симптомов, — специально для «УС».

Эндометриоз характеризуется возникновением очага ткани эндометрия за пределами его естественной анатомической ниши — полости матки. Карл Рокиганский впервые описал данную патологию в середине XIX века [1]. Эндометриоз почек, мочеточников и мочевого пузыря — заболевания практически орфанные. Однако при более пристальном взгляде и междисциплинарном взаимодействии больных может оказаться значительно больше, чем принято считать.

Теории

До сих пор нет официально принятой теории, полностью объясняющей механизм развития эндометриоза. Существовало несколько версий, часть из которых не прошла проверку. К единому мнению ученые так и не пришли.

Первая теория — эмбриональная (или дизонтогенетическая). Она предполагала развитие эндометриоидных гетеротопий из остатков мюллеровых протоков. Одним из оснований данной теории являлись наблюдения сочетания врожденных аномалий репродуктивной системы с наличием очагов эндометриоза, а в последующем была обнаружена повышенная экспрессия мезотелием некоторых генов (WNT7A, PAX8 и др.), участвующих в формировании женских половых органов в эмбриональном периоде [2–4]. Однако множество вариантов анатомической локализации эндометриоидных гетеротопий явно выходит за рамки возможной локализации мюллеровых протоков, что создает пробел в понимании этой патологии и, наиболее вероятно, является неверным. Тем не менее необходимо помнить о данной теории в качестве исторической справки, так как она отражает последовательность мышления ученых и помогает приблизиться к истинному пониманию этиопатогенеза эндометриоза.

Другая известная теория — метапластическая. В ее основе лежит предположение о возможном формировании первичной эндометриоидной гетеротопии из мультипотентных клеток мезотелия брюшины под влиянием множества эндогенных и экзогенных факторов. Данная теория объясняет возникновение очагов эндометриоза в таких анатомических локализациях, как плевральная полость или мочевого пузыря. По мнению ученых, мезотелий обладает некоторой специфичной пластичностью и способен при некоторых условиях переходить в эпителий маточного типа [4–7]. Однако почему же только маточного типа? Подобная пластичность наверняка бы смогла обеспечить переход мезотелия, скажем, в эпителий, характерный для уретры, мочевого пузыря, толстой кишки и других типов; однако однозначно принятого объяснения данному замечанию пока не найдено. Также данная теория не в состоянии обосновать

возникновение цитогенной стромы, окружающей маточные железы. Таким образом, данная гипотеза является отличной попыткой обоснования этиопатогенеза данной патологии, но все же имеет много пробелов.

Наиболее полно обоснована и описана имплантационная теория, или теория ретроградного заброса, суть которой заключается в маточно-перитонеальном (менструальном) рефлюксе с последующим прикреплением ткани эндометрия в брюшной полости и формированием эндометриоидной гетеротопии [8]. Ее простота — главное преимущество. При попадании в брюшную полость посредством ретроградного заброса ткань эндометрия чаще всего имплантируется в наиболее близких анатомических областях, и именно эти области считаются самыми часто встречающимися локализациями эндометриоза. В первую очередь к ним относят поражение матки, что расценивается как внутренний генитальный эндометриоз. Поражение яичников, маточных труб, тазовой брюшины, ректовагинальной перегородки и влагалища называют наружным генитальным эндометриозом.

Эндометрий (лат. *endometrium*) — внутренняя слизистая оболочка тела матки (мукозный слой), выстилающая полость матки и обильно снабженная кровеносными сосудами. Он создает условия для имплантации бластоцисты, во время беременности участвует в формировании плаценты.

Если коснуться экстрагенитальных форм, то здесь стоит выделить поражение дна мочевого пузыря, а также стенок сигмовидной и прямой кишки. Заметим, что данные органы находятся в непосредственной близости от просвета маточной трубы и их серозная оболочка доступна для прикрепления ретроградно заброшенной ткани эндометрия с последующей ее имплантацией. Также у всех вышеуказанных анатомических областей есть еще одна важная общая особенность — они так или иначе покрыты брюшиной, за исключением яичника, внутрибрюшное расположение которого также укладывается в патогенез имплантационной теории: ткань эндометрия при менструальном рефлюксе попадает в брюшную полость, и ее распространение ограничено брюшиной. Таким образом, данная теория способна объяснить наиболее частые анатомические локализации эндометриоидных гетеротопий, так или иначе располагающихся в пределах брюшной полости [9].

Но способна ли данная теория обосновать другие, куда более редкие локализации эндометриоидных гетеротопий? Возможно ли в рамках данной теории объяснить поражение мочеточников и почек? Далее мы приводим данные, доказывающие возможность поражения эндометриозом забрюшинно расположенных органов мочевыводительной системы с точки зрения имплантационной теории.

Эндометриоз мочеточника

Наиболее часто поражаемые эндометриозом анатомические области располагаются в непосредственной близости от маточной трубы. Следовательно, понимание топографической анатомии малого таза и забрюшинного пространства имеет решающее значение для понимания формирования эндометриоидных гетеротопий мочеточника. Какие же особенности топографии мочеточников имеются у женщин? Они располагаются ретроперитонеально по отношению к брюшине и имеют оболочку в виде жировой клетчатки (*parauretrium*), окруженную фасциальным футляром, который образован листами забрюшинной фасции. Несмотря на их забрюшинное расположение, они тесно связаны с париетальным листком брюшины посредством множественных соединительнотканых перемычек. Интересно, что тазовая часть мочеточников располагается кзади от яичников, прилегая к ним достаточно интимно [10]. Учитывая этот факт, стоит обратить внимание на некоторые уже замеченные топографо-анатомические осо-

трирующий характер роста и склонность к образованию спаек. Учитывая данные обстоятельства, можно предположить, что мочеточник вторично поражается эндометриозом при первичной локализации патологического очага в яичнике. И действительно, описывается множество клинических случаев, демонстрирующих сложности выполнения хирургического вмешательства по поводу удаления эндометриоидных гетеротопий брюшины и яичника при их локализации возле мочеточника и прямой кишки, что еще раз подтверждает возможность их прямого врастания в стенку этих органов [11]. Согласно наблюдениям J.Z. Huang и его коллег, в более чем 2/3 случаев эндометриоза мочеточников обнаруживалось ипсилатеральное поражение ткани яичника, которое, наиболее вероятно, являлось первичным [12]. Именно о вторичном вовлечении мочеточника при эндометриозе яичника или тазовой брюшины говорят и другие исследователи [13]. Однако стоит обратить внимание на результаты исследования S. Alborzi и его соавторов, которые описали ипсилатеральное поражение яичника при эндометриозе мочеточника в 73,6 %, тогда как эндометриоз брюшины сопутствует данному заболеванию в 26,4 % случаев [14].

Таким образом, в 100 % случаев эндометриоз мочеточника сочетается с наличием других форм эндометриоза, обязательно расположенных поблизости. Данные исследования также являются доказательством вторичного вовлечения тканей мочеточника в эндометриоидный очаг и подтверждают состоятельность теории ретроградного заброса для этой редкой локализации.

НЕУЧТЕННЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Нечасто врач задается вопросом, несут ли боли в мочевом пузыре периодичный характер. И даже во время операции многие гинекологи не могут точно визуализировать очаги экстрагенитального эндометриоза в силу того, что их преподаватели сами не были обучены этому.

Эндометриоз мочевыводящих путей встречается у 1–6 % женщин с ранее диагностированным эндометриозом. Но эти данные, вероятно всего, занижены, в том числе за счет неполноценной патоморфологической документации.

Эндометриоз мочевого пузыря часто имитирует цистит, при его локализации в мочеточниках бессимптомен.

Отмечены случаи почечной недостаточности, вызванной эндометриозом мочеточника. Для эндометриоза мочевого пузыря также возможен такой исход — при имплантации непосредственно в отверстие мочеточника, что, однако, является гипотетическим случаем, не описанным в литературе.

C. Nezhat et al. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis.

Клинические наблюдения указывают на преобладание поражения эндометриозом именно левого мочеточника. С чем же это может быть связано, и способна ли имплантационная теория обосновать данную особенность? И вновь для ответа на этот вопрос мы обратимся к особенностям топографии данной анатомической области, а конкретно — левой маточной трубы. Медиально к левой маточной трубе прилежит сигмовидная кишка, оказывающая давление на левую маточную трубу [14]. Сигмовидная кишка имеет изогнутую форму, необходимую для более медленного прохождения по ней каловых масс, что необходимо для их уплотнения и окончательного формирования. Данная особенность продлевает время раздражения слизистой оболочки сигмовидной кишки уже плотными каловыми массами, повышая вероятность ее повреждения и воспаления [15]. Это способствует повышению проницаемости ее стенки и попаданию кишечной флоры в брюшную полость с формированием здесь хронического воспаления, в которое вовлекается левая маточная труба с нарушением ее перистальтической активности, вероятно, достаточной для развития маточно-перитонеального рефлюкса. В подтверждение данной теории следует привести данные T. Jess и соавт., которые обнаружили более высокую встречаемость хронических воспалительных заболеваний толстой кишки в популяции женщин, страдающих эндометриозом [16].

Принимая во внимание совокупность вышеперечисленных фактов, имплантационная теория может быть применима для объяснения патогенеза эндометриоза мочеточника, располагающегося забрюшинно.

Эндометриоз почек

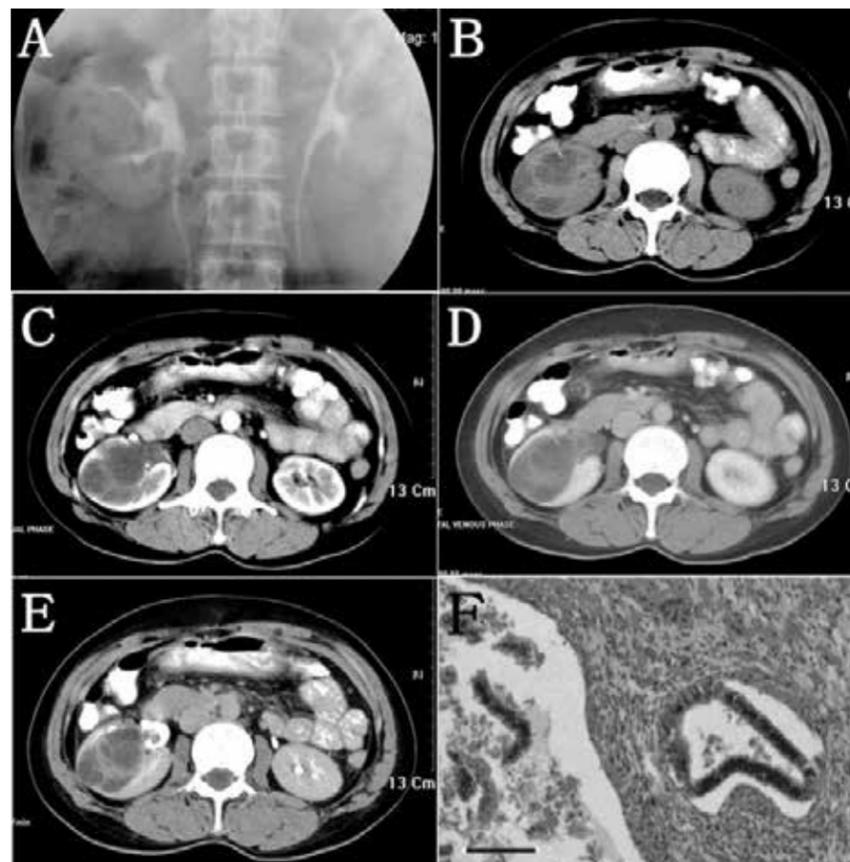
Поражение почки эндометриозной гетеротопией — крайне редкое явление. И если поражение мочеточника в рамках имплантационной теории оказалось вполне объяснимым, то с этим органом дело обстоит сложнее. Тем не менее именно редкость данной локализации и наталкивает на наиболее вероятный механизм вовлечения этого органа. Если учесть, что эндометриоз мочеточника является вторичным по отношению к первичному очагу в брюшной полости, а также тот факт, что в некоторых случаях эндометриозная гетеротопия способна прорасти сквозь все стенки мочеточника (внутренняя форма эндометриоза мочеточника [17]), то в редких случаях ткань эндометриозной гетеротопии подобно метастазу может ретроградно попасть в чашечно-лоханочную систему почки и дать начало уже третичному очагу поражения. Именно сложность и многоэтапность реализации механизма поражения почки, скорее всего, и обуславливает ее редкость. Таким образом, разобрав патогенез поражения мочеточника в рамках имплантационной теории развития эндометриоза, нам представляется вполне вероятным поражение посредством данного механизма и почки.

Как распознать?

К сожалению, относительная редкость поражения мочевыделительной системы эндометриозными гетеротопиями часто не учитывается лечащими врачами при построении дифференциально-диагностического ряда [18, 19].

ЭНДОМЕТРИОЗ, А НЕ РАК

J. Yang и соавт. описывают пациентку 37 лет, которой была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу рака почки. По результатам гистопатологического исследования поставлен диагноз «эндометриоз почки».



На серии снимков пациентки (А–Е) видно наличие неоднородного объемного образования в нижнем полюсе правой почки размерами 7,5 × 5,0 × 3,5 см с множественными кистами и небольшими кальцинатами. Правая почка незначительно увеличена, в центральной части располагается область пониженной плотности, соответствующая некрозу или кистозным изменениям. Данное объемное образование приводит к компрессии и смещению правой почечной лоханки и чашечек. При гистологическом исследовании (F) в кортикальном и медуллярном слоях почки выявлен эктопический эндометрий. А) Изображение, полученное на 15-й минуте внутривенной пиелографии (в общей сложности исследование длилось 90 минут). (Б) Неинвазивная компьютерная томография почек. С) Кортикальная фаза КТ почек с контрастным усилением. Д) Кортико-медуллярная фаза КТ почек с контрастным усилением. Е) Экскреторная фаза КТ почек с контрастным усилением. F) Гистологическое строение биоптата (маркерное деление = 100 мкм).

Чтобы избежать ошибочного диагноза почечного эндометриоза, необходима подробная история болезни, особенно в отношении того, коррелирует ли цикличность поясничной боли и гематурии с менструальным циклом пациентки. Авторы отмечают, что для облегчения симптомов и диагностики может быть использована лекарственная терапия, направленная на создание гипоестрогенного состояния.

Источник: Renal endometriosis tends to be misdiagnosed as renal tumor: a rare case report

Эндометриоз мочеточника длительно остается бессимптомным. Частое отсутствие жалоб или их неспецифичность заставляет специалистов первичного звена списывать их на менее экзотические патологии или уже имеющиеся у пациентки заболевания, забывая о настороженности в отношении эндометриоза. Какие же грозные осложнения подразумевает поражение мочеточника эндометриозной гетеротопией? Ввиду стенозирования просвета мочеточника и нарушения оттока мочи происходит формирование гидроуретеронефроза с последующей почечной недостаточностью, что часто диагностируется на достаточно поздних стадиях, когда повреждения тканей почки уже необратимы.

Что же может заставить клинициста заподозрить данную патологию? В первую очередь цикличность симптомов и пик, наблюдаемый в период менструации.

Следует подозрительно относиться к жалобам на тазовые боли, особенно одно-

сторонние. Может оказаться, что источником боли является не сама эндометриозная гетеротопия, а уже сформировавшаяся обструкция мочеточника, прогрессирующее которой влечет за собой необратимые последствия со стороны почки в виде уже сформированного эндометриоз-обусловленного гидронефроза. Так, наличие синдрома хронической тазовой боли имело место у 70,2 % пациенток с эндометриозом мочеточника [20]. На боли в области поясницы предъявляют жалобы до 47 % пациенток с эндометриозом мочеточников, а частота уже сформировавшегося гидроуретеронефроза в данной группе больных составляет 82 %, что подтверждает одну из особенностей эндометриоза — бессимптомность течения на ранних стадиях до возникновения необратимых изменений в почечной паренхиме [21]. Что же является особенностью клинического течения эндометриоз-обусловленного поражения мочевыделительной системы? При данной патологии боле-

вой синдром имеет одно существенное отличие — пик более развивается во время менструации. Это связано с тем, что ткань эндометрия гормонозависима, а эндометриозные гетеротопии также подвержены всем циклическим изменениям во время менструального цикла [22].

Также стоит заметить, что одним из клинических проявлений эндометриоза мочеточника может быть гематурия как следствие кровотечения из эндометриозной гетеротопии в просвет полого органа [23]. Кровотечение в просвет мочеточника может наблюдаться лишь при прорастании тканью эндометрия всех слоев стенки мочеточника, что классифицируют как внутренний эндометриоз мочеточника. Однако при внешнем эндометриозе мочеточника, когда ткань гетеротопии не прорастает сквозь все слои полого органа, подобная клиническая картина наблюдаться не будет. Как же часто можно встретить данный синдром при эндометриозе мочевыделительной системы? К сожалению, это достаточно редкий диагностический признак. Было показано, что частота возникновения внутренней формы поражения мочеточника составляет около 20 % [24].

Гематурия также является достаточно неспецифичным признаком и лишь косвенно может натолкнуть лечащего врача на мысль о наличии эндометриозного очага. Однако, если вновь учесть уже упомянутое влияние менструального цикла на ткань гетеротопии, гематурия во время менструации может довольно однозначно помочь врачу определиться с ее причиной. Неспецифические жалобы на нарушение мочеиспускания присутствуют у 47 % пациенток с эндометриозом мочевыделительной системы [21], что тоже следует учитывать при выяснении жалоб и уточнении анамнеза.

Анамнез — половина диагноза, и не стоит этим пренебрегать. При активном выяснении у пациентки с вышерассмотренными жалобами стоит уточнить, наблюдалась ли она ранее по поводу эндометриоза. Возможно, при предыдущих обращениях другие специалисты уже обнаружили данную патологию, а пациентка может непреднамеренно не сообщить эту информацию ввиду собственной некомпетентности. Установлено, что в 57 % случаев в анамнезе пациенток с эндометриозом мочеточника уже были оперативные вмешательства по поводу эндометриоза других локализаций [20]. Следует выяснить не только факт предшествующего наблюдения по поводу эндометриоза, но также и других гинекологических заболеваний, ставших поводом для оперативного вмешательства [25]. M. Al-Khawaja с соавторами указывает, что эндометриозу мочеточников часто предшествуют гистерэктомия и двусторонняя сальпингоофорэктомия независимо от их причины [26]. При выполнении хирургического вмешательства вполне очевидным является риск контактного распространения клеток эндометрия по аналогии с развитием эндометриоза рубца после кесарева сечения. Операции урологического профиля в анамнезе фигурировали у 29 % пациенток, что также должно учитываться при проведении дифференциальной диагностики [21].

Если же пациентка ранее не наблюдалась по поводу эндометриоза, то при сборе анамнеза стоит выявить возможное наличие факторов, способствующих менструальному рефлюксу. К ним относят раннюю менструацию, короткий менструальный

Свой среди чужих — чужой среди своих

цикл, наличие аномальных маточных кровотечений в анамнезе и другие причины [27]. Стоит обращать внимание и на возраст пациенток. Установлено, что частота маточно-перитонеального рефлюкса значительно выше у женщин в возрасте от 31 до 45 лет, тогда как в возрасте от 15 до 30 лет риск рефлюкса существенно ниже [28]. Интересно, что средний возраст пациенток с эндометриозом мочеточников составил 38,6 года [29], что укладывается в возрастной интервал предыдущего исследования.

Эндометриоз мочеточника в большинстве случаев требует проведения хирургического лечения, что является золотым стандартом и значительно превосходит консервативную терапию по результатам. Ранняя диагностика данной патологии в основном является задачей

гинекологов, а не урологов, что характеризует эндометриоз как серьезную междисциплинарную проблему современной медицины. Также стоит учитывать, что при выполнении хирургических вмешательств по поводу эндометриодных гетеротопий типичных локализаций гинеколог может столкнуться с ситуацией, когда в эндометриодный очаг вовлечены органы забрюшинного пространства, что не попадает в поле деятельности акушеров-гинекологов и требует вмешательства компетентного смежного специалиста. Таким образом, возможности современной диагностики могут помочь предугадать подобный поворот событий во время оперативного вмешательства в большинстве клинических случаев и заблаговременно организовать междисциплинарный подход к выбору хирургической тактики. Даже клинически «немое» сдавление мочеточника эндометриодной гетеротопией с формиро-

ванием гидронефроза является абсолютным показанием к урологической операции. Таким образом, если оперирующий гинеколог предоперационно обладает такими клиническими данными, как боли в боку, любые нарушения мочеиспускания, а также имеет подозрение на наличие почечной патологии у пациентки с гидронефрозом, это является абсолютным показанием для заблаговременной предоперационной консультации с урологом, так как имеется риск необходимости выполнения реконструкции органов мочевыделительной системы после удаления эндометриодной гетеротопии [30]. На сегодняшний день самым эффективным и безопасным методом лечения эндометриоза мочеточника, имеющим отличные результаты, является уретероэцистостомия [31, 32].

Согласно современным данным, опытный специалист посредством проведения трансвагинальной сонографии способен

определить как уровень поражения мочеточника эндометриодной гетеротопией, так и степень его обструкции [33, 34]. Точность диагностики эндометриоза мочеточника при помощи трансвагинальной сонографии, по данным исследования G. Hudelist, достигает 99 % [35], а проведение СКТ поможет в дифференциальной диагностике, исключив конкременты как причину обструкции [36].

Как отмечает J. Yang, составляющими успеха диагностики и лечения эндометриоза мочевыделительной системы являются междисциплинарное взаимодействие и сохранение открытого разума — open mind. С увеличением угла обзора может оказаться, что поражение эндометриозом мочевыделительной системы — вовсе не орфанное. **УС**

Список литературы находится в редакции

На стыке специальностей

Выделение направлений в медицине — необходимость. Однако некоторые заболевания могут входить в зону ответственности врачей различных профилей. Своим мнением о конкурсной работе, лежащей на стыке специальностей, делится наш эксперт.



Галина Борисовна Дикхе

Д-мн., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины Академии медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева (Санкт-Петербург), эксперт Российской академии наук, заслуженный деятель науки и образования, главный редактор газеты «Акушерство и гинекология сегодня»

Статья Р.В. Украинца и Ю.С. Корневой «Свой среди чужих — чужой среди своих» представляет большой интерес как для урологов, так и для акушеров-гинекологов.

Авторы отмечают, что эндометриоз мочеточника (ЭМ) — заболевание редкое. Действительно, в популяции его частота составляет 0,1–0,4 % (Palla V.V. et al, 2017). J. Donnez и соавт. (2002) указывают, что ЭМ чаще встречается при эндометриозе ректовагинальной перегородки — у 4,4 % женщин, а при диаметре эндометриом более 3 см — у 11,2 %. Обнаружена сильная связь между обструктивным типом ЭМ

и эндометриозом параметрия ($p = 0,001$). K. Genpaго и соавт. (2017) сообщают, что 21 % женщин, перенесших операции по поводу генитального эндометриоза, нуждались одновременно и в хирургическом лечении ЭМ. L. Saavalainen и соавт. (2016) обнаружили, что лечение бесплодия потребовалось 71 % женщин с ЭМ.

Интересными являются сведения о факторах риска ЭМ, среди них указываются использование гормонального лечения эндометриоза (OR = 6,7) и предыдущая операция по поводу эндометриоза (ОШ = 2,0) (C. Charpon et al, 2016). Таким образом, тесная патогенетическая связь между ЭМ и внутренними половыми органами, показанная авторами, делает это заболевание актуальным для диагностики в условиях акушерско-гинекологической службы.

Эндометриоз — загадочная болезнь, также известная как «болезнь теорий» (D. Charatsi et al, 2018), что авторы статьи великолепно отразили, представив наиболее популярные из них, а также их недостатки. Кроме того, некоторыми исследователями рассматривается возможность распространения «метастазов» эндометрия через лимфатические или кровеносные сосуды

из матки в отдаленные части тела. Учитывая, что эндометриоз — это гормонально обусловленное заболевание, и рассматривая вопросы патогенеза, не следует забывать и о других — гормональных и молекулярных — путях, играющих важную и сложную роль в патофизиологии глубоких поражений ЭМ. Гормональный фон при этом отличается повышенным биосинтезом эстрогена и ингибированием экспрессии прогестерона, что приводит к устойчивости и выживанию эндометриодных клеток, чему способствует также определенный тип иммунотолерантности. Ось сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 играет особую роль в этом процессе, получая несколько стимулов, таких как факторы роста, гормоны, матриксные металлопротеиназы MMP-3, хемокины, цитокины и активные формы кислорода. Кроме того, при глубоких поражениях ЭМ наблюдается сверхэкспрессия простагландин-эндопероксидазы 2, что приводит к увеличению продукции простагландинов из клеток эндометрия и их высоким концентрациям в эндометриодных очагах. Окислительный стресс и нейроангиогенетические механизмы также участвуют

в патогенезе пролиферации ЭМ (V.V. Palla et al, 2017).

Некоторыми авторами рассматриваются вопросы гормональной терапии ЭМ, показаниями к которой считают: заинтересованность пациентки в наступлении беременности (при условии тщательного наблюдения с помощью УЗИ каждые 6 месяцев для исключения обструкции), отсутствие значительного фиброза в постменопаузальном периоде (также при условии пристального наблюдения). Гормональная терапия оказывает свое действие за счет сокращения очагов эндометриоза в пораженных тканях. Однако она не препятствует образованию волокнистой ткани и спаек, поэтому риск обструкции мочеточника и гидроуретеронефроза сохраняется. Следовательно, как считают V.V. Palla и соавт. (2017), одно только медикаментозное лечение не может быть хорошим вариантом лечения ЭМ, учитывая частоту рецидивов с серьезными потенциальными последствиями в виде снижения функции почек (тем не менее такую возможность не следует полностью отвергать), и оно абсолютно противопоказано при обструкции мочеточника и гидронефрозе. **УС**

пресс **НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ** www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

Урология сегодня | Онкология Сегодня | Современная Кардиология | Неврология Сегодня | Педиатрия Сегодня | Акушерство и гинекология сегодня

ЖУРНАЛЫ

Онкоурология | Онко Гематология | Андрология и Генитальная Хирургия | Нервно-мышечные Болезни | Опухоли Женской Репродуктивной Системы | Успехи Молекулярной Онкологии | Тазовая Хирургия и Онкология | Онко Патология | Детской Неврологии | Опухоли Головы и Шеи | Нейрохирургия | Медицинский Туризм | Клиницист | Российский Биотерапевтический Журнал

Мультидисциплинарная преемственность

Врожденные аномалии можно корректировать внутриутробно, но это не решает проблемы отсутствия преемственности между урологами и врачами в целом. О взаимодействии специалистов различных дисциплин с момента скрининга — в специальном интервью для «УС».



Ирина Валерьевна Казанская

Д-мн., проф. кафедры педиатрии и школьной медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник НИИ клинической медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заместитель председателя Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов

Большинство детей, пролеченных по поводу врожденных пороков развития (ВПР) мочеполового аппарата, по мере взросления неизбежно сталкиваются с проблемами «родом из детства». И, как отметили европейские эксперты, урологи только начинают взаимодействовать с такими пациентами. «Мы — первое поколение, которое видит исходы врожденных аномалий мочеполовой системы и вмешательств, связанных с их коррекцией», — отмечено в консенсусе EAU (Wood D. et al, E. U., 2019).

— Ирина Валерьевна, какова динамика показателей живорождений с аномалиями мочеполового аппарата?

— Частота врожденной и наследственной патологии за последние годы не изменяется, составляя в среднем 1–5 % от числа новорожденных. Во всем мире ежегодно регистрируется от 10 до 20 млн новых случаев таких заболеваний. При этом чем меньше детей умирает от асфиксии, родовой травмы и инфекций, тем выше в структуре неонатальной и младенческой смертности становится удельный вес ВПР. Сейчас 40–50 % смертности до 1 года жизни и инвалидности с детства обусловлено наследственными факторами.

В общем объеме нарушений развития доля ВПР почек и мочевых путей достигает 20 %. И, разумеется, чем раньше и точнее будет поставлен диагноз, тем успешнее будет лечение. Поэтому основная задача пренатальной диагностики патологий урологического профиля — выделить группу риска по возможности рождения ребенка с пороком органов мочевой системы для определения прогноза исхода беременности, программы интра- и постнатального наблюдения, терапии или (в отдельных случаях) элиминации патологического плода. Считается общепризнанным, что пороки мочеполовой системы относятся к легко выявляемым состояниям: почти в 90 % случаев УЗ-диагноз подобных аномалий полностью совпадает с патологоанатомическими данными (Isaksen C.V. et al, 2000). По итогам мультицентрового исследования, проведенного в европейских странах в конце 90-х гг. прошлого столетия, точность пренатальной сонографической диагностики урологических ВПР составила 89 %. В нашей стране изучение состояния мочевыделительной системы (включая оценку почек и мочевого пузыря плода) является обязательной составной частью протокола скринингового УЗИ во II и III триместрах беременности.

— Может ли лечение начинаться внутриутробно?

— Да, и фетальная хирургия существует не только теоретически. Например, при УЗ-обследовании плода можно обнаружить тяжелый стеноз уретры, нарушающий отток мочи из мочевого пузыря. Критическое уменьшение

мочеобразования приводит к маловодию и ухудшению развития легких. Ликвидация пузырной обструкции с помощью шунтирующей процедуры в матке может предотвратить необратимые нарушения в развивающихся легких и улучшить почечную функцию. Подобные операции уже проводились, однако они крайне трудны технически и часто сопровождаются осложнениями. Поэтому для их внедрения в широкую практику нужна большая работа. Соответственно, хирургия ВПР в основном начинается лишь после рождения ребенка, что не исключает необходимости пренатальной диагностики. Так, например, при экстропфии мочевого пузыря (ЭМП) вмешательство должно быть выполнено в первые дни после рождения, что предполагает осведомленность роженицы и врачей о наличии аномалии развития.

План хирургического вмешательства всегда индивидуален, так как нет двух полностью идентичных детей с экстропфией или эписпадией. Добиться удержания мочи у большинства пациентов с этими ВПР — задача по-прежнему очень сложная. Лечение обычно включает серию операций на протяжении нескольких лет.

— Расскажите, пожалуйста, какие обследования наиболее эффективны.

— Это УЗИ беременных в установленные приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012 г. сроки, то есть 11–14-я, 18–21-я и 30–34-я недели гестации. Причем второе из этих обследований — на 18–21-й неделе — специально предназначено для исключения позднего манифестирования ВПР плода.

Стоит отметить, что в РФ разработаны и утверждены клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при выявлении специалистом УЗ-диагностики маркеров урологической патологии у плода. Документ был разработан ведущими специалистами Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов. Еще сравнительно недавно речь шла об отдельных, уникальных случаях лечения врожденных аномалий. Сейчас же мы можем спасти жизнь все большему количеству таких детей. Накоплен мировой и отечественный опыт, позволяющий создать определенные алгоритмы ведения этих больных, что и отражено в отмеченных рекомендациях.

Итак, если при проведении УЗИ у плода обнаружен ВПР мочевыводящей системы, то беременная должна быть направлена в центр пренатальной диагностики для консультации, постановки на учет, уточнения диагноза и дифференциальной диагностики. Пренатальное консультирование проводит детский уролог-андролог в составе консилиума, включающего акушера-гинеколога, специалиста по ультразвуковой диагностике, медицинского генетика и неонатолога. Консилиумом определяется прогноз для развития плода, здоровья и жизни ребенка. При ВПР, имеющих неблагоприятный прогноз (инкурабельных поражениях почек и мочеполовой системы), специалистами вначале выносятся предварительное решение (заключение) о вынашивании либо прерывании беременности. Затем женщине предоставляется исчерпывающая информация о результатах обследования, прогнозе заболевания, возможных

вариантах медицинского вмешательства, их вероятных последствиях и рисках различного характера. На основании этого пациентка окончательно решает, будет беременность прервана или нет.

— Какие пороки считаются инкурабельными?

— К тяжелым инкурабельным состояниям относятся: синдром Поттера, или двусторонняя агенезия почек; поликистоз почек; двусторонний мультикистоз почек; синдром «клапанного» мочевого пузыря (клапан задней уретры) в сочетании с двусторонним обструктивным или рефлюксирующим уретерогидронефрозом; синдром мегацистис-мегауретер-микрocolон; синдром Игла-Барретта (иначе называемый синдромом prune belly — «сливового живота») и, наконец, ЭМП. Это

выполнять свою прямую функцию, выполняется аугментация.

— Ирина Валерьевна, как формируются группы риска беременных в зависимости от состояния их плодов?

— О первой из них я уже начала рассказывать. Это группа плодов, имеющих ВПР с неблагоприятным прогнозом, когда необходимы или прерывание беременности, или экстренная специализированная хирургическая помощь сразу же после рождения ребенка. Помимо ЭМП к патологическим состояниям, требующим срочной операции в первые 7 дней жизни, относятся: инфравезикальная обструкция (уретероцеле, клапан задней уретры) с нарушением мочеиспускания; двусторонний обструктивный или рефлюксирующий мегауретер с острым пиелонефритом, угрозой развития апостематозного поражения почек и почечной недостаточности; двусторонний инфицированный гидронефроз III–IV степени с истончением почечной паренхимы; пороки развития единственной почки и мочеточника с проявлениями почечной недостаточности; мегацистис. При перечисленных состояниях основным видом операций в периоде новорожденности являются различные способы отведения мочи. Реконструктивно-пластические операции в раннем постнатальном периоде еще недавно считались нецелесообразными, особенно у новорожденных с острым течением пиелонефрита. Теперь же они выполняются все чаще, но их результаты не всегда однозначны и требуют тщательной клинической оценки с акцентом на послеоперационный статус пациента.

Беременные из этой группы риска направляются для родов в перинатальный центр либо акушерский стационар с отделением реанимации новорожденных. Эти учреждения обязательно должны быть расположены в транспортной доступности от специализированных стационаров, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь по урологическому профилю.

— Расскажите, пожалуйста, какие аномалии допускают оказание помощи не по экстренным показаниям, а в отсроченном порядке.

— Действительно, есть ряд ситуаций, когда имеющийся у плода ВПР не требует экстренного оперативного вмешательства, однако в последующем необходимо обследование в раннем постнатальном периоде для выработки тактики терапии и оказания специализированной медицинской помощи до 3 месяцев жизни. Кроме того, возможно наличие функциональных расстройств мочевыводящей системы с высоким риском развития постнатальных инфекционных осложнений и урологических заболеваний. Дети из данной группы нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении, но не в срочном лечении. Если оказывается, что плод относится к одной из этих категорий, женщина направляется на роды в акушерский стационар, откуда родившийся ребенок подлежит переводу в специализированный центр с возможностями выхаживания таких новорожденных и комплексного урологического обследования, направленного на уточнение диагноза и определение дальнейшей лечебной тактики. **УС**

Подготовил Александр Рылов

О чеховских невестах и женихах

Два конкурса на соискание грантов, проведенных Издательским домом «АБВ-пресс», оказались состязанием между чеховскими студентками и женихами. О главных находках проведенных конкурсов — по итогам годовой работы.



Николай Александрович Григорьев

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинской школы EMC

Ровно год назад ИД «АБВ-пресс» объявил о начале грантовых проектов для пишущих врачей и журналистов, увлеченных медициной. Первым был конкурс на соискание гранта для поездки на конгресс ESMO-2019, вторым — для поездки на EAU-2020. По условиям гранта заявитель должен был подать ранее не опубликованный текст и мотивационное письмо, а ИД «АБВ-пресс» гарантирует последующую публикацию текстов с выплатой гонораров заявителям, чьи тексты соответствуют положению (с ним можно ознакомиться на сайте ИД: <http://abvpress.ru/creator>), и выплату до 100 000 рублей победителю для поездки на конгресс.

По нашей задумке именно не опубликованный ранее текст — индикатор вашей самостоятельности как автора, ученого и специалиста. Почему так? Не секрет, что большинство медицинских текстов выходят в свет под многочисленным авторством, и можно только догадываться, кто именно из авторского коллектива является непосредственным создателем текста. Не хочу сказать, что это плохо. В медицине как нигде важна роль наставничества. Учителя очень часто являются ге-

нераторами идей, вдохновителями исследований, и их коррективы в научных текстах необходимы. Но нам хочется слышать новые самостоятельные голоса. Мы хотим усилить их, сделать вас заметными и услышанными. Именно для этого мы начали и продолжаем работу по грантам для посещения зарубежных конгрессов.

«...Пишущий, кроме обыкновенных умственных способностей, должен иметь за собою опыт. Самый высший гонорар получают люди, прошедшие огонь, воду и медные трубы, самый же низший — натуры нетронутые и неиспорченные», — написал А.П. Чехов в «Правилах для начинающих авторов» (Чехов А.П. Полное собрание сочинений и писем: В 30 т. Сочинения: В 18 т. — АН СССР. Институт мировой литературы им. А.М. Горького. — М.: Наука, 1974–1982). К последним А.П. Чехов отнес студенток и женихов. Однако в наших конкурсах самыми сильными оказались именно работы чеховских студенток и женихов. Ирония в том, что большая часть отсеянных на предварительном этапе работ — это тексты опытных докторов и даже профессоров. Они не смогли принять журналистский жанр: написание текстов вне академических рамок оказалось сложным заданием. И самые опытные писали вязко и невнятно; они предлагали не ритмичные и яркие статьи, а тяжелые тексты и душающе сложные мотивационные письма.

В конкурсе на соискание гранта для поездки на ESMO победителем стала Анна Ахлестина — врач-ординатор НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева по специальности «рентгенология»: ее статья «Скрытая агрессия» опубликована в газете

«Урология сегодня» (№4, 2019 г.). Она не смогла поехать на конгресс, поэтому право получения гранта было передано Юлии Семеновой — студентке VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России.

Победителем во втором конкурсе (для поездки на конгресс EAU-2020) стал Тарас Шатылко — к.м.н., уролог-андролог из ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России. Его работа «Мужская фертильность» опубликована в этом выпуске.

В конкурсе грантов для поездки на EAU-2020 появилась и незапланированная награда (но от этого, как нам кажется, она более ценна): приз редакторских симпатий отдал сотрудникам ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России Юлии Корневой и Роману Украинцу. Их материал «Свой среди чужих — чужой среди своих» описывает механизм распространения эндометриоза за пределы репродуктивной системы и поднимает вопрос взаимодействия онкоурологов с гинекологами.

Мы встретили новых авторов. Но увидели и знакомые лица — заявителей, участвовавших в двух грантах и также ранее публиковавших свои статьи на страницах журналов и газет ИД «АБВ-пресс».

Сколь непохожими бы не были между собой заявители и их работы, объединяет их одно — неустранимое стремление к новым знаниям. Аргументы в пользу этого — диссертации,

защищенные ближе к 40, участие в международных программах обмена и совершенствования и сотни операций, проводимых в год.

Дорогие коллеги! Вы нас восхищаете! Читая ваши статьи и письма, мы не понимали, как это возможно — находить время и силы писать. Писать интересно — после операций, после ежедневной бюрократической работы. Писать без однозначных гарантий, что ваш вклад будет ожидаемо оценен! «Писательский зуд неизлечим», — сказал А.П. Чехов. Но еще для доктора писать — это возможность по-новому проявить себя.

В текущем конкурсе к рассмотрению поступило около 100 заявок, и около трети из них отсеялось на отборочном этапе. Мы не предъявляли и не предъявляем требований к возрасту, образованию и опыту заявителя. Но мы специально обращаем ваше внимание на работы победителей, чтобы вы знали, с кем вам пришлось состязаться, и могли подготовиться к следующему раунду — грантам, которые обязательно будут продолжены.

«Стать писателем очень нетрудно. Нет того уroda, который не нашел бы себе пары, и нет той чепухи, которая не нашла бы себе подходящего читателя...», — пошутил А.П. Чехов. И тут же продолжил: «Стать же писателем, которого печатают и читают, очень трудно. Для этого будь, безусловно, грамотен и имей талант величиною хотя бы с чечевичное зерно. За отсутствием больших талантов дороги и маленькие». Ваши таланты больше чечевичного зерна, ваша грамотность беспорна! А потому мы ждем вас в других конкурсах и грантах и искренне желаем удачи! **УС**

ГЕОГРАФИЯ УЧАСТНИКОВ КОНКУРСОВ



1. Москва
2. Раменское
3. Санкт-Петербург
4. Смоленск
5. Ульяновск
6. Белгород
7. Уфа
8. Волгоград
9. Ростов-на-Дону
10. Череповец
11. Симферополь
12. Новосибирск
13. Барнаул
14. Тюмень
15. Красноярск
16. Владивосток
17. Пермь
18. Саратов
19. Челябинск
20. Минск

НАШИ ПОБЕДИТЕЛИ



Победитель конкурса на получение гранта для посещения конгресса ESMO-2019

Анна АХЛЕСТИНА, врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ по специальности «рентгенология»

Право на получение гранта передано **Юлии СЕМЕНОВОЙ**, студентке VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ



Победитель конкурса на получение гранта для посещения конгресса EAU-2020

Тарас ШАТЫЛКО, к.м.н., уролог-андролог, онкоуролог ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ



Приз редакторских симпатий

Юлия КОРНЕВА, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Роман УКРАИНЕЦ, клинический ординатор каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Урология сегодня | № 1 (60) 2020

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Директор: Леонид Маркович Наумов

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор:
Николай Александрович Григорьев
Шеф-редактор: проф. д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Выпускающий редактор: О.А. Феодилактов
Директор по рекламе: К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
К.м.н. Б.Ш. Камолов
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. А.С. Маркова
К.м.н. В.А. Рубанов
М.Ш. Бултыгов
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугаев
А.А. Киричек

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова
Корректор: Р.В. Журавлёва

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»,
заказ № 200895. Тираж 5 000 экз.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

Читайте в следующем номере:

- Неметастатический КРРПЖ: системная терапия несистемного заболевания
- Молекулярная классификация рака мочевого пузыря
- BRCA2: женский ген?
- Чему войны научили урологов