

## Содержание

№ 4 (86) 2016

РЕДАКЦИОННАЯ СТРАНИЦА / EDITORIAL .....	4
<b>ГИНЕКОЛОГИЯ / GYNECOLOGY</b>	
<b>Ришук С. В.</b> Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробноз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика	
<b>Rishchuk S. V.</b> Issues in infectology: bacterial vaginosis or urogenital anaerobiosis? The reaction of sexual partners, treatment tactics.....	5
<b>Уварова М. А., Иванов А. В.</b> Влияние трех одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов цикла фолиевой кислоты на развитие нарушений женской репродуктивной системы	
<b>Uvarova M. A., Ivanov A. V.</b> The effect of three single nucleotide polymorphisms of folic acid cycle genes for the development of disorders of the female reproductive system.....	22
<b>УРОЛОГИЯ / UROLOGY</b>	
<b>Есипов А. С.</b> Особенности локальной контаминации нижних мочевыводящих путей и предстательной железы при некоторых генитальных инфекциях у мужчин	
<b>Esipov A. S.</b> Peculiarities of local contamination in lower urinary tract and prostate in males with some latent genital infections .....	29
<b>Бородин Э. П., Скорняков С. Н., Новиков Б. И., Факина О. В.</b> Влияние обструкции мочеточника туберкулезного и неспецифического генеза на клиническое течение нефротуберкулеза	
<b>Borodin E. P., Skornyakov S. N., Novikov B. I., Fadina O. V.</b> Effect of ureteral obstruction of tuberculous and nonspecific origin on the clinical course of nephrotuberculosis.....	38
<b>ОНКОЛОГИЯ / ONCOLOGY</b>	
<b>Мерцалова И. Б.</b> Эпидемиология меланомы кожи в России и зарубежных странах	
<b>Mertsalova I. B.</b> The epidemiology of melanoma in Russia and foreign countries.....	43
<b>Пресс-релиз PremiQaMed</b> Интервью с Сергеем Викторовичем Гамаюновым, заместителем главного врача в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Чувашия).....	46
<b>Заславский Д. В., Скрек С. В., Соболев А. В., Юновидова А. А., Волькенштейн П., Сыдилов А. К., Околызина Т. Р., Трунтова А. В., Чернова Л. Р.</b> Особенности консервативной терапии классической формы саркомы Капоши	
<b>Zaslavsky D. V., Skrek S. V., Sobolev A. V., Yunovidova A. A., Wolkenstein P., Sydikov A. K., Okolzina T. R., Truntova A. V., Chernova L. R.</b> Features of conservative treatment of the classical form of Kaposi's sarcoma.....	51
<b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ / INFORMATION FOR AUTHORS.....</b>	55
<b>ДЕРМАТОЛОГИЯ / DERMATOLOGY</b>	
<b>Заславский Д. В., Скрек С. В., Соболев А. В., Юновидова А. А., Волькенштейн П., Сыдилов А. К., Ковальчук А. К., Чернова Л. Р., Коваль Ю. Г., Кулиева А. Н., Трунтова А. В.</b> Вариолиформный пустулез Капоши–Юлиусберга у взрослого пациента	
<b>Zaslavsky D. V., Skrek S. V., Sobolev A. V., Yunovidova A. A., Wolkenstein P., Sydikov A. K., Kovalchuk A. K., Chernova L. R., Koval Y. G., Kulieva A. N., Truntova A. V.</b> Kaposi's varicelliform eruption in an adult patient.....	56
<b>ВЫСТАВКИ И КОНФЕРЕНЦИИ / EXHIBITIONS AND CONFERENCES.....</b>	2-я и 3-я стр. обложки
<b>МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ / CONFERENCE PROCEEDINGS</b>	
Материалы XI Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии (инфекции, доброкачественные и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)» 9 декабря 2016 г., Санкт-Петербург.....	60
<b>Васильев А. О., Говоров А. В., Шнейдерман М. Г., Пушкарь Д. Ю.</b> Новые горизонты в профилактике нозокомиальной (катетер-ассоциированной) инфекции мочевыводящих путей.....	60
<b>Выходцев С. В., Трегубенко И. А.</b> Симптомы нижних мочевых путей и синдром хронической тазовой боли у мужчин. Взгляд с позиции психосоматической медицины.....	61

<b>Говоров А. В., Васильев А. О., Пушкарев А. В., Цыганов Д. И., Пушкарь Д. Ю.</b> Лечение рака предстательной железы при помощи криоабляции: малоинвазивный и эффективный метод .....	62
<b>Говоров А. В., Васильев А. О., Пушкарь Д. Ю.</b> Гистосканирование предстательной железы при помощи ультразвукового датчика с трехмерной системой визуализации.....	63
<b>Гусак Ю. К., Брагина Е. Е., Бочарова Е. В., Гусак Н. Ю.</b> Практическое значение электронно-микроскопического исследования сперматозоидов у пациентов с бесплодием и невынашиванием беременности в семье.....	64
<b>Гусак Ю. К., Тарасов В. Н., Гусак Н. Ю.</b> Возможности полиметилсилоксана в лечении воспалительных заболеваний влагалища.....	65
<b>Иванова Л. В., Шмидт А. А., Алиева М. Т., Джигкаев М. А.</b> Анализ применения фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии ( <i>Ca in situ</i> ).....	66
<b>Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В., Фадеев В. А., Ульянов А. Ю., Исмаилов К. И., Борухович М. Д.</b> Выживаемость после экстирпации мочевого пузыря по поводу новообразований.....	66
<b>Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В., Фадеев В. А., Ульянов А. Ю., Исмаилов К. И., Борухович М. Д.</b> Поздние осложнения после экстирпации мочевого пузыря по Clavien.....	67
<b>Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В., Фадеев В. А., Ульянов А. Ю., Исмаилов К. И., Борухович М. Д.</b> Тазовые рецидивы после радикальной цистэктомии.....	68
<b>Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В., Фадеев В. А., Ульянов А. Ю., Исмаилов К. И., Борухович М. Д.</b> Уролитиаз после радикальной цистэктомии с деривацией мочи.....	68
<b>Комяков Б. К., Очеленко В. А.</b> Результаты замещения мочеточников сегментом подвздошной кишки.....	69
<b>Кызласов П. С., Кажера А. А.</b> Сравнение методов хирургического лечения варикоцеле у спортсменов.....	69
<b>Мельникова Я. В., Лаврик А. А., Али С. Г., Искендерова Н. Э.</b> Разработка эффективного способа экстракции гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота для получения препарата «Лидаза».....	70
<b>Старцев В. Ю.</b> Десятилетний период наблюдения больных с местнораспространенным раком мочевого пузыря .....	71
<b>Строганов Р. В., Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Пушкарь Д. Ю.</b> Сравнительная эффективность выполнения первичной и повторной субуретральной петлевой пластики у больных с недержанием мочи.....	72
<b>Суслова Е. В., Ярмолинская М. И., Потин В. В., Ткаченко Н. Н.</b> Уровень пролактина в периферической крови у женщин с наружным генитальным эндометриозом.....	73
<b>Цишкарава Д. З., Ярмолинская М. И., Сельков С. А.</b> Эффективность использования человеческого рекомбинантного IL-2 для снижения интенсивности болевого синдрома у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.....	74
<b>Шкарупа Д. А., Горелов А. И., Кубин Н. Д., Пешков Н. О.</b> Универсальное фиксирующее устройство для бестроакарной реконструкции тазового дна.....	75
<b>Яненко Э. К., Катиров М. И., Просянных М. Ю., Константинова О. В.</b> Индикаторы низкой эффективности профилактики и метафилактики мочекаменной болезни в нашей стране.....	75

**Журнал «Terra Medica®» представлен  
в Научной электронной библиотеке на сайте eLibrary.ru**

*Главный редактор*

Е. В. Липова, докт. мед. наук проф. (Москва)

*Главный редактор Издательского дома «Терра Медика»*

И. В. Волчек, канд. мед. наук (Санкт-Петербург)

*Редакционная коллегия:*

Глазко И. И., канд. мед. наук (Москва)

Голофеевский В. Ю., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Исаков В. А., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ришук С. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Улюкин И. М., канд. мед. наук (Санкт-Петербург)

*Редакционный совет:*

Аксененко А. В., докт. мед. наук проф. (Ставрополь)

Беляева Н. М., докт. мед. наук проф. (Москва)

Белякин С. А., докт. мед. наук проф. (Москва)

Бурова С. А., докт. мед. наук проф. (Москва)

Голубничая О., докт. мед. проф. (Бонн, Германия)

Долгов В. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Зуева Л. П., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Казанцев В. А., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Киселев В. И., докт. биол. наук проф. член-кор. РАН (Москва)

Колосовская Е. Н., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Комяков Б. К., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Курпатов В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ларионова В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Мельникова И. Ю., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Минкина Г. Н., докт. мед. наук проф. (Москва)

Михайлов И. Б., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Михеева И. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Обрезан А. Г., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Осипов И. Б., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Подзолкова Н. М., докт. мед. наук проф. (Москва)

Радзинский В. Е., докт. мед. наук проф. (Москва)

Роговская С. И., докт. мед. наук проф. (Москва)

Сергеев Ю. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Симаненков В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Скоромец А. А., докт. мед. наук проф. акад. РАМН (СПб)

Сметник В. П., докт. мед. наук проф. (Москва)

Сологуб Т. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Суколин Г. И., докт. мед. наук проф. (Москва)

Тимченко В. Н., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ткаченко Е. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Халимов Ю. Ш., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ханевич М. Д., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Шабалова И. П., докт. мед. наук проф. (Москва)

Эрман Л. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Учредитель — ООО «ДискавериМед»

Зам. генерального директора Е. В. Прижевойт

Редактор Н. Ю. Крамер

Дизайн, допечатная подготовка Т. Ю. Синицына

Отдел рекламы Е. Н. Чепурная, А. Н. Акшаева,

Д. А. Ковалева, И. О. Орлова

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 06 августа 2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС77-41615

Выходит с 1995 г.

Адрес редакции:

191167 Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9, оф. 403

Тел./факс: (812) 274-0862, тел.: (812) 327-7622

e-mail: elena@terramedica.spb.ru <http://www.terramedica.spb.ru>

Подписано в печать 25.11.16. Усл. печ. л. 9,5. Тираж 5 000 экз.

Отпечатано в типографии ЗАО «АКЦЕНТ-ПРИНТ»

191104 Санкт-Петербург, Беловодский пер., д. 7.

Авторские материалы не всегда отражают точку зрения редакции.

При перепечатке ссылка на журнал «TERRA MEDICA®» обязательна.

© ООО «ДискавериМед», 2016

## *Уважаемые коллеги!*

11 февраля 2016 г. при участии кафедры репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова, ООО «ДискавериМед» и ИД «Терра Медика» в Ленинградской областной клинической больнице с большим успехом прошла VII Научно-практическая конференция «Шейка матки как зеркало воспалительного процесса гениталий».

19–20 мая 2016 г. в Санкт-Петербурге в «ПетроКонгрессе» была успешно проведена IX Междисциплинарная научно-практическая конференция «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». Главными организаторами конференции выступали кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (УНМЦ) Управления делами Президента РФ, РОО «Общество содействия развитию косметологии, реконструктивной и косметологической гинекологии» (КОГИН), ООО «ДискавериМед» и ИД «Терра Медика».

Программа конференции была насыщенной: за два дня было проведено два пленарных, три секционных заседания и четыре симпозиума, в ходе которых было заслушано 37 докладов и проведено два мастер-класса. Среди докладчиков были ведущие специалисты России (Москва, Санкт-Петербург, Челябинск), которые поделились своим опытом диагностики и лечения урогенитальных инфекций.

Мы приветствуем участников XI Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии (инфекции, доброкачественные и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)» 9 декабря 2016 г. в «ПетроКонгрессе», к которой приурочен выпуск данного журнала. Почетным спонсором конференции является компания «Берлин-Хеми/Менарини».



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Приглашаем принять участие в X Юбилейной междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» с сателлитными симпозиумами «Заболевания шейки матки» и «Мужское здоровье» (27–28 апреля 2017 г., «ПетроКонгресс», ул. Лодейнопольская, д. 5), которые проводят кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва), Ассоциации РАГИН и КОГИН (заведующая кафедрой, вице-президент РАГИН и президент КОГИН — профессор Е. В. Липова) совместно с ООО «ДискавериМед» и Издательским домом «Терра Медика».

Подробную информацию о конференциях можно найти на сайте [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru), там же Вы можете найти план мероприятий на 2017 г.

*Редколлегия*

© С. В. Рищук, 2016  
УДК 618.1:616.9

**С. В. Рищук**

ДОКТ. МЕД. НАУК

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

## Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробноз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика

Представлены этапы формирования урогенитального анаэробноза как одной из разновидностей эндогенной инфекции, а также дана характеристика дисбиотического процесса влагалища как ее начального этапа. Рассмотрены основные триггерные факторы возникновения урогенитального анаэробноза и патогенез его возможных осложнений. Изложены принципы диагностики и коррекции вне и во время беременности. Представлены различные варианты клинических проявлений инфекции у половых партнеров и лечебная тактика.

**Ключевые слова:** урогенитальный анаэробноз, дисбиоз влагалища, триггерные факторы, осложнения, половые партнеры, лечебная тактика

Урогенитальные эндогенные инфекции — это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания — биотопах (урогенитальный тракт), либо в органах других систем, что сопровождается развитием дисбиоза (в том числе, дисбактериоза) и воспалительной реакции локального и/или системного характера. Дисбиоз влагалища можно рассматривать как начальный этап формирования урогенитальной эндогенной инфекции. В зависимости от преобладания в половых путях той или иной условно-патогенной микрофлоры, можно выделить следующие ее разновидности: 1) урогенитальный анаэробноз (в основе — анаэробный дисбактериоз влагалища); 2) урогенитальный кандидоз, или вульвовагинальный кандидоз (в основе — кандидозный дисбиоз влагалища); 3) урогенитальный аэробноз (в основе — аэробный дисбактериоз влагалища).

Наиболее частой эндогенной инфекцией является урогенитальный анаэробноз (УГА), который представляет собой полимикробный клинический синдром, развивающийся вследствие заме-

щения во влагалище пероксидпродуцирующих лактобактерий большим количеством анаэробных бактерий и сопровождающийся увеличением *pH*. Встречается у 25–45 % женщин репродуктивного возраста, частота встречаемости у беременных — 15–25 %, у беременных женщин в группах повышенного риска — 30–38 %, у женщин с рецидивирующими хроническими заболеваниями влагалища — 64–80 %. Нередко УГА может сочетаться и с другими разновидностями эндогенного инфекционного процесса.

Формирование УГА можно представить следующим образом (рис. 1). На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс (дисбактериоз) влагалища с преобладанием анаэробов, или анаэробный дисбактериоз влагалища, или бактериальный вагиноз, сопровождающийся снижением количества облигатной микрофлоры. Он может ограничиваться бактериемией и антигемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной анаэробной микрофлоры.

Распространенное в медицинской литературе название «бактериальный вагиноз» — после появления тест-систем «Фемофлор» с использованием ПЦР в реальном времени и возможности определения нескольких разновидностей дисбиотического процесса во влагалище и их сочетания — становится не совсем корректным по

Сергей Владимирович Рищук  
e-mail: s.rishchuk@mail.ru

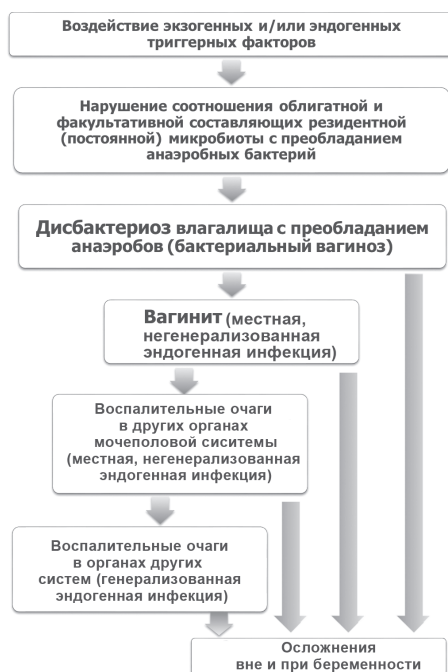


Рис. 1. Этапность формирования урогенитального анаэриоза у женщин [1, 2]

нескольким причинам. Во-первых, в названии не отражается преобладание именно факультативной условно-патогенной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной микробиотой (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*). Название «вагиноз» отражает в целом факт формирования дисбиоза влагалища, не конкретизируя, какие из патогенов преобладают в вагинальном биотопе — аэробные, анаэробные бактерии или грибы рода *Candida*. Из множества названий (кроме «бактериального вагиноза»), которыми пытались в течение нескольких десятилетий охарактеризовать данный инфекционный процесс (неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, вагинальный бактериоз, вагинальный лактобациллёз, аминокольпит, гарднереллёз, мобилункоз, влагалищные выделения с ключевыми клетками, синдром дефицита лактобактерий), пожалуй, наиболее удачным, на наш взгляд, можно считать «анаэробный вагиноз», отражающий преобладание именно анаэробной микрофлоры над остальными представителями микрофлоры влагалища. И поэтому не случайно, что ни одно из названий не заняло свое достойное место в МКБ-10.

Во-вторых, если рассматривать формирование эндогенной инфекции как универсальный процесс, характерный не только для женской репродуктивной системы, то, по аналогии с дисбиозом, некорректно говорить по той же причине об «энтерозе» как о нарушении микробиоце-

ноза в кишечнике, «оризозе» как о нарушении микробиоценоза полости рта. А как тогда характеризовать эти нарушения в уретре?

Поэтому наиболее логичными и отражающими сущность инфекционного процесса, его этапность при формировании эндогенной инфекции являются следующие варианты названия: анаэробный дисбактериоз влагалища, или анаэробный бактериальный дисбиоз влагалища, или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры. Следует отметить, что если мы применяем в названии термин «дисбиоз», то обязательно должны вводить в название уточнение — «бактериальный» или «грибковый», так как понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры, а дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

На следующем этапе формирования УГА как эндогенной инфекции в 40 % случаев может развиваться вагинит и воспалительный процесс в других органах мочеполовой системы (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением их функции [3]. При распространении патогенов за пределы мочеполовой системы и возникновении воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзитная бактериемия и антигенемия, а также отсутствовать другие клинико-лабораторные признаки сепсиса [4]. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

Триггерные факторы в формировании УГА, как и других разновидностей урогенитальной эндогенной инфекции, многочисленны и все их можно объединить в две группы — экзогенные и эндогенные (табл. 1, 2).

Основными пусковыми факторами в формировании УГА являются следующие: 1) изменение *pH* влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные); 2) индукция профага в лактофлоре при лизогении, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и, в результате этого, к снижению колонизационной резистентности; 3) нарушения в системе общего и местного иммунитета (не

Таблица 1

### Основные эндогенные триггерные факторы формирования урогенитальной эндогенной инфекции [5, 6]

Эндокринопатия и гормональные изменения при половом созревании, беременности, после родов и аборт
Нарушения в системе общего и местного иммунитета
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции профага в лактофлоре при лизогении
Снижение удельного веса $H_2O_2$ -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)
Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой оболочки влагалища

Таблица 2

### Основные экзогенные триггерные факторы формирования урогенитальной эндогенной инфекции [5, 6]

Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия
Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение <i>pH</i> влагалищной среды и снижение аффинности рецепторов к лактофлоре)
Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (неблагоприятное воздействие спермы и смегмы на облигатную флору)
Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии
Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды
Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе, облучения)
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями и др.)

последнюю роль в этом случае может играть эндокринный статус и половые инфекции).

Механизм влияния изменения *pH* является наиболее показательным при формировании бактериального вагиноза (БВ) или дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробных бактерий факультативной составляющей вагинальной микробиоты (рис. 2). Доказано, что адгезия вагинальных штаммов лактобацилл на эпителиальных клетках связана с их фибронектинсвязывающей способностью. Причем взаимодействие микроорганизмов с фибронектином специфично, наиболее эффективно при низких значениях *pH* (4) и зависит от времени инкубации. Увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов лактобацилл при низких значениях *pH* может играть роль в поддержании экологического баланса вагинального биотопа. Важно, что, благодаря утилизации гликогена, лактобациллы сами поддерживают необходимый уровень *pH* [6].

Немаловажное значение при этом имеет уровень эстрогенов, определяющий количество гликогена и плотность рецепторов на эпителиальных клетках к лактофлоре. Сдвиг *pH* влагалищного содержимого в щелочную сторону (>4,5), происходящий вследствие воздействия

различных экзогенных и эндогенных факторов, является неблагоприятным для жизнедеятельности нормальной кислотофильной микрофлоры и приводит к размножению анаэробных бактерий. Вероятно, это происходит по причине снижения адгезивной способности лактобацилл из-за снижения аффинности к ним их рецепторов и уменьшения плотности рецепторов на вагиналь-

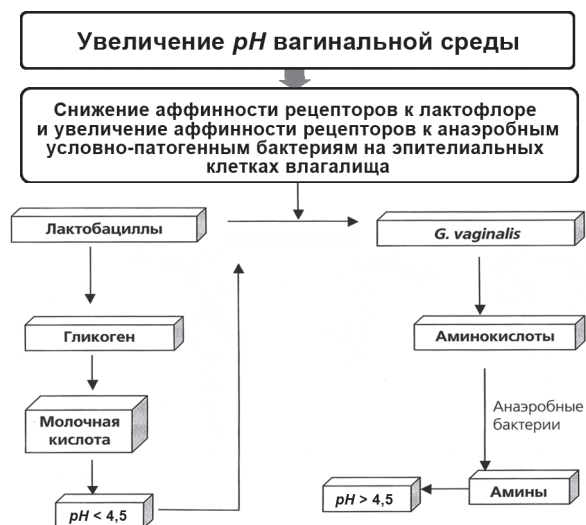


Рис. 2. Влияние увеличения *pH* вагинальной среды на микробиоту влагалища

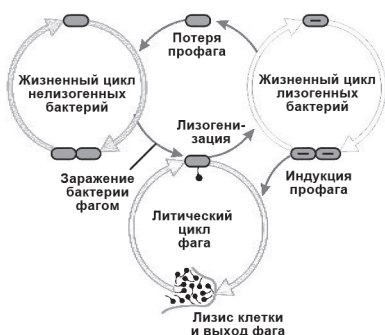


Рис. 3. Индукция профага в лактофлоре

ном эпителии [7]. Усиление ощелачивания вагинальной среды происходит дополнительно за счет метаболизма самих анаэробов под воздействием микробных декарбоксилаз и образования биогенных диаминов (кадаверина, путресцина и других продуктов). При этом создаются благоприятные условия для размножения таких представителей факультативной части микрофлоры, как некоторые энтеробактерии, бактерии из рода *Mycoplasma* и рода *Ureaplasma*.

Совсем новым является объяснение снижения количества лактофлоры влагалища за счет индукции профага при лизогении (рис. 3) [8, 9]. В результате проведенных исследований авторы показали высокую степень видовой и внутривидовой гомогенности индивидуальных популяций влагалищных лактобацилл. Кроме того, с помощью ПЦР-системы были обнаружены лизогенные изоляты лактобактерий. Детекция свободной фаговой частицы после митомициновой индукции лизогенных культур может говорить в пользу гипотезы о роли фаговой инфекции в развитии анаэробного дисбактериоза и других разновидностей дисбиотического процесса [8, 9].

Влияние иммунного статуса, эндокринных факторов, а также некоторых экзогенных половых инфекций и их сочетания на формирование дисбиоза влагалища было представлено в целой серии научных работ. Нормальное состояние



Рис. 4. Взаимосвязь нейроэндокринной, иммунной систем и экзо- и эндогенной микрофлоры

репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ и гормональной регуляции. При этом важнейшая роль отводится эндокринным влияниям, которые являются, чаще всего, опосредованными через воздействие на систему иммунитета (рис. 4).

При этом доказано разнонаправленное действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему. Так, гормон роста, пролактин, инсулиноподобный фактор роста, инсулин, тироксин, холинергические сигналы имеют, преимущественно, стимулирующее, а глюкокортикоиды, адренкортикотропный гормон, андрогены, эстрогены, катехоламины, адренергические сигналы — преимущественно, ингибирующее действие [10].

Доказано опосредованное влияние стероидных гормонов на иммунную систему женских половых путей через антипротеазы, обладающие антимикробной функцией. Так, группа антипротеаз, которая представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, *SLPI*) и элафином (elafin, или *PI3*), а также уровень  $\beta$ -дефенсина ( $\beta$ -defensins) зависимы от эстрогенов и прогестерона, эффект которых не однонаправленный в разные фазы менструального цикла [11–13].

Подготавливая репродуктивный тракт к беременности, эстрогены и прогестерон перестраивают иммунную систему в маточных трубах, матке, цервикальном канале и влагалище. Эпителиальные клетки этих органов, подверженные гормональной регуляции, играют решающую роль в межклеточной коммуникации и секретируют иммуноглобулины (*IgA* и *IgG*) в просвет репродуктивного тракта. Эпителий матки и труб экспрессирует рецепторы *TLR1*, влияя на адгезию патогенных бактерий, вирусов и грибов. В некоторых работах показано, что успешное внедрение одного патогенного микроорганизма открывает путь для последующей инфекции. При этом, чем сильнее микроорганизм подавляет эффект *TLR*, тем активнее его распространение [12]. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Поэтому наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдают при



дисфункции яичников, менее существенное — при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [14].

Большой интерес представляют работы, выполненные на экспериментальных животных с удаленными яичниками. Показано значительное различие в микрофлоре между здоровыми крысами и крысами с овариэктомией. У последних микрофлора характеризовалась меньшей численностью бактерий, отсутствием анаэробов, меньшим количеством стрептококков и энтерококков. Однако *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus* были обнаружены в больших количествах. Назначение только одного эстрадиола привело к восстановлению лактобациллярной флоры [15]. В опытах на обезьянах с гистерэктомией, получавших лечение эстрогенами, была показана невосприимчивость их к инфекции обезьяньего вируса иммунодефицита. В то же время, животные, которых лечили прогестероном, как и те, которых не лечили совсем (контрольные), оказались высоко восприимчивыми к заражению.

Гормональному влиянию подвержены не только местные иммунные факторы женских половых путей и облигатная эндогенная микрофлора, но и некоторые экзогенные патогены, например *Chlamydia trachomatis*, играющая значимую роль в запуске урогенитального анаэробноза. Доказано, что гормональный фон во время внедрения патогенов может иметь протективный эффект. Была исследована экспрессия генов хламидии и тип включений в ткани (стадия развития). Обнаружена зависимость проявления инфекции от доминирования эстрогенов. Была изучена перестройка генов хламидии под влиянием эстрогенов и прогестерона. Оба гормона приводили к значительному сдвигу в экспрессии генов самих хламидий (25 % транскриптом). Эстрадиол регулировал 151 ген, включенный в липидный и нуклеотидный метаболизм. Важно то, что эстрадиол регулировал шесть генов (*omcB*, *trpB*, *cydA*, *cydB*, *pyk* и *yggV*), что предполагает стрессовый ответ, аналогичный ответу при образовании aberrантных форм хламидий. Авторы также наблюдали морфологические изменения, характерные для персистенции хламидий. Прогестерон регулировал энергетический метаболизм патогенов [16]. Полученные данные помогают понять механизмы персистенции патогена при хронической урогенитальной хламидийной инфекции и отсутствие санирующего эффекта при антибиотикотерапии [17–19].

С другой стороны, экзогенная хламидийная инфекция проявлялась хроническим воспалительным процессом в придатках матки, который, в свою очередь, сопровождался нарушением яичникового ответа на гонадотропную стимуляцию и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогемии, а также возникла транзиторная гиперпролактинемия. Бесплодие у больных хламидиозом обусловлено не только локальными воспалительными изменениями придатков матки, но и дисфункцией гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной систем в сочетании с повышением содержания кортизола и тестостерона сыворотки крови. Все это, в свою очередь, опосредованно крайне негативно отражалось на состоянии вагинального биотопа.

Представленный материал является свидетельством достаточно сложных взаимоотношений эндокринной и иммунной систем, приводящих к изменению микробиоты влагалища вплоть до формирования дисбиотического процесса (чаще всего с преобладанием анаэробных бактерий) [20].

Влияние основных эндокринных синдромов на микробиоту влагалища в обобщенном виде можно представить следующим образом (рис. 5).

При синдроме гипотиреоза, синдроме гиперандрогемии и синдроме гиперкортицизма может формироваться абсолютная и относительная гиперэстрогемия, которая обладает иммуносупрессивным воздействием на общие и местные иммунные реакции. При этом синдром гиперпролактинемии и гиперинсулинизм усиливают нарушения в структуре менструального цикла, как опосредованно (усугубляя синдром гиперандрогемии), так и непосредственно (при синдроме гиперпролактинемии) нарушая фолликулогенез и создавая неовуляторные циклы, а также недостаточность лютеиновой фазы. В качестве результирующего влияния может быть формирование вагинальной эндогенной инфекции (чаще с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры). Выше указанные воздействия на систему иммунитета и микрофлору половых путей являются дозозависимыми и разнонаправленными при разных уровнях гормонального стимула, а также избирательно могут влиять на *Th1*- и *Th2*-типы иммунного ответа (табл. 3). Хотя влияние некоторых гормонов на иммунитет мало изучено и требует дальнейших исследований.

**Влияние гормональных стимулов на врожденный и адаптивный иммунитет женщины (обобщенные данные)**

Гормоны	Значения гормонов		
	снижены	в реф. пределах	повышены
Тиреоидные	—	+	—
Пролактин	—	+	—
Кортизол	—	±	—
Андрогены	—	—	— (>Th2)
Эстрогены	—	±	— (>Th1)
Прогестерон	—	±	— (>Th1)
Паратгормон	—	+	—
Инсулин	—	+	—

Примечание. + стимулирующее влияние; — угнетающее влияние; ± воздействие на разные звенья иммунной системы разнонаправленные; >Th1 – преобладающее влияние на Th1-тип иммунного ответа (угнетение); >Th2 – преобладающее влияние на Th2-тип иммунного ответа (угнетение)

Возбудители половых инфекций, как разновидность экзогенных факторов, могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, вероятнее всего, как непосредственно, так и опосредованно через указанные эндокринно-иммунные механизмы.

Подтверждением влияния патогенов на формирование дисбиоза влагалища являются исследования, в которых доказана более частая выявляемость хламидий, микоплазм (*M. hominis*) и уреоплазм при их значимой обсемененности (в количестве  $10^4$  ЕИЦ/мл и выше), а также трихомонад в группе женщин с УГА, по сравнению с нормоценозом [1, 11, 21–25]. Следует отметить, что при хламидийной инфекции при формировании анаэробного дисбактериоза влагалища имеет значение наличие самого патогена во влагалище и/или эндоцервиксе (рис. 6) [1, 21].

При более глубоком анализе вагиноза при разных половых инфекциях было показано (рис. 7), что в случае выявления в половых путях *M. hominis* диагностировали УГА в виде дисбиоза влагалища, в случае обнаружения уреоплазм, трихомонад и хламидий (в виде моно- или микст-инфекции) чаще определяли

УГА в виде дисбиоза и вагинита [1, 21]. При формировании анаэробного дисбактериоза или анаэробного бактериального дисбиоза (бактериального вагиноза) из всех представителей факультативной эндогенной микробиоты основными участниками являются бактерии из родов *Gardnerella*, *Atopobium* и *Prevotella* (табл. 4) [26–28].

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированные виды *Clostridium*), все, кроме микоплазм, оказались строгими анаэробами [29].

При УГА формируются различные полимикробные сообщества, способные длительно существовать в вагинальном биотопе благодаря образованию биопленок. В частности, известно, что планктонные культуры бактерий в 5 раз более чувствительны к воздействию высоких концентраций  $H_2O_2$  и в 4–8 раз — к воздействию молочной кислоты, по сравнению с микроорганизмами, заключенными в биопленку [30]. Установлено, что биопленки при УГА структурно представлены, преимущественно, видом

Таблица 4

**Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)**

Тип	Порядок	Род
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Veillonella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Lachnobacterium</i> <i>BVAB1</i> (Bacterial vaginosis associated bacterium 1) <i>BVAB2</i> (Bacterial vaginosis associated bacterium 2) <i>BVAB3</i> (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Mobiluncus</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Gardnerella</i>
	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Atopobium</i> , <i>Eggerthella</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Sneathia</i>

*G. vaginalis*, на который приходится 60–95 % от массы пленки, остальную часть биопленки занимает *A. vaginae*. Надо отметить, что синергизм указанных микроорганизмов подтверждается тем фактом, что *A. vaginae* крайне редко выделяется в отсутствие *G. vaginalis* [31]. *G. vaginalis* в ряде случаев рассматривают в качестве инициатора формирования биопленки, поскольку первичная колонизация влагалища *G. vaginalis* создает оптимальные условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов [32, 33]. При этом только до 5 % от биопленки составляют виды *Lactobacillus spp.* Различные формы синергизма внутри бактериального сообщества при данной разновидности дисбиоза влагалища были описаны ранее на примере комменсализма *Prevotella bivia* и *G. vaginalis*, который был продемонстрирован *in vitro*. Продукция *P. bivia* аммиака на средах, обогащенных аминокислотами, способствовала росту *G. vaginalis* [34].

Свойство бактерий к образованию микробных биопленок, под которыми понимают сложно организованные сообщества, — это эволюционно выработанный механизм выживания микроорганизмов в естественных условиях обитания. В биопленках адсорбированные друг к другу и к поверхности бактериальные клетки заключены в продуцируемый ими же биополимерный матрикс. Надо отметить, что биопленкообразование характерно как для симбионтных бактерий (в том числе, *Lactobacillus spp.*), так и для патогенных микроорганизмов при формировании УГА. Биополимерные субстанции, представленные, в основном, гликопротеинами, протеогликанами и липополисахаридами, подобно фильтру, обеспечивают поступление питательных веществ из окружающей среды к микроорганизмам и одновременно препятствуют проникновению антибактериальных препаратов в глубину биопленки [35]. Последнее приобретает особое значение при разработке терапевтической тактики при персистирующей, толерантной к антибиотикотерапии инфекционной патологии, в частности при рецидивирующих формах УГА, в патогенезе которых биопленкообразование играет ведущую роль [32]. Коммуникации между бактериями внутри микробного сообщества осуществляются посредством регуляторной системы, обозначаемой как «чувство кворума» (*Quorum Sensing, QS-система*). Этим термином описывается феномен социального поведения бактерий, который заключается в том, что микроорганизмы, объединенные одной биоплен-

кой, принимают коллективные решения демократическим путем при помощи «химического голосования» — синтеза высокоспецифичных сигнальных молекул (или автоиндукторов). Биологический смысл этого явления состоит в том, что механизмы выживания микробиоты (например, продукция бактериоцинов, репликация, переход из некультивируемого состояния в культивируемое, синтез различных ферментов и др.) реализуются благодаря организации микробных сообществ, в пределах которых, наряду с распределением функциональной «нагрузки» между бактериями, имеет место совместное выполнение ряда обязанностей [36]. Необходимо отметить, что влагалище и его уникальная микрофлора формируют тонко сбалансированную динамически изменяющуюся по структуре экосистему [37, 38].

Примерно в 84 % случаев УГА сочетается с дисбактериозом кишечника [39]. Не исключается, что в этом случае УГА и дисбиотический процесс в кишечнике могут быть проявлением одной эндогенной инфекции (анаэробноз) с вовлечением в патологический процесс мочеполовой и пищеварительной систем при воздействии на них общих триггерных факторов.

Бактериальные инфекции реализуют свой патогенный потенциал в виде формирования воспалительных очагов в органах репродуктивной системы с нарушением их функции посредством воздействия эндо- и экзотоксинов. Причем нередко в инфекционный процесс вовлекаются не только возбудители экзогенных половых инфекций, но и представители эндогенной микрофлоры, формирующие дисбиоз влагалища и других органов. Этому способствует специфика метаболизма некоторых бактерий, которая обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений.

Например, у бактериоидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А2. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы.

У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя к ее разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грам-

отрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Воздействуя на эритроциты, гемолизин вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат — продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах у женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Таким образом, функции лейкоцитов могут подавляться синергетическим эффектом гемолизина гарднерелл и сукцината бактероидов [6, 40].

Целый ряд исследований разных лет подтверждает участие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе отдельной акушерско-гинекологической патологии, в том числе при эмбриональной резорбции, задержке внутриутробного развития и антенатальной гибели плода, преждевременных родах, преэклампсии, плацентарной дисфункции. Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин [41, 42].

Так, доказано, что при дисбиотическом состоянии вагинального биотопа, по сравнению с нормобиоценозом, у женщин наблюдают увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня эндотоксинсвязывающего белка (*LBP* — *lipopolysaccharidebinding protein*) — в 2 раза и титров *IgG* к *core*-региону ЛПС — в 1,7 раза [43]. Участие ЛПС в патогенезе анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза) согласуется с тем, что указанный синдром нередко протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной актив-

ности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при вагинозе, на лейкоциты, приводящим к снижению фагоцитарной активности и цитотоксическому эффекту.

Установлено также более чем десятикратное повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, ведущих к снижению уровня антиэндотоксиновых антител и угнетению активности гранулоцитарного звена антиэндотоксинового иммунитета [44].

Индуцированные эндотоксином иммунопатологические изменения гомеостаза, проявляющиеся эндотелиальной дисфункцией, во многом идентичны таковым при развитии преэклампсии, что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать преэклампсию как модель системной эндотоксинемии [45]. Последнее является современной концепцией, объясняющей феномен преэклампсии с позиции реализации негативных биологических эффектов ЛПС на фоне недостаточности ЛПС-связывающих и ЛПС-элиминирующих систем. Так, было показано, что при тяжелой преэклампсии уровень ЛПС в сыворотке повышается многократно на фоне угнетения синтеза иммуноглобулинов к *core*-региону ЛПС [46]. При этом известно, что основным источником ЛПС при преэклампсии может служить кишечная микробиота. В условиях сниженной тканевой перфузии вследствие периферического генерализованного вазоспазма при преэклампсии может происходить усиленная транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксина через ишемизированную кишечную стенку [41, 42].

Наряду с кишечным биоценозом, другим резервом ЛПС является вагинальный биотоп, особенно при дисбактериозе влагалища с преобладанием анаэробов, когда удельный вес грамотрицательных микроорганизмов увеличивается в тысячи раз, а атрофические изменения слизистой оболочки влагалища, обусловленные воздействием бактериальных ферментов, способствуют проникновению ЛПС в развитую венозную и лимфатическую сосудистую сеть органов репродуктивной системы в период гестации [46].

Показано, что гемоциркуляция ЛПС на фоне угнетения антиэндотоксинового иммунитета может проявляться частым развитием токсикоза

первой половины беременности, угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также аномалиями родовой деятельности [47]. Доказано невынашивание беременности при дисбиотических состояниях генитального и кишечного трактов. В 30–40 % случаев причиной преждевременных родов является инфекционный фактор.

Другим, не менее существенным следствием инфекционно-воспалительных заболеваний матери является формирование плацентарной недостаточности, частота которой на фоне инфекции достигает 50–60 %. Основным «посредником» повреждающего действия ЛПС на плаценту считается провоспалительный цитокин *IL-1* [48]. Доказано, что нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием плацентарных нарушений, гипоксией и гипотрофией плода [49]. Возможно, именно ЛПС грамотрицательных бактерий запускает коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, поскольку ранее установлена способность ЛПС вызывать нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, которая подтверждена в экспериментах на животных [45, 50].

В ряде случаев неблагоприятные исходы беременности обусловлены сопутствующими нарушениями в системе гемостаза, в том числе антифосфолипидным синдромом, характеризующимся множественными тромбозами жизненно важных органов на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. В опытах продемонстрировано, что интраамниотическое введение ЛПС влечет за собой тяжелые последствия как для материнского организма, способствуя развитию хориоамнионита, так и для плода, вызывая повреждения центральной нервной системы и формирование врожденных пороков и аномалий [51, 52].

Очень важным является вопрос клинических проблем у мужчин при наличии УГА у женщин — их половых партнеров. Не является корректным утверждение о «вагинозе, передающимся половым путем». Если рассматривать вагиноз как дисбиоз влагалища, а дисбиоз как инфекционный очаг, то не может очаг передаваться половым путем, так как, во-первых, нет «вагины» у мужчины, во-вторых, происходит передача половым путем условных патогенов (как этиологического фактора формирования

того или иного дисбиотического очага), а формирование клинической проблемы в виде своих специфических инфекционных очагов (дисбиотических или воспалительных) у мужчины будет зависеть от многих факторов, которые у него могут быть или не быть (в том числе, и от состояния иммунорезистентности, эндокринной системы, инфицирующей дозы и т. д.).

В связи с этим, при передаче при половых контактах условных патогенов, формирующих у женщин УГА, у мужчин (их половых партнеров) может быть три варианта клинических состояний, два из которых будут иметь значение для определения дальнейшей тактики:

1) формирование эндогенной инфекции у мужчины в виде уретрального дисбиоза, воспалительных очагов (уретрита, простатита, везикулита, орхита и др.) и осложнений (бесплодия, эректильно-эякуляторной дисфункции и др.);

2) формирование носительства условных патогенов, формирующих инфекцию у женщин (при этом может иметь место изменение или модификация факультативной составляющей постоянной микробиоты мочеполовой системы мужчины);

3) формирование транзитного состояния: нахождение условного патогена, после его попадания от женщины, временное и не имеющее клинического значения, когда происходит в ближайшее время его самоэлиминация из половых путей.

Диагностика УГА у женщин достаточно хорошо разработана и не представляет затруднений. Она, на наш взгляд, должна включать следующие составляющие [3, 4]:

1) констатация дисбиоза влагалища;

2) диагностика воспалительных очагов в органах мочеполовой системы и других систем;

3) определение сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции как одного из наиболее важных экзогенных пусковых факторов данной эндогенной инфекции;

4) определение других экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза влагалища и воспалительных очагов.

При диагностике дисбиотического процесса влагалища можно применить старые традиционные критерии Амсела [53]: 1) жидкие серовато-белые гомогенные выделения (иногда пенистые); 2) *pH* влагалищной жидкости >4,5; 3) появление «рыбного» запаха при добавлении щелочи (10 % КОН); 4) присутствие «ключевых клеток» при световой иммерсионной микроскопии.

Однако благодаря введению молекулярно-генетических методов, диагностика разновидностей дисбиоза влагалища (в том числе, анаэробного дисбактериоза влагалища) вышла на более высокий уровень. На сегодня создана технология «Фемофлор» (оптимальной является Фемофлор-16 или -17), основанная на использовании ПЦР в режиме реального времени (*PCR real-time*). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин [54, 55]. Протоколы тест-системы Фемофлор-17, подтверждающие дисбиотический процесс во влагалище с преобладанием анаэробных бактерий и нормоценоз, представлены на *рис. 8*.

Диагностика воспалительных очагов часто предшествует всем другим составляющим диагностического комплекса, так как больные обращаются, в первую очередь, с субъективными признаками (жалобами), обусловленными наличием именно воспалительных очагов. Диагностика включает: 1) гинекологический осмотр; 2) лабораторные методы; 3) инструментальные методы (УЗИ, лапароскопию, гистероскопию, кольпоскопию и др.).

Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссеральной) одного Фемофлора недостаточно. Поэтому дополнительно целесообразно также использовать современные диагностические (лабораторные) подходы. На наш взгляд, необходимо помнить о том, что успех диагностики и лечения экзогенной половой инфекции у женщин зависит от качественной реализации этих составляющих у их половых партнеров [1, 3, 4, 56–58].

Определение других триггерных факторов УГА включает обследование у смежных специалистов для выявления эндокринной, терапевтической, неврологической, иммунной и другой патологии, а также проффакторов, которые могут приводить к запуску эндогенной инфекции [3, 4].

Коррекция УГА должна включать несколько этапов [3, 4, 59, 60]:

1) ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, в других системах и связанных с ними осложнений;

2) устранение дисбиотического процесса с учетом его разновидности (как источника бактериемии и антигенемии) и первопричины воспалительных очагов;

3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в том числе, экзогенной инфекции и

эндокринопатии), которые привели к развитию дисбиоза и формированию эндогенной инфекции в настоящее время и могут привести к рецидиву в будущем.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (для потенцирования антибиотиков), иммуномодулирующую, симптоматическую терапию, психотерапию, противовоспалительную и противовоспалительную медикаментозную и физиотерапию; оправдано применение органопротекторов, а также про- и синбиотиков для коррекции вагинальной и кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков [5].

На наш взгляд, устранение дисбиотического процесса влагалища должно предполагать:

1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах: а) в виде санации от отдельных ее представителей; б) в виде минимизации их количества (обсемененности) в половых путях;

2) усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пребиотиков для создания колонизационной резистентности.

При этом санация желательна от тех патогенов, которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клинических проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (*Chlamydia trachomatis*, вирусы), санация бывает невозможна [3, 4, 59, 60]. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества для создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой.

Особенно она оправдана и в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т. д. [3, 4, 59, 60].

Как правило, при наличии экзогенной половой инфекции и формировании в результа-

те этого эндогенной инфекции использование антибактериальных и антипротозойных средств решает одновременно две задачи:

1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции;

2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты, определивших дисбиотический процесс [3, 4, 59, 60].

Этиотропную терапию УГА у женщин вне беременности можно представить следующим образом [61, 62]:

- Метронидазол (трихопол, флагил, метригил) — таблетки по 250 мг — *p/os* по 1–2 таблетки 3 раза в сутки, 7 дней;

- Тинидазол (фазижин) — таблетки по 500 мг — *p/os* по 2 таблетки в сутки однократно, 1–2 дня;

- Макмирор (д. начало — нифуратель) — *p/os* по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день; по 1 свече (500 мг) или 2–3 г мази вагинально, 10 дней;

- Клион-Д (метронидазола 100 мг, миконазола нитрат 100 мг) — вагинально по 1 свече на ночь, 10 дней;

- Эфлоран (метронидазола 400 мг) — *p/os* по 1 таблетке 3 раза в день, 7 дней;

- Атрикан-250 (капсулы тенонитрозола по 250 мг) — *p/os* по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, 4 дня;

- Наксоджин (в 1 таблетке ниморазола 500 мг) — *p/os* по 1 таблетке 2 раза в день, 6 дней;

- Тиберал (в 1 таблетке орнидазола 500 мг) — *p/os* по 1 таблетке 2 раза в сутки, 5 дней;

- Далацин (克林дамицин) — крем вагинальный 2 % — 1 раз в день, 7 дней;

- Клиндамицин (1 капсула по 150 мг) — *p/os* по 1 капсуле 4 раза в сутки, 7 дней;

- Клиндамицин (овули по 100 мг) — интравагинально 1 раз в день, 3 дня.

Этиотропная терапия УГА во время беременности представлена в *табл. 5* [61–64].

В комплексном лечении урогенитальной эндогенной инфекции достойное место занимает системная энзимотерапия. Это, по сути, самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов — гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Системный эффект экзогенных энзимов обеспечивается прямым или опосредованным воздействием гидролаз на деятельность основных органов и систем организма через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов [65, 66].

После попадания в кровь, энзимы связываются с транспортными белками крови антипротеазами, которые представлены, преимущественно, макроглобулинами ( $\alpha_2$ -макроглобулином- $\alpha_2$ -М,  $\alpha_2$ -плазмин-ингибитором,  $\alpha_1$ -антитрипсином), с образованием активного комплекса и составляют до 10 % от общего белка плазмы. Комплекс энзим-антипротеаза выполняет следующие функции: 1) изменяет конформационную структуру антипротеазы и переводит ее в быструю (активную) форму, что улучшает транспортную и сорбционную (регуляторную) функции (регуляция клиренса цитокинов); 2) защищает организм от антигенного влияния экзогенных энзимов (ДВС-синдром); 3) защищает энзим от распознавания и разрушения иммунной системой макроорганизма, доставляет к месту, где должна проявиться его функция (очаг воспали-

Таблица 5

Этиотропная терапия урогенитального анаэробноза во время беременности

Препарат	Триместры	Схема лечения
Метронидазол (табл.)	II–III	По 500 мг внутрь 2 раза в сутки или по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут
Метронидазол (0,75 % гель)	II–III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 сут
Клиндамицин (2 % крем)	II–III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 сут
Клиндамицин (капсулы по 150 мг)	II–III	По 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут
Клиндамицин (суппозитории по 100 мг)	II–III	Вагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 3 сут
Вагинорм-С (250 мг L-аскорбиновой кислоты)	I–III	По 250 мг (одна таблетка) интравагинально на ночь 1 раз в день в течение 6 сут
Лактагель (молочная кислота)	I–III	Применять 1 тубик интравагинально ежедневно в течение 7 дней

ния, тромбоза и др.). Комплекс  $\alpha_2$ -М-протеаза мигрирует в органы и ткани, где оказывает лечебное действие, которое реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [66].

Наиболее значимыми в терапии урогенитальной эндогенной инфекции являются и следующие эффекты энзимов: 1) повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии (бустер-терапия и сервис-терапия); 2) иммуномодулирующий эффект; 2) противовоспалительный эффект; 3) влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

На протяжении всего курса антибиотикотерапии оптимально использование Вобэнзима («Mucos Pharma», GmbH & Co, Германия; рег. № 011530/01 от 15.04.2005), который содержит энзимы растительного происхождения: бромелайн (225 F.I.P.–Ед.), папаин (90 F.I.P.–Ед.); энзимы животного происхождения: трипсин (360 F.I.P.–Ед.), химотрипсин (300 F.I.P.–Ед.), панкреатин (345 Р.Е.Р.–Ед.), амилазу (50 F.I.P.–Ед.), липазу (34 F.I.P.–Ед.), а также витамин рутозид (50 мг). Применяют в средней дозе по 5 таблеток 3 раза в день. После прекращения курса приема антибиотиков для восстановления микрофлоры (биоценоза) кишечника Вобэнзим назначают совместно с восстанавливающим комплексом по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2 нед. Препарат принимают внутрь за 30–40 мин до еды (не разжевывая и запивая большим количеством воды — не менее 200–250 мл).

Бустер-терапия (терапия усиления) достигается: 1) улучшением условий доставки этиотропных препаратов вследствие: а) более активного всасывания; б) активации микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления; в) конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови; г) усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (эффект санации в очаге воспаления); д) эффекта очищения клеточной мембраны как клетки хозяина (носителя), так и возбудителя; е) увеличения проницаемости мембран; 2) повышением доступности рецепторного аппарата клетки; 3) снижением кислотности среды в очаге воспаления.

Сервис-терапия (терапия сопровождения) достигается путем: 1) снижения выраженности нежелательных эффектов этиотропных препаратов за счет: а) уменьшения токсичности; б) снижения аллергизации; в) подавления иммунокомплаентности; г) гепатопротекции; 2) уменьшения выраженности вторичного (ятрогенного)

действия препаратов; 3) снижения выраженности клинических и микробиологических признаков дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок. Эти наблюдения делают совместное применение энзимных препаратов с антибиотиками необходимым и для предотвращения нарастания резистентности микроорганизмов.

Иммуномодулирующее действие энзимов заключается в регуляции различных звеньев иммунной системы: 1) модуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов — продуцентов провоспалительных цитокинов; 2) снижение уровня патологических провоспалительных и профиброзных цитокинов (*TGF- $\beta$* , *IL-6*, *TNF- $\alpha$* ); 3) иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета (равновесие в системе *Th1/Th2*); 4) ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (*ICAM-I*, селектины, *LFA*); 5) шединг цитокиновых рецепторов; 6) повышение активности естественных киллерных клеток; 7) регуляция уровня иммуноглобулинов; 8) снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов; 9) стимуляция интерфероногенеза.

При развитии эндогенной инфекции риск представляет как недостаточность защитных механизмов (вероятность генерализации), так и избыточная активность иммунокомпетентных клеток. В последнем случае происходит чрезмерная экспрессия и активация адгезивных молекул с образованием иммунных комплексов, которые осаждаются в тканях, и защитная реакция превращается в патологическую — формируется хроническая воспалительная реакция с развитием аутоиммунизации. В этом случае назначение протеаз является стабилизирующим и оптимизирующим [67]. При этом энзимы 1) не подавляют, а поддерживают воспалительный процесс; 2) ограничивают очаги воспаления; 3) способствуют устранению продуктов воспаления, повреждения; 4) ускоряют течение воспалительного процесса; 5) поддерживают процессы регенерации тканей; 6) препятствуют хронизации воспалительного процесса; 7) регулируют состояние иммунного гомеостаза [68–71].

В связи с вероятностью формирования при эндогенной инфекции и связанного с беременностью нарушения в системе гемостаза [45–52], особое значение приобретают эффекты энзимов



на свертывающую систему крови. На сегодня доказаны их следующие эффекты: 1) снижение (нормализация) процессов агрегации тромбоцитов и эритроцитов, что обусловлено уменьшением концентрации тромбосана и блокированием адгезивных молекул; 2) снижение концентрации провоспалительных белков (брадикинина, фибриногена) и др.; 3) уменьшение тромбогенного потенциала эндотелия; 4) активация системы фибринолиза посредством активации плазминогена; 5) снижение выработки фибрина и расщепление уже образовавшихся тромбов [65, 70, 72–75].

Доказана эффективность системной энзимотерапии при антифосфолипидном синдроме. Происходит снижение титра антифосфолипидных антител, расщепление и удаление иммунных комплексов и, следовательно, длительное уменьшение их концентрации в сыворотке крови [76, 77]. Рекомендуемая схема лечения: Вобэнзим в дозе 7 таблеток 3 раза в день перорально в течение 1 нед, затем по 5 таблеток 3 раза в день последующие 3 нед. Повторные курсы необходимы во II и III триместрах беременности.

Очень важным и завершающим этапом коррекции всех разновидностей дисбиоза влагалища является восстановление облигатной микрофлоры. Для этого нередко применяют комбинацию из пробиотиков и пребиотиков [78].

Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, позитивно воздействующие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры (Пробинорм, Вагилак, Экофемин, Энтерол, Линекс и др.).

Пребиотики — это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры. Из современных препаратов к ним относятся фруктоолигосахариды, инулин, галактоолигосахариды, лактулоза, лактитол.

Синбиотики — это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков (Биовестин-лакто, Солгар мальтидофилус, Бифидобак).

Однако стоит учитывать, что большинство из перечисленных средств применяют перорально, и благоприятное воздействие в плане восстановления «нормальной» микрофлоры влагалища происходит, вероятнее всего, за счет опосредованного эффекта — улучшения микрофлоры

кишечника, в результате чего снижается токсическое влияние экзо- и эндотоксинов условно-патогенной микрофлоры кишечника на микробиоту влагалища [78, 79].

В последнее время в арсенале появились пробиотики для вагинального введения (Вагисан, Ацилакт, Лактожиналь), которые используют для непосредственного восстановления и поддержания естественного баланса вагинальной лактофлоры. Оптимальным вариантом считается применение пероральных пре- и пробиотиков в сочетании с введением их вагинальных форм.

В заключение хотелось бы ответить на вопросы, касающиеся решения проблемы УГА в пределах половой пары: необходимо ли лечить мужчину при установлении УГА у его женщины (как полового партнера), и если лечить, то насколько радикальной должна быть терапия, какие клинико-лабораторные критерии результативности лечения пары при данной инфекционной патологии.

Проводить лечение мужчины — полового партнера женщины с установленным УГА необходимо во всех случаях, когда создается у него клиническая проблема (воспалительные очаги, осложнения) и если есть уверенность, что она связана с условными патогенами, формирующими УГА у женщины и передающимися ему половым путем. В этом случае показана санация мужчины от патогена или уменьшение его обсемененности (минимизация) в составе факультативной части резидентной микробиоты мужского урогенитального тракта. Решение вопроса о санации или минимизации условных патогенов у мужчины будет зависеть от того, какая тактика принимается в отношении пациентки. В случае клинической проблемы у женщины и если принято решение по ее санации от того или иного патогена, то показана обязательная санация мужчины от аналогичного патогена, независимо от наличия или отсутствия у него клинической проблемы, так как любой половой контакт без применения мужского презерватива при успешной санации от патогена женщины и наличии носительства аналогичного патогена у мужчины приведет к повторному инфицированию половых путей женщины и появлению вероятности клинического рецидива УГА. В случае невозможности или нецелесообразности санации женщины от условных патогенов, формирующих УГА (эндогенных и/или экзогенных), санация мужчины от указанных патогенов теряет свой смысл и предполагает исключительно минимизацию (снижение



Рис. 5. Основная эндокринная патология и вагинальная эндогенная инфекция

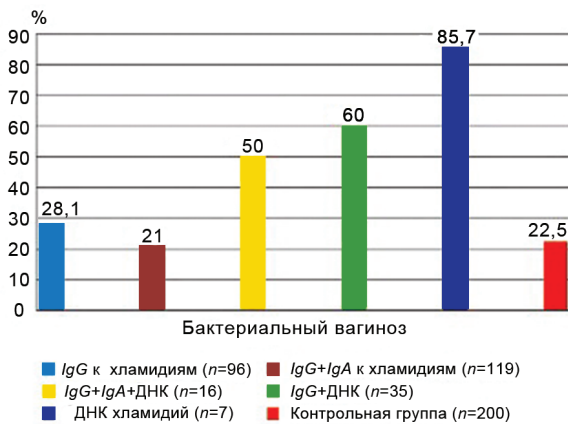


Рис. 6. Частота формирования анаэробного дисбактериоза влагалища у больных с хламидийной инфекцией с различными вариантами положительных лабораторных тестов

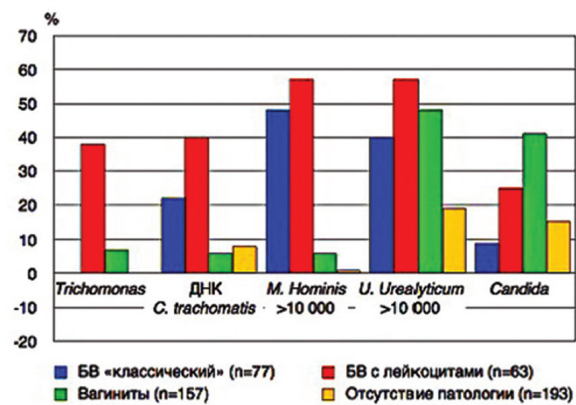


Рис. 7. Сочетание наиболее значимых лабораторных тестов по экзогенной половой инфекции и формирования начальных этапов урогенитального анаэробноз — дисбиоза влагалища (вагиноза) и вагинита

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала (10 <sup>4</sup> >>)	10 <sup>5,6</sup>	<input type="checkbox"/>
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) (10 <sup>4</sup> · 10 <sup>4</sup> )	10 <sup>7,9</sup>	<input type="checkbox"/>
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	10 <sup>7,8</sup>	-0,1 (72-98%)
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
5	Streptococcus spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
6	Staphylococcus spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	10 <sup>3,5</sup>	-4,4 (<0,1%)
8	Eubacterium spp.	10 <sup>3,7</sup>	-4,3 (<0,1%)
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	10 <sup>3,4</sup>	-4,5 (<0,1%)
13	Peptostreptococcus spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
14	Atopobium vaginae	не выделено	<input type="checkbox"/>
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	не выделено	<input type="checkbox"/>
16	Ureaplasma spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выделено	<input type="checkbox"/>
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выделено	<input type="checkbox"/>

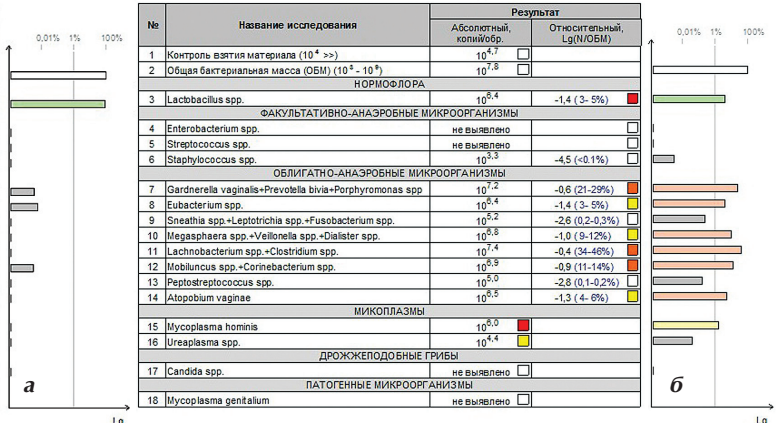


Рис. 8. Протоколы «Фемофлора 17», подтверждающие нормоценоз (а) и анаэробный дисбактериоз влагалища (б)

обсемененности мужских половых путей) только при наличии у него клинической проблемы (дисбиоз, воспалительные очаги и т. д.). При отсутствии клинической проблемы у мужчины и принятии решения о минимизации (уменьшении обсемененности) количества условных патогенов, формирующих УГА, у женщины, лече-

ние мужчины теряет свой смысл.

Необходимо помнить о том, что успех решения проблемы УГА (или другой разновидности эндогенной инфекции) будет зависеть от устранения всех триггерных факторов, которые привели к возникновению данной эндогенной инфекции (см. табл. 1, 2).

Таким образом, анаэробный бактериальный дисбиоз влагалища (анаэробный дисбактериоз влагалища) можно рассматривать как начальный этап урогенитального анаэробноз — как эндогенной инфекции, требующей к себе пристального внимания из-за возможности формирования воспалительных очагов и репродуктивных осложнений. Урогенитальный анаэробноз может формироваться как с участием экзогенной половой инфекции, так и без ее участия — при воздействии неинфекционных экзогенных и эндогенных триггерных факторов.

Своевременная диагностика и коррекция анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза) предотвращает дальнейшее прогрессирование урогенитального анаэробноз и появление осложнений вне и во время беременности.

Лечение мужчины — полового партнера женщины с урогенитальным анаэробнозом целесообразно, если у него отсутствуют клинические проблемы и речь не идет о санации женщины от эндогенных и/или экзогенных патогенов.

## Литература

1. Рицук С. В., Кахиани Е. И., Татарова Н. А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: Учеб.-метод. пособие для студентов. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2015.
2. Рицук С. В., Кахиани Е. И., Татарова Н. А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса: Учеб. пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016.
3. Рицук С. В., Костючек Д. Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Мед. пресса, 2005.
4. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практич. рук. / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
5. Гинекология: Национальное рук. / Под ред. В. И. Кулакова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Дмитриев Г. А., Глазко И. И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008.
7. Бухарин О. В., Вальшев А. В., Гильмутдинова Ф. Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
8. Blackwell A. L. Vaginal bacterial phaginoses? // Sex. Transm. Infect. 1999. Vol. 75. P. 352–353.
9. Исаева А. С., Летаров А. В., Ильина Е. Н. и др. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл // В сб.: Материалы Междунар. науч.-практич. конф. «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск: Изд-во ГСХА им. П. А. Столыпина, 2013. Т. 1. С. 69–73.
10. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Иммунология: Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
11. Martius J., Krohn M., Hillier S. et al. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis to preterm birth // Obstet Gynec. 1988. Vol. 71. P. 89–95.
12. Ochiel D., Fahey J., Ghosh M. et al. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens // Curr. Womens Hlth Rev. 2008. Vol. 4 (2). P. 102–117.
13. Лебедева О. П., Калуцкий П. В., Пахомов С. П. и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор) // Науч. ведомости Белгород. ГУ. Медицина, фармация. 2009. № 12 (67). С. 25–31.
14. Доброхотова Ю. Э., Затицян Н. Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища // Акуш., гинекол., репродуктол. 2008. № 2 (2). С. 7–9.
15. Bezirtzoglou E., Voidarou Ch., Papadaki A. et al. Hormone therapy alters the composition of the vaginal microflora in ovariectomized rats // Microb. Ecol. 2008. Vol. 55 (4). P. 751–759.
16. Amirshahi A., Wan C., Beagley K. et al. Modulation of the Chlamydia trachomatis in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone // BMC Microbiol. 2011. Vol. 11. P. 7–9.
17. Рицук С. В. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар // Terra Medica. 2013. № 4. С. 20–33.
18. Рицук С. В. Аберрантные формы хламидий как общепатологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения // Terra Medica. 2013. № 2. С. 9–21.
19. Рицук С. В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар // Terra Medica. 2013. № 3. С. 5–11.
20. Мельникова Л. Н. Регуляция репродуктивной функции у женщин, больных генитальным хламидиозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. Гомель, 2003.
21. Рицук С. В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2006.
22. Arroyo R., Alderete J. Two Trichomonas vaginalis surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity // Arch. Med. Res. 1995. Vol. 26 (3). P. 279–285.
23. Krohn M., Hiuier S., Eschenbach D. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women // J. clin. Microbiol. 1989. Vol. 7. P. 1266–1271.
24. Mardh P., Elshibly S., Rallings I. et al. Vaginal flora changes associated with Mycoplasma hominis // J. Obstet. Gynec. 1997. Vol. 3. P. 173–178.

25. Van der Meijden W., Duivenvoorden H., Both-Patoir H. et al. Clinical and laboratory findings in women with bacterial vaginosis and trichomoniasis versus controls // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 1988. Vol. 28 (1). P. 39–52.
26. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // *BMC Genomics.* 2010. Vol. 11. P. 488.
27. Datcu R., Gesink D., Mulvad G. et al. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR // *BMC Infect Dis.* 2013. Vol. 13. P. 480.
28. Bautista C., Wurapa E., Sateren W. et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections // *Mil. Med. Res.* 2016. Vol. 3. P. 4.
29. Кочеровец В. И., Бунятян Н. Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: Учеб. пособие. М.: АКТЕОН, 2011.
30. Patterson J., Girerd P., Karjane N., Jefferson K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2007. Vol. 197. P. 170.
31. Bradshaw C., Tabrizi S., Fairley C. et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 194. P. 828–836.
32. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynec.* 2005. Vol. 106. P. 1013–1023.
33. Machado A., Jefferson K., Cerca N. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and BV-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation // *Int. J. molec. Sci.* 2013. Vol. 14 (6). P. 12004–12012.
34. Pybus V., Onderdonk A. Evidence for commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 175 (2). P. 406–413.
35. Рыбальченко О. В., Бондаренко В. М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий // *Вестн. СПбГУ.* 2013. № 11 (1). С. 179–186.
36. Гинцбург А. Л., Ильина Т. С., Романова Ю. М. «Quorum sensing», или социальное поведение бактерий // *Журн. микробиол.* 2003. № 5. С. 86–93.
37. Мавзютов А. Р., Бондаренко К. Р., Бондаренко В. М. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты // *Журн. микробиол.* 2007. № 6. С. 93–100.
38. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108 (Suppl. 1). P. 4680–4687.
39. Коршунов Н. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.
40. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012.
41. Бондаренко В. М., Бондаренко К. Р. Вагинальная микророзкосистема в норме и патологии // *Бюл. Оренбург. НЦ УрО РАН.* 2014.1. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko%20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf>).
42. Бондаренко В. М., Бондаренко К. Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике // *Terra Medica.* 2014. № 2. С. 4–8.
43. Мавзютов А. Р., Бондаренко К. Р., Бондаренко В. М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе // *Журн. микробиол.* 2009. № 5. С. 57–61.
44. Энукидзе Г. Г. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе женского бесплодия на фоне хронических гинекологических воспалительных заболеваний // *Мед. помощь.* 2007. № 6. С. 23–26.
45. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // *Успехи соврем. биол.* 2003. Т. 123. № 1. С. 31–40.
46. Мавзютов А. Р., Бондаренко К. Р., Еникеев А. Н., Бондаренко В. М. Системная эндотоксинемия как патогенетический фактор осложнения беременности // *Журн. микробиол.* 2012. № 5. С. 16–21.
47. Субханкулова С. Ф., Габидуллина Р. И., Газизов Р. М. и др. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты у беременных с обстипационным синдромом // *Казан. мед. журн.* 2008. Т. 89. № 2. С. 163–166.
48. Girard S., Tremblay L., Lepage M. et al. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation // *J. Immunol.* 2010. Vol. 84. № 7. P. 3997–4005.
49. Бондаренко К. Р., Мавзютов А. Р., Озолия Л. А. Роль системной эндотоксинемии в патогенезе гестоза // *Вестн. РГМУ.* 2013. № 3. С. 40–43.
50. Бондаренко В. М., Лиходед В. Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии // *Лечение и профилактика.* 2012. № 2(3). С. 70–76.
51. Feng S. Y., Samarasinghe T., Phillips D. J. et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298. № 3. P. 760–766.
52. Zhao L., Chen Y. H., Wang H. et al. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice // *Toxicol. Sci.* 2008. Vol. 103. P. 149–157.
53. Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Amer. J. Med.* 1983. Vol. 74. P. 14–22.
54. Липова Е. В., Болдырева М. Н., Трофимов Д. Ю., Витвицкая Ю. Г. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика): Пособие для врачей. М., 2009.
55. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Трофимов Д. Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): Инструкция медицинской технологии. М., 2011.
56. Ришчук С. В., Важбин Л. Б., Ахунова Н. Р., Полянская А. А. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции // *Бюл. Оренбург. НЦ УрО РАН (Электронный журнал).* 2014. № 4. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>.
57. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / Ed. by M. Unemo et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013.

58. Гриценко В. А., Рицук С. В., Важбин Л. Б. и др. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов // Бюл. Оренбург. НЦ УрО РАН (электронный журнал). 2015;1. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>.
59. Рицук С. В., Татарова Н. А., Айрапетян М. С. Эндogenous микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции // Гинекология. 2014. № 5 (16). С. 31–40.
60. Рицук С. В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению // Terra Medica. 2015. № 4 (82). С. 4–15.
61. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
62. Акушерство: Национальное рук. Краткое издание / Под ред. Э. К. Айламазяна и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
63. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
64. Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / Под ред. Б. К. Романова. М.: Логосфера, 2010.
65. Стернин Ю. И., Михайлов И. Б. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: Пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010.
66. Стернин Ю. И. Избранные вопросы системной энзимотерапии / Под ред. В. И. Мазурова. СПб.: ИнформМед, 2013.
67. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. 2004. № 3(3). С. 48–53.
68. Menzel E., Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren // Allgemeinmedizin. 1990. Vol. 19 (1). P. 140–143.
69. Kolomojets M. I., Shorikov I. I. The effect of the preparation Wobe-Mucos on the antioxidant protection indices and on the functional - morphological properties of the erythrocytes in a toxic lesion of the liver // Lik Sprava (Ukraine). 1999. Vol. 5. P. 124–128.
70. Веремеенко К. Н., Коваленко В. Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. Киев: Морион, 2000.
71. Каганова М. А. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний придатков матки, пути их коррекции. Самара, 2007. С. 24.
72. Guggenbichler J. P. Wobenzym und WOBEMUGOS wirken thrombolysch // In: Systemische Enzymtherapie, 3. Arbeitstagung, Hamburg, 1987.
73. Guggenbichler J. P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombusbildung und Thrombolysen // Med. Welt. 1988. Vol. 39. P. 277.
74. Inderst R. Systemische Enzymtherapie // Apoth. J. 1992. Vol. 52. P. 78–90.
75. Вавилова Т. В. Гемостазиология в клинической практике: Пособие для врачей. СПб., 2005.
76. Шаповалова Е. А., Комаров Е. К., Зубжицкая Л. Б. Антифосфолипидный синдром и заболевания щитовидной железы у беременных // В сб.: Актуальные проблемы современной эндокринологии. СПб., 2001. С. 414.
77. Шаповалова Е. А., Сельков С. А., Кошелева Н. Г., Зубжицкая Л. Б. Системная энзимотерапия привычного невынашивания беременности, связанного в антифосфолипидным синдромом. Системная энзимотерапия в гинекологии. СПб.: Человек, 2002. С. 41–54.
78. Бондаренко В. М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // Фарматека. 2012. № 13. С. 77–87.
79. Рицук С. В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2016. Т. 15. № 3. С. 54–63.

**S. V. Rishchuk**

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg  
**Issues in infectology: bacterial vaginosis or urogenital anaerobiosis?  
 The reaction of sexual partners, treatment tactics**

The stages of formation of urogenital anaerobiosis as one of the varieties of endogenous infection, as well as the characteristic of dysbiotic process of the vagina at her initial stage are presented. The main trigger factors of urogenital anaerobiosis and pathogenesis of complications in this disease are considered. The principles of diagnostics and correction outside and during pregnancy are described. The different clinical manifestations of infection in sexual partners and treatment tactics are represented.

**Key words:** urogenital anaerobiosis, vaginal dysbiosis, trigger factors, complications, sexual partners, medical tactics

© М. А. Уварова, А. В. Иванов, 2016  
УДК 618.17

М. А. Уварова<sup>1</sup>

А. В. Иванов<sup>1,2</sup>  
канд. биол. наук

<sup>1</sup> Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России)

## Влияние трех одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов цикла фолиевой кислоты на развитие нарушений женской репродуктивной системы

В настоящее время значительную часть репродуктивных нарушений, таких как привычное невынашивание беременности (ПНБ), бесплодие, отсутствие успеха экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), связывают с различными генетическими факторами. Одним из основных наследственных факторов риска развития акушерской патологии является наличие полиморфных аллелей в нескольких генах цикла фолиевой кислоты. Настоящее исследование посвящено изучению влияния полиморфных вариантов генов цикла фолиевой кислоты *MTHFR C677T*, *MTR A2756G* и *MTRR A66G* на развитие ПНБ и неудачи ЭКО. Были исследованы образцы периферической крови у 138 женщин, в результате показано статистически значимое увеличение частоты патологических аллелей генов *MTRR A66G* и *MTHFR C677T* в двух группах с репродуктивными проблемами ПНБ и неудачами ЭКО по сравнению с контрольной группой. Также показано преимущество одновременного анализа сразу трех полиморфизмов генов фолатного цикла у женщин с нарушением репродуктивной функции по сравнению с анализом изолированного полиморфизма *MTHFR C677T*. Сочетание полиморфных аллелей имеет большее влияние на развитие патологии и во много раз повышает риск развития ПНБ и частоту неудач ЭКО.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, неудачи экстракорпорального оплодотворения, SNP, цикл фолиевой кислоты

За последнее время неоднократно было отмечено значительное увеличение риска развития акушерских патологий, связанных с повышенным уровнем гомоцистеина в крови, при наличии патологических полиморфных аллелей в нескольких генах цикла фолиевой кислоты [1]. Для полиморфизма генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* показана ассоциация с репродуктивной патологией, и в частности с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) и неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Целью настоящего исследования стало определение влияния полиморфных вариантов генов цикла фолиевой кислоты *MTHFR C677T*, *MTR A2756G* и *MTRR A66G* на развитие ПНБ и неудачи ЭКО.

Задачи исследования:

1) определение частот аллелей и генотипов генов цикла фолиевой кислоты *MTR A2756G*, *MTRR A66G* и *MTHFR C677T* у здоровых жен-

щин и у женщин с репродуктивными проблемами (ПНБ и неудачи ЭКО);

2) сравнение частоты аллелей и генотипов генов цикла фолиевой кислоты *MTR A2756G*, *MTRR A66G* и *MTHFR C677T* у двух групп женщин — с ПНБ, с неудачами ЭКО и у контрольной группы женщин, имевших одну и более нормально протекающую беременность;

3) оценка совместного влияния комбинаций полиморфных аллелей генов *MTR A2756G*, *MTRR A66G* и *MTHFR C677T* на риск развития невынашивания беременности и исход ЭКО.

Для реализации поставленных задач в рамках данного исследования всем пациенткам были определены частоты аллелей и генотипов трех полиморфизмов в трех генах фолатного цикла: *MTHFR 677C>T*, *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G*.

### Материалы и методы

Всего были обследованы 138 женщин, у которых получено добровольное согласие. Материалом для анализа служили образцы венозной крови, полученные путем пункции локтевой вены в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА.

Андрей Владимирович Иванов  
e-mail: anivanov@omrb.pnpi.spb.ru

Были сформированы три группы:

- 1-я — 37 пациенток с ПНБ, имевших в анамнезе не менее двух случаев спонтанного аборта или неразвивающейся беременности в I триместре;

- 2-я — 55 женщин с неудачной попыткой ЭКО, в результате которой не регистрировали имплантации эмбриона или происходило прерывание беременности на раннем сроке после переноса эмбрионов; критерии исключения — анатомические аномалии половой системы, тяжелые нарушения эндокринной системы, острый инфекционный процесс;

- контрольная группа — 46 фертильных женщин 22–42 лет с практически здоровой репродуктивной системой, имеющих как минимум одного здорового ребенка.

Всем пациенткам были определены частоты аллелей и генотипов трех полиморфизмов в трех генах фолатного цикла: *MTHFR 677C>T*, *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G*.

Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов и протокола для выделения ДНК «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрация геномной ДНК, полученной в ходе выделения вышеописанным методом, составляла 20–100 нг.

Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва).

Амплификацию анализируемых проб проводили в 96-луночных планшетах (Hard-Shell, Bio-Rad) на циклере T100 Thermal Cycler, Bio-Rad по следующей программе: первичная денатурация 94° — 1 мин, затем 35 циклов — денатурация 94° — 10 с, отжиг праймеров 68° — 30 с, синтез ДНК 20 с, в заключение следовал синтез ДНК 72° — 1 мин.

Детекцию продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3 % агарозном геле («Хеликон», Москва) с 0,1 % этидием бромидом в электрофоретической камере (Sub-Cell GT Cell, Bio-Rad) при напряжении 130 В. Контроль за электрофоретическим разделением осуществляли по движению полосы красителя от старта на 1,5–2 см.

Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении (длина волны 310 нм) в трансиллюминаторе (ESX-F15.C, Vilber Lourmat). Фрагменты анализируемой ДНК проявляются в виде светящихся оранжево-красных полос.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel и Калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль», предоставляемым сайтом ГНЦРФ «ГосНИИ генетика» (<http://www.gen-expert.ru>).

Статистическую оценку достоверности различий в распределении частот полиморфных аллелей и генотипов между исследованными выборками, выявление ассоциаций генотипа с развитием заболевания проводили стандартным методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность (при  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми).

Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали *OR*.

### Результаты и обсуждение

Выявлено, что доля полиморфного аллеля 677T гена *MTHFR* достоверно выше у женщин с неудачей ЭКО и с ПНБ — 40 % ( $p=0,0003$ ,  $OR=3,55$  (1,77–7,14)) и 44,6 % ( $p=0,0009$ ,  $OR=2,94$  (1,54–5,63)) против 18,5 % в контрольной группе (табл. 1).

При анализе частоты полиморфных аллелей в других генах цикла фолиевой кислоты выявлены достоверные различия в частоте аллеля 66G гена *MTRR* между группами: в группах ПНБ и неудачи ЭКО — 59,5 % ( $p=0,03$ ,  $OR=1,99$  (1,07–3,7)) и 59,1 % ( $p=0,02$ ,  $OR=1,96$  (1,12–3,44)), соответственно; в контрольной группе — 42,4 % (см. табл. 1).

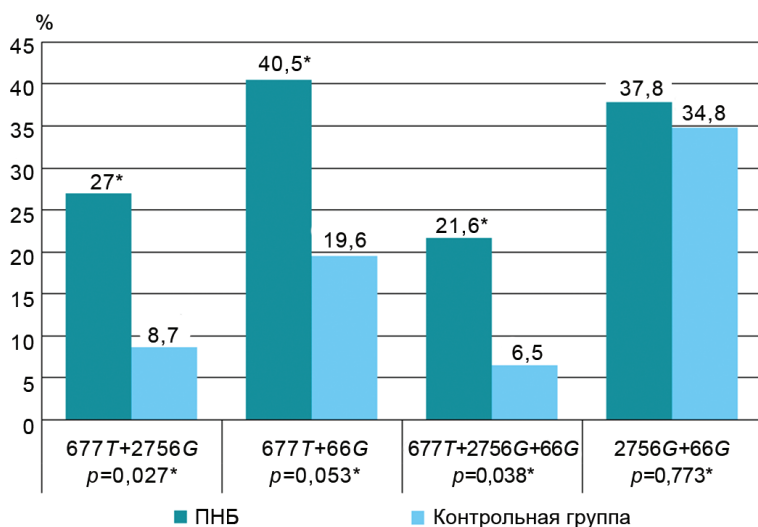
Из представленных результатов видно, что в контрольной группе частота встречаемости благоприятного аллеля C гена *MTHFR* превалирует над частотой аллеля T (81,5 % — в контрольной группе; 55,4 и 60 % — в группах ПНБ и неудачи ЭКО, соответственно).

Для гена *MTR* значительных различий в частоте аллелей 2756A и 2756G в исследуемых группах не выявлено.

Следующим шагом стала оценка распределения генотипов по изучаемым полиморфизмам (табл. 2). Было выявлено, какая форма мутации (гомозиготная или гетерозиготная) и в какой степени может влиять на развитие ПНБ и неудачи ЭКО.

Полученные результаты показали, что у женщин с неудачей ЭКО и с ПНБ достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип (C/C) — 36,4 и 32,4 % по сравнению с контрольной группой (67,4 %).

Полиморфизм гена *MTHFR* C677T достоверно чаще встречался у женщин с ПНБ и с неуда-

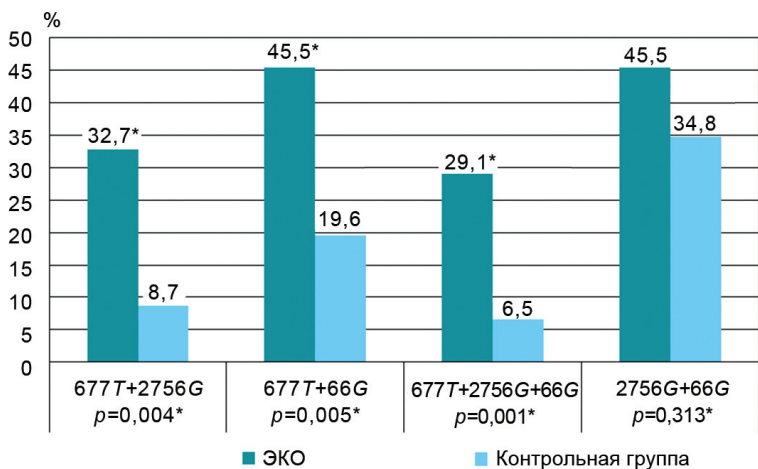


**Рис. 1. Комбинации полиморфных аллелей генов фолатного цикла MTR A2756G, MTRR A66G и MTHFR C677T у женщин с ПНБ и в контрольной группе; здесь и на рис. 2: \* статистически достоверная разница в частоте генотипов у исследованных групп ( $p < 0,05$ )**

чей ЭКО по сравнению с контрольной группой. В выборке пациенток с неудачей ЭКО эти различия характерны были как для гомозиготной формы данного полиморфизма, так и для гетерозиготной.

Доля гетерозиготной формы составила 47,3 % в группе с неудачей ЭКО ( $p=0,049$ ,  $OR=2,28$  (0,99–5,23)) и 28,3 % — в контрольной группе. Гомозиготная форма была определена у 21,6 % женщин с ПНБ ( $p=0,016$ ,  $OR=5,9$  (1,2–30,6)) и у 16,4 % женщин с неудачей ЭКО ( $p=0,051$ ,  $OR=4,3$  (0,88–21,04)) против 4,3 % — в контрольной группе.

При сравнительном анализе частоты генотипов A66G полиморфизма гена MTRR в об-



**Рис. 2. Комбинации полиморфных аллелей генов фолатного цикла MTR A2756G, MTRR A66G и MTHFR C677T у женщин с неудачей ЭКО и в контрольной группе**

разцах крови у здоровых женщин и у пациенток с репродуктивными нарушениями было показано, что у последних достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип (A/A). Частота встречаемости генотипа A66G в группе с ПНБ составила 16,2 % ( $p=0,029$ ), в группе неудачи ЭКО — 16,4 % ( $p=0,013$ ), в то время как в контрольной — 39,1 %. Частота гетерозигот A/G в группах обследуемых достоверных отличий не имела.

Достоверных различий между группами с ПНБ и с неудачей ЭКО в частоте аллелей гена MTRR не выявлено. Что касается полиморфизма A2756G гена MTR, то статистически значимых различий в частоте генотипов в изучаемых группах обнаружено не было. Частота генотипов A/A и A/G встречалась примерно с одинаковой частотой во всех изучаемых группах. Генотип G/G встречался очень редко.

Все исследованные ферменты MTR, MTRR и MTHFR вместе задействованы в цикле фолевой кислоты и поэтому высоко вероятно наличие генных взаимодействий. Для адекватной оценки сочетанного влияния нескольких мутаций на развитие ПНБ и исход ЭКО, мы проанализировали разные комбинации сочетания полиморфных аллелей генов MTHFR, MTR, MTRR (рис. 1, 2).

У женщин с ПНБ по сравнению с женщинами контрольной группы достоверно чаще встречалось сочетание двух низкофункциональных аллелей 677T и 2756G в генах MTHFR и MTR (27 % против 8,7 %, соответственно,  $p=0,027$ ,  $OR=3,89$  (1,11–13,66)), а также более частым оказалось сочетание аллелей 677T и 66G в генах MTHFR и MTRR (40,5 % против 19,6 %). Наличие этих мутаций примерно в 3,3 раза увеличивает риск развития ПНБ ( $OR=2,8$  (1,05–7,47)).

Сочетание трех неблагоприятных аллелей 66G, 677T и 2756G ( $p=0,038$ ) достоверно чаще встречается у женщин с ПНБ (21,6 и 6,5 %) и увеличивает риск развития невынашивания почти в 4 раза ( $OR=4,1$  (1–16,77)).



Таблица 1

## Частота аллелей у женщин обследованных групп

Алель	ПНБ, % (n=37)	Контрольная группа, % (n= 46)	p	OR	
				результат	95% CI
MTHFR 677C	55,4	81,5	0,0003	0,28	0,14–0,57
MTHFR 677T	44,6	18,5	—	3,55	1,77–7,14
MTR 2756A	66,2	72,8	0,36	0,73	0,38–1,42
MTR 2756G	33,8	27,2	—	1,37	0,7–2,66
MTRR 66A	40,5	57,6	0,03	0,5	0,27–0,93
MTRR 66G	59,5	42,4	—	1,99	1,07–3,71
Алель	ЭКО, % (n=55)	Контрольная группа, % (n= 46)	p	OR	
				результат	95% CI
MTHFR 677C	60	81,5	0,0009	0,34	0,18–0,65
MTHFR 677T	40	18,5	—	2,94	1,54–5,63
MTR 2756A	72,7	72,8	0,99	1	0,53–1,85
MTR 2756G	27,3	27,2	—	1,01	0,54–1,87
MTRR 66A	40,9	57,6	0,02	0,51	0,29–0,89
MTRR 66G	59,1	42,4	—	1,96	1,12–3,44

Таблица 2

## Распределение генотипов полиморфизмов генов MTHFR, MTR и MTRR у женщин обследованных групп

Алель	Генотип	ПНБ, n=37		Контрольная группа, n=46		p	OR	
		абс. число	%	абс. число	%		результат	95% CI
MTHFR C677T	C/C	12	32,4	31	67,4	0,002	0,2	0,09–0,59
	C/T	17	45,9	13	28,3	0,096	2,2	0,87–5,37
	T/T	8	21,6	2	4,3	0,016	5,9	1,2–30,6
	C/T+T/T	25	67,6	15	32,6	0,002	4,3	1,7–10,8
MTR A2756G	A/A	17	45,9	22	47,8	0,865	0,9	0,39–2,21
	A/G	15	40,5	23	50	0,266	0,7	0,28–1,64
	G/G	5	13,5	1	2,2	0,056	7	0,78–63,1
	A/G+G/G	20	54,1	24	52,2	0,687	1,1	0,45–2,57
MTRR A66G	A/A	6	16,2	18	39,1	0,029	0,3	0,11–0,87
	A/G	18	48,6	17	37	0,372	1,6	0,67–3,9
	G/G	13	35,1	11	23,9	0,332	1,7	0,66–4,49
	A/G+G/G	31	83,8	28	60,9	0,029	3,3	1,16–9,55
Алель	Генотип	ЭКО, n=55		Контрольная группа, n=46		p	OR	
		абс. число	%	абс. число	%		результат	95% CI
MTHFR C677T	C/C	20	36,4	31	67,4	0,003	0,28	0,12–0,63
	C/T	26	47,3	13	28,3	0,049	2,28	0,99–5,23
	T/T	9	16,4	2	4,3	0,051	4,3	0,88–21,04
	C/T+T/T	35	63,6	15	32,6	0,003	3,62	1,58–8,26
MTR A2756G	A/A	27	49,1	22	47,8	0,899	1,05	0,48–2,3
	A/G	26	47,3	23	50	0,843	0,9	0,41–1,96
	G/G	2	3,6	1	2,2	1,000	1,7	0,43–2,08
	A/G+G/G	28	50,9	24	52,2	0,899	0,95	0,43–2,08
MTRR A66G	A/A	9	16,4	18	39,1	0,013	0,3	0,12–0,77
	A/G	27	49,1	17	37	0,221	1,64	0,74–3,66
	G/G	19	34,5	11	23,9	0,280	1,68	0,7–4,03
	A/G+G/G	46	83,6	28	60,9	0,013	3,29	1,3–8,31

Таблица 3

Комбинации полиморфных аллелей генов цикла фолиевой кислоты  
*MTR A2756G*, *MTRR A66G* и *MTHFR C677T* у женщин обследованных групп

Комбинация	ЭКО, n=55		ПНБ, n=37		P	OR	
	абс. число	%	абс. число	%		результат	95 % CI
677T+2756G	18	32,7	10	27	0,647	1,31	0,52–3,29
677T+66G	25	45,5	15	40,5	0,673	1,22	0,53–2,84
677T+2756G+66G	16	29,1	8	21,6	0,468	1,61	0,6–4,29
2756G+66G	25	45,5	14	37,8	0,523	1,37	0,58–3,2

У пациенток с неудачей ЭКО по отношению к контрольной группе выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости тех же вариантов комбинаций, содержащих полиморфные аллели, что и в группе с ПНБ.

Между группами ЭКО и ПНБ достоверных различий по частоте встречаемости разных комбинаций полиморфных аллелей обнаружено не было (табл. 3).

В исследовании образцов периферической крови у женщин с ПНБ, с неудачей ЭКО и в контрольной выборке была определена частота аллелей в трех генах цикла фолиевой кислоты. В контрольной группе частота встречаемости аллеля 677C гена *MTHFR* превалировала над частотой аллеля 677T. Доля полиморфного аллеля 677T гена *MTHFR* была достоверно выше у женщин с неудачей ЭКО и с ПНБ.

Далее была проведена оценка распределения генотипов по изучаемым полиморфизмам у женщин с репродуктивными нарушениями и в контрольной группе. В группах с репродуктивными нарушениями достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип (C/C). Частота гомозигот по 677T аллелю (T/T) в группах с ПНБ и неудачей ЭКО намного превышала аналогичный показатель в контрольной группе. Частота гетерозигот (C/T) достоверно отличалась от контрольной группы только в группе с неудачей ЭКО. Совокупность генотипов, содержащих полиморфный аллель 677T в гомо- и гетерозиготном состоянии (C/T + T/T), также встречалась достоверно чаще у женщин с репродуктивными патологиями по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные позволяют предположить, что наличие аллеля 677T повышает риск развития невынашивания беременности и неблагоприятного исхода ЭКО. Наблюдаемые тенденции согласуются с результатами предыдущих работ по изучению ассоциативных связей полиморфизмов генов фолатного обмена и развития нарушений эмбриогенеза человека. Согласно литературным данным, имеются явные противоречия в вопросе ассоциации носительства полиморфизма *C677T*

гена *MTHFR* с репродуктивными потерями. Некоторые из исследований обнаружили связь *MTHFR* с ПНБ [2–4], в то время как другие не показали никакой связи [5–7], что свидетельствует о роли некоторых факторов окружающей среды в проявлении действия *MTHFR*. В работах одних исследователей подтверждено, что наличие аллеля T гена *MTHFR* повышает риск привычной потери плода в 4–10 раз. В ряде исследований показана ассоциация полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* с бесплодием женщин неясного генеза [8].

Согласно литературным данным [9], невынашивание беременности ассоциируется с наличием аллеля 677T гена *MTHFR* не только у матери, но и у плода. Как показали исследования абортного материала, аллели *MTHFR* 677T и/или 1298C в гомо- или гетерозиготном состоянии увеличивают риск невынашивания беременности почти в 14 раз. Повышение уровня гомоцистеина нередко сопровождается развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из возможных причин развития антифосфолипидного синдрома [1]. Так, в исследовании бразильских ученых [4] у женщин с ПНБ в анамнезе и наличием антифосфолипидного синдрома частота аллеля 677T (40,3 %) была достоверно выше, чем в контрольной группе. Именно этот аллель рассматривается в качестве фактора, предрасполагающего к тромбозам при привычном невынашивании беременности.

Как именно *SNP* в гене *MTHFR* могут вызывать осложнения беременности, до конца неизвестно. Существует гипотеза, что высокая концентрация гомоцистеина вызывает повреждение эндотелия, приводящее к венозной тромбоэмболии и плацентарной недостаточности. В процессе развития эмбрион стимулирует ангиогенез и улучшает собственное кровоснабжение. Хороший обмен между плодом и матерью необходим для обеспечения нормального роста плода, поэтому нарушение васкуляризации ворсинок хориона может привести к эмбриональной гибели и выкидышу.

Частота генотипов и аллелей по *A66G* полиморфизму гена *MTRR* у пациенток обеих групп и у женщин контрольной группы достоверно различалась по частоте благоприятного гомозиготного генотипа (*A/A*), который встречался гораздо реже в группах с репродуктивными проблемами. Также в группах ПНБ и неудачи ЭКО достоверно чаще встречалась совокупность генотипов с полиморфным аллелем *66G*.

Для гена *MTR* значительных различий в частоте аллелей *2756A* и *2756G* в исследуемых группах не выявлено. Статистически значимых различий в частоте генотипов в изучаемых группах также обнаружено не было.

Роль полиморфизма *MTR A2756G* пока изучается, и их причастность к репродуктивным нарушениям еще до конца не ясна. Показано увеличение частоты аллеля *66A* гена *MTRR* и аллеля *2756G* гена *MTR* у женщин с преждевременными родами в анамнезе (после 22-й недели беременности) [10].

У пациенток с нарушением репродуктивной системы мы наблюдали увеличение доли комбинаций генотипов *677T+2756G*, *677T+66G*, а также сочетание трех неблагоприятных аллелей *677T+2756G+66G*. Общей особенностью этих сочетаний является то, что они содержат полиморфный вариант гена *MTHFR*. Таким образом, было показано, что значимой мутацией в плане формирования бесплодия является полиморфизм гена *MTHFR C677T*, а также сочетание данного полиморфизма с полиморфным вариантом гена *MTRR A66G*.

Из полученных результатов выявлено наличие достоверных различий по частоте разных комбинаций между группами с ПНБ и неудачей ЭКО по сравнению с контрольной группой. Однако достоверных отличий в частоте встречаемости комбинации аллелей *2756G* и *66G* в генах *MTR* и *MTRR* у женщин с репродуктивными патологиями и в контрольной группе в исследовании не выявлено, что, скорее, указывает на незначительность негативного влияния этих

аллелей и их сочетания на работу фолатного цикла. Это согласуется с литературными данными. Американские исследователи изучали влияние присутствия генотипов *AA*, *AG* и *GG* генов *MTR* и *MTRR* на развитие умеренной гипергомоцистеинемии и установили, что наличие полиморфизмов *A2756G* и *A66G* соответствующих генов не оказывает какого-либо эффекта на концентрацию гомоцистеина [11].

### Заключение

В результате проведенного исследования можно предположить, что наличие гомозиготной или гетерозиготной формы мутации гена *MTHFR* (генотип *677C/T* и *677T/T*), а также сочетание любой формы данной мутации с мутациями генов *MTRR* и *MTR* четко ассоциировано с увеличением риска развития привычного невынашивания беременности и со снижением эффективности программы ЭКО, что также подтверждается литературными данными. При наличии «функционально неблагоприятных» полиморфных аллелей в нескольких генах цикла фолиевой кислоты существенно возрастает риск преждевременного прерывания беременности.

Мутация гена *MTR* оказывает негативное влияние только в сочетании с мутациями в двух других генах. Это совпадает с данными литературы, что некоторые низкофункциональные аллели имеют большее влияние (*677T*, *66G*) по сравнению с другими (*2756G*) на развитие патологии, а их сочетание во много раз повышает риск привычного невынашивания беременности.

Всем пациенткам с осложнениями беременности, выкидышами на ранних сроках, а также пациенткам перед ЭКО необходимо проводить тестирование на генетические полиморфизмы генов цикла фолиевой кислоты. Своевременное выявление генетических дефектов на этапе подготовки к ЭКО способствует повышению эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий.

### Литература

1. Yamada H., Sata F., Saijo Y. et al. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage // Sem. Thromb. Hemost. 2005. Vol. 31. P. 334–345.
2. Nelen W. L., Van der Molen E. F., Blom H. J. et al. Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism // Brit. J. Hosp. Med. 1997. Vol. 58. P. 511–513.
3. Lissak A., Sharon A., Fruchter O. et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss // Amer. J. Obstet. Gynec. 1999. Vol. 181. P. 126–130.
4. Couto E., Barini R., Zaccaria R. et al. Association of anti-cardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate

- reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombo-philia? // *Hum. Genet.* 2005. Vol. 45. P. 138–141.
5. Kobashi G., Kato E., Morikawa M. et al. MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women // *Sem. Thromb. Hemost.* 2005. Vol. 31. P. 266–271.
  6. Mukhopadhyay R., Saraswathy K., Ghosh P. MTHFR C677T and factor V Leiden in recurrent pregnancy loss: a study among an endogamous group in North India // *Genet. mest Molec. Biomarkers.* 2009. Vol. 13. P. 861–865.
  7. Settin A., Elshazli R., Salama A., Elbaz R. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in Egyptian women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Genet. test Molec. Biomarkers.* 2011. Vol. 15. P. 887–892.
  8. Altmäe S., Stavreus-Evers A., Ruiz J. et al. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility // *Fertil Steril.* 2010. Vol. 94. P. 130–137.
  9. Callejón G., Mayor-Olea A., Jirnez A. et al. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 3249–3254.
  10. Engel S., Olshan A., Siega-Riz M. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2006. Vol. 195. P. 1231.
  11. Jacques P., Bostom A., Selhub J. et al. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 166. P. 49–55.

M. A. Uvarova<sup>1</sup>, A. V. Ivanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-West Centre for Evidence-Based Medicine JSC, St. Petersburg

<sup>2</sup>University Hospital of Saint-Petersburg State University, St. Petersburg

### The effect of three single nucleotide polymorphisms of folic acid cycle genes for the development of disorders of the female reproductive system

Currently the significant part of reproductive disorders such as refractory pregnancy loss (RPL), infertility, unsuccessful in vitro fertilization (IVF) are thought to be connected with different genetic factors. One of the main hereditary risk factors for obstetrical pathology development is the presence of polymorph alleles in several genes of folic acid cycle. The present study is dedicated to investigation of the effect of folic acid cycle polymorph variants *MTHFR C677T*, *MTR A2756G* and *MTRR A66G* on the RPL development and unsuccessful IVF. The samples of peripheral blood of 138 women were tested and showed a statistically significant increase of pathologic genetic alleles of *MTRR A66G* and *MTHFR C677T* frequency in two groups of patients with reproductive disorders, i.e. RPL and IVF, versus the control group. Also the advantage of simultaneous analysis of three folic cycle genetic polymorphisms at once in women with reproductive function disorder was demonstrated in comparison with the analysis of isolated polymorphism *MTHFR C677T*. The combination of polymorph alleles has a significant influence on the pathology development and by many times increases the risk of RPL development and unsuccessful IVF.

**Key words:** miscarriage, IVF failure, SNP, folic acid cycle

© А. С. Есипов, 2016  
УДК [616.643:616.65]-002:616.9

**А. С. Есипов**

канд. мед. наук

ООО «Медицинский центр Доктор Боголюбов», Балашиха, Московская обл.

## Особенности локальной контаминации нижних мочевыводящих путей и предстательной железы при некоторых генитальных инфекциях у мужчин

Для изучения распределения в мочеполовых путях возбудителя генитальной хламидийной инфекции были обследованы 25 инфицированных мужчин в три этапа: 1) первичное ПЦР-тестирование; 2) исследование последовательно собранных проб уретрального соскоба, смыва из уретры, средней порции мочи, секрета предстательной железы и 3) контрольное обследование. Полученные результаты показали, что контаминация хламидиями охватывала весь мочеиспускательный канал, при этом возбудитель мог в некоторых случаях попадать в предстательную железу. Очевидным оказалось, что при проникновении *S. trachomatis* в простату всегда имела место контаминация уретры. Антибактериальная терапия приводила к эрадикации возбудителя во всех отделах уретры и предстательной железе. Для побуждения дальнейших исследований подобного рода приведены результаты обследования нескольких пациентов, инфицированных *M. genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*

**Ключевые слова:** нижние мочевыводящие пути, предстательная железа, генитальная хламидийная инфекция, полимеразная цепная реакция

Уровень изученности генитальных инфекций в настоящее время очень высок [1]. Внедрение в практику метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет быстро и качественно обнаруживать возбудитель, избегая профессиональной субъективности и порождаемой ею конфликтности результатов проводимой терапии. Это в одинаковой степени относится как к хламидийной инфекции, так и к уреоплазменно-микоплазменной контаминации, которая также нередко сопровождается воспалительными процессами в генитальном тракте [2].

Для диагностики этих инфекций у мужчин, как правило, используют соскоб из ладьевидной ямки или первые 10–15 мл мочи. Этот подход является общепризнанным стандартом, но получаемые результаты при этом позволяют говорить только о наличии возбудителя инфекции в дистальной части мочеиспускательного канала. При этом недостаточно оснований ут-

верждать, что микроорганизмы, выявленные в первой порции мочи, локализируются в мочевом пузыре или в предстательном отделе уретры, так как при пассаже мочи через зараженный мочеиспускательный канал может происходить ее инфицирование [3]. То же самое относится и к выявлению хламидий в простатической секреторной жидкости и эякуляте.

Реальностью является дефицит наших представлений о топографических особенностях контаминации мочевыводящих и половых путей. Фактически отсутствуют сведения о том, в какой степени поражается мочеиспускательный канал, возможна ли контаминация проксимальных отделов уретры при интактности ее дистальной части. Спорным остается вопрос об инфицировании предстательной железы и способности возбудителей латентных инфекций индуцировать в ней развитие воспаления [4].

Конечно, есть работы, в которых говорится, что возбудители были обнаружены либо в секреторной простатической жидкости, либо в эякуляте. Но такие результаты лишь выдают желаемое за действительное. Всё, что мы обнаруживаем в этих биологических образцах,

Андрей Семенович Есипов  
e-mail: andrey\_esipow@mail.ru

может только подтверждать наличие инфекции в генитальном тракте, но вне сравнительного анализа не дает оснований говорить о глубокой контаминации мочеполовой системы.

В отношении типичных условно-патогенных микроорганизмов эта проблема была решена в 1968 г., когда E. Meares и T. Stamey предложили принцип сравнительного количественного анализа микрофлоры в последовательно собранных пробах мочи и простатической секреторной жидкости [3]. Полученные ими результаты продемонстрировали, что бактерии могут поражать не только мочеиспускательный канал, но и проникать в предстательную железу, становясь причиной развития бактериального простатита.

Спустя три десятилетия после опубликования их статьи, когда выявление хламидий и микоплазм стало рутинной лабораторной практикой, возник вопрос о способности этих микроорганизмов выступать в качестве этиологического фактора бактериального простатита. Описанию хламидийного простатита уже посвящено немало работ. Однако в методологическом отношении многие из них очень уязвимы, так как при выполнении исследований не проводился топографо-дифференциальный анализ локализации возбудителя. Помимо этого, существовала и продолжает существовать оппозиционная точка зрения, согласно которой хламидии и микоплазмы не способны проникать в предстательную железу, персистировать в ней и вызывать хронический воспалительный процесс.

К сожалению, метод E. Meares и T. Stamey не подходил для изучения топографии внутриуретральной локализации возбудителей латентных генитальных инфекций, особенно хламидий. В качестве попытки определения локализации возбудителей инфекции в различных отделах мочевыводящих путей и предстательной железе был предложен более адаптированный метод, основанный на количественных различиях концентрации маркеров выявляемого микроорганизма с использованием метода ПЦР в реальном времени [5]. Полученные результаты данного исследования и приведены в настоящей работе.

Первоначальной целью исследования являлось определение особенностей распространения возбудителя генитального хламидиоза *C. trachomatis* в нижних мочевых путях и предстательной железе у мужчин. Но поскольку результаты обследования нескольких пациентов с

уреамикоплазменной контаминацией оказались интригующими, было принято решение представить их в дополнение к данным, относящимся к хламидийной инфекции.

### Материалы и методы

Исследование выполнено в период с октября 2006 по март 2010 г. на базе научно-поликлинического отделения НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и «НПП ИммуноБиоСервис» (Санкт-Петербург). В нем участвовали 30 мужчин 18–40 лет. Основным критерием отбора пациентов являлось выявление в уретральном соскобе возбудителя одной из генитальных инфекций (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum*).

Работа состояла из трех этапов. Первым этапом было скрининговое обследование. Его выполняли при первичном обращении, оно включало ознакомление с жалобами пациента, сбор данных анамнеза, проведение медицинского осмотра и лабораторного обследования (тестирование уретрального соскоба методом ПЦР на *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. Urealyticum*, тест-системы «Ампли-Сенс» ЦНИИ эпидемиологии РФ).

Второй этап являлся основным и представлял собой комплексное обследование, включавшее тестирование последовательно собранных проб материала из мочеполовой тракта (см. ниже) методом ПЦР в реальном времени для определения количества ДНК возбудителя, выявленного на первом этапе (тест-системы «Ампли-Сенс» ЦНИИ эпидемиологии РФ). Кроме этого, выполняли микроскопическое исследование уретрального соскоба и секрета предстательной железы (СПЖ), посев СПЖ на условно-патогенную микрофлору, определяли антихламидийные *IgA* и *IgG* в сыворотке крови.

Третий этап был завершающим и представлял собой контрольное обследование для определения эффективности лечения. Как правило, на завершающем этапе проводили исследование уретрального соскоба методом ПЦР в реальном времени. В ряде случаев было выполнено комплексное обследование с тестированием на наличие возбудителя в пробах, аналогичных тестированию на втором этапе обследования.

После первичного обследования пациентам было предложено пройти дополнительное комплексное обследование для определения степени инфицированности мочеполовой тракта. Было получено устное добровольное информи-

рованное согласие каждого больного на участие. Комплексное обследование было выполнено спустя 0–20 сут (0–8 сут — 24 пациента, 10–12 сут — 4 пациента и 15–20 сут — 2 пациента) после первичного.

В зависимости от вида выявленной инфекции все участники были разделены на две группы: 1-я — 25 мужчин с генитальной хламидийной инфекцией; 2-я группа — дополнительная, включала 5 пациентов с уреамикоплазменной контаминацией.

Комплексное обследование пациентов было выполнено с использованием «Метода определения локализации возбудителей латентных генитальных инфекций в мочеполовых путях мужчин» [5]. Сущность способа заключалась в последовательном получении уретрального соскоба, уретрального смыва, пробы мочи и СПЖ, раздельном исследовании полученного материала в каждой пробе методом ПЦР в реальном времени, дальнейшем сопоставлении количества бактерий в пробах и определении локализации микроорганизмов в соответствии с их количеством в каждой пробе. Последовательность получения материала была следующей. Первоначально производили соскоб эпителиальных клеток уретры из ладьевидной ямки. Затем вводили в уретру физиологический раствор и собирали его в стерильный пластиковый контейнер при излитии. После этого отбирали среднюю пробу мочи при последующем полном мочеиспускании. Далее повторно вводили в уретру физиологический раствор и собирали его при излитии (пробу не исследовали). На завершающем этапе выполняли массаж предстательной железы и собирали пробу ее секрета. Количественное содержание ДНК возбудителей инфекций в пробах определяли с помощью ПЦР в реальном времени. Определение локализации возбудителей основывалось на сравнительном сопоставлении количеств ДНК в пробах (число копий ДНК в 100 мкл; производили перерасчет числа копий ДНК в смывах и моче в 100 мкл). Значимым различием количества копий ДНК между пробами считали различие на один порядок.

Все пробы исследуемого материала, за исключением порции мочи, отбирались врачом. Для сбора исследуемого материала использовали только стерильные пробирки и контейнеры.

Перед началом обследования пациента информировали о необходимости воздерживаться от мочеиспускания в течение 2–3 ч. Перед

началом исследования выполняли тщательный туалет наружных половых органов. Стерильной одноразовой щеточкой из ладьевидной ямки мочеиспускательного канала соскабливали эпителиальные клетки уретры (проба 1) и помещали материал в стерильный эппендорф с транспортной средой. Далее в уретру вводили 5 мл стерильного физиологического раствора. Несколько секунд спустя пациент сливал его в стерильный контейнер (проба 2). Отверстие мочеиспускательного канала осушали гигиенической салфеткой. Затем пациент полностью опорожнял мочевой пузырь. Во время мочеиспускания собирали приблизительно 50 мл средней порции мочи в стерильный контейнер, 5–10 мл этой мочи отливали в другой стерильный контейнер, направляемый в лабораторию (проба 3). Далее повторно осушали гигиенической салфеткой наружное отверстие мочеиспускательного канала от остатков мочи. После этого в уретру вновь вводили 5 мл стерильного физиологического раствора, несколько секунд спустя сливаемого в отдельный контейнер (данную пробу не исследовали, ее выполняли для удаления остатков мочи из уретры). После этого вновь тщательно осушали наружное отверстие мочеиспускательного канала гигиенической салфеткой.

Для получения СПЖ железу массировали по общепринятой методике. Во время процедуры пациент фиксировал стерильный контейнер с широким отверстием напротив наружного отверстия мочеиспускательного канала. После выделения СПЖ и его сбора в контейнер стерильной одноразовой щеточкой, СПЖ переносили в стерильный эппендорф с транспортной средой (проба 4). Каждую из отобранных проб исследовали раздельно методом ПЦР в реальном времени для выявления фрагментов ДНК искомым возбудителей. Когда получить СПЖ не удавалось, после массажа простаты собирали постмассажную мочу (проба 4а).

Интерпретация результатов лабораторных исследований основывалась на количественных различиях содержания ДНК возбудителя инфекции в пробах из разных сегментов мочеполового тракта [5].

### Результаты и обсуждение

*Первый этап — первичное обследование пациентов*

Для изучения хламидийной контаминации мочеполовых путей были выбраны 25 мужчин.

Таблица 1

Распределение возбудителя генитального хламидиоза *C. trachomatis* в мочеполовых путях у инфицированных мужчин до начала антибактериального лечения, число копий ДНК/100 мкг

Пациент, №	Ладьевидная ямка (проба 1)	Смыв из уретры (проба 2)	Моча, средняя порция (проба 3)	Секрет простаты (проба 4)	Локализация хламидий (интерпретация результатов)
1	1,1·10 <sup>4</sup>	4·10 <sup>2</sup>	2,8·10 <sup>2</sup>	8·10 <sup>1</sup>	Вся уретра (↓)
2	5,2·10 <sup>2</sup>	2,4·10 <sup>3</sup>	7,2·10 <sup>2</sup>	2·10 <sup>1</sup>	»
3	4,4·10 <sup>3</sup>	1·10 <sup>4</sup>	8,6·10 <sup>3</sup>	3,8·10 <sup>2</sup>	»
4	2,6·10 <sup>3</sup>	1,1·10 <sup>4</sup>	0	5,8·10 <sup>2</sup>	»
5	5,6·10 <sup>2</sup>	1,7·10 <sup>3</sup>	2,6·10 <sup>2</sup>	5,4·10 <sup>1</sup>	»
6	4,8·10 <sup>3</sup>	2,2·10 <sup>3</sup>	8,2·10 <sup>2</sup>	4,2·10 <sup>2</sup>	»
7	2,6·10 <sup>3</sup>	5,2·10 <sup>3</sup>	0	4,4·10 <sup>3</sup>	»
8	8,2·10 <sup>2</sup>	4,8·10 <sup>2</sup>	8,8·10 <sup>1</sup>	5·10 <sup>1</sup>	»
9	2,8·10 <sup>3</sup>	4,2·10 <sup>3</sup>	0	9,5·10 <sup>3</sup>	»
10	4,8·10 <sup>3</sup>	6·10 <sup>2</sup>	0	5,8·10 <sup>2</sup>	»
11	2,8·10 <sup>2</sup>	1,6·10 <sup>1</sup>	1,4·10 <sup>0</sup>	1,7·10 <sup>-1</sup>	»
12	1,8·10 <sup>3</sup>	1,8·10 <sup>4</sup>	1,1·10 <sup>3</sup>	1,2·10 <sup>4</sup>	Вся уретра (↓), простата
13	1,7·10 <sup>5</sup>	1,4·10 <sup>5</sup>	8·10 <sup>4</sup>	1,2·10 <sup>5</sup>	»
14	2·10 <sup>4</sup>	3,2·10 <sup>4</sup>	2,6·10 <sup>2</sup>	8,6·10 <sup>3</sup>	»
15	3,8·10 <sup>5</sup>	1,7·10 <sup>4</sup>	1,2·10 <sup>4</sup>	4,2·10 <sup>5</sup>	Вся уретра (↔), простата
16	2,2·10 <sup>5</sup>	1,2·10 <sup>5</sup>	1,2·10 <sup>5</sup>	4,8·10 <sup>5</sup>	Вся уретра (↔)
17	4,6·10 <sup>4</sup>	4,8·10 <sup>3</sup>	2,6·10 <sup>3</sup>	2,4·10 <sup>3</sup>	»
18	3,4·10 <sup>4</sup>	3,6·10 <sup>4</sup>	1,2·10 <sup>4</sup>	7·10 <sup>2</sup>	»
19	2,2·10 <sup>2</sup>	1·10 <sup>5</sup>	1,8·10 <sup>5</sup>	2·10 <sup>3</sup>	»
20	5,6·10 <sup>3</sup>	0	3,2·10 <sup>4</sup>	7,6·10 <sup>2</sup>	Вся уретра (↑)
21	1,6·10 <sup>4</sup>	6,3·10 <sup>3</sup>	1,3·10 <sup>4</sup>	3,2·10 <sup>3</sup>	»
22	0	0	0	0	Нет инфекции
23	0	0	0	0	»
24	0	0	0	0	»
25	0	0	0	0	»

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ↓ передняя уретра инфицирована в большей степени; ↔ передняя и задняя уретра инфицированы в одинаковой степени; ↑ задняя уретра инфицирована в меньшей степени

Первичное тестирование выполнили у 24 из 25 человек методами ПЦР (18 пациентов) и ПЦР в реальном времени (6 пациентов). 23 пациента были обследованы на наличие *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Tr. vaginalis* и *N. Gonorrhoeae* и 1 человек (пациент № 1, табл. 1) — только на *C. trachomatis*. У 3 обследованных (пациенты № 5, 16, 19) вместе с хламидиями были выявлены уреоплазмы, а у 1 пациента (№ 14) — *Ureaplasma spp.* сочеталась с *M. hominis*. Несмотря на наличие микст-инфекции, последующее комплексное обследование касалось только особенностей генитальной хламидийной инфекции. У 15 мужчин было выполнено серологическое исследование (определение антител к хламидиям), результаты которого были положительными у 11 человек.

Один пациент (№ 23) с высоким риском хламидийного инфицирования (полигамные половые отношения, серопозитивный антихламидийный статус, выявление *C. trachomatis* у постоянной половой партнерши) не подвергался

первичному ПЦР-тестированию. Его обследование было начато сразу со второго этапа.

Клинические проявления инфекции у пациентов соответствовали таким заболеваниям, как острый ( $n=5$ ) и хронический ( $n=4$ ) уретрит, хронический простатит в стадии обострения ( $n=9$ ), хронический эпидидимит ( $n=1$ ), дерматологические поражения паховой и генитальной областей ( $n=5$ , в том числе баланопостит  $n=4$ ). У 6 пациентов хламидийная инфекция развивалась бессимптомно.

У 5 пациентов была выявлена уреамикоплазменная контаминация (табл. 2): у 3 — *M. genitalium* (пациенты № 26, 27, 28), у 1 — *M. hominis* (пациент № 29) и у 2 — *U. urealyticum* (пациенты № 29, 30). При этом у пациента № 26 в течение 4–5 мес было два эпизода заражения микоплазменной инфекцией, а у пациента № 29 отмечена микст-контаминация уреоплазмами и микоплазмами.

Второй этап — комплексное обследование

Результаты обследования с определением ДНК *C. trachomatis* в разных урогенитальных



Таблица 2  
**Варианты распространенности микоплазм и уреоплазм в мочеполовых путях у инфицированных мужчин до начала антибактериального лечения, число копий ДНК/100 мкг**

Пациент №	Ладьевидная ямка (проба 1)	Смыв из уретры (проба 2)	Моча, средняя порция (проба 3)	Секрет простаты (проба 4)	Локализация возбудителя
<i>M. genitalium</i>					
26*	4,4·10 <sup>3</sup>	5,4·10 <sup>4</sup>	7,2·10 <sup>4</sup>	4,2·10 <sup>2</sup>	Вся уретра (↔)
26*	2,6·10 <sup>1</sup>	2,8·10 <sup>1</sup>	2,2·10 <sup>1</sup>	0	»
27	1,3·10 <sup>4</sup>	7,4·10 <sup>2</sup>	7,4·10 <sup>2</sup>	4,2·10 <sup>2</sup>	»
28	0	0	0	0	Нет инфекции
<i>M. hominis</i>					
29**	1,1·10 <sup>4</sup>	3,8·10 <sup>2</sup>	7,2·10 <sup>2</sup>	0	Вся уретра (↔)
<i>U. urealyticum</i>					
29**	5·10 <sup>3</sup>	0	0	0	Локально (только ладьевидная ямка)
30	2,2·10 <sup>2</sup>	0	0	0	»

\* Пациент №26 был дважды инфицирован *M. genitalium*, приведены результаты обследования от 14.12.2006 г. и 04.05.2007 г.

\*\* Пациент №29 с микст-инфицированием *M. hominis* и *U. urealyticum*

пробах показали, что при хламидийной инфекции у мужчин было тотальное поражение мочеиспускательного канала. Для оценки контаминации передней и задней уретры сравнивали концентрации ДНК *S. trachomatis* в пробах 2 и 3 (смыв из уретры и средняя порция мочи, соответственно).

Полученные данные позволили выделить три условных варианта контаминации мочеиспускательного канала. Для первого из них ( $n=14$ ) была свойственна большая выраженность контаминации передних отделов уретры (пациенты № 1–14, см. табл. 1). При втором варианте ( $n=5$ ) отмечали равномерное инфицирование по всей протяженности уретры от ее дистального отдела до мочевого пузыря (пациенты № 15–19). Наконец, для третьего типа поражения ( $n=2$ ) была свойственна большая степень контаминации задней уретры (пациенты № 20, 21). При этом сохранялось инфицирование дистальных отделов мочеиспускательного канала.

Хламидии были достоверно выявлены в СПЖ у 4 из 25 пациентов (наблюдения № 12–15), в 3 случаях при первом варианте и в 1 — при втором варианте инфицирования мочеиспускательного канала.

К сожалению, при комплексном обследовании у 4 пациентов (наблюдения № 22–25, см. табл. 1) выявить хламидии не удалось ни в одной из четырех проб. Так, у пациента № 22 при первичном обследовании были выявлены *S. trachomatis*, *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* при отсутствии антихламидийных антител в крови. Наличие микоплазм и уреоплазм у этого больного было подтверждено повторным обследованием методом ПЦР в реальном времени, а присутствие *S. trachomatis* в уретральном со-

скобе при первичном тестировании оказалось, скорее всего, технической ошибкой.

У пациента № 23 с высоким риском инфицирования хламидиями этап первичного обследования был целенаправленно пропущен. У его супруги методом ПЦР в реальном времени в генитальном тракте были выявлены *S. trachomatis* (1,2·10<sup>2</sup> копий ДНК/100 мкг). Но у самого пациента при комплексном обследовании все пробы оказались отрицательными. Последующее дополнительное тестирование (ПЦР в реальном времени, метод культуры клеток выделения хламидий) подтвердило отсутствие возбудителя инфекции в его мочеполовом тракте, но результаты серологического исследования продемонстрировали, что контакт с инфекцией все-таки был, так как в крови этого мужчины присутствовали антихламидийные *IgG*. При этом сам пациент категорически отрицал прием каких-либо антибиотиков до начала обследования.

У пациента № 24 при первичном обследовании были выявлены *S. trachomatis*. Однако он сразу стал принимать антибиотик (доксциклин). Комплексное обследование было выполнено на 5-й день лечения. Все пробы также оказались отрицательными. По всей видимости, в данном случае комплексное обследование являлось уже контролем эффективности лечения.

У пациента № 25 при первичном обследовании хламидии были выявлены, но у обеих его постоянных половых партнерш не обнаружены. У одной из партнерш были выявлены уреоплазмы, а у другой — гарднереллы при отсутствии этих микроорганизмов у самого пациента. При его комплексном обследовании на хламидийную инфекцию все пробы оказались отрицательными. Трудно было объяснить такое расхож-

дение результатов первичного и комплексного обследований. Пациент категорически отрицал прием антибактериальных средств в интервале между обследованиями продолжительностью 12 сут. При серологическом исследовании в крови пациента антитела к хламидиям не были обнаружены, что в значительной степени увеличивало достоверность результатов комплексного обследования.

Немногочисленные наблюдения с микоплазменным инфицированием показали, что как *M. genitalium*, так и *M. hominis* у мужчин могут поражать всю уретру. Пациента № 26 наблюдали по поводу выраженного острого уретрита, вызванного инфицированием *M. genitalium*. Возбудителя выявляли во всех четырех пробах. После первого курса антибактериальной терапии клинический эффект был неполным или имела место реинфекция (табл. 3). Распространенность возбудителя значительно уменьшилась, но эрадикация не наступила. Пациент по собственной инициативе приостановил лечение (см. табл. 2, 3) и появился для повторного лечения через 3 мес. При повтор-

ном комплексном обследовании *M. genitalium* были выявлены уже не только в дистальном отделе уретры, но и в пробах 2 и 3, за исключением СПЖ.

У пациента № 27 *M. genitalium* также выявлены во всех четырех пробах, но — как и в наблюдении № 26 — отсутствовали в СПЖ. У пациента № 28 при первичном обследовании были определены *M. genitalium*, но при последующем комплексном тестировании ни в одной из четырех проб возбудитель не обнаружили. У постоянной и единственной половой партнерши в посевах отмечен рост микоплазм (*M. hominis*) и уреоплазм. Вероятно, что у пациента, так же как и у его партнерши, были *M. hominis*, а *M. genitalium* были вписаны ошибочно (следует отметить, что все анализы были выполнены в лаборатории экспертного уровня).

Пациент № 29 был инфицирован *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* одновременно. *M. hominis* выявляли по ходу всего мочеиспускательного канала, но максимальная концентрация этого микроорганизма приходилась на дистальный

Таблица 3

**Распространенность возбудителей генитальных инфекций у инфицированных мужчин до и после антибактериального лечения, число копий ДНК/100 мкг**

Дата	Этап наблюдения	Лазьевидная ямка (проба 1)	Смыв из уретры (проба 2)	Моча, средняя порция (проба 3)	Секрет простаты (проба 4)
Пациент №13 (см. табл. 1) <i>C. trachomatis</i>					
10.09.2009	До лечения	1,7·10 <sup>5</sup>	1,4·10 <sup>5</sup>	8·10 <sup>4</sup>	1,2·10 <sup>5</sup>
22.09.2009	После лечения	0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
22.10.2009	После лечения	0	0	0	0
Пациент №14 (см. табл. 1) <i>C. trachomatis</i>					
22.08.2009	До лечения	2·10 <sup>4</sup>	3,2·10 <sup>4</sup>	2,6·10 <sup>2</sup>	8,6·10 <sup>3</sup>
06.10.2009	После лечения	0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
03.11.2009	После лечения	0	0	0	0
Пациент №15 (см. табл. 1) <i>C. trachomatis</i>					
30.03.2010	До лечения	3,8·10 <sup>5</sup>	1,7·10 <sup>4</sup>	1,2·10 <sup>4</sup>	4,4·10 <sup>4</sup>
14.04.2010	После лечения	0	0	0	0
Пациент №26 (см. табл. 2) <i>M. genitalium</i>					
14.12.2006	До лечения	4,4·10 <sup>3</sup>	5,4·10 <sup>4</sup>	7,2·10 <sup>4</sup>	4,2·10 <sup>2</sup>
10.01.2007	После лечения	0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
06.02.2007	После лечения	1,6·10 <sup>2</sup>	0	0	0
Пациент №27 (см. табл. 2) <i>M. genitalium</i>					
18.01.2007	До лечения	1,3·10 <sup>4</sup>	7,4·10 <sup>2</sup>	7,4·10 <sup>2</sup>	4,2·10 <sup>2</sup>
01.02.2007	После лечения	0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
09.02.2007	После лечения	0	0	0	0
Пациент №29 (см. табл. 2) <i>M. hominis</i>					
23.02.2007	До лечения	1,1·10 <sup>4</sup>	3,8·10 <sup>2</sup>	7,2·10 <sup>2</sup>	0
22.03.2007	После лечения	0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
03.04.2007	После лечения	0	0	0	0

отдел уретры, а именно — ладьевидную ямку. Что касается уреоплазм, то они у обоих пациентов (№ 29 и 30) были обнаружены только в ладьевидной ямке.

*Третий этап — результаты контрольного обследования после антибактериального лечения*

Контроль эффективности лечения хламидийной инфекции был выполнен у 20 пациентов из 25 (у 16 человек — через 1–6 сут, у 3 — через 3–8 нед и в одном наблюдении — спустя 9 мес после завершения лечения). 5 человек на обследование после лечения не явились.

У 19 из 20 мужчин контрольное обследование было ограничено только тестированием методом ПЦР в реальном времени материала, полученного при соскобе из ладьевидной ямки уретры. У одного из них (пациент № 4) через одни сутки после завершения лечения в уретральном соскобе были выявлены фрагменты ДНК *S. trachomatis* ( $1,8 \cdot 10^2$  копий ДНК/100 мкл после лечения против  $2,6 \cdot 10^3$  копий ДНК/100 мкл перед началом лечения). Однако через 4 сут после первого контрольного обследования результаты повторного ПЦР-тестирования оказались отрицательными. Через 1 мес после первого контрольного обследования у 2 пациентов из 19 (№ 13, 14, см. табл. 3) было выполнено повторное контрольное обследование с использованием метода ПЦР в реальном времени. Это обследование по аналогии со вторым этапом настоящего исследования было комплексным. Результаты были отрицательными во всех четырех пробах. Еще у одного (№ 15) из 20 пациентов комплексное контрольное обследование было выполнено сразу (через 1 сут) после завершения антибактериального лечения. В этом наблюдении результаты каждой из четырех проб контрольного обследования также оказались отрицательными.

Известно, что генитальная инфекция, вызванная *S. trachomatis*, в прогностическом отношении неблагоприятна, так как может сопровождаться выраженными воспалительными проявлениями и приводить к осложнениям и необратимым последствиям [6]. Аналогичным образом рассматривается и инфекция, обусловленная *M. genitalium*, как состояние, требующее обязательного антибактериального лечения [7]. Общеизвестным фактом считается восходящий путь инфицирования мочеполовых органов и у мужчин, и у женщин. Нередки случаи, когда инфекция на ранних сроках протекает ла-

тентно, а спустя некоторое время пациент начинает испытывать симптомы, присущие хроническому простатиту. Однако вопрос о том, может ли возбудитель проникать в предстательную железу и приводить к развитию воспаления в ней, остается спорным [4]. Фактически, нет данных о том, как распределяются хламидии, в том числе и микоплазмы, в нижних мочевыводящих путях. Но существует немало работ, в которых на основе выборочного обследования утверждается, что хламидии были обнаружены в секрете простаты или эякуляте. При этом нередко речь идет о пациентах, у которых хламидии отсутствовали в уретре. Еще в 1968 г. E. Meares и T. Stamey писали: «Бактериологический диагноз должен сопровождаться тщательным контролем как микрофлоры передней уретры, так и микрофлоры мочи из мочевого пузыря, так как бактерии непростатического происхождения могут легко контаминировать секреторную (простатическую — *примеч. автора*) жидкость». Основываясь на принципе, что диагноз хронического бактериального простатита может быть установлен только с учетом бактериологической идентификации патогенных бактерий, локализованных в простате, эти авторы разработали метод сравнительного бактериологического анализа различных порций мочи и постмассажного СПЖ [3].

Но предложенный ими метод больше подходил для изучения процессов, связанных с инфицированием условно-патогенной микрофлорой. Понадобилось почти 30 лет, чтобы создались предпосылки для возможности изучения локализации атипичных микроорганизмов в мужском мочеполовом тракте. Тут бы и пригодился метод, предложенный E. Meares и T. Stamey. Но первые попытки показали (данные не приведены), что пробы мочи не позволяли точно оценить распределение хламидий в мочеиспускательном канале. Кроме того, тот, кто лично пробовал использовать метод E. Meares и T. Stamey, согласится, что это не простой в практическом отношении метод. Не простой именно в том, что не каждый пациент сможет помочиться (тем более фракционно) в присутствии врача. Кроме того, при самопроизвольном прекращении мочеиспускания в силу повышения внутриуретрального давления мочи может произойти интрапростатический рефлюкс мочи. Вероятность такого события должна рассматриваться всегда, так как под сомнение могут быть поставлены результаты исследования СПЖ.

Феномен этот был доказан в эксперименте [8], и в ряде случаев при сканировании в режиме ЦДК при выполнении УЗИ предстательной железы он мог быть визуализирован. В связи с этим, был предложен другой метод, который позволял в определенной степени усилить контроль со стороны исследователя за сбором материала и избежать развития интрапростатического рефлюкса. Хотя, справедливости ради, следует отметить, что ни тот, ни другой метод не подходят для практической работы, а, скорее, являются инструментом для выполнения научных исследований. В прикладном отношении для практической работы более адаптированным оказался метод, предложенный J. C. Nickel (1997) [9].

В отношении интрауретрального распределения хламидий и микоплазм нужно заметить, что не было выявлено какой-либо взаимосвязи клинических проявлений инфекции и степени бактериальной контаминации передней или задней уретры. Можно с уверенностью говорить, что при хламидиозе поражался весь мочеиспускательный канал, что первоначально инфицировалась дистальная часть передней уретры, а затем происходила интрауретральная диссеминация возбудителя. В большинстве случаев количество ДНК возбудителя закономерно становилось меньше по мере приближения к мочевому пузырю.

Несколько другие результаты можно ожидать при дальнейшем исследовании особенностей уретральной контаминации (или колонизации) такими микроорганизмами, как *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* Единичные наблюдения, приведенные в данной работе, не позволяют делать какие-то выводы, но дают основание предполагать, что распределение этих микроорганизмов в нижних мочеполовых путях мужчин будет отличаться от распределения *C. trachomatis* и *M. genitalium*.

Важно было понять, проникают ли хламидии в просвет ацинусов предстательной железы. Результаты показали, что хламидии могут присутствовать в предстательной железе, о чем свидетельствовало обнаружение их ДНК в СПЖ у 4 из 25 пациентов. У 2 из этих 4 больных был лейкоцитоз в СПЖ, который прекратился в результате антибактериального лечения. Но следует учитывать, что у инфицированных хламидиями, особенно впервые или незадолго до обследования, нередко бывает острый, или — как его называли раньше — «абактериальный», уретрит [10] с выраженным уретральным лей-

коцитозом, который может маскировать воспалительную лейкоцитарную реакцию в простате.

В результате антибактериального лечения была достигнута полная эрадикация возбудителя из всех отделов мочеиспускательного канала, и из предстательной железы в том числе. В настоящем исследовании не было ни одного пациента, у которого в задней уретре или в СПЖ определялись бы фрагменты ДНК хламидий, а в уретральном соскобе их не было. Убеждение в том, что хламидии были выявлены только в предстательной железе и отсутствовали в уретре, является результатом плохой практики научно-исследовательского поиска, так как такое положение противоречит элементарному здравому смыслу, основанному на физиологии организма. Даже если допустить, что хламидии попали в предстательную железу лимфогенно или гематогенно, возбудитель, достигнув просвета ацинусов железы, тотчас начнет свой путь в мочеиспускательный канал либо *per continuitatem*, либо с выделяющимся СПЖ при половом возбуждении, либо с семенной жидкостью при эякуляции.

### Заключение

При генитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis* или *M. genitalium*, поражению подвергается весь мочеиспускательный канал. Инфицирование может в большей степени касаться либо передней уретры, либо задней уретры, либо в одинаковой степени поражать все отделы мочеиспускательного канала.

В ряде случаев хламидии проникают в предстательную железу и могут вызывать в ней локальное воспаление. При контаминации предстательной железы всегда сохраняется инфицирование уретры. Не бывает контаминации предстательной железы без инфицирования мочеиспускательного канала.

В результате антибактериальной терапии происходит эрадикация возбудителя и элиминация его ДНК из всех отделов нижних мочеполовых путей у мужчин (уретра, простата). При незавершившейся элиминации, недостаточной эффективности антибактериального лечения или на ранних сроках реинфекции непосредственно после терапии, хламидии контаминируют только эпителий ладьевидной ямки уретры.

Для рутинной диагностики генитальной хламидийной инфекции или контроля эффективности ее лечения достаточным является исследование уретрального отделяемого или соскоба уретрального эпителия из ладьевидной ямки.

## Литература

1. Black C. M. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections // Clin. Microbiol. Rev. 1997. Vol. 10. № 1. P. 160–184.
2. Шипицына Е. В., Савичева А. М., Бенькович А. С., Соколовский Е. В. Mycoplasma genitalium как возбудитель инфекций урогенитального тракта: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Журн. акуш. и жен. болезней. 2008. № 2. С. 111–120.
3. Meares E. M., Stamey T. A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis // Invest. Urol. 1968. № 5. P. 492–518.
4. Гомберг М. А., Ковалык В. П. Хламидиоз и простатиты // ИППП. 2002. № 4. С. 3–8.
5. Есипов А. С. Способ определения локализации инфекций в мочеполовом тракте у мужчин: Патент на изобретение № 2367355. Опубликовано 20.09.2009 г. Бюл. № 26 (приоритет изобретения 09.01.2008 г.).
6. Михайличенко В. В., Есипов А. С., Волчек И. В., Фесенко В. Н. Клинические проявления, осложнения и последствия генитальной хламидийной инфекции у мужчин // Андрол. и генитал. хир. 2009. № 2. С. 23–31.
7. Башмакова М. А., Савичева А. М. Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 2. С. 24–30.
8. Persson B. E., Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion // J. Urol. 1996. Vol. 155. P. 958–960.
9. Nickel J. C. The pre and post massage test (PPMT) a simple screen for prostatitis // Thech. Urol. 1997. Vol. 3. P. 38–43.
10. Holmes K. K., Handsfield H. H., Wang S. P. et al. Etiology of non-gonococcal urethritis // New Engl. J. Med. 1975. Vol. 292. № 23. P. 1199–1205.

A. S. Esipov

ООО «Medical Center Doctor Bogolyubov», Balashikha, Moscow region

**Peculiarities of local contamination in lower urinary tract and prostate in males with some latent genital infections**

To study the distribution of a chlamydial pathogen into the urogenital tract, 25 men infected with *Chlamydia trachomatis* were examined. The investigation consisted of three stages: 1) initial PCR-test; 2) comprehensive study with real time PCR testing consistently collected samples of urethral swab, intraurethral saline washing, midstream urine, expressed prostate secretion; 3) the test-of-cure. The results showed that the chlamydial contamination covered the entire urethra. In few cases *C. trachomatis* could enter inside the prostate gland. It was obvious that prostate contamination with the microorganism was always followed by chlamydial infection of urethra. Antibiotic therapy led to the eradication of the pathogen from both all parts of the urethra and prostate gland. For further motivation for such kind of research the data of comprehensive study with real time PCR testing samples from a few patients infected with *M. genitalium*, *M. hominis* and *Ureaplasma spp.* were demonstrated too.

**Key words:** lower urinary tract, prostate, genital chlamydial infection, polymerase chain reaction

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616.6-002.5

**Э. П. Бородин**  
канд. мед. наук

**С. Н. Скорняков**  
докт. мед. наук

**Б. И. Новиков**  
канд. мед. наук

**О. В. Фаина**

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Екатеринбург

## Влияние обструкции мочеточника туберкулезного и неспецифического генеза на клиническое течение нефротуберкулеза

Проанализировано клиническое течение у 112 больных нефротуберкулезом и у 74 — со стриктурами мочеточника нетуберкулезного генеза. Больные были разделены на три группы: 1-я — 48 (25,8 %) больных нефротуберкулезом без вовлечения в процесс мочеточника, 2-я — 64 (34,4 %) больных с его вовлечением, 3-я — 74 (39,8 %) больных с неспецифическими стриктурами мочеточника. Установлено, что распространение специфического процесса на мочеточник имеет место более чем в половине случаев. Туберкулезное поражение мочеточника приводит к наиболее тяжелым клиническим формам заболевания. Процесс характеризуется выраженной деструкцией, часто обеих почек, с высоким удельным весом поликавернозного туберкулеза (40,6 %) и осложнений. При небольшом уровне интоксикации и умеренной встречаемости болевого синдрома на первый план выходят расстройства мочеиспускания (62,5 %). Лучевые и эндоскопические методы выявляют преобладание гидронефротической трансформации и выраженных изменений стенки мочевого пузыря. При обструктивной уропатии неспецифического генеза клиническое течение имеет более стертый характер. Удельный вес больных с поясничными болями наиболее высок в этой группе. Поллакиурия отмечена только в каждом десятом случае. Почечная недостаточность и артериальная гипертензия встречаются вдвое реже, чем при нефротуберкулезе. Таким образом, у больных нефротуберкулезом с распространением на мочеточник наблюдают наиболее тяжелые клинические формы заболевания.

*Ключевые слова:* нефротуберкулез, обструкция мочеточника, клиническое течение

Обструкция мочеточника является определяющей в процессе развития различных урологических заболеваний. Наличие специфического уретерита у 10–80 % больных туберкулезом почек также приводит к развитию обструктивной уропатии [1–8]. Однако в доступной нам литературе не обнаружено подробных сведений о влиянии обструкции на клиническое течение нефротуберкулеза. Деструктивные формы нефротуберкулеза при впервые выявленном процессе достигают 31–82 % [1–3]. Интенсивная антибактериальная терапия при распространенных и осложненных формах заболевания зачастую не препятствует прогрессированию распада [3], что приводит к необратимым рубцово-склеротическим изменениям мочевых путей и завершается функциональной гибелью пораженного органа [4]. В итоге, почка погибает вследствие пионефроза или гидронефротической трансформации [2, 5].

Распространение специфического воспаления на мочеточник с формированием стриктур имеет место у 10–50 % больных туберкулезом почек [6–8]. Зарубежные авторы [9] установили, что среди всех гидронефротических трансформаций 12,3 % имеют туберкулезную этиологию. В результате нарастающих изменений в стенке мочеточника на фоне нарушения уродинамики прогрессируют хронический пиелонефрит и почечная недостаточность [10–12].

Исследования роли нарушения оттока мочи в прогнозе заболевания носят единичный характер. Н. В. Ступак [13] установила, что уровень окклюзии имеет определенное значение в развитии инфекционно-токсических осложнений у больных мочекаменной болезнью. Чем выше расположен фактор окклюзии и чем длительнее он находится в верхних мочевых путях, тем более выражен воспалительный процесс в почке. Несвоевременное дренирование почки и неадекватно проведенная комплексная консервативная терапия, как правило, ведут к возникновению пиеловенозного рефлюкса, проникновению инфекции в ткань почки и кровь с последующим развитием уросепсиса. Напротив,

Борис Иванович Новиков  
e-mail: binovikov@mail.ru

## Клинические формы и локализация нефротуберкулеза у больных 1-й и 2-й групп

Группа	Клинические формы и распространенность нефротуберкулеза							
	паренхимы	папиллит	кавернозный	поликавернозный	пионефроз	односторонний процесс	двусторонний процесс	единственная почка
1-я, n=48 (96 ПМЕ)	0	16/16,7	20/20,8	24/25	0	24/50	16/33,3	8/16,7
2-я, n=64 (128 ПМЕ)	0	50/39	3/2,3	52/40,6	4/3,1	15/23,4	48/75	1/1,6

Примечание. В числителе — число пораженных ПМЕ, в знаменателе — % от всех ПМЕ в группе

при нефротуберкулезе обструктивная уропатия протекает клинически тяжелее при преимущественной локализации специфического воспаления в нижней трети мочеточника. При этом при обструкции последнего заболевание характеризуется большей частотой сопутствующего пиелонефрита [14].

## Материалы и методы

В зависимости от этиологии заболевания и наличия обструкции мочеточников, 186 пациентов были разделены на три группы: 1-я — 48 (25,8 %) больных нефротуберкулезом без распространения процесса на мочеточник; 2-я — 64 (34,4 %) пациента (37 женщин и 27 мужчин), страдающих туберкулезом почек с вовлечением в процесс мочеточника; 3-я — 74 (39,8 %) больных (37 женщин и 37 мужчин) со стриктурами мочеточников неспецифического происхождения. При обследовании пациентов использованы клинические, лабораторные, радионуклидные, рентгенологические, ультразвуковые, инструментальные и эндоскопические методы исследования.

## Результаты и обсуждение

Анализ клинических форм нефротуберкулеза представлен в таблице. Из данных таблицы следует, что односторонний процесс существенно чаще ( $p < 0,05$ ) встречали у пациентов с поликавернозным туберкулезом.

Анализ показывает, что из наиболее характерных симптомов поражения верхних мочевых

путей ведущая роль принадлежит болям в пояснице (рис. 1), которые одинаково часто встречались у больных всех групп. Жалобы на общую слабость предъявлял каждый второй больной 1-й группы, каждый третий — во 2-й и каждый пятый — в 3-й. Доля больных с учащенным мочеиспусканием оказалась существенно выше во 2-й группе в сравнении с 1-й и 3-й ( $p < 0,05$ ). Болезненное мочеиспускание встречалось достоверно чаще во 2-й группе, чем в 3-й ( $p < 0,05$ ), в сравнении с 1-й — различий в частоте симптома не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Стойкое повышение артериального давления регистрировали в  $1/3$  случаев при отсутствии специфического уретерита, несколько реже при его наличии и еще реже — при неспецифической обструкции мочеточника.

Изменения в анализах мочи у изучаемого контингента отражены на рис. 2. Из данных рисунка видно, что примесь белка и клеточных элементов в моче регистрировали значительно чаще во 2-й группе — при распространении туберкулезного воспаления на мочеточник — по сравнению с другими двумя группами.

Из характерных особенностей клинических анализов крови у обследованных пациентов наиболее характерным косвенным лабораторным признаком нефротуберкулеза оказалось повышение СОЭ, имевшее место у половины больных 1-й группы и у каждого третьего — с туберкулезным уретеритом. Только у половины пациентов этих двух групп клинический анализ крови оказался нормальным против

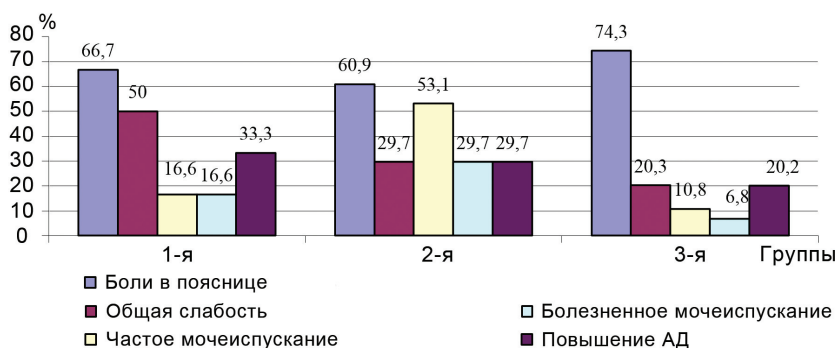


Рис. 1. Частота основных жалоб у больных нефротуберкулезом

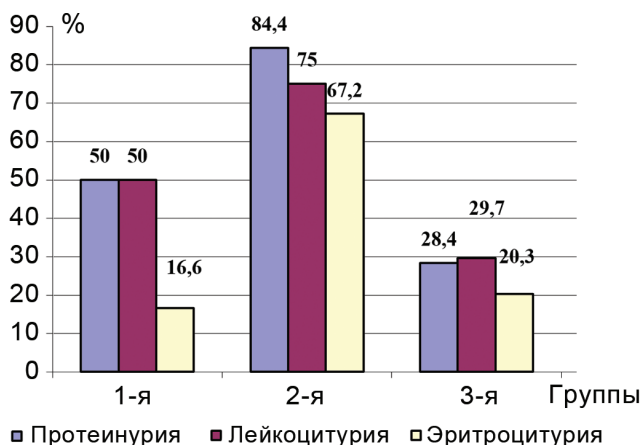


Рис. 2. Изменения общего анализа мочи у больных нефротуберкулезом

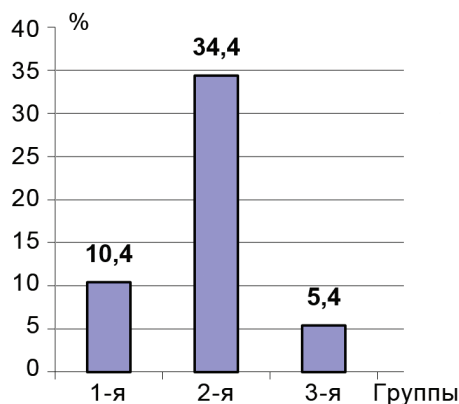


Рис. 3. Частота азотемии у больных обследованных групп

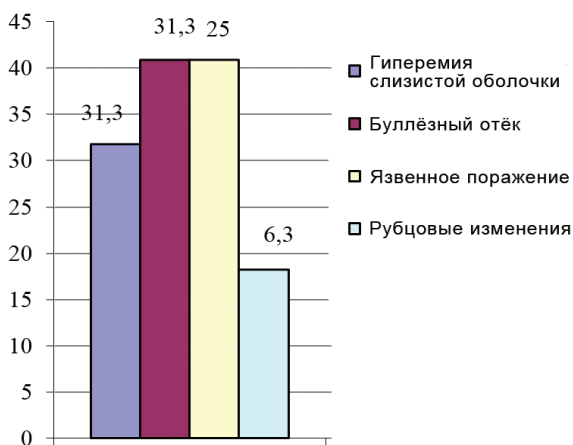


Рис. 4. Результаты цистоскопического исследования у больных нефротуберкулезом, осложненным обструктивной уропатией (2-я группа)

81,1 % — в 3-й. Сдвиг лейкоцитарной формулы был наименее выражен также у пациентов с неспецифическими структурами мочеточника.

Частота азотемии у больных обследованных групп отражена на рис. 3. Как видно из данных рисунка, во 2-й группе удельный вес пациентов с повышенным уровнем мочевины и креатинина в крови оказался в 3,5 раза выше, чем в 1-й, и почти в 7 раз — чем во 2-й ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частым заболеванием, сопутствующим нефротуберкулезу, был хронический пиелонефрит. Количество больных, имевших неспецифическую мочевую инфекцию, в каждой группе отличалось. Число пациентов с неспецифической бактериурией было наименьшим в 1-й и 2-й группах, — это был каждый четвертый больной в обеих группах. Во 2-й группе в посевах мочи регистрировали рост колоний неспецифической микрофлоры почти у половины больных. Микробный спектр возбудителей в группах различался несущественно.

Хотя УЗИ не является специфичным методом верификации туберкулеза почек, однако с его помощью можно судить о размерах почки, наличии в ней кальцинатов и полостных обра-

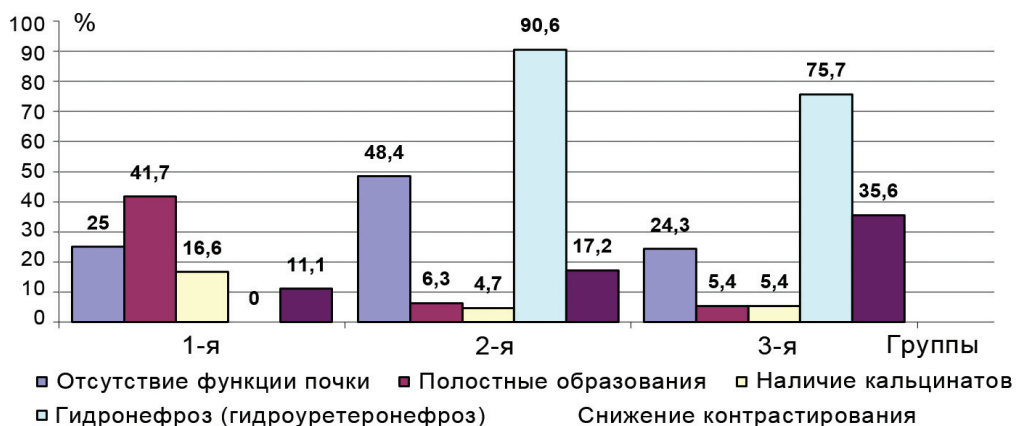


Рис. 5. Данные экскреторной урографии у больных обследованных групп



зований. Кавернозное поражение почек практически одинаково часто встречалось в 1-й и 2-й группах и составило половину наблюдений. Гидронефротическая трансформация выявлена несколько чаще во 2-й группе по сравнению с 3-й и не отмечена в 1-й. Наличие гиперэхогенных образований (конкрементов и кальцинатов) диагностировали у 25 % в 1-й группе, у 11,7 % — во 2-й и у 8,1 % — в 3-й. Уменьшение почки в размерах регистрировали чаще в 3-й группе.

Цистоскопия в диагностике туберкулеза мочевых органов позволяет выявить следующие характерные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря и устьев мочеточника: бугорковые высыпания, зияние и рубцовое втяжение устья мочеточника, буллезный отек слизистой оболочки (рис. 4). По всем основным показателям, изменения слизистой оболочки мочевого пузыря встречали чаще при туберкулезе мочеточника. В 1-й и 3-й группах визуальные изменения уротелия были клинически незначимы.

Радиоизотопные исследования (реносцинтиграфия, динамическая и статическая сцинтиграфия почек) позволяют получить представление о функциональном состоянии почки, помогают детализировать распространенность заболевания, оценить эффективность лечения. Изменения почечной паренхимы, выявленные при статической нефросцинтиграфии у больных с обструкцией мочеточника специфического и неспецифического генеза, существенно не отличались. По данным динамической нефросцинтиграфии, снижение секреторной функции почки встречалось чаще у больных 2-й группы, а обструктивный тип кривой — в 3-й.

Экскреторная урография является основным диагностическим методом в арсенале фтизиоуролога. Анализ результатов этого исследования продемонстрировал существенные различия у больных наблюдаемых групп (рис. 5). Из данных рис. 5 следует, что отсутствие функции почки оказалось более характерным для больных 2-й группы, а доля больных со снижением контрастирования ЧЛС последовательно возрастала от 1-й ко 2-й. В то же время, визуализация полостных образований и кальцинатов оказалась в большей степени присущей больным 1-й группы — 41,7 и 16,6 %, соответственно. Гидронефроз (гидроуретеронефроз) чаще всего диагностировали во 2-й и 3-й группах и не выявлен — в 1-й.

## Заключение

Таким образом, клиническое течение нефротуберкулеза зависело от наличия обструкции верхних мочевых путей. Обструктивная уропатия туберкулезной этиологии протекала тяжелее, нежели неспецифической.

Для нефротуберкулеза без обструктивной уropатии характерна следующая клиническая картина: монокавернозное поражение одной (или единственной) почки с преобладанием гипертензионного и интоксикационного синдромов при отсутствии клинически значимой патологии в мочевом пузыре. На фоне того, что у  $\frac{3}{4}$  пациентов имелся болевой синдром, дизурию встречали редко. У этой категории пациентов чаще всего заболевание осложнялось артериальной гипертензией (у каждого третьего) и хронической почечной недостаточностью (у каждого четвертого). Мочевой синдром умеренно выражен, у 41,7 % пациентов наблюдали воспалительные изменения в крови, у каждого четвертого выявлена неспецифическая микрофлора в моче.

Специфическое поражение мочеточника, в том числе интрамурального его отдела, приводит к наиболее тяжелым клиническим формам заболевания. Процесс характеризуется выраженной деструкцией, часто обеих почек, с высоким удельным весом поликавернозного туберкулеза (40,6 %) и осложнений. При небольшом уровне интоксикации и умеренной встречаемости болевого синдрома, на первый план выходят расстройства мочеиспускания (62,5 %). В этом контингенте также наибольшая доля больных с азотемией (23,4 %) и наличием неспецифической микрофлоры (42,2 %) в моче. Лучевые и эндоскопические методы выявляют преобладание гидронефротической трансформации и выраженных изменений стенки мочевого пузыря.

При обструктивной уropатии неспецифического генеза клиническое течение имеет более стертый характер. Удельный вес больных с поясничными болями наиболее высок в этой группе. Поллакиурия отмечена только в каждом десятом случае. Почечная недостаточность и артериальная гипертензия встречаются вдвое реже, чем при нефротуберкулезе. У каждого четвертого пациента выявлена неспецифическая бактериурия, как и при изолированном туберкулезе почек.

Таким образом, у больных нефротуберкулезом с распространением на мочеточник наблюдают наиболее тяжелые клинические формы заболевания.

## Литература

1. Новиков Б. И. Активное выявление, своевременная диагностика и лечение туберкулеза мочевых органов в крупном промышленном регионе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.
2. Нерсесян А. А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочевого туберкулеза: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2007.
3. Кульчавеня Е. В. Трудности диагностики туберкулеза мочевого пузыря. Новосибирск: Юпитер, 2004.
4. Ягафарова Р. К., Вахмистрова Т. И. Туберкулез почек, мочеточников и мочевого пузыря // В кн.: Внепочечный туберкулез. СПб., 2000. С. 276–289.
5. Ариэль Б. М., Беллендир Э. Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза: Рук. по легочному и внепочечному туберкулезу. СПб.: ЭЛБИ, 2008. С. 82–108.
6. Батыров Ф. А., Нерсесян А. А., Меркурьева Я. А. Проблемы современной диагностики и лечения урогенитального туберкулеза // Урология. 2004. № 5. С. 16–24.
7. Зубань О. Н. Хирургическое лечение туберкулеза почек и мочевыводящих путей: Рук. по легочному и внепочечному туберкулезу. СПб.: ЭЛБИ, 2006. С. 489–496.
8. Зубань О. Н., Бородин Э. П., Новиков Б. И. и др. Результаты коррекции стриктур мочеточника туберкулезного или иного генеза // В сб.: Материалы Республ. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». Ташкент, 2012. С. 136–137.
9. Traenzg E., Traenzg E. T., Buzulicg R. et al. The place and the role of histological examination in diagnostic algorithm of urinary system tuberculosis // Rom. J. Morphoembryol. 2005. Vol. 46(2). P. 105–108.
10. Фрейдovich А. И. Клиническая фтизиоурология. М.: Медицина, 2002.
11. Гулиев Б. Г. Оперативное лечение больных с протяженными стриктурами мочеточника: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.
12. Комяков Б. К., Гулиев Б. Г. Хирургия протяженных стриктур мочеточников. СПб.: Невский диалект, 2005.
13. Ступак Н. В. Роль окклюзирующего фактора в развитии инфекционно-токсических осложнений при мочекаменной болезни: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.
14. Волков А. А. Обструктивная уропатия у больных нефротуберкулезом: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.

**E. P. Borodin, S. N. Skornyakov, B. I. Novikov, O. V. Fadina**

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Ekaterinburg

**Effect of ureteral obstruction of tuberculous and nonspecific origin on the clinical course of nephrotuberculosis**

There was analyzed the clinical course in 112 patients with nephrotuberculosis and 74 — with strictures of the ureter of nontuberculous origin. Patients were divided into 3 groups: the first included 48 (25,8 %) patients with nephrotuberculosis no involvement in the process of the ureter, in the second — 64 (34,4 %) with its involvement and the third — 74 (39,8 %) patients with nonspecific strictures of the ureter. It is established that the distribution of the specific process to the ureter occurs more than in half of cases. Tuberculous lesions of the ureter leads to the most severe clinical course of the disease. The process is characterized by severe destruction, often both kidneys, with a high share of poly cavernous tuberculosis (40,6 %) complications. Urination disorders (62,5 %) are at the forefront of patients with a small level of intoxication and moderate incidence of pain. Radiological and endoscopic methods reveal the dominance of hydro-nephrosis transformation and pronounced changes of the bladder wall. In obstructive uropathy of nonspecific genesis clinical course has more erased character. The proportion of patients with lumbar pain is highest in this group. Pollakiuria was observed only in every tenth case. Renal failure and hypertension occur twice less, than at nephrotuberculosis. Thus, in patients with nephrotuberculosis with distribution to the ureter the most severe clinical forms of the disease are observed.

**Key words:** *nephrotuberculosis, obstruction of the ureter, the clinical course*

© И. Б. Мерцалова, 2016  
УДК 616.5-006.81

**И. Б. Мерцалова**

канд. мед. наук

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Эпидемиология меланомы кожи в России и зарубежных странах

**В статье рассмотрены закономерности эпидемического процесса меланомы кожи в России и зарубежных странах за последние полвека. Обращено внимание на резкое увеличение заболеваемости по всему миру, и в России в частности. Повышение заболеваемости происходит, в основном, из-за популяризации отдыха на открытом воздухе, модой на интенсивный загар, а также участвовавшими турпоездками в горные районы и тропические страны. Ранняя диагностика и профилактика остаются главными мерами снижения роста заболеваемости и смертности от меланомы кожи.**

**Ключевые слова:** рак кожи, меланома, эпидемиология

В начале XX в. меланома кожи считалась опухолью с низкой частотой заболеваемости, однако за последующие десятилетия распространенность данной патологии значительно повысилась. В настоящий момент меланома кожи является частым злокачественным заболеванием, которое оказывает выраженное влияние на общественное здоровье. С середины 1960-х гг. наблюдают неуклонный рост заболеваемости, который, по прогнозам специалистов, продолжится в течение двух-трех грядущих десятилетий [1–2].

Следует отметить, что среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место. Так, составляя структурно менее 5 % от всех форм злокачественных заболеваний кожи, меланома является причиной более 80 % смертей, приходящихся на группу новообразований кожи. Причина этого явления состоит в том, что, в отличие от базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи, меланома в значительно большей степени представляет собой модель классической злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах.

Нельзя не отметить, что заболеваемость меланомой в последние десятилетия имеет тенденцию к росту. В среднем ежегодный прирост показателя заболеваемости меланомой кожи составляет 3–7 % у представителей европеоидной расы в зависимости от популяции. В Российской Федерации интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил в 1992 г. — 2,93 случая, в 2002 г. — 4,62, в 2012 г. — 6,09 случая. В России среднегодовой темп прироста составил 2,75 % [3, 4].

Стоит отметить, что рост заболеваемости меланомой также наблюдают и в зарубежных странах, в частности у населения европеоидной расы. По наблюдениям Национального института злокачественных новообразований, заболеваемость меланомой на территории США выросла на 60 % в течение последних 30 лет. В США заболеваемость возросла с 1970 по 2000 г. с 6 до 20 случаев на 100 тыс. населения, а среднегодовой темп прироста на 2000 г. превышал 5 %. В странах Европы на 2000 г. заболеваемость колебалась от 7 до 15 случаев на 100 тыс. населения. По частоте диагностирования среди всех злокачественных онкологических заболеваний меланома находится на 5-м месте у мужчин и на 7-м — у женщин в США [2, 5].

Специалисты тесно связывают заболеваемость меланомой кожи с цветом кожи населения и географической зоной проживания. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости меланомой кожи в Европе в 2012 г. составил 11,4 и 11 случаев на 100 тыс. населения у муж-

Инна Борисовна Мерцалова  
e-mail: innamb@mail.ru

чин и женщин, соответственно [6]. В настоящее время наиболее высокая заболеваемость в Европе отмечается в скандинавских странах — Дании, Норвегии, Швеции (около 15 случаев на 100 тыс. населения). Считается, что с 1953 по 1997 г. показатель заболеваемости меланомой кожи в указанных странах вырос в 10 раз. Самая низкая заболеваемость среди европейских стран регистрируется в средиземноморских странах (5–7 случаев на 100 тыс. населения). По мнению авторов, причина кроется в более темном цвете коже (III–IV фототип по Фитцпатрику) жителей Южной Европы, а также в разном отношении к отдыху на солнце в указанных популяциях [1, 7].

Самая высокая заболеваемость меланомой кожи в мире отмечена в Австралии и Новой Зеландии (30–60 случаев на 100 тыс. населения). В 1999 г. у белого населения Окленда, одного из крупнейших городов Новой Зеландии, заболеваемость меланомой кожи при грубой оценке составила 77,7 случая на 100 тыс. населения. По мнению специалистов, риск развития меланомы кожи в течение жизни для среднего новозеландца составляет 5,9 % для мужчин и 5,4 % для женщин [8, 9].

Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи выявлены в Алжире, у коренного и черного населения США, у народов Уганды, Зимбабве, Кореи, Японии, Китая — 0,1–1,5 на 100 тыс. населения [10].

По оценке авторов, рост заболеваемости меланомой может быть связан со следующими факторами: тенденция к увеличению времени, проводимом на открытом воздухе, повышение интенсивности ультрафиолетового излучения в окружающей среде, улучшение диагностики кожных заболеваний, а также изменение диагностических критериев. Повышение заболеваемости происходит, главным образом, в связи с популяризацией отдыха и физической активности на открытом воздухе, модой на интенсивный загар, а также участвующими туристическими поездками в горные районы и тропические страны [1].

Гендерное распределение больных меланомой также неоднозначно. В возрасте до 40 лет заболевание чаще поражает женщин (1:391 случаю у женщин по сравнению 1:691 случаю у мужчин). Однако после 40 лет соотношение меняется и составляет 1:35 у мужчин и 1:54 у женщин. Согласно общемировым показателям, меланома кожи чаще развивается у мужчин: ежегодно регистрируют 27,7 и 16,7 новых слу-

чаев на 100 тыс. населения у мужчин и женщин, соответственно [8].

Также отмечено, что соотношение заболевших мужчин и женщин варьирует от страны к стране. В странах с высоким уровнем заболеваемости, например США и Австралии, очевидно преобладание заболевания у мужчин. В странах с низкой заболеваемостью, таких как Великобритания, отмечено некоторое превалирование женщин. Также считается, что у женщин меланоме кожи диагностируют в более молодом возрасте, однако при этом наблюдают более высокую пятилетнюю выживаемость [5].

Эпидемиологические показатели меланомы имеют также и расовые особенности. У представителей европеоидной расы заболеваемость меланомой традиционно более высокая, однако пятилетняя выживаемость у них выше, чем у афроамериканцев (91 и 77 %, соответственно). Также у представителей различных рас есть отличия в частоте диагностирования разных форм меланомы и ее локализации. Так, у белого населения чаще развивается поверхностно-распространяющаяся форма меланомы, а в популяциях с темной кожей — акрально-лентигинозная форма. У афроамериканцев, азиатских народов и коренного населения Гавайских островов меланома часто возникает на участках, которые в меньшей степени подвергаются воздействию солнца, а именно на стопах и ладонях, слизистой оболочке и ногтевом ложе. У белого населения чаще всего поражаются участки кожи, традиционно открытые для солнца [8, 11].

В литературе отмечено, что, в отличие от других злокачественных онкологических заболеваний кожи, меланоме диагностируют в раннем возрасте. Средний возраст пациентов стран мира составляет 55 лет [5].

До недавнего времени рост смертности от меланомы отмечали во многих странах. С 1955 по 1984 г. смертность от этого заболевания росла ежегодно на 2–4 % в странах Европы, Северной Америки, Австралии и Новой Зеландии как у людей молодого и среднего возраста (20–44 года), так и у старшей возрастной группы (45–64 года). В настоящее время снижение и стабилизацию уровня смертности от меланомы кожи наблюдают в Великобритании, США, Австралии, Канаде, странах Северной Европы, особенно у пациентов молодого возраста, в то время как продолжается некоторое повышение этого показателя в странах Центральной и Южной Европы. Основной причиной стабилизации смертности на фоне прироста заболеваемости

является выявление меланомы на ранних стадиях, имеющих более благоприятный прогноз [12, 13].

Заболееваемость меланомой кожи резко возросла за последние 100 лет. Точные причины роста заболееваемости неизвестны, однако, по мнению авторов, играют роль некоторые генетические факторы и особенности окружающей среды. Несмотря на определенные успехи в области ранней диагностики и терапии меланомы кожи, которые позволили стабилизировать смертность от данного заболевания в странах Северной Америки, Австралии и некоторых европейских странах, прогноз меланомы кожи

остается неблагоприятным, а инновационные методы лечения характеризуются высокой стоимостью и недоступны в ряде стран.

Эпидемиологическая картина меланомы кожи крайне неоднородна, что отражает сложность и гетерогенность данного заболевания. Ранняя диагностика и профилактика остаются ключевыми мерами снижения показателей заболееваемости и смертности от меланомы кожи [1, 14]. Возможно, последние достижения в области биологических и генетических основ меланомы приблизят эру таргетной персонализированной терапии, эффективной даже на поздних стадиях заболевания.

## Литература

1. Nikolaou V., Stratigos A. J. Emerging trends in the epidemiology of melanoma // Brit. J. Dermatol. 2014. Vol. 170. P. 11–19.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA. Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.
3. Старинский В. В., Каприн А. Д., Петрова Г. Ю. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2014.
4. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. Ю. Злокачественные новообразования в России в 2001 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2003.
5. Garbe C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends // Clin. Dermatol. 2009. Vol. 27. № 1. P. 3–9.
6. Ferlay J. и др. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // Europ. J. Cancer. 2013. Vol. 49. P. 1374–1403.
7. Vries E. D. et al. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 107. № 1. P. 119–126.
8. Erin M. W., Horrell K. W. Melanoma — Current Clinical Management and Future Therapeutics / Ed. M. Murph. Intech, 2015.
9. Rigel D. S. Epidemiology of melanoma // Sem. Cutan. Med. Surg. 2010. T. 29. Vol. 4. P. 204–209.
10. Erdmann F. и др. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 132. № 2. P. 385–400.
11. Hu S., Parmet Y., Allen G. et al. Disparity in Melanoma: A trend analysis of melanoma incidence and stage at diagnosis among White, Hispanics, and Blacks in Florida // J.A.M.A. Dermatol. 2010. Vol. 145. P. 1369–1374.
12. Severi G. et al. Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations // Brit. J. Cancer. 2000. T. 82. Vol. 11. P. 1887–1891.
13. Vecchia C. L. et al. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age // Int. J. Cancer. 1999. T. 81. Vol. 1. P. 62–66.
14. Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2003. № 11. С. 658–665.

**I. B. Mertsalova**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

### The epidemiology of melanoma in Russia and foreign countries

The article deals with the laws of the epidemic process of skin melanoma in Russia and foreign countries over the past half-century. Attention is given to the sharp increase in incidence worldwide, and in Russia in particular. Increasing incidence occurs mainly due to the promotion of outdoor recreation, the fashion for a tan intense and frequent tours in mountainous regions and tropical countries. Early diagnosis and prevention are the main measures for reducing the growth of morbidity and mortality from melanoma of the skin.

**Key words:** skin cancer, melanoma, epidemiology



## Интервью с Сергеем Викторовичем Гамаюновым, заместителем главного врача в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Чувашия)

— **Расскажите немного о себе, о Вашей специализации, работе в Вашем центре.**

— Я являюсь заместителем главного врача по хирургической помощи Республиканского клинического онкологического диспансера республики Чувашия (Чебоксары). На сегодняшний день в качестве своей основной задачи вижу координацию хирургической помощи в онкологическом диспансере и организацию взаимодействия хирургов-онкологов, химиотерапевтов, радиологов для выработки оптимальной тактики лечения пациентов. Основное направление — мультидисциплинарный подход, чтобы на начальном этапе, в зависимости от постановки диагноза, пациент был осмотрен совместно с диагностом, хирургом, радиологом для выработки оптимальной стратегии терапии.

— **Сотрудничаете ли Вы с зарубежными клиниками, если да, то в какой форме?**

— Мы уже сотрудничаем с внутренними центрами, например, тесно работаем с Российским онкологическим научным центром им. Н. Н. Блохина в Москве, который на сегодняшний день является ведущим учреждением. У нас есть возможность консультаций и совместного обсуждения пациентов со всеми ведущими специалистами онкологического центра. Что касается международного сотрудничества, то есть опыт визитов различных организаций или наших сотрудников для обучения, например, последний опыт с клиникой Mayo — конференция в Казани по обмену опытом в организации работы.

— **Как Вы считаете, в чем заключаются преимущества такого сотрудничества для пациентов?**

— Преимущества однозначно есть, потому что на сегодняшний день онкология является настолько разноплановым и комплексным направлением, что невозможно представить себе адекватное развитие онкологии в каком-то одном изолированном центре. Некоторые узкие направления изучаются в отдельных центрах, и постоянное сотрудничество однозначно должно развиваться, иначе изолированные центры начинают отставать от понимания современных тенденций. Прежде всего, следует упомянуть компонент взаимного обучения с целью обмена технологиями, а также это совместная выработка оптимальной тактики лечения пациента, так как появляется представление, в каком именно центре максимально развита та или иная технология, чтобы можно было туда направить пациента или организовать стажировку сотрудников для обучения этой технологии.

— **Как Вы думаете, будет ли развиваться международное сотрудничество врачей в будущем, особенно когда речь идет о сложных медицинских случаях?**

— На мой взгляд, на сегодняшний день не существует барьеров для развития такой взаимной работы, а если говорить о будущем, то чем больше у центра международных сотрудничеств, тем выше статус этого центра, поэтому я считаю, что их число должно расти.

— ***Расскажите о Ваших впечатлениях от концепции лечения онкологических заболеваний в частной клинике «Конфратернитет».***

— Впечатления очень позитивные. Первое, что хотелось бы отметить, — это организация работы в клинике в целом, когда на небольшой территории, при небольшом количестве штатного персонала получается проводить качественное лечение большого потока пациентов благодаря именно административным моментам, когда предельно понятно и хорошо отработаны все важные моменты логистики нахождения пациента в клинике, начиная от консультации и заканчивая всеми возможными этапами диагностики и лечения. Это позволяет колоссально сэкономить время пациента, максимально реализовать возможности самого медицинского учреждения. Также очень позитивный момент — это сотрудничество клиники с большой морфологической лабораторией, которая действительно поражает своими возможностями, опытом и потоком пациентов, которые через нее проходят. Это, безусловно, является большим плюсом. В лаборатории нам удалось посмотреть подготовку к исследованиям морфологического материала, приятно впечатлил подход к качеству исследования этого материала, а также технологические решения. Все это позволяет сделать вывод, что гистологические исследования находятся на очень высоком уровне. Во-вторых, клиника сотрудничает с крупнейшим медицинским учреждением — университетской клиникой Вены, что позволяет получать мнение высококвалифицированных европейских специалистов, которые работают в рамках международных и европейских протоколов и имеют богатый опыт в своей профильной специальности. Мнение этих специалистов может быть крайне важным при принятии решения в тактике ведения пациентов.

— ***Узнали ли Вы что-то новое из общения с коллегами, например о других способах лечения?***

— Принципиальных отличий в подходе к лечению онкологических заболеваний в принципе нет, в том плане, что в России также применяют мультидисциплинарный подход, все случаи обсуждаются совместно с хирургом, химиотерапевтом, радиологом, лучевым терапевтом. В частной клинике «Конфратернитет» хотелось бы отметить более строгий подход к соблюдению этих особенностей, рамки общения с пациентом гораздо более жесткие и регламентированные в плане стандартизации обследования, диагностики, принятия решения по конкретному пациенту. Я считаю, что в этом больше заслуга логистических моментов. Все изначально продумано так, что пациент не может пройти мимо необходимого звена обследования или обсуждения. Возможно, это связано с более жесткой системой контроля и лицензирования в Европе.

— ***Сейчас все чаще можно слышать утверждения, что некоторые виды рака стали излечимыми. Согласны ли Вы с этим? Если да, то о каких разновидностях онкологических заболеваний идет речь?***

— К сожалению, онкология — это настолько сложная проблема, что говорить о 100 % излечении не совсем правильно. Опухоль — это очень своеобразное заболевание с очень большим количеством генетических изменений и возможностью адаптации к тому лечению, которое мы проводим. При этом успехи в лекарственной терапии, хирургии, лучевой терапии, таргетной терапии позволили добиться того, что при лечении некоторых заболеваний результаты если не 100 %, то приближаются к этой цифре и их можно считать очень хорошими. К этим заболеваниям относятся лимфопролиферативные заболевания,

герминогенные опухоли и даже часть солидных опухолей, таких как рак молочной железы и колоректальный рак. На сегодняшний день адекватный подход и обязательное взаимодействие разных специалистов, применение самых современных лекарственных препаратов и подходов к хирургическому и лучевому лечению даже при довольно распространенной опухоли позволяют добиться не только пятилетней выживаемости, близкой к хорошим цифрам 80–90 %, но и более длительной выживаемости. Дальнейшее изучение биологии опухоли, применение новых лекарственных препаратов, внедрение новых методов лечения позволяет надеяться, что с каждым годом будет увеличиваться число нозологических форм, при которых отдаленные результаты лечения можно считать хорошими.

— *Довольно часто онкологические заболевания обнаруживают на поздних стадиях. Когда, по Вашему мнению, в этом виноваты врачи, медицина, а когда сами люди? Какое значение в данном контексте, по Вашему мнению, имеют программы профилактического обследования?*

— Наверное, нет единой универсальной причины. Причины неудач следует рассматривать комплексно. Сразу по нескольким направлениям есть вопросы, которые на сегодняшний день являются нерешенными. Есть опухоли, которые обладают крайне агрессивным течением, быстрым развитием, скрытым течением на ранних стадиях. При таких опухолях ни одна профилактическая программа, ни один скрининг, ни один вариант социальных программ, обследований, скорее всего, не будут эффективны. Образ жизни также играет важнейшую роль. Например, если мы говорим о раке легкого, то это курение, рак кожи — нахождение на солнце или регулярное посещение солярия, это те факторы, которые зависят напрямую от пациента, и исключение этих факторов если не гарантирует отсутствие опухоли, то обеспечивает существенное снижение риска развития злокачественного образования. Третье звено — это, безусловно, внимательное отношение к себе пациента и социальные скрининговые государственные программы. Важно все это вместе взятое — наличие этих программ, а также определенного менталитета, активной работы СМИ по разъяснению, для чего это нужно, на что это влияет. Все вместе это может дать видимые результаты по раннему выявлению тех заболеваний, которые развиваются поэтапно, постепенно, когда у нас есть время выявить болезнь на предопухолевого стадии или на стадии небольшой опухоли и получить гораздо лучшие результаты с гораздо меньшими экономическими и физическими затратами. Все должно быть в комплексе.

— *Какую роль играет генетический фактор?*

— Генетический фактор, безусловно, играет свою роль, потому что существуют генетические предрасположенности к тому или иному виду опухоли, если мы сейчас не говорим о тех опухолях, которые в принципе предопределены определенной мутацией. Такие опухоли тоже есть, это не большинство опухолей, не более 5–10 % от всех онкологических заболеваний, которые предопределены генетическими мутациями и передаются по наследству. В целом определенные генетические изменения могут являться предрасполагающими к развитию той или иной опухоли и могут сказываться на эффективности лечения ввиду того, что меняется и метаболизм противоопухолевых препаратов, и есть определенная чувствительность к этим препаратам в зависимости от различных генетических изменений. Поэтому те направления научной работы, которые существуют на сегодняшний день по изучению генома человека в плане предсказания факторов риска или предсказания риска



возникновения того или иного заболевания и факторов чувствительности к тому или иному типу лечения, являются весьма актуальными. Также важным направлением является изучение непосредственно генома опухоли, потому что эти знания помогают, во-первых, предсказать характер течения заболевания, во-вторых, подобрать нужное лечение.

— **Какие онкологические заболевания входят в эти 5–10 %?**

— На сегодняшний день самое известное онкологическое наследственное заболевание — это наследственный рак молочной железы. Оно стало широко известным после той операции, которую сделала Анжелина Джоли, связанную с мутацией генов *BRCA*. Герминовые мутации, определяющие высокий риск развития злокачественной опухоли, изучены также при колоректальном раке, раке желудка, раке яичников и многих других видах злокачественных образований.

— **Но ведь это не говорит о том, что на 100 % следующее поколение будет подвержено этим заболеваниям?**

— Все зависит от вида мутации и вида опухоли. Если мы говорим о наследственном раке молочной железы, связанном с мутацией гена *BRCA1*, то при наличии этой мутации риск заболевания рака молочной железы приближается к 86 %, — то есть он фатальный. С этим связано развитие направления профилактических операций, когда удаляется здоровый орган.

— **Это тренд на сегодняшний день?**

— Это не совсем тренд — это стандарт лечения рака молочной железы.

— **Получается, что если обнаруживается мутация гена *BRCA1*, то пациентке рекомендуется профилактическая операция по удалению груди?**

— Для начала рекомендуется определенная система скрининга, которая отличается от скрининга здоровых женщин без наличия этой мутации. Она предполагает совершенно другие методы и кратность обследования, другой возраст начала обследования. И, конечно же, мы должны обсудить с женщиной возможность профилактической операции, объяснить ее цель. Безусловно, решение будет за пациенткой, но дать ей эту информацию — это обязанность врача. То же самое касается колоректального наследственного рака, где тоже встречаются мутации, которые известны на сегодняшний день. В этих случаях также применяют другие виды диагностики, отличающиеся от общих, — совершенно другие подходы при колоноскопии, а также есть ситуации, когда мы предлагаем пациенту какие-то операции. На сегодняшний день данный подход также развивается при наследственном раке желудка.

— **Какие виды диагностики можно считать самыми достоверными и точными на сегодняшний день?**

— Не совсем верно формулировать вопрос таким образом, так как у каждого метода есть свои преимущества и недостатки, у каждого метода есть своя ниша, и нельзя говорить о том, что есть какой-то метод диагностики, который позволял бы поставить диагноз злокачественной опухоли. Для каждого вида опухоли есть свой оптимальный метод диагностики, причем на сегодняшний день практически при любой локализации диагноз не ставят на основе одного обследования, обязательно должен быть их комплекс. Они уже разработаны и утверждены для каждой локализации. Они прописаны в стандартах, рекомендациях, которые можно найти в свободной печати. На сегодняшний день уровень технического оборудования такой, что позволяет с большой достоверностью и точностью диагностировать и

первичный очаг заболевания, и наличие или отсутствие метастазов, а также добраться до этой опухоли и получить материал для морфологического исследования. Как бы ни очевидно для нас было наличие опухоли, увиденной при помощи визуализационной диагностики, окончательное мнение и окончательный диагноз формулируют на основе морфологического исследования, без которого на сегодняшний день невозможно спланировать дальнейшее лечение.

**— К нам обращается много пациентов, которые хотят провести скрининг на рак — то есть полную онкологическую профилактику, имеет ли это смысл?**

— Необходимо понимать суть биологии опухоли. Как я уже говорил, есть опухоли, которые развиваются стремительно и очень агрессивны. Например, в январе вы делаете обследование, при котором ничего не обнаружено, а осенью вы получите IV стадию заболевания с обширным метастазированием. Понятно, что для таких видов опухолей все варианты скрининга малоэффективны. А есть опухоли, где скрининг очень эффективен, — тот же самый колоректальный рак, рак шейки матки, рак молочной железы. Здесь нужно понимать, что если мы говорим о скрининге, то это неоднократная процедура, должен быть определенный временной интервал, и он должен соответствовать представлению о биологии опухоли. Если мы будем делать скрининг на рак молочной железы каждый месяц, это будет нецелесообразно, потому что он не развивается так быстро. Если делать скрининг раз в 10 лет, то это тоже будет нецелесообразно, потому что это слишком большой промежуток и есть риск, что опухоль уже разовьется так, что не будет шансов ее вылечить. Эти промежутки тоже разработаны, а также существуют международные рекомендации для пациентов. Врачи, которые этим занимаются, имеют четкое представление, для какого вида злокачественной опухоли какой метод скрининга применять, а также какова кратность этого скрининга. Что касается просьбы пациента провести полное обследование на выявление злокачественных опухолей, то это имеет смысл. Например, пациент 25–40 лет проходит профилактическое обследование, и даже если мы не выявляем злокачественную опухоль, то в процессе обследования можно выявить другие сопутствующие заболевания, лечение которых не менее актуально и важно, потому что причиной смертности являются не только онкологические заболевания, и не только опухоли являются причиной снижения качества жизни. Существует много других хронических заболеваний, например гипертензия и сахарный диабет, различные заболевания легких, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, поэтому если есть возможность и желание, то делать это необходимо. Как минимум, это проявление внимания к собственному здоровью. Стоит также объяснить пациенту, что если в 35 лет он прошел диагностику и не было обнаружено никаких рисков, то это не значит, что несколько лет можно ходить и не проверяться. Профилактические обследования должны быть систематическими.

*Материалы предоставлены международным отделом PremiQaMed Group.*

*Контакты: Частная клиника «Конфратернитет», Вена  
e-mail: international@pkj.at*

*Тел.: +43 (0)1 401 14-5509, +43 (0)1 401 14-5873 Моб.: +43 (0)664 3334850*

*Частная клиника «Дёблинг», Вена  
e-mail: international@pkd.at Тел.: +43 (0)1 360 66-0 (7755)*

*Мы говорим по-русски!*

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616.5-007.23-085

**Д. В. Заславский**<sup>1</sup>

ДОКТ. МЕД. НАУК

**А. А. Юновидова**<sup>2,3</sup>

**Т. Р. Окользина**<sup>6</sup>

**С. В. Скрек**<sup>2,3</sup>

**П. Волькенштейн**<sup>5</sup>

**А. В. Трунтова**<sup>2,3</sup>

**А. В. Соболев**<sup>4</sup>

ДОКТ. МЕД. НАУК

**А. К. Сыдинов**<sup>1</sup>

**Чернова Л. Р.**<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретей, Франция

<sup>6</sup> Американская медицинская клиника, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

## Особенности консервативной терапии классической формы саркомы Капоши

**В статье описаны нежелательные явления, возникшие во время противоопухолевой терапии у пациентки 76 лет с диагнозом саркомы Капоши (классическая форма), а также оптимизация стандартного терапевтического алгоритма с использованием десенсибилизирующего протокола, позволившая продолжить лечение препаратом выбора и добиться реконвалесценции.**

**Ключевые слова:** саркома Капоши, блеомицин, синдром лекарственной гиперсенсibilизации, десенсибилизирующий протокол

Саркома Капоши (СК) — ангиопролиферативное заболевание вирусной этиологии, имеющее мультифакториальный патогенез и сопровождающееся иммунной дисфункцией. Опухоль может поражать кожу, слизистую оболочку, лимфатические узлы и внутренние органы. Примечательно, что поражение внутренних органов может предшествовать высыпаниям на коже, что создает определенные сложности при диагностике заболевания на ранних стадиях. Известны четыре формы СК: эпидемическая у больных со СПИДом (реже ВИЧ), иммуносупрессивная, классическая (КСК) и эндемическая. В практике врача-дерматолога чаще всего встречается КСК (спорадическая форма), о которой и пойдет речь далее.

Уровень заболеваемости СК, основанный на данных RARECARE, составляет 1 642 случая в год в европейской популяции [1] с гендерным соотношением М3:Ж1 [2–4]. На основании данных, предоставленных L. Dal Maso и соавт., инцидентность КСК составляет 0,4/100 000 у женщин и 1/100 000 — у мужчин [2].

Основой патогенеза всех форм СК является неконтролируемая пролиферация веретенообразных клеток-предшественников эндотелиоцитов, появление которых обусловлено контактом макроорганизма с вирусом *HHV8* семейства *Herpesviridae* (*Gammaherpesvirinae* подсемейство, *Rhadinovirus* род) [5].

Вирус является обязательным, но не единственным участником сложного патогенеза СК, в развитии которого имеют значение также генетические и иммунные кофакторы.

Механизм действия и свойства *HHV8*-вируса аналогичны другим ДНК-вирусам, оказывающим прямое и опосредованное действие на белок *p53*, активирующий вирусный онкогенез. Поражая эндотелиальные клетки, вирус *HHV8* способствует их трансформации в веретенообразные клетки, формирующие клеточный инфильтрат в очагах поражения СК [6].

Диагностика КСК, как правило, представляет сложности лишь на ранних стадиях заболевания, в то время как в поздние стадии клиническая картина достаточно специфична и характеризуется пролиферацией фузиформных клеток и дермальных сосудов в коже.

Клинические проявления КСК представлены высыпаниями на коже нижних конечностей в виде пятен коричневого, розового, красного,

Сергей Владиславович Скрек  
e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr.

фиолетового цвета, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, которые в дальнейшем приобретают плотную консистенцию, превращаясь в папулы, а затем в узлы.

Системные проявления КСК, чаще всего, характеризуются поражением желудочно-кишечного тракта, легких и лимфатических узлов. В отличие от остальных форм, течение КСК более медленное, а прогноз заболевания благоприятный.

Основным направлением диагностического поиска, верификации диагноза остается морфологическое исследование с определением клеточных маркеров гистиоцитов (*CD68*, *CD14*) [7], эндотелиальной пролиферации (*CD31*, *CD34*), лимфатического эндотелия (*D2-40*) [8]. В некоторых случаях для исключения экстракутантных очагов целесообразно проведение инструментальных исследований:

- рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить ряд неспецифических симптомов заболевания, таких как диффузная лимфаденопатия, плевральный выпот, интерстициальные инфильтраты;
- радиоизотопное сканирование является основой дифференциальной диагностики КСК с инфекционными поражениями легочной ткани; в очагах поражения легочной ткани КСК отмечают интенсивное поглощение радиоизотопов галлия и индифферентность к радиоизотопам галлия;
- метод бронхоскопии позволяет провести визуальную оценку состояния слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и выявить наличие очагов поражения КСК.

Необходимо отметить, что стандартные протоколы для оценки клинического ответа (RECIST 1.1, Cheson, PERCIST 1.0, mRECIST, Choi) на противоопухолевую терапию к СК неприменимы. Также в случае СК невозможно воспользоваться общепринятой классификацией *TNM* и определить стадию.

Препаратом выбора для лечения КСК является блеомицин — противоопухолевый антибиотик из группы флеомицинов [9]. Встраиваясь между двумя нитями ДНК, он образует устойчивые комплексы «DNA bleomycin-Fe<sup>2+</sup>», которые генерируют свободные гидроксильные радикалы, вызывающие разрывы цепей, и нарушают матричную функцию ДНК. Действуя на опухолевые клетки в фазах *G2*- и *M*-клеточного цикла, клинический эффект блеомицина хорошо реализуется лишь при воздействии на сосудистые пролиферации или плоскоклеточные

опухоли и малоэффективен при лечении других злокачественных опухолей кожи, таких, например, как лимфопротерии [10]. Кроме этого, высоким клиническим эффектом обладают алитретиноин, доксорубин [11], винкристин, винбластин [12]. Также для лечения СК применяют лучевую терапию, терапию быстрыми электронами, криотерапию [13], лазеротерапию, хирургическое иссечение очагов поражения. Эндемическая форма СК требует применения протокола высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [14].

*Собственный клинический случай.* В многопрофильную клинику обратилась пациентка 76 лет для медицинского освидетельствования. При осмотре пациентки выраженной патологии выявлено не было, диагностически и прогностически незначимые изменения со стороны органов и систем находились в пределах возрастной нормы.

При осмотре дерматологом в области правой стопы была обнаружена папула округлой формы, плотной консистенции, розового цвета, куполообразно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи, болезненная при пальпации, с гладкой поверхностью, диаметром приблизительно 6 мм (*рис. 1*).

Данные клинические проявления были трактованы как подошвенная бородавка, рекомендована наружная терапия кератолитическими средствами, которая не принесла результата. В течение последующего месяца были выставлены различные диагнозы — экзема, кератомы, дерматофиброма. Для верификации диагноза была выполнена эксцизионная биопсия элемента кожной сыпи. Послеоперационная рана была ушита, наложена давящая антисептическая повязка.

Через 5 дней в области послеоперационного рубца сформировалась глубокая эрозия, размеры которой значительно превышали размеры ранее существующего элемента (*рис. 2*).

После получения результатов гистологического исследования был выставлен диагноз саркомы Капоши, однако несоответствие клинических проявлений с данными морфологического исследования не позволило начать стандартный протокол лечения. Пациентка была направлена на дообследование для выявления экстракутантных очагов.

Рентгенография органов грудной клетки и иммунологическое исследование периферической крови патологии не выявили, уровень креатинина сохранялся в пределах нормы



**Рис. 1. Папула розового цвета, экзофитно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи**

(68 мкмоль/л). Во время прохождения углубленного медицинского обследования на коже туловища, верхних и нижних конечностей стали появляться пятна коричневого цвета, с четкими границами, географических очертаний, размером до 1 см. Одновременно с появлением высыпаний на коже был отмечен регионарный лимфаденит. В этой связи было принято решение о назначении цитостатической терапии: *Sol. Bleomycini 20 mg + Sol. NaCl 0,9 % 20 ml в/в*, 1 раз в 2 дня, инфузии осуществляли в условиях дневного стационара с помощью инфузомата.

После выполнения трех инфузий у пациентки появились новые высыпания, отличавшиеся по характеру от ранее существующих. В области обеих надключичных ямок с переходом на грудную область появились симметричные пятна ярко-красного цвета, с нечеткими границами, сливающиеся между собой и занимающие целые анатомические области, на поверхности пятен отмечали незначительное шелушение. В области разгибательных поверхностей локтевых суставов имелись ярко-красные папулы размером около 1 мм, группирующиеся в бляшки (рис. 3). Высыпания сопровождалось зудом.

Появление новых высыпаний было расценено как синдром лекарственной гиперсенсibilизации, в связи с чем была рекомендована наружная терапия суперпотентными глюкокортикостероидами. Крем с клобетазолом наносили 1 раз в сутки на очаги поражения в течение 7 дней, однако новые высыпания продолжали появляться. Из-за неэффективности наружной терапии было принято решение о разделении суточной дозы цитостатического препарата на несколько приемов и о режиме введения лекарственного препарата в возрастающих концентрациях с одинаковыми временными интервалами.



**Рис. 2. Язва в области рубца от выполненной биопсии**

Изменение режима введения препарата позволило добиться клинического эффекта уже на ранних сроках терапии, а при достижении курсовой дозы — полной реконвалесценции пациентки.

В настоящее время лечение КСК характеризуется благоприятным исходом в большинстве случаев. Препятствуют успеху эффективной терапии сопутствующая патология у пациентов, не позволяющая осуществлять лечение в полном объеме, а также развитие побочных эффектов от лекарственных препаратов.

Как правило, синдром лекарственной гиперсенсibilизации характеризуется появлением высыпаний лишь на коже и не требует дополнительного комплекса терапевтических мер. В подавляющем большинстве случаев высыпания возникают на 2–3-й неделе лечения и разрешаются самостоятельно после прекращения введения лекарственного препарата, послужившего причиной гиперсенсibilизации. В случае



**Рис. 3. Ярко-красные папулы в области разгибательных поверхностей**

длительно сохраняющихся признаков гиперсенсibilизации на коже могут быть использованы топические глюкокортикостероиды.

Поражение кожи и ее придатков, спровоцированные введением антрациклиновых антибиотиков, чаще всего характеризуется эритемой и гиперпигментацией, реже — алопецией, разрушением ногтевых пластинок. Другим нежелательным явлением флеомицинов является респираторная токсичность — кашель и одышка, которые возникают у 30 % больных спустя 1,5 мес после начала терапии, а также снижение диффузионной способности легких — хрипы, пневмонит и легочный фиброз. Поражение желудочно-кишечного тракта регистрируют у 15 % больных, оно проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита и диареей.

В одном из исследований [15] введение терапевтической дозы препарата спровоцировало побочный эффект в виде синдрома лекарственной гиперсенсibilизации. Для продолжения лече-

ния препаратом выбора исследователями была реализована успешная попытка по разработке десенсибилизирующего протокола.

Суть метода заключалась в увеличении частоты введения препарата и постепенном изменении его концентрации и дозировки. Этот альтернативный режим дозирования позволил сформировать хорошую переносимость терапевтической дозы препарата, ранее являвшейся токсической.

Тактика ведения больных КСК является междисциплинарной проблемой и требует дифференцированного подхода в связи с тем, что диагностика заболевания на ранних стадиях является областью компетенции врача-дерматолога, умеющего «читать» кожную сыпь, в то время как терапия требует определенной спецификации и компетенции персонала, участвующего в процессе лечения и имеющего опыт по ведению больных с данной весьма распространенной патологией.

## Литература

1. *Stiller C. A., Trama A., Brewster D. H. et al.* Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project // *Cancer Epidem.* 2014. Vol. 38. P. 670.
2. *Dal Maso L., Polesel J., Ascoli V. et al.* Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985–1998 // *Brit. J. Cancer.* 2005. Vol. 92. P. 188–193.
3. *Kaldor J. M., Coates M., Vettom L., Taylor R.* Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic // *Brit. J. Cancer.* 1994. Vol. 70. P. 674.
4. *Hiatt K. M., Nelson A. M., Lichy J. H., Fanburg-Smith J. C.* Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma // *Mod. Pathol.* 2008. Vol. 21. P. 572.
5. *Cathomas G.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) / human herpesvirus 8 (HHV-8 as a tumour virus) // *G. Herpes.* 2003. Vol. 10(3). P. 72–77.
6. *Ruocco E., Ruocco V., Tornesello M. L. et al.* Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies // *Clin. Dermatol.* 2013. Vol. 31(4). P. 413–422.
7. *Uccini S., Ruco L. P., Monardo F. et al.* Co-expression of endothelial cell and macrophage antigens in Kaposi's sarcoma cells // *J. Pathol.* 1994. Vol. 173(1). P. 23–31.
8. *Albert Y. Chu., Leslie A. Litzky., Theresa L. Pasha et al.* Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma // *Modern Pathol.* 2005. Vol. 18. P. 105–110.
9. *Chagaluka G., Stanley C., Banda K. et al.* Kaposi's sarcoma in children: an open randomised trial of vincristine, oral etoposide and a combination of vincristine and bleomycin // *Europ. J. Cancer.* 2014. Vol. 50(8). P. 1472–1481.
10. *Jingyang Chen, Manas K. Ghorai, Grace Kenney, JoAnne Stubbe.* Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage // *Nucleic Acids Res.* 2008. Vol. 36(11). P. 3781–3790.
11. *Stewart S., Jablonowski H., Goebel F. D. et al.* Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group // *JCO.* 1998. Vol. 16 (2). P. 683–691.
12. *Solan A. J., Greenwald E. S., Silvay O.* Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy // *Cancer.* 1981. Vol. 47(4). P. 637–639.
13. *Escalon M. P., Hagemester F. B.* AIDS-Related Malignancies // In: *Kantarjian H.M., Wolff R., Koller C. A. Manual of Medical Oncology.* McGraw-Hill, 2006. P. 903–910.
14. *DeVita V. Jr., Vincent T. et al.* *Cancer: Principles and Practice of Clinical Oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. Vol. 8. P. 2404–2407.
15. *Leroy V., Lazaro E., Darrigade A. S. et al.* Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case of delayed-type hypersensitivity reaction // *Brit. J. Dermatol.* 2016. Vol. 174(6). P. 1417–1418.

**D. V. Zaslavsky<sup>1</sup>, S. V. Skrek<sup>2,3</sup>, A. V. Sobolev<sup>4</sup>, A. A. Yunovidova<sup>2,3</sup>, P. Wolkenstein<sup>5</sup>,  
A. K. Sydikov<sup>1</sup>, T. R. Okolzina<sup>6</sup>, A. V. Truntova<sup>2,3</sup>, L. R. Chernova<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>3</sup> French Clinic of Skin Diseases «Pierre Wolkenstein», St. Petersburg

<sup>4</sup> Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>5</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

<sup>6</sup> American Medical Clinic, St. Petersburg

<sup>7</sup> Saint-Petersburg University

### Features of conservative treatment of the classical form of Kaposi's sarcoma

This article describes the adverse events occurred during anti-tumor therapy in a patient 76 years old with a diagnosis of Kaposi's sarcoma (classic form), as well as optimization of the standard therapeutic algorithm using desensitizing protocol allowed to continue treatment drug of choice and get convalescence.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, bleomycin, drug hypersensitivity syndrome, desensitizing protocol

## Информация для авторов, направляющих статьи в журнал «TERRA MEDICA»

«TERRA MEDICA» (ISSN 2219-4096) — Всероссийский рецензируемый междисциплинарный медицинский журнал (издается с 1995 г.).

Научно-практическая статья может быть представлена в форме оригинального исследования, обзора или лекции, должна быть написана простым, доступным языком с использованием необходимого иллюстративного материала. Автор отвечает за достоверность всей информации в сообщении.

Хотя статьи, публикуемые в журнале «TERRA MEDICA», имеют практическую направленность, они, тем не менее, должны содержать элементы оригинальности, то есть включать опыт авторов в оценке клинической эффективности того или иного лекарственного средства или метода лечения с применением современных критериев доказательной медицины. В некоторых случаях статьи могут представлять краткий обзор опыта российских и зарубежных коллег, при этом обязательны ссылки на соответствующие публикации.

Текст статьи должен быть набран через 1,5 компьютерных интервала (включая ссылки, подписи к рисункам и сноски), объемом статьи — 6-8 стр. для оригинального исследования и до 10 стр. для обзора или лекции (кегель 12) с полями 2,5 см со всех сторон.

Статья должна содержать: титульный лист, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, таблицы (не более 3), рисунки (не более 3), подписи к рисункам.

Титульный лист должен содержать название статьи (как можно короче); фамилии и инициалы всех авторов; их ученые степени; должности и места работы.

Автор, ответственный за переписку с редакцией журнала, указывает фамилию, имя, отчество, контактные телефоны и адрес электронной почты (e-mail).

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилии, инициалы, места работы всех авторов необходимо предоставлять на русском и английском языках.

Резюме (на русском и английском языках) должно содержать не более 175 слов, кратко характеризовать цель, методы, результаты и выводы исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок или ссылок.

Ключевых слов (на русском и английском языке) — не более 5.

Введение краткое, содержит цель и конкретную задачу исследования.

Описание методов должно быть достаточно детальным, чтобы другие исследователи смогли оценить и повторить работу. Дается представление об использованных статистических методах. В случае необходимости приводятся контрольные исследования, а также описываются действия, которые предпринимались, чтобы избежать предвзятости результатов. Необходимо точно указать все использованные препараты и реактивы, включая химический класс, дозу и способ применения.

Результаты излагаются кратко и четко, с минимальным количеством необходимых таблиц и рисунков. Основные результаты должны быть обсуждены в сопоставлении с другими опубликованными работами, следует объяснить различия между результатами данного исследования и этими работами. Гипотезы необходимо четко выделить.

Выводы должны быть четко сформулированы и логически следовать из содержания работы.

Список литературы должен содержать 10-15 источников для оригинальных исследований и до 25 источников — для обзоров (лекций). Ссылки выделяются в тексте арабскими цифрами, заключенными в квадратные скобки. Список литературы должен быть набран на отдельном листе. Источники литературы располагаются в порядке цитирования. Частные сообщения и неопубликованные данные (диссертации [в отличие от авторефератов], отчеты по науке и клинике, доклады на конференциях, конгрессах и съездах) в списке литературы не приводятся. Патенты и авторские свидетельства приводятся с указанием номера Бюллетеня, года издания и страниц публикации в Бюллетене. Библиография должна содержать литературу, преимущественно, за последние 7 лет. Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.05-2008.

Журнал «TERRA MEDICA» предназначен для практических врачей, поэтому редакция не будет рассматривать статьи сугубо научного характера, не имеющие прикладного значения (изучение патогенеза, клинической картины и вопросов диагностики, экспериментальные работы и т. д.).

Редакция оставляет за собой право сокращения объема статьи и стилистической коррекции текста без нарушения содержательной части публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже опубликованы или отправлены для публикации в других изданиях, не допускается.

Статьи следует направлять по адресу:

191167, Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9, офис 403

Тел./факс: (812) 327-7622, тел.: (812) 274-0862

E-mail: expo@terramedica.spb.ru, expo@discoverymed.ru

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616.52

**Д. В. Заславский<sup>1</sup>**  
докт. мед. наук

**С. В. Скрек<sup>2,3</sup>**

**А. В. Соболев<sup>4</sup>**  
докт. мед. наук

**А. А. Юновидова<sup>2,3</sup>**

**П. Волькенштейн<sup>5</sup>**

**А. К. Сыдилов<sup>1</sup>**

**А. К. Ковальчук<sup>6</sup>**

**Л. Р. Чернова<sup>7</sup>**

**Ю. Г. Коваль<sup>3</sup>**

**А. Н. Кулиева<sup>2,3</sup>**

**А. В. Трунтова<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретей, Франция

<sup>6</sup> Кожно-венерологический диспансер № 11 Центрального района, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

## Вариолиформный пустулёз Капоши–Юлиусберга у взрослого пациента

В статье приведен случай вариолиформного пустулёза Капоши–Юлиусберга у мужчины 43 лет. Синдром Капоши — дерматоз, развивающийся, как правило, у больных атопическим дерматитом в раннем детском возрасте в ответ на поражение макроорганизма вирусной инфекцией, преимущественно вирусом простого герпеса. Данный клинический случай представляет особый интерес в связи с тем, что заболевание возникло вследствие комбинированной иммуносупрессивной терапии (метотрексат, циклоспорин) у пациента с атопическим дерматитом, получавшего лечение по основному заболеванию.

**Ключевые слова:** вариолиформный пустулёз Капоши–Юлиусберга, вирус простого герпеса, атопический дерматит, иммуносупрессивная терапия, кателицидин, филаггрин

Вариолиформный пустулёз Капоши–Юлиусберга — ВПКЮ (герпетиформная экзема Капоши, острый оспенновидный пустулёз Юлиусберга, синдром Капоши, оспенновидные высыпания Капоши) — поражение кожи, вызываемое вирусом простого герпеса 1–2-го типа, коксаки вирусом А16, вирусом коровьей оспы у больных с ранее существующими хроническими дерматозами. ВПКЮ описан у больных красным плоским лихеном [1], ирритантным дерматитом [2], врожденной ихтиозиформной эритродермией [3, 4], простым ихтиозом [5], листовидной пузырьчаткой [6], доброкачественной семейной пузырьчаткой (болезнью Хейли-Хейли) [7], болезнью Дарье [8, 9], синдромом стафилококковой ошпаренной кожи [10], синдромом Сезари [11], Т-клеточными лимфомами кожи [12], токсиче-

ским эпидермальным некролизом [13], после трансплантации органов [14], с ожогами [15], розацеа [16].

**Патогенез.** Развитию ВПКЮ у пациентов с атопическим дерматитом способствует нарушение как клеточного, так и гуморального иммунитета, а также изменение кожных иммунных реакций в силу неполноценности механического барьера кожи.

Важную роль в патогенезе заболевания играет преобладание продукции цитокинов Th2 клетками в коже у пациентов с атопическим дерматитом [17]. При этом наблюдают избыточную экспрессию IL4 CD4+клетками и IL13, снижение выработки интерферона-γ, что способствует усиленной репликации вирусов в коже и развитию заболевания. Также сообщается о генетической обусловленности гиперпродукции IL4 и IL13 [18], контролируемой полиморфизмом в гене STAT6 [19].

На основе данных, подтверждающих повышение уровня Th2 цитокина, увеличение степени сенсibilизации и проявлений пищевой

Сергей Владиславович Скрек  
e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr



аллергии у пациентов с бронхиальной астмой, а также с высокой частотой кожных инфекций (*Staph. aureus*, *Molluscum contagiosum*), доказана взаимосвязь тяжести atopического дерматита и ВПКЮ [20]. Также установлено влияние *IL-10* и *IL-17* на течение atopического дерматита посредством индукции реакции *Th2* и регулирования активации *T*-клеток. Увеличение уровня *IL-17A*, *IL-17F* и *CXCL2* сопровождается уменьшением уровня *IL-10* и увеличением продукции *IL-17* в периферической крови, приводя к появлению высыпаний вследствие воздействия вируса [21].

Еще одним ключевым звеном в развитии ВПКЮ являются кателицидины и их роль в развитии воспаления. Кателицидины — семейство антимикробных пептидов. Их основные функции направлены на обеспечение работы компонентов врожденного иммунного ответа, которые действуют против патогенов бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. В отличие от кожи больного atopическим дерматитом, кожа пациентов с ВПКЮ содержит меньше кателицидина, что, возможно, и объясняется сниженным иммунным ответом при контакте вируса с организмом [22]. Кроме этого, высокий уровень общего сывороточного иммуноглобулина *E* был идентифицирован как фактор риска развития ВПКЮ [23].

Существенная роль в развитии ВПКЮ принадлежит филаггину. Это белок, участвующий в формировании защитного барьера кожи. Мутации в генах этого важного протеина, входящего в состав эпидермиса, в частности мутация *R501X*, приводят к его недостаточному синтезу и увеличивают проницаемость эпидермиса для разных патогенов. Именно эти мутации и формируют значительный риск развития ВПКЮ у пациентов с atopическим дерматитом [24].

### Материалы и методы

В качестве примера приводим описание клинического случая ВПКЮ у мужчины 43 лет, страдающего atopическим дерматитом с детства. Известно, что первые высыпания появились на коже лица и сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей практически после рождения, когда был выставлен диагноз экссудативного диатеза. В детстве и отрочестве заболевание приобрело хронический, рецидивирующий характер с частыми обострениями (5–6 раз в год) и непродолжительными ремиссиями в летний период. Все это время пациент находился под динамическим наблюдением дерма-

толога по месту жительства. Были выставлены разные диагнозы: atopический дерматит, нейродермит, экзема. Больному проводили только наружную терапию в виде увлажняющих кремов, коротких курсов топических глюкокортикостероидов. От проводимого лечения отмечали положительный, но непродолжительный эффект. В подростковом возрасте у пациента была зарегистрирована продолжительная ремиссия, но с 32 лет болезнь стала прогрессировать. Появились высыпания на других участках кожи, старые элементы кожной сыпи перестали исчезать.

Последнее обострение заболевания пациент отмечал с декабря 2014 г., когда обширные высыпания появились на лице, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, а также на передней поверхности голени. При обращении к дерматологу по месту жительства был выставлен диагноз atopического дерматита. Проводили инфузионную десенсибилизирующую и дезинтоксикационную терапию: папаверина гидрохлорид 2 % 2 мл в/м; эуфиллин 2,4 % 10 мл; магнезии сульфат 25 % 10 мл в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия, ежедневно, курс — 10 процедур. Из-за неэффективности лечебных мер терапия была продолжена с помощью светолечения: *NB-UVB (TL 01 311 nm) N 11*.

В связи с отсутствием клинического эффекта и появлением новых элементов кожной сыпи была назначена иммуносупрессивная терапия циклоспорином (300 мг, 1 р/сут в течение 14 дней), которая была остановлена из-за плохой переносимости препарата пациентом и повышения артериального давления до 200/120 мм рт. ст. Из-за прогрессирования заболевания была произведена замена лекарственного препарата на метотрексат (10 мг, 1 р/нед N 8). Через 5 дней после начала цитостатической терапии на коже лица появились высыпания, отличающиеся от тех, которые были ранее.

При обращении во Французскую клинику кожных болезней процесс поражения кожи был представлен высыпаниями нескольких видов. В области спины, живота, сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей имелись множественные микровезикулы, папулы, пятна красного цвета с нечеткими краями, географических очертаний. Кожа в области очагов поражения на туловище и конечностей сухая, с незначительным шелушением на поверхности и линейными эксфолиациями. В области задней поверхности шеи имелся очаг лихенизации,  $S=4\cdot5$  см.



**Пациент М., 43 года.**  
**Множественные микровезикулы на лице,**  
**покрытые геморрагическими корочками,**  
**на фоне отечной, гиперемированной кожи**

На коже в области лица имелись множественные пятна с нечеткими краями ярко-красного цвета, на поверхности которых определялись микровезикулы размером до 1–2 мм с прозрачным содержимым. Некоторые микровезикулы, разрушаясь, оставляли после себя эрозии ярко-красного цвета, покрытые геморрагическими корочками. Кроме этого, по краю роста волос, а также в области бороды и усов имелись единичные везикуло-пустулы с периферическим валиком и пупкообразным вдавлением в центре (*рисунок*). Кожа в области лица была значительно гиперемирована, инфильтрирована, отечна. Высыпания сопровождалась болью, зудом и жжением.

Кроме этого, отмечены незначительное увеличение в размерах затылочных и подчелюстных лимфатических узлов, общее недомогание, повышенная утомляемость и субфебрильная температура (37 °С). При общем осмотре выявлено: показатели гемодинамики в пределах нормы — тоны сердца ясные, чистые; АД 130/80 мм рт. ст., *Ps* — 68 уд/мин, нормального наполнения и напряжения на обеих руках, ЧДД — 20 в мин. Стул и диурез в нор-

ме. Над всей поверхностью легких — ясный легочный звук, хрипов нет. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков не выявлено, симптом поколачивания по пояснице отрицательный.

Ввиду отсутствия признаков поражения внутренних органов и систем, после физикального осмотра состояние пациента расценено как удовлетворительное, однако была рекомендована госпитализация в инфекционное отделение. Кроме этого, назначена противовирусная терапия (ацикловир в табл. 1000 мг 3 раз в сутки в течение 7 дней).

### Результаты и обсуждение

На фоне проводимой этиотропной терапии уже на второй день высыпания перестали появляться. Большая часть существующих элементов кожной сыпи самостоятельно разрешилась. Полная реконвалесценция наступила через 6 дней.

Диагностика ВПКЮ, как правило, не представляет сложностей и в большинстве случаев осуществляется на основании данных клинического осмотра. В редких случаях для верификации диагноза используют пробу Тцанка. Однако этот быстрый способ подтверждения диагноза не обладает ни достаточной чувствительностью, ни специфичностью [25]. Кроме этого, для лабораторной диагностики применяют метод прямой флюоресценции. Метод окрашивания антител позволяет в течение нескольких часов быстро и точно установить правильный диагноз. Идентификация вируса также является весьма чувствительным и специфичным тестом при выявлении герпетической инфекции, однако данный вид диагностики требует не менее 48 ч. Биопсия кожи и серологические методы имеют малое диагностическое значение и не рекомендованы в практике врача-дерматолога [26, 27].

### Выводы

Вариолиформный пустулёз Капоши-Юлиусберга является относительно редким заболеванием, проявляющимся в детском возрасте. Однако у взрослых пациентов риск заболевания увеличивается на фоне иммуносупрессивной терапии.

В качестве профилактики развития заболевания необходимо проведение скрининговых иммунологических исследований с количественным определением *Th2* цитокина, *CD4+*, *IL4*, *IL10*, *IL13*, *IL17 (A, F)*, интерферона- $\gamma$ .

## Литература

1. Ng S. K., Ang C. B., Tham A. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with pityriasis rubra pilaris // J. Amer. Acad. Dermatol. 1992. Vol. 27 (2 Pt 1). P. 263.
2. Sener S., Bayram H. G., Karıncaoglu Y., Senol M. Kaposi's varicelliform eruption complicating irritant contact dermatitis // Pak. J. Med. Sci. 2012. Vol. 28(1). P. 225–227.
3. Wheeler C. E. Jr., Abele D. C. Eczema herpeticum, primary and recurrent // Arch. Dermatol. 1966. Vol. 93(2). P. 162–173.
4. Fitzgerald W. C., Booker A. P. Congenital ichthyosiform erythroderma; a report of two cases in siblings, one complicated by Kaposi's varicelliform eruption // AMA Arch. Dermatol. Syphilol. 1951. Vol. 64(5). P. 611–619.
5. Verbov J., Munro D. D., Miller A. Recurrent eczema herpeticum associated with ichthyosis vulgaris // Brit. J. Dermatol. 1972. Vol. 86(6). P. 638–640.
6. Fang X., Yang B., Zhou G. et al. Pemphigus Foliaceus Complicated by Kaposi Varicelliform Eruption // Acta Dermatovenereol. Croat. 2015. Vol. 23(4). P. 298–300.
7. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S. et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases // J. Amer. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 49. P. 198–205.
8. Yang J. S., Kim K. M., Lee G. J. et al. Eczema herpeticum in Darier's disease // Ann. Dermatol. 1998. Vol. 10. P. 32–34.
9. Lee D., Kang S. H., Kim J. Y. et al. A case of Darier's disease complicated by eczema herpeticum // Korean J. Dermatol. 2004. Vol. 42. P. 90–92.
10. Barrio J., Lázaro P., Barrio J. L. Kaposi's varicelliform eruption and staphylococcal scalded skin syndrome in adults // J. Amer. Acad. Dermatol. 1997. Vol. 37. P. 510–511.
11. Xu X. L., Huang Y. X., Lin L. et al. Bullous mycosis fungoides: report of a case complicated by Kaposi's varicelliform eruption // J. Dermatol. 2013. Vol. 40(10). P. 844–847.
12. Masessa J. M., Grossman M. E., Knobler E. H., Bank D. E. Kaposi's varicelliform eruption in cutaneous T cell lymphoma // J. Amer. Acad. Dermatol. 1989. Vol. 21. P. 133–135.
13. Rao G. R., Chalam K. V., Prasad G. P. et al. Mini outbreak of Kaposi's varicelliform eruption in skin ward: a study of five cases // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2007. Vol. 73. P. 33–35.
14. Manders S. M., Chetty B. V. Eczema herpeticum occurring in autografted skin // J. Amer. Acad. Dermatol. 1991. Vol. 24. P. 509–510.
15. Nishimura M., Maekawa M., Hino Y. Kaposi's varicelliform eruption: development in a patient with a healing second-degree burn // Arch. Dermatol. 1984. Vol. 120. P. 799–800.
16. Kucukyilmaz I., Alpsoy E., Yazar S. Kaposi's varicelliform eruption in association with rosacea // J. Amer. Acad. Dermatol. 2004. Vol. 51(5). P. 169–172.
17. Oyoshi M. K., Elkhali A., Kumar L. et al. Vaccinia virus inoculation in sites of allergic skin inflammation elicits a vigorous cutaneous IL-17 response // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106(35). P. 14954–14959.
18. Howell M. D., Gallo R. L., Boguniewicz M. et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus // Immunity. 2006. Vol. 24(3). P. 341–348.
19. Howell M. D., Gao P., Kim B. E. et al. The signal transducer and activator of transcription 6 gene (STAT6) increases the propensity of patients with atopic dermatitis toward disseminated viral skin infections // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128(5). P. 1006–1014.
20. Beck L. A., Boguniewicz M., Hata T. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124(2). P. 260–269.
21. Darling A. R., Freyschmidt E. J., Burton O. T. et al. IL-10 suppresses IL-17-mediated dermal inflammation and reduces the systemic burden of Vaccinia virus in a mouse model of eczema vaccinatum // Clin. Immunol. 2014. Vol. 150 (2). P. 153–160.
22. Howell M. D., Wollenberg A., Gallo R. L. et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117(4). P. 836–841.
23. Peng W. M., Jenneck C., Bussmann C. et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum // J. Invest. Dermatol. 2007. Vol. 127(5). P. 1261–1263.
24. Gao P. S., Rafaels N. M., Hand T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124(3). P. 507–513.
25. Lesiak A., Kopeć A., Chruściel A. et al. Eczema herpeticum Kaposi during treatment of a child with atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream // Postępy Dermatologii i Alergologii. 2010. Vol. 27(2). P. 135–139.
26. Olson J., Robles D. T., Kirby P., Colven R. Kaposi varicelliform eruption (eczema herpeticum) // Dermatol. Online. J. 2008. Vol. 14. P. 18.
27. Hayashi S., Yamada Y., Dekio S., Jidoi J. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with mycosis fungoides // Clin. Exp. Dermatol. 1997. Vol. 22. P. 41–43.

D. V. Zaslavsky<sup>1</sup>, S. V. Skrek<sup>2,3</sup>, A. V. Sobolev<sup>4</sup>, A. A. Yunovidova<sup>2,3</sup>, P. Wolkenstein<sup>5</sup>,  
A. K. Sydikov<sup>1</sup>, A. K. Kovalchuk<sup>6</sup>, L. R. Chernova<sup>7</sup>, Y. G. Koval<sup>3</sup>, A. N. Kulieva<sup>2,3</sup>, A. V. Truntova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>3</sup> French Clinic of Skin Diseases «Pierre Wolkenstein», St. Petersburg

<sup>4</sup> Kashkin Research Institute of Medical Mycology

of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>5</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

<sup>6</sup> Skin-Venereological Dispensary № 11 of the Central District, St. Petersburg

<sup>7</sup> Saint-Petersburg University

### Kaposi's varicelliform eruption in an adult patient

The article presents a case of Kaposi's varicelliform eruption in a man 43 years old. Kaposi's varicelliform eruption-dermatosis usually develops in patients with atopic dermatitis in early childhood, in response to the defeat of host viral infection, most often herpes simplex virus. This case is of particular interest, as the disease has arisen as a result of immunosuppressive therapy for a patient with atopic dermatitis treated for the underlying disease.

**Key words:** Kaposi's varicelliform eruption, herpes simplex virus, atopic dermatitis, immunosuppression therapy, cathelicidin, filaggrin

Материалы XI Междисциплинарной  
научно-практической конференции  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ  
(инфекции, доброкачественные и злокачественные  
новообразования, мочекаменная болезнь и др.)»  
9 декабря 2016 г., Санкт-Петербург

Новые горизонты в профилактике нозокомиальной (катетер-ассоциированной) инфекции мочевыводящих путей

**Васильев А. О.<sup>1</sup>, Говоров А. В.<sup>1</sup>, Шнейдерман М. Г.<sup>2</sup>, Пушкарь Д. Ю.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

<sup>2</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, Москва

Катетер-ассоциированная инфекция (КАИ) мочевыводящих путей — наиболее распространенная форма инфекции в стационаре. Она составляет до 40 % от всех госпитальных инфекций и, по данным большинства авторов, может приводить к увеличению сроков госпитализации и, как следствие, экономических затрат. Первичные результаты клинического применения новой модели уретрального катетера, разработанной совместно с НЦАГиП им. В. И. Кулакова, показали хорошую ее переносимость в ходе профилактики и лечения основных патологических состояний.

Цель исследования — оценка эффективности и прогностической ценности разработанной новой модели уретрального катетера с возможностью орошения мочеиспускательного канала раствором антисептических средств и отведения экссудата для профилактики нозокомиальной инфекции, в частности КАИ мочевыводящих путей.

**Материалы и методы.** Нами проведен литературный поиск, а также ретроспективный анализ инфекционных осложнений, возникающих в процессе дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. На основании анализа выявлены критерии развития инфекционно-воспалительных изменений мочеиспускательного канала (в том числе, КАИ). В исследование включены 55 пациентов, подписавших информированное согласие и проходивших лечение на кафедре урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. 1-я группа — 23 пациента, перенесших трансуретральную резекцию (ТУР) предстательной железы или мочевого пузыря, которым дренирование мочевого пузыря осуществляли стандартным двух- или трехходовым силиконо-

вым катетером Фолея (контрольная подгруппа,  $n=15$ ) или силиконовым уретральным катетером (новая модель) с возможностью контролируемого орошения слизистой оболочки мочеиспускательного канала раствором антисептика (основная подгруппа,  $n=8$ ); 2-я группа — 27 пациентов с клинической картиной острой задержки мочи (ОЗМ), из которых 15 (контрольная подгруппа) был установлен стандартный двухходовой силиконовый катетер Фолея, а 12 (основная подгруппа) — новая модель уретрального катетера.

**Результаты.** Средний срок нахождения уретрального катетера у больных основной группы, перенесших ТУР мочевого пузыря и предстательной железы, составил 1 и 2 дня, соответственно; в контрольной группе — 1 и 2,5 дня соответственно. Средний срок нахождения уретрального катетера у больных основной и контрольной групп с ОЗМ составил 5 дней. После удаления уретрального катетера у 21 пациента с ОЗМ было восстановлено самостоятельное мочеиспускание, в остальных случаях (6 пациентов), учитывая клинико-anamnestическую картину, выполнена троакарная цистостомия. Статистически значимой разницы в группах больных с восстановленным мочеиспусканием не выявлено.

**Заключение.** Среди факторов риска развития КАИ наиболее значимым считается длительность катетеризации. В случае кратковременной и интермиттирующей катетеризации проведение рутинной антибиотикопрофилактики не требуется, в то время как при развитии клинически значимой инфекции пациентам должна быть назначена системная антибактериальная терапия, коррекция которой возможна после бактериологического анализа мочи. Количество исследованных нами пациентов невелико, тем не менее, уже сейчас можно отметить, что применение новой модели уретрального катетера в перспективе позволит сократить долю внутрибольничной инфекции, снизить послеоперационный койко-день и, как следствие, уменьшить экономические затраты. Внедрение новых инно-

вационных разработок в сфере усовершенствования имеющихся моделей урологических катетеров поможет активнее бороться с КАИ.

Производство новой модели уретрального катетера осуществляется на российском предприятии, что соответствует программе импортозамещения. Оценка отдаленной эффективности займет дополнительное время и потребует включения в исследование большего числа больных.

Работа выполнена при поддержке РНФ, соглашение № 16-15-00233.

### Симптомы нижних мочевых путей и синдром хронической тазовой боли у мужчин. Взгляд с позиции психосоматической медицины

**Выходцев С. В.<sup>1</sup>, Трегубенко И. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург

В клинической практике врача-уролога нередко встречаются пациенты, картина болезни которых, с одной стороны, укладывается в рамки типичного урологического заболевания, а с другой — никак не подтверждается привычными лабораторно-инструментальными методами обследования. Опыт показывает, что чаще всего среди таких случаев встречается совокупность субъективных ощущений (жалоб больного), обозначаемая в урологии как симптомы нижних мочевых путей (СНМП), а также как синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Оба понятия являются официальными и рекомендованы различными медицинскими сообществами (Европейская ассоциация урологов, Российское общество урологов, Международное общество по изучению вопросов старения мужчин, Международная ассоциация хронической тазовой боли).

Симптомы, указанные в структуре СНМП и СХТБ, по отдельности или в совокупности, могут ориентировать специалиста в сторону той или иной урологической патологии. Вместе с тем, встречаясь с ситуацией, когда симптомы явно или косвенно указывают на определенное заболевание, но оно не подтверждается результатами объективного и лабораторно-инструментального обследования, специалист оказывается в тупике. В результате, врачу остается либо выставить наиболее подходящий под описание симптомов диагноз (из распространенных — хронический простатит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевого пузыря и т. д.) и начать лечение «*ex juvantibus*»,

либо перенаправить больного к другому специалисту, что случается реже. Как правило, такие пациенты годами «кочуют» по различным врачам, увеличивая с каждым визитом объем своей истории болезни. Реальной помощи они получить не могут, так как врачи соматического профиля, понимая значимость этих симптомов в структуре патологии и построении урологического диагноза, тем не менее, не учитывают весьма важный момент. Осознавая механизм появления этих симптомов при развитии урологического заболевания, они забывают о том, что СНМП и СХТБ — всего лишь ощущения, переживаемые пациентом. И неважно, есть ли у пациента с СНМП/СХТБ реальная соматическая проблема. Более сложным для понимания может быть то, из-за чего болевые ощущения в таких ситуациях (когда нет объективно подтвержденных «органических» нарушений) проецируются именно на область органов мочеполювой системы. Соматический подход к диагностике не предполагает знание и понимание взаимосвязи соматического (телесного) и психического в организме пациента. Подобный подход односторонен и ведет к тому, что пациента с психосоматическим расстройством лечат как обычного урологического больного. Результат такой терапии продуктивным не будет.

В подтверждение вышесказанному, нами были обследованы 26 пациентов с жалобами, входящими в структуру СНМП и СХТБ. Объективное обследование и лабораторно-инструментальные данные не подтвердили наличие у больных органической урологической патологии. В связи с этим, все пациенты были обследованы клинико-психологическими и сексологическими методами, кроме того, оценивали психический статус больного.

Результаты показали, что практически у всех пациентов был высокий уровень тревожности, неадаптивное отношение к своему заболеванию, трудности в коммуникативной сфере, сложности в определении и описании собственных эмоций, конкретный тип мышления, слабая (или ослабленный вариант средней) половая конституция, сложности в сексуальной жизни. При этом признаков депрессии не отмечалось. По своим личностным характеристикам все пациенты распределились на две группы. 1-ю составили пациенты с тревожно-мнительными чертами характера. Для них была свойственна выраженная ситуативная и личностная тревога, эйфорическое отношение к своему заболеванию (механизм психологической защиты). 2-ю груп-

пу составили пациенты с истероидными чертами характера. У них наблюдали сензитивное или эгоцентрическое отношение к заболеванию (предположительно — механизм вторичной желательности).

Таким образом, необходимо отметить, что в урологической практике существуют особые, при этом широко распространенные проблемы, которые, по своей сути, являются психосоматическими. В этих случаях при субъективных «урологических» жалобах (СНМП, СХТБ) отсутствуют объективные подтверждения реальной урологической патологии. Для всех больных данного профиля характерна нестабильность в эмоциональной сфере, протекающая в рамках невротических расстройств и проявляющаяся нарушениями в коммуникации и дисгармонией в сексуальной сфере. Для верного подхода к диагностике и лечению подобных случаев врачам-урологам необходимо знать о существовании психосоматической медицины, принципы и подходы которой активно применяют в гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии и дерматологии. Для этого врачу-урологу необходимо пройти доступную подготовку на циклах усовершенствования (психосоматическая медицина, сексология), а также стремиться к сотрудничеству с психотерапевтами и сексологами.

### Лечение рака предстательной железы при помощи криоабляции: малоинвазивный и эффективный метод

**Говоров А. В.<sup>1</sup>, Васильев А. О.<sup>1</sup>,  
Пушкарев А. В.<sup>2,3</sup>, Цыганов Д. И.<sup>2,3</sup>,  
Пушкарь Д. Ю.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

<sup>2</sup> НИИ «Энергомашиностроение» ВПО им. Н. Э. Баумана, Москва

<sup>3</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Криоабляция представляет собой альтернативный и малоинвазивный метод лечения злокачественных новообразований. Многочисленные исследования описывают применение данного метода в лечении рака предстательной железы, почек, молочных желез, а также метастатического поражения костей, легких, печени, поджелудочной железы и др. органов. Собственные экспериментальные исследования по оценке эффективности криоабляции доказали возможность лечения при местнораспространенном процессе. Впервые криоабляция предстательной железы с использованием оборудования для

криотерапии 3-го поколения была проведена в России в марте 2010 г. на кафедре урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова на базе ГКБ № 50 (в настоящее время ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого) Москвы.

Цель исследования — проспективный анализ собственных результатов лечения пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака предстательной железы.

**Материалы и методы.** С марта 2010 г. по октябрь 2016 г. нами прооперированы 155 пациентов с диагнозом рака предстательной железы (клиническая стадия T1c, T2 и T3 была диагностирована у 81, 53 и 21 пациента, соответственно). Всем пациентам операция выполнена с использованием криосистемы 3-го поколения «SeedNet Gold» («Galil Medical»). Средний возраст пациентов, перенесших криоабляцию предстательной железы, составил 72,7 года, уровень общего ПСА 10,6 нг/мл, объем простаты 46,2 см<sup>3</sup>, максимальная скорость мочеиспускания составила 11,6 мл/с. В 141 случае лечение было первичным, в 14 — сальважным (7 пациентов ранее перенесли дистанционную лучевую терапию, 5 — брахитерапию, 2 — первичную криоабляцию простаты). Эффективность криоабляции в зависимости от различных температурно-временных режимов замораживания и оттаивания была оценена нами на биологической и желатиновой моделях.

**Результаты.** Всем пациентам, перенесшим криоабляцию предстательной железы, под контролем ТРУЗИ в двух проекциях проведено два цикла замораживания и оттаивания простаты при помощи игл «IceSeed» и «IceRod». В большинстве случаев операция выполнена под СМА. После удаления уретрального катетера (в среднем на 7-е сутки) у всех пациентов восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Уровень остаточной мочи во всех случаях не превышал 50 мл. Среднее время операции в нашем случае составило 105 мин. Протокол наблюдения в клинике урологии МГМСУ включает определение ПСА каждые 3 мес, биопсию ПЖ через 1 год после операции (независимо от уровня ПСА) и определение через 3, 6 и 12 мес после операции  $Q_{max}$  и IPSS. Через 1 год после криоабляции полностью обследованы 83 больных: средний уровень общего ПСА крови у них составил 0,28 нг/мл, сумма баллов по шкале IPSS 12, максимальная скорость мочеиспускания 10,7 мл/с, объем остаточной мочи 84 мл. Выживаемость без биохимического рецидива при надире ПСА 0,6 нг/мл у больных после первичной тоталь-

ной криоабляции ПЖ составила через 60 мес 70 % при медиане наблюдения 30,5 мес. Выживаемость без биохимического рецидива по критериям ASTRO у больных после сальважной криоабляции ПЖ составила через 60 мес 49 %.

**Выводы.** Проведенный проспективный анализ собственных шестилетних результатов криоабляции ПЖ показал высокую онкологическую эффективность данного метода лечения как у пациентов, перенесших первичную тотальную криоабляцию, так и у больных, перенесших сальважную криоабляцию ПЖ. В течение 12–18 мес после тотальной криоабляции ПЖ у большинства пациентов отмечали уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей по сравнению с дооперационным уровнем. Внедрение в клиническую практику метода криоабляции позволило значительно повысить качество жизни пациента, в частности за счет минимизации числа осложнений, малой инвазивности, возможности выполнения под спинномозговой анестезией.

В результате проведенных экспериментальных исследований выявлена зависимость результата криовоздействия от использованных различных технических приемов (позиционирования игл по отношению к катетеру, согревающему уретру, к капсуле простаты; выбора скорости / мощности замораживания и пр.). Оценка эффективности холодового воздействия на биологические модели, экспериментальное изучение особенностей криодеструкции, а также понимание процессов замораживания и оттаивания способны значительно повысить эффективность проводимой процедуры.

В статью вошли результаты работ, выполненных при поддержке Гранта РФ 16-19-10567.

Гистосканирование предстательной железы при помощи ультразвукового датчика с трехмерной системой визуализации

**Говоров А. В., Васильев А. О., Пушкарь Д. Ю.**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

Прогрессивное развитие медицинских технологий наряду с определением индекса здоровья простаты (PHI), PCa3, проведением МРТ, различных «фьюжн-технологий», а также разновидностей УЗИ предстательной железы, позволило внедрить дополнительный неинвазивный метод диагностики рака предстательной железы (РПЖ) — гистосканирование ПЖ. Основанный на анализе обратного рассеивания ультразвука, метод позволяет не только оценивать нали-

чие и/или отсутствие опухоли, но и способен с высокой степенью достоверности определять ее локализацию и занимаемый объем в ткани ПЖ. Разработанный компанией BK Medical (Analogic ultrasound group, USA) УЗ внутрисполостной датчик 3D ARTTM обладает встроенной трехмерной системой визуализации и позволяет проводить чувствительную цветную доплерографию. Благодаря небольшому диаметру датчика и отсутствию движущихся деталей дискомфорт пациента сведен к минимуму.

Цель исследования — оценка результатов гистосканирования ПЖ с использованием внутрисполостного УЗ-датчика с трехмерной системой визуализации.

**Материалы и методы.** На кафедре урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова гистосканирование ПЖ проводят: всем пациентам с РПЖ перед оперативным лечением; пациентам с верифицированным РПЖ в 1–2 фрагментах из одной доли перед выполнением трансперинеальной биопсии; пациентам с отрицательной биопсией в анамнезе и/или с сохраняющимся подозрением на РПЖ; пациентам с ранее установленным диагнозом «клинически незначимого» РПЖ; пациентам, перенесшим криоабляцию ПЖ. Гистосканирование выполняли при помощи УЗ-аппарата «BK Medical» с использованием внутрисполостного датчика 3D ARTTM с диапазоном частот 12-4 МГц-преобразователя Туре 8838, а также используя специальную моторизованную приставку, позволяющую сканировать ПЖ в сагитальной и поперечной плоскостях.

**Результаты.** Результаты гистосканирования серии больных показали наличие достоверной корреляции объема опухоли, полученного при гистосканировании, с объемом опухолевой ткани по результатам патоморфологической оценки ( $r=0,73$ ;  $p < 0,001$ ): 2,5 см<sup>3</sup> против 3 см<sup>3</sup> у пациентов с клинической стадией pT2 и 4,2 см<sup>3</sup> против 5,2 см<sup>3</sup> при клинической стадии pT3. Объем опухоли, полученный при гистосканировании, также достоверно различался с патологическим объемом опухоли у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 (1,2 см<sup>3</sup> против 2,3 см<sup>3</sup>,  $p < 0,04$ ), 7 (2,8 см<sup>3</sup> против 4,2 см<sup>3</sup>,  $p < 0,02$ ) и 8 (4,6 см<sup>3</sup> против 15,1 см<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ). Протяженность опухолевой ткани в кусочках, полученных при таргетной биопсии, была больше, чем при стандартной биопсии (42 % от общей длины ткани биоптатов против 22 %,  $p < 0,01$ ). Кроме того, среднее значение суммы Глисона, оцененной в «таргетных» фрагментах ткани, оказалось досто-

верно выше, чем в пораженных раком «стандартных» фрагментах (7,4 балла против 6,5 балла, соответственно,  $p=0,025$ ). Анализ УЗ-картины показал, что у всех пациентов, перенесших криоабляцию ПЖ, участки замещения ткани ПЖ фиброзной и соединительной тканью были представлены гиперэхогенными включениями.

Количество обследованных пациентов при помощи внутрисполостного датчика 3D ARTTM невелико для полноценного анализа, тем не менее, уже сейчас можно уверенно утверждать, что проведение двух- и трехмерного сканирования позволяет четче (по сравнению с предыдущими версиями внутрисполостных датчиков) определять границы и зональную дифференциацию ПЖ и прилежащих к ней СНП.

**Заключение.** Для каждого конкретного пациента гистосканирование позволяет создать персонализированный план лечения. В режиме реального времени УЗ-датчик позволяет получить изображения всех органов и анатомических структур тазового дна, что дает возможность составить персонализированный план лечения для каждого конкретного пациента, помогает определиться с выбором хирургической тактики (возможностью применения фокальных методов лечения), спланировать ход операции (возможность сохранения сосудисто-нервных пучков), создать план дальнейшего наблюдения после биопсии или оперативного лечения. Дальнейшее изучение эхографических характеристик нормальной анатомии и патологии органов малого таза, получаемых при помощи вышеупомянутого внутрисполостного датчика, потребует дополнительного времени и включения большего числа пациентов.

В статью вошли результаты работ, выполненных при поддержке Гранта Президента РФ МК-5594.2016.7.

Практическое значение электронно-микроскопического исследования сперматозоидов у пациентов с бесплодием и невынашиванием беременности в семье

**Гусак Ю. К.<sup>1</sup>, Брагина Е. Е.<sup>2</sup>,  
Бочарова Е. В.<sup>3</sup>, Гусак Н. Ю.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, филиал «Клиника им. В. Г. Короленко»

<sup>4</sup>Областной клинический перинатальный центр, Рязань

Бездетность в семье (бесплодие и невынашивание беременности) — актуальная проблема.

Примерно 30 % случаев бесплодия супружеских пар обусловлено суб- или инфертильностью супруга. Известно, что на фертильность мужчин могут влиять факторы, не выявляющиеся при традиционном исследовании эякулята. Нами проанализированы результаты электронных микроскопий сперматозоидов (ЭМС) у 116 пациентов 24–43 лет с бесплодием и невынашиванием беременности в семье. При анализе ЭМС учитывали: наличие инфекционного поражения (бактериального или вирусного), нарушений ультраструктур сперматозоидов, характер конденсации хроматина (зрелый или незрелый). Только у 23 пациентов (19,8 %) картина ЭМС была расценена как нормальная. У остальных 93 (80,2 %) обследованных были обнаружены различные отклонения от нормальных показателей. У 20 (17,2 %) пациентов были обнаружены грубые изменения в ультраструктурах сперматозоидов (инфертильные). У 35 человек (30,1 %) были обнаружены нуклеокапсиды вируса простого герпеса (ВПГ). В 12 (10,3 %) наблюдениях отмечали сочетание ВПГ с другими изменениями в сперматозоидах (незрелый хроматин, прореагировавшая акросома, аномалии аксонемы, наличие бактериальной микрофлоры, патология шейки, капля на головке и др.). У 10 (8,6 %) пациентов при ЭМС определяли микроколонии грамположительных и грамотрицательных бактерий. В 28 (24 %) наблюдениях был диагностирован незрелый хроматин, сочетающийся с различными изменениями ультраструктур сперматозоидов: снижение числа интактных головок, патология акросомы, аномалия аксонемы жгутиков, инфекционные поражения (бактериальные и вирусные) и др. Пациентам в зависимости от выявленных изменений ЭМС назначали соответствующую терапию — антиоксидантную, антибактериальную, противовирусную (ацикловир, Валтрекс), иммуномодулирующую (Виферон), детоксицирующую (Энтеросгель), физио- и бальнеолечение и др. Лечение назначали обоим супругам.

Детально проанализированы исходы лечения у 30 семейных пар, обратившихся за помощью в связи с отсутствием детей в семье. Из них в 13 наблюдениях отмечали невынашивание беременности и в 17 — бесплодие. Нормозоспермию (светооптическую и ЭМС) наблюдали в одном случае (из 30) в паре с первичным бесплодием, обусловленным эндокринными нарушениями у супруги, и после их коррекции наступила беременность, которая завершилась родами. В 19 наблюдениях при ЭМС диагностировано наличие нуклеокапсидов в сперми-



ях, бактериальной инфекции. В 5 наблюдениях были нарушения конденсации хроматина, в 5 — нарушения ультраструктур сперматозоидов: снижение числа интактных головок, патология акросомы, аномалия аксонемы жгутиков. После предлагаемого лечения в 11 семейных парах наступила беременность, из них в 5 наблюдениях — после ЭКО (в двух случаях — дважды). Из 11 беременных у 8 беременность была доношена, в одном случае завершилась замершей беременностью, двое продолжают вынашивание, 14 семейных пар продолжают терапию и 5 семейных пар отказались от дальнейших попыток лечения.

**Заключение.** У пациентов с бесплодием и невынашиванием беременности в семье нормальные показатели ЭМС определены только у 19,8 %. У 17,2 % пациентов диагностирована инфертильность. В 63 % случаев установлены различные сочетания нарушений ультраструктуры спермиев и инфекционные поражения. Применение ЭМС позволило сделать правильный выбор методов вспомогательных репродуктивных технологий и терапевтической коррекции выявленных нарушений у пациентов данной категории.

#### Возможности полиметилсилоксана в лечении воспалительных заболеваний влагалища

**Гусак Ю. К.<sup>1</sup>, Тарасов В. Н.<sup>2</sup>, Гусак Н. Ю.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Медицинский центр «Мария», Рязань

<sup>3</sup>Областной клинический перинатальный центр, Рязань

Использование местного лечения воспалительных поражений влагалища является на сегодня приоритетным направлением.

Цель работы — оценка эффективности аппликационной терапии полиметилсилоксаном (торговое название — Энтеросгель, ЭГ) при воспалительных заболеваниях влагалища. Биоциноз влагалища оценивали на основании данных ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени по протоколу «Фемофлор».

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 29 женщин репродуктивного возраста (19–35 лет). 10 человек из них обратились за медицинской помощью для подготовки к планируемой беременности (контрольная группа). Во 2-ю группу были включены 12 женщин 22–35 лет с микозом вульвы и влагалища. Пациентки 1-й и 2-й групп после добровольного согласия получали сорбционное лечение ЭГ

(монотерапия), интравагинально № 5. 3-ю группу составили 7 больных с острым кандидозным вульвовагинитом, которым терапию проводили также интравагинально в комбинации с 1 % раствором Клотримазола.

**Результаты.** В исследованиях биоценоза влагалища у женщин контрольной группы было обнаружено: абсолютный нормоциноз — у 2 пациенток, умеренный дисбиоз — у 7 и выраженный дисбиоз — у 1 пациентки. В процессе лечения общая бактериальная масса постепенно уменьшалась: с 6,4 lq копий/обр в начале лечения до 4,9 lq копий/обр после завершения. Количество лактобактерий, составляющих нормофлору, также уменьшалось во время лечения (с 6,1 до 4,3 lq копий/обр). При аппликационном лечении ЭГ полностью элиминировались микробы факультативно-анаэробной группы (*Staphylococcus spp.*) и уменьшилась концентрация облигатно-анаэробной микрофлоры (*Meqasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lahnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). При аппликации ЭГ у 12 женщин 2-й группы концентрация лактобацилл, которая была снижена в значительной степени до начала лечения, увеличилась почти в 2 раза. Снизилось число морфотипов во влагалищной биоте (с 12 до 7 представителей микроорганизмов). В то же время, концентрация дрожжеподобных грибов рода *Candida* имела лишь тенденцию к уменьшению. Для усиления антигрибкового эффекта была создана комбинация ЭГ с 1 % раствором Клотримазола. Комбинацию с ЭГ готовили путем смешивания и экспозиции смеси не менее 40 мин. Данная комбинация позволила добиться элиминации грибов рода *Candida* в процессе аппликационного лечения. Интенсивность клинических симптомов на фоне лечения уменьшалась уже к 3-м суткам во всех группах. Количество лейкоцитов в мазках приходило в норму (в среднем с 25–27 клеток в поле зрения до 5–6).

Положительный результат при аппликационном лечении объясняется высокими антимикробными и сорбционными свойствами ЭГ, его избирательностью воздействия на патогенную и эубиотическую микрофлору влагалища, способностью разрушения микробной биопленки за счет низких значений *pH* (4,8–5), а также мощного электростатического воздействия. Кроме того, сорбционное лечение ЭГ исключает системное воздействие антибактериального средства. Механизм антибактериального воздействия ЭГ за счет электростатического воздействия исключает создание устойчивых к воздействию штаммов.

**Заключение.** В процессе аппликационной терапии ЭГ был получен высокий противовоспалительный эффект за счет уменьшения доли патологической микрофлоры во влагалищном биоотопе, значительного увеличения концентрации лактобацилл. Использование смеси лекарственных средств ЭГ+Клотримазол (1 % раствор) элиминировало *Candida spp.* из влагалищной биоты. Побочных эффектов при использовании аппликационной терапии ЭГ и комбинации ЭГ+1 % раствор Клотримазола не отмечено. Сорбционное лечение ЭГ в вариантах как монотерапии, так и в комбинации с другими средствами можно считать эффективным способом лечения воспалительных заболеваний и восстановления биоценоза влагалища.

#### Анализ применения фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*Ca in situ*)

**Иванова Л. В., Шмидт А. А.,  
Алиева М. Т., Джигкаев М. А.**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург

Частота встречаемости рака шейки матки в России, по данным разных авторов, составляет 11 случаев на 100 тыс. населения. Имеются два пика заболеваемости — 35–39 лет и 60–64 года. Наибольшую актуальность представляет угроза сохранению репродуктивного потенциала женского населения.

Выбор тактики лечения всегда зависит от степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*Ca in situ*), вида пораженного эпителия — многослойного плоского или цилиндрического — и возраста пациентки. Далеко не всегда необходимо хирургическое лечение, можно достигнуть адекватного положительного результата лечения дисплазии шейки матки с полным сохранением ее структурной и функциональной целостности. В настоящее время перспективным направлением в лечении заболеваний шейки матки является фотодинамическая терапия. Фотодинамический эффект предложенного метода достигается фотохимическими реакциями путем взаимодействия трех составляющих — эндогенного кислорода, препарата фотосенсибилизатора и источника лазерного излучения.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ результатов лечения с 2015 г. 18 женщин

23–54 лет (средний возраст — 38 лет) с диагнозом *Ca in situ*, острая папилломавирусная инфекция (ВПЧ 16-го, 18-го и 31-го типа). В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат группы хлоринов 2-го поколения «Радахлорин» 0,35 % 10 мл, который вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела за 2–3 ч до облучения. В качестве источника излучения для фотодинамической терапии применяли лазерный аппарат «Лахта Милон» с длиной волны 662 нм, мощностью до 2 Вт. Облучение цервикального канала проводили с использованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной 1–4 см, дающим матрицу света на 360°. Облучение влагалищной части шейки матки осуществляли с помощью макролинзы или микролинзы с диаметром светового пятна 1,5 см. Набранная плотность энергии лазерного облучения составляла 250–300 Дж/см<sup>2</sup>. Динамическое наблюдение проводили через 3 и 6 мес после лечения. Оно включало расширенную кольпоскопию, забор мазков на онкоцитологию, мазков методом ПЦР на ВПЧ 16-го, 18-го и 31-го типа и вирусную нагрузку с шейки матки.

**Результаты.** После сеанса фотодинамической терапии признаки цервикальной интраэпителиальной неоплазии сохранялись в 7,5 % случаев. Согласно тактике ведения, вторым этапом противовирусного лечения была иммунотерапия и патогенетическая терапия инидол-3-карбинолом в течение 3 мес.

**Выводы.** Фотодинамическая терапия является методом выбора в нехирургическом лечении *Ca in situ* в сочетании с ВПЧ-инфекцией. Особенно это важно для сохранения детородной функции женщины репродуктивного возраста. Лечение данным методом легкого реализуемо в условиях амбулаторного приема и может быть выполнено без анестезии.

#### Выживаемость после экстирпации мочевого пузыря по поводу новообразований

**Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В.,  
Фадеев В. А., Ульянов А. Ю.,  
Исмаилов К. И., Борухович М. Д.**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель исследования — изучение выживаемости у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.

**Материалы и методы.** В нашей клинике радикальная цистэктомия с разными методами деривации мочи была выполнена 380 больным раком мочевого пузыря. Мужчин было 328 (86 %), женщин — 52 (14 %). Всем больным были выполнены клиничко-лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические, лучевые методы исследования.

**Результаты.** Общая выживаемость при десятилетнем катамнестическом периоде наблюдения составила 43,4 %, а десятилетняя раковоспецифическая выживаемость — 47,2 %. У больных без метастазов в регионарные лимфоузлы двухлетняя общая выживаемость составила 81,2 %, пятилетняя — 67,2 %. В группе пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы общая двухлетняя выживаемость равнялась 46,9 %, пятилетняя — 13,9 %. В лимфонегативной группе двухлетняя раковоспецифическая выживаемость составила 83,6 %, пятилетняя — 70,7 %. В лимфоположительной группе двухлетняя раковоспецифическая выживаемость составила 51 %, пятилетняя — 15,1 %. По мере увеличения *pT* стадии и степени гистопатологической градации опухоли общая и раковоспецифическая выживаемость также снижалась.

**Заключение.** Стадия опухоли (*pT*), статус регионарных лимфоузлов (*pN*), степень гистопатологической градации (*pG*) оказывают существенное независимое влияние на общую и раковоспецифическую выживаемость у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.

### Поздние осложнения после экстирпации мочевого пузыря по Clavien

**Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В.,  
Фадеев В. А., Ульянов А. Ю.,  
Исмаилов К. И., Борухович М. Д.**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель исследования — оценка характера поздних осложнений у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии в соответствии с классификацией Clavien.

**Материалы и методы.** В нашей клинике радикальная цистэктомия с разными методами деривации мочи была выполнена 380 больным

раком мочевого пузыря. Мужчин было 328 (86 %), женщин — 52 (14 %).

Ортоотопические методы деривации мочи были выполнены у 277 (72,8 %) больных. Формирование ортоотопического неоцистиса из сегмента желудка было выполнено у 24 (6,3 %) больных, ортоотопическая илеоцистопластика — у 223 (58,6 %) пациентов, ортоотопическая сигмоцистопластика — у 30 (7,8 %). Континентная накожная деривация мочи была выполнена у 12 (3,1 %) больных, уретеросигмоанастомоз — у 42 (12 %), уретерокутанеостомия — у 49 (11,3 %).

После операции каждые 6 мес пациентам выполняли лабораторные исследования, УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза, экскреторную урографию, динамическую скинтиграфию. Для оценки поздних послеоперационных осложнений, наряду с описательной классификацией, для объективности мы использовали общепринятую стандартизованную современную классификацию послеоперационных осложнений по Clavien.

**Результаты.** После ортоотопической цистопластики послеоперационные осложнения I и II градации по Clavien, при которых проводили консервативное лечение, наблюдали у 5,7 и 6,9 % больных, соответственно. Группа с III степенью осложнений, требующих оперативной коррекции, была наиболее многочисленной — 14,9 % пациентов.

После неортоотопических методов отведения мочи наиболее многочисленными были осложнения IIIВ степени по Clavien, требующие оперативной коррекции с применением общей анестезии (14 %). Поздние осложнения, не потребовавшие эндоскопической или хирургической коррекции, были у 9,6 % больных (I и II степень). 4,3 % пациентов находились в V группе, у них в отдаленном послеоперационном периоде появились тяжелые осложнения, повлекшие смерть.

**Заключение.** Радикальная цистэктомия с деривацией мочи является технически сложным оперативным вмешательством. В позднем послеоперационном периоде как в ортоотопической, так и неортоотопической группах больных преобладают осложнения III группы градации по Clavien–Dindo, требующие оперативной коррекции.

## Тазовые рецидивы после радикальной цистэктомии

**Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В.,  
Фадеев В. А., Ульянов А. Ю.,  
Исмаилов К. И., Борухович М. Д.**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель исследования — оценка частоты местного рецидивирования у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.

**Материалы и методы.** В нашей клинике радикальная цистэктомия с разными методами деривации мочи была выполнена 380 больным раком мочевого пузыря. Мужчин было 328 (86 %), женщин — 52 (14 %). Ортотопические методы деривации мочи были выполнены у 277 (72,8 %) больных. Формирование ортотопического неоцистиса из сегмента желудка было выполнено у 24 (6,3 %), ортотопическая илеоцистопластика — у 223 (58,6 %) пациентов, ортотопическая сигмоцистопластика — у 30 (7,8 %). Континентная накожная деривация мочи была выполнена у 12 (3,1 %) больных, уретеросигмоанастомоз — у 42 (12 %), уретерокутанеостомия — у 49 (11,3 %). После операции каждые 6 мес пациентам выполняли лабораторные исследования, УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза, экскреторную урографию, динамическую скинтиграфию.

**Результаты.** Локальный рецидив в малом тазу после радикальной цистэктомии мы наблюдали у 33 (9,4 %) пациентов, из них мужчин — 27 (82 %), женщин — 6 (18 %). Средний возраст мужчин —  $58,7 \pm 11,7$  года (43–73 года), у женщин —  $50 \pm 7,8$  года (24–65 лет). Одновременное метастатическое поражение внутренних органов имело место у 6 (18 %) больных. Медиана времени с момента радикальной цистэктомии до диагностики тазового рецидива составила 7 мес, с момента диагностики местного рецидива до смерти пациента — 4,5 мес. Медиана времени с момента радикальной цистэктомии до тазового рецидива существенно коррелировала с патоморфологической стадией. Она составила 14,9 мес при стадии  $\leq pT2$ ,  $pN0$  и 5,3 мес — при стадии  $pT2$ ,  $N+$ . Кроме того, число больных с местным рецидивом зависит от стадии заболевания: чем выше стадия, тем больше процентное соотношение больных с тазовым рецидивом (при  $pT2aN0$  — 6,9 %, при  $pT4aN0$  — 12,8 % и при  $N+$  — 14,8 %). У большинства больных (30; 91 %) градация первичной опухоли была G2 и G3–4.

**Заключение.** Таким образом, локальный тазовый рецидив после радикальной цистэктомии чаще возникает у лимфоположительных больных с экстравезикальным распространением первичной опухоли градации G2–G3.

## Уролитиаз после радикальной цистэктомии с деривацией мочи

**Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Сергеев А. В.,  
Фадеев В. А., Ульянов А. Ю.,  
Исмаилов К. И., Борухович М. Д.**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель исследования — оценка эффективности современных малоинвазивных методов оперативного лечения больных с камнями мочевых путей после радикальной цистэктомии с деривацией мочи.

**Материалы и методы.** В нашей клинике радикальная цистэктомия с разными методами деривации мочи выполнена 380 больным раком мочевого пузыря. Мужчин было 328 (86 %), женщин — 52 (14 %). Ортотопические методы деривации мочи были выполнены у 277 (72,8 %) больных. Формирование ортотопического неоцистиса из сегмента желудка по методу Mitchell–Nauri было выполнено у 13 (3,4 %), в собственных модификациях — у 11 (2,9 %) больных. Ортотопическая илеоцистопластика была выполнена у 223 (58,6 %) пациентов, ортотопическая сигмоцистопластика — у 30 (7,8 %) пациентов. Континентная накожная деривация мочи была выполнена у 12 (3,1 %) больных, уретеросигмоанастомоз — у 42 (12 %), уретерокутанеостомия — у 49 (11,3 %) пациентов. После операции каждые 6 мес пациентам выполняли лабораторные исследования, УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза, экскреторную урографию, динамическую скинтиграфию.

**Результаты.** В послеоперационном периоде камни мочевых путей были диагностированы у 3 (0,9 %) больных: камни почек и мочеточника — у 1 (0,3 %) и камни резервуара — у 2 (0,6 %) пациентов. В обоих случаях камни неоцистиса были множественными и крупными, поэтому удалены из открытого доступа. Камни почек и мочеточников, ввиду невозможности трансуретрального доступа, удаляли из перкутанного доступа. Послеоперационных осложнений не было.

**Заключение.** При камнях верхних мочевыводящих путей у больных после радикальной цистэктомии с деривацией мочи предпочтительнее использовать антеградный, а при камнях неоцистиса — открытый или трансуретральный доступ.

## Результаты замещения мочеточников сегментом подвздошной кишки

**Комяков Б. К., Очеленко В. А.**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

До настоящего времени в отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные использованию кишечных сегментов для тотального или субтотального замещения пораженных мочеточников. Основные этапы данной операции: выбор, взятие, транспозиция, расположение и возможная реконфигурация кишечного участка, особенности односторонней и двусторонней илеоуретеропластики. Создание мочеточниково-кишечного и кишечно-пузырного анастомозов остаются предметом дискуссий в мировой литературе. Цель — изучение результатов кишечной пластики мочеточников.

**Материалы и методы.** С 2001 по 2016 г. изолированная пластика мочеточников участком подвздошной кишки была произведена 89 больным: односторонняя — 57 (73,1 %), двусторонняя — 21 (26,9 %), в том числе одной большой одновременно были выполнены уретероилеоцистоанастомоз слева и уретероаппендикостоанастомоз справа. Еще в двух случаях уретероилеоцистоанастомоз произведен при удвоенных мочеточниках по Wallace. В общей сложности изолированным участком подвздошной кишки был замещен 101 мочеточник. У 57 (57 %) больных был оперирован левый мочеточник, у 44 (44 %) — правый. У 7 (8,9 %) был использован лапароскопический доступ.

**Результаты.** Из 78 больных ранние послеоперационные осложнения возникли у 8 (10,2 %), у 5 (6,4 %) из них потребовались повторные операции. В отдаленном послеоперационном периоде осложнения развились у 7 (8,9 %) больных, у 4 из них потребовалось оперативное лечение. У этих пациентов образовались стриктуры уретероилеоанастомозов спустя 3 мес и более после операции. Пройодимость мочевыводящих путей была восстановлена путем антеградного бужирования стриктур. Результаты консервативного лечения и повторных операций у всех пациентов были успешными. Летальных исходов не было. У всех больных достигнуто восстановление уродинамики и нормализация функции почек.

**Заключение.** Реконструкция мочеточников при помощи изолированного кишечного сегмента, несмотря на продолжительность и сложность хирургического вмешательства, является оправданной операцией, способной восстановить свободный отток мочи из почек и избавить пациен-

та от мочевых свищей. Соблюдение показаний, противопоказаний и ее правильное техническое выполнение являются основными условиями достижения хороших функциональных результатов.

## Сравнение методов хирургического лечения варикоцеле у спортсменов

**Кыласов П. С., Кажера А. А.**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна, Москва

Варикоцеле — одно из наиболее распространенных заболеваний у мужчин. Оно является доказанной причиной мужского бесплодия, которое прямо пропорционально его клинической степени. Спортсмены, особенно профессиональные, находятся в зоне риска, так как, помимо других предрасполагающих факторов развития варикоцеле, все они подвержены действию механического фактора: длительное напряжение мышц брюшной стенки, сопровождающееся увеличением внутрибрюшного давления и затруднением оттока крови в нижнюю полую вену. Чаще всего в настоящее время применяют селективные супраингвинальные, субингвинальные и эндоваскулярные оперативные методы лечения варикоцеле, что связано с их безопасностью и эффективностью. Выбор оптимальной методики лечения варикоцеле у спортсменов является актуальной проблемой, так как он должен соответствовать многим критериям: малоинвазивное вмешательство, быстрая реабилитация, малая частота рецидивов и послеоперационных осложнений, низкая стоимость лечения. Цель исследования — оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения варикоцеле у спортсменов лапароскопическим клипированием яичковой вены (эндоскопический аналог открытой операции Иванисевича) и операции Мармара.

**Материалы и методы.** Были прооперированы 165 спортсменов с варикоцеле: 1-я группа — 82 пациента, которым была выполнена операция Мармара; 2-я группа — 83 пациента, перенесших лапароскопическое клипирование яичковой вены. По клинико-лабораторным данным и по возрасту группы больных были однородны.

**Результаты.** Длительность оперативного вмешательства в 1-й группе составила 49,6 (30–70) мин, во 2-й группе — 98,5 (89–120) мин ( $p < 0,05$ ), послеоперационные осложнения в 1-й группе составили 1,2 %, во второй — 8,4 %. После операции Мармара все пациенты выписаны на 1-е

сутки после операции (кроме пациента, у которого имелось послеоперационное осложнение, он выписан на 3-и послеоперационные сутки). После лапароскопического клипирования яичковой вены большая часть пациентов была выписана на 3-и сутки после операции ( $p < 0,05$ ). 7 пациентов с осложненным течением послеоперационного периода выписаны на 5-е сутки после операции. Сроки возвращения к физическим нагрузкам у пациентов после операции Мармара составили 7 дней, после лапароскопического клипирования яичковой вены — 13 дней ( $p < 0,05$ ).

Через 6 мес после операции частота рецидива заболевания в 1-й группе составила 4,9 %, во 2-й группе — 14,5 % ( $p < 0,05$ ). В результате исследования было отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей спермограммы в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями. Выполнение операции Мармара при варикоцеле экономически более оправдано: стоимость пребывания и лечения в стационаре пациентов 1-й группы составила 20 100 руб., 2-й группы — 40 700 руб. ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности операции Мармара у спортсменов. Минимальная травматичность, низкая частота рецидивов, быстрая послеоперационная реабилитация позволяют в кратчайшие сроки вернуться к физическим нагрузкам и привычному образу жизни.

Разработка эффективного способа экстракции гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота для получения препарата «Лидаза»

*Мельникова Я. В., Лаврик А. А.,  
Али С. Г., Искендерова Н. Э.*

ООО «Самсон-Мед», Санкт-Петербург

Гиалуронидазы — это группа ферментов, способных расщеплять кислые мукополисахариды, составляющие основу соединительной ткани. В медицине широкое распространение получила гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота, которая является действующим веществом препарата «Лидаза». Данный препарат применяют во многих областях медицины, в том числе и в гинекологии, где его используют при заболеваниях внутренних половых органов, в том числе при трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите. Например, хронический эндометрит занимает первое место в структуре

патологических изменений эндометрия, его распространенность у женщин с бесплодием варьирует от 2,8 до 68 %. Во всем мире такой диагноз можно поставить примерно 1 млрд человек. Гиалуронидаза способствует проникновению веществ в ткани и рассасывает рубцы, ее используют для лечения спаечной болезни, которая может быть причиной бесплодия и тазовых болей. Это и другое применение делает Лидазу препаратом, значение которого в современной медицине трудно переоценить.

Учитывая более полувековую историю данного препарата, технология его получения постоянно совершенствуется. В то же время, перед современной биотехнологией, которая ориентирована на выпуск очищенного, активного и безвредного продукта, все еще остро стоят вопросы относительно отдельных этапов производства данного препарата, что ограничивает сферу его применения.

Научно-производственная лаборатория (НПЛ) ООО «Самсон-Мед» активно участвует в научно-исследовательских разработках по совершенствованию технологий, уделяя особое внимание очистке выпускаемой продукции, отслеживая современные инновационные тенденции в современной биотехнологии. ООО «Самсон-Мед» является правопреемницей первого в СССР предприятия, которое начало выпуск ферментных и пептидных препаратов животного происхождения, что, наряду с высокотехнологичным оборудованием, сделало «Самсон-Мед» пионером в области разработок данных лекарственных средств.

В отечественной биотехнологии все еще остро стоит такой вопрос, как проблема эффективного экстрагирования данного фермента из семенников крупного рогатого скота. Существующие подходы ориентированы на крупные объемы первичного сырья и, вследствие инертности внедрения современных разработок, зачастую используются технологии 1956 г.

На базе НПЛ ООО «Самсон-Мед» активно проводятся работы по разработке технологии выделения и очистки гиалуронидазы современным мембранным способом, где наиболее важным этапом является экстрагирование полезных белков из тканевого материала. В данной работе представлены результаты оптимизации одной из стадий технологии получения препарата, содержащего гиалуронидазу, — экстракции для получения полупродукта — экстракта с высоким выходом целевого компонента для дальнейшего ее выделения и очистки.

На эффективность выхода полезных белков оказывают влияние множество факторов, среди которых основные: 1) состав экстрагента; 2) соотношение сырья:экстрагент; 3) время экстракции; 4) *pH* экстракции; 5) температура экстракции; 6) режим перемешивания. Многие исследователи пытались совершенствовать систему экстрагирования, при этом не уделяя должного внимания системному подходу. Проблема усугублялась наличием в технологии органических растворителей (аcetона), что требует особого режима производства — без электрических приборов и с оборудованием, выполненном во взрывобезопасном исполнении. Традиционные методы экстракции представляют собой большую группу методов выделения биологически активных веществ из растительного и животного сырья, например 1) водно-паровая экстракция; 2) горячее и холодное прессование; 3) экстракция разными растворителями. Последний подход показал наибольшую эффективность для ферментных препаратов и был использован в качестве базового в данной работе. В качестве экстрагента была использована уксусная кислота.

Измельченные замороженные семенники экстрагировали 0,1 % раствором уксусной кислоты при температуре 4–10 °С и *pH* 4,3–4,7. Гомогенат центрифугировали (3 000 об/мин, 20 мин, температура 4–10 °С). Надосадочную жидкость профильтровали через безворсовую ткань. В полученных экстрактах определяли содержание общего белка (мг/мл) биуретовым методом и гиалуронидазную активность (УЕ/мл). Подбор условий экстракции осуществляли по наиболее важным для гиалуронидазы параметрам: 1) время экстракции; 2) режим перемешивания; 3) степень измельчения сырья. Экстракцию вели 1, 2, 3 и 4 ч из замороженной стружки семенников при периодическом перемешивании и из фарша — при постоянном перемешивании.

Серия экспериментов показала, что при экстракции из стружки семенников в условиях периодического перемешивания наибольшее количество общего белка и гиалуронидазной активности приходится на 4-й час экстракции. При экстракции из фарша в условиях постоянного перемешивания с течением времени наблюдается повышение общего белка до 4-го часа экстракции, гиалуронидазная активность не меняется после 3-го часа, удельная активность понижается после 2-го часа экстракции, что может быть связано с выходом «балластного» белка.

Таким образом, в ООО «Самсон-Мед» был разработан наиболее оптимальный протокол экстракции гиалуронидазы из базового сырья, где, наряду с другими параметрами, выбраны режимы: постоянного перемешивания; времени экстракции (2–3 ч), использования сырья в виде фарша. Выход активной гиалуронидазы по данному протоколу увеличивается по сравнению с общепринятыми способами до двух раз (в среднем — до 206 УЕ/мл в готовой продукции по сравнению с 140 УЕ/мл), белка — до трех раз (до 2 825 мг). Эти и последующие работы позволяют обеспечить отечественную и зарубежную медицину высокоактивным препаратом «Лидаз», отвечающим мировым стандартам фармацевтического производства.

### Десятилетний период наблюдения больных с местнораспространенным раком мочевого пузыря

**Старцев В. Ю.**

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

В 2013 г. в России зарегистрировано 14 446 случаев впервые выявленного рака мочевого пузыря (РМП), в том числе 26 % больных с III–IV стадией опухоли [Каприн А.Д. и др., 2014]. Таким образом, у каждого четвертого россиянина РМП впервые выявляется в запущенной стадии. Согласно сборнику рекомендаций Европейской ассоциации урологов (Guidelines EAU-2016), при выборе лечения таких больных используют паллиативную цистэктомию или альтернативные варианты терапии с сохранением мочевого пузыря.

Полихимиотерапия (ПХТ) у больных РМП (*M-VAC*, *GP* и другие комбинации) сопровождается выраженными побочными эффектами (миелосупрессия, ладонно-подошвенный синдром, диспепсия и прочее), снижающими качество жизни пациента и, соответственно, эффективность проводимой терапии. Существуют теоретические и клинические данные, демонстрирующие более высокую концентрацию цисплатина в опухоли после внутриартериального (в отличие от внутривенного) введения. Этот факт может быть успешно использован для повышения эффективности лечения и общей выживаемости пациентов.

Цель работы — оценка эффективности регионарной (внутриартериальной) ПХТ на основе препаратов платины у больных с местнораспространенным РМП.

**Материалы и методы.** Изучены результаты регионарной ПХТ у 21 больного (средний возраст 68,4±3,1 года) с РМП в стадии *T3a-4aNO-1MOG2-3* с 1998 по 2003 г. В 16 наблюдениях ранее проводили органосохраняющее лечение по поводу РМП (ТУРМП+неoadьювантная/адьювантная ПХТ) с непродолжительным клиническим эффектом. Всем больным после катетеризации и ангиографии мочепузырных артерий проведены курсы (числом от 6 до 36, медиана 18) регионарной ПХТ (Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> и Адриабластин 20 мг/м<sup>2</sup>). После завершения ПХТ основной контингент больных наблюдали в течение 12–60 мес (в среднем 28 мес), на протяжении последующих 10 лет изучали их общую выживаемость методом проспективного исследования.

**Результаты.** Длительное применение курсов регионарной ПХТ со стандартными трехнедельными перерывами способствовало частичной и полной ремиссии опухоли у 13 (61,9 %) пациентов. За 24 мес наблюдения после окончания ПХТ у 7 (33,3 %) больных РМП в мочевом пузыре не обнаружено признаков опухолевого роста. Эффект проводимого лечения определяли степенью дифференциации и стадией опухолевого процесса, наличием регионарных метастазов и предшествовавшим онкологическим анамнезом.

В 4 (19 %) случаях при лучевом и эндоскопическом подтверждении прогрессирования опухоли больных РМП выполнены паллиативные («спасительные») цистэктомии в соответствии с Рекомендациями EAU-2016. Согласно гистологическому заключению, в удаленном мочевом пузыре одного (4,8 %) больного не было обнаружено опухолевых клеток, что расценено как «лекарственный» опухолевый патоморфоз.

После первых 12 мес лечения (16 курсов ПХТ) 2 пациента отказались от дальнейшего наблюдения в связи с нарастанием хронической почечной недостаточности: у больных диагностирован уретерогидронефроз II стадии, что потребовало паллиативной пункционной нефростомии. За первые 5 лет наблюдения 6 (28,6 %) больных скончались, при этом 5 — от прогрессирования опухолевого процесса. Общая токсичность при ПХТ проявилась в умеренной миелосупрессии (нейтропения I–II степени и тромбоцитопения II степени). Пятилетняя общая выживаемость составила 71,4 %, что согласуется с подобным показателем, полученным зарубежными исследователями.

Общая выживаемость больных РМП определялась стадией опухоли, возрастом и тяжестью сопутствующей патологии, а также наличием

регионарных метастазов. При изучении результатов диспансерного наблюдения больных РМП установлено, что 5 (23,8 %) пациентов пережили 10 лет с функционирующим мочевым пузырем. Изначальная стадия РМП у 4 больных этой группы была *T3NO MOG2*, у одного — *T3bN1MOG2*. На момент начала исследования все выжившие пациенты были моложе 65 лет.

**Выводы.** Выполнение регионарной ПХТ было эффективным более чем у 61,9 % пациентов с РМП в стадии *T3a-T4aNO-1MOG2-3* (полная и частичная ремиссия, стабилизация опухоли). Минимизации побочных эффектов терапии удалось добиться благодаря селективному внутриартериальному подведению препарата к опухоли с уменьшением дозы лекарства. Продолжительность жизни 23,8 % пациентов превысила 10 лет, что опережает среднестатистические показатели для больных местнораспространенным РМП и позволяет уверенно говорить о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Сравнительная эффективность выполнения первичной и повторной субуретральной петлевой пластики у больных с недержанием мочи

**Строганов Р. В.<sup>1</sup>, Тупикина Н. В.<sup>2</sup>,  
Касян Г. Р.<sup>2</sup>, Пушкарь Д. Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. С. И. Спасокукоцкого, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

Цель исследования — оценка результатов хирургического лечения недержания мочи при напряжении у первично и повторно оперированных больных.

**Материалы и методы.** Исследование поперечного среза включало анализ результатов обследования 96 больных, перенесших оперативное лечение по поводу недержания мочи. Из них первично операция выполнялась 49 больным, остальные 47 пациенток были прооперированы повторно. Период наблюдения составил 12–36 мес. Объективный успех операции оценивали по результатам кашлевой пробы в гинекологическом кресле. Субъективный успех операции оценивали в ходе беседы с больной, включающей ряд вопросов, позволяющих косвенно оценить степень их удовлетворенности результатами лечения и качеством жизни.

**Результаты.** В группе повторно оперированных положительная кашлевая проба после опе-



рации отмечена у 25,5 %, тогда как в группе первично оперированных больных — лишь у 8,2 % ( $p=0,045$ ). При этом большая доля пациенток с повторной операцией отметили необходимость использования более двух урологических прокладок в сутки (42,6 и 24,5 %,  $p=0,09$ ). Субъективные показатели успеха были сопоставимы в обеих группах, отсутствие жалоб на недержание мочи и улучшение отметили 75,5 % в группе первично оперированных больных и 68,8 % — в группе повторно оперированных больных ( $p>0,05$ ). Однако результат операции соответствовал ожиданиям в меньшей доле случаев в группе с повторной, нежели в группе с первичной операцией (46,8 и 65,3 %,  $p>0,05$ ). При этом схожее число больных согласилось бы на операцию, если бы заранее знали результат (70,2 и 71,4 %, соответственно). Из тех, у кого остались показания для повторной операции, на продолжение лечения согласились бы 41,6 и 50 %, соответственно.

**Выводы.** При наличии сходных субъективных критериев успешности лечения, первично выполненная субуретральная петлевая пластика дает лучшие объективные результаты.

#### Уровень пролактина в периферической крови у женщин с наружным генитальным эндометриозом

**Суслова Е. В., Ярмолинская М. И., Потин В. В., Ткаченко Н. Н.**

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург

Гиперпролактинемия нередко встречается у больных с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Некоторые исследователи связывают гиперпролактинемия у женщин с НГЭ со способностью эндометриодных гетеротопий секретировать пролактин (ПРЛ) [Ben-Jonathon N. et al., 1996; Maaskan R.A. et al., 1996]. В этом случае можно ожидать зависимость между выраженностью НГЭ и содержанием ПРЛ в крови у женщин с НГЭ. В литературе представлено несколько работ, в которых имеются противоречивые данные. В ряде исследований [Lima A. P. et al., 2006; Cunha-Filho J.S. et al., 2002; Bilibio J. P. et al., 2014] было сообщено о значительном повышении уровня ПРЛ и показана роль гиперпролактинемии как возможной причины бесплодия, в то время как в других исследованиях [Machida T. et al., 1997; Agumugam K. et al., 1991] не было обнаружено статистически достоверного различия уровня ПРЛ в крови у больных с НГЭ между различными группами. Цель

исследования — выяснение связи между содержанием ПРЛ в крови и степенью тяжести НГЭ.

**Материалы и методы.** Обследованы 76 женщин репродуктивного возраста с подозрением на НГЭ. Всем женщинам проведена лапароскопическая операция для подтверждения или исключения НГЭ. В основную группу вошли 64 женщины с гистологически подтвержденным диагнозом НГЭ I–III степени. В контрольную группу вошли 12 женщин, у которых диагноз НГЭ не был подтвержден. Все женщины имели сохраненный менструальный цикл. Уровень ПРЛ в периферической крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** Средний возраст женщин в основной группе составил  $32,5\pm 3,8$  года, в контрольной —  $28,3\pm 6$  лет. У 22 женщин был выявлен НГЭ I степени, у 37 — II степени, у 5 — III степени. Умеренная гиперпролактинемия имела лишь у 3 (4,7 %) пациенток, уровень ПРЛ в их крови составил 610–722 мМЕ/л. Средний уровень ПРЛ в крови у женщин с НГЭ ( $237,0\pm 30,8$  мМЕ/л) достоверно отличался от показателей у женщин контрольной группы ( $144\pm 35,8$  мМЕ/л),  $p<0,05$ . Содержание ПРЛ в периферической крови у больных с НГЭ I степени составило  $210,7\pm 43,6$  мМЕ/л и несколько превышало его уровень у женщин с НГЭ II–III степени —  $259,8\pm 38,9$  мМЕ/л, однако это отличие не было статистически достоверно ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, уровень ПРЛ в крови у женщин с НГЭ II–III степени был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ( $p<0,05$ ). Значимых корреляций между уровнем ПРЛ в крови и стадиями эндометриоза выявить не удалось ( $R_s=0,04$ ).

Уровень ПРЛ в периферической крови не зависел от наличия или отсутствия у больных овариальной недостаточности. При полноценном цикле уровень ПРЛ в крови составил  $258,1\pm 24,6$  мМЕ/л и существенно не отличался от значений у женщин с овариальной недостаточностью ( $282,4\pm 49,4$  мМЕ/л),  $p>0,05$ .

**Заключение.** Полученные данные указывают на то, что гиперпролактинемия является относительно редким явлением (4,7 %) у больных НГЭ. У женщин с НГЭ имеется незначительное повышение ПРЛ в крови, как правило, не выходящее за границы физиологических значений. Взаимосвязь уровня ПРЛ и степени тяжести эндометриоза отсутствует. Вероятной причиной повышенного содержания ПРЛ в крови у больных НГЭ является характерная для этой патологии абсолютная или относительная гиперэстрогемия.

## Эффективность использования человеческого рекомбинантного *IL-2* для снижения интенсивности болевого синдрома у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом

Цицкарова Д. З., Ярмолинская М. И., Сельков С. А.

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург

Болевой синдром в структуре жалоб у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ) занимает одно из ведущих мест. Развитие болевого синдрома обусловлено нарушениями нормальной анатомии пораженных органов, компрессией нервных стволов, а также персистирующей воспалительной реакцией в полости малого таза, возникающей из-за дисбаланса про- и противовоспалительных интерлейкинов, таких как *IL-2*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-33*, а также хемокинов и факторов роста. Таким образом, для купирования болевого синдрома при ГИЭ необходимо воздействовать на все патогенетические звенья его развития, особенно на компоненты иммунной системы, инициирующие воспалительную реакцию.

**Материалы и методы.** В отделениях оперативной гинекологии и гинекологической эндокринологии НИИ АГиР им. Д. О. Отта были пролечены 140 пациенток с ГИЭ, диагноз у которых был установлен интраоперационно и подтвержден результатами гистологического исследования. Эндометриоидный инфильтрат был иссечен максимально в пределах здоровых тканей с использованием нервосберегающих методик, с декомпрессией нервных стволов и с использованием противовоспалительных технологий. В 1-ю группу вошли 35 пациенток, которые получали стандартную гормонотерапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней в течение 6 мес и иммуномодулирующую терапию человеческим рекомбинантным *IL-2* (Ронколейкин), учитывая способность *IL-2* повышать цитотоксическую активность НК-клеток и уровень *IL-10*. После подписания информированного согласия пациентки получали Ронколейкин в дозе 500 000 МЕ интраоперационно, интраперитонеально с последующей инфузией внутривенно через каждые 48 ч №3. 2-я группа — 35 больных, получавших в послеоперационном периоде Ронколейкин по указанной выше методике и Диенгест в дозе 2 мг, 6 мес. Группы сравнения составили 35 пациенток с ГИЭ, которым было выполнено оперативное ле-

чение и назначена стандартная схема гормонотерапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) (3,75 мг, 6 мес), и 35 пациенток, получавших Диенгест 2 мг, 6 мес. Болевой синдром у всех больных оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли МакГилла вне и во время менструаций, а также при половой жизни.

Контрольную группу составили 20 пациенток, которым проводили диагностическую лапароскопию перед процедурой ЭКО и у которых не было выявлено гинекологической патологии.

**Результаты.** У всех пациенток при помощи иммуноферментного анализа был определен уровень *IL-33* и методом СВА — уровень *IL-2*, *IL-6*, *IL-10*. У пациенток с ГИЭ отмечено достоверное снижение в перитонеальной жидкости (ПЖ) уровня *IL-2* в 2 раза по сравнению с контрольной группой ( $37,4 \pm 0,5$  и  $77,1 \pm 0,9$  СИФ (средняя интенсивность флюоресценции), соответственно). Уровень *IL-6* был повышен у пациенток с ГИЭ в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой и составил  $49,5 \pm 8,9$  и  $33,1 \pm 4,9$  пкг/мл, соответственно. ГИЭ характеризовался снижением уровня *IL-10* в 6,7 раза в ПЖ по сравнению с женщинами без НГЭ и составил  $11,5 \pm 4,8$  и  $76,8 \pm 2,2$  (СИФ), соответственно. Был отмечен повышенный уровень *IL-33* у пациенток с ГИЭ, особенно у больных с болевым синдромом средней интенсивности: он составил  $87,6 \pm 35,6$  пкг/мл, в контрольной группе —  $16,5 \pm 2,7$  пкг/мл. В группе с применением Ронколейкина в комбинации с аГнРГ до начала терапии болевой синдром оценивали на основании ВАШ следующим образом: во время менструаций — 8,2 балла, вне менструаций — 4,7 балла, при половой жизни — 5,8 балла. После применения Ронколейкина на фоне терапии аГнРГ отмечали достоверное улучшение — 2–1,3–1,4 балла, соответственно. 2-я группа получала комбинацию Ронколейкина и Диенгеста. В этой группе до начала лечения во время менструаций болевой синдром оценивали на 7,8 балла, вне менструаций — на 5,8 балла, диспареунию — на 5,1 балла. После лечения также отмечали улучшение — 2,1–1,4–1,4 балла, соответственно. В группе пациенток, получавших только аГнРГ, до начала лечения выраженность болевого синдрома составила во время менструаций 8,1 балла, вне менструаций — 5,6 балла, при половой жизни — 4,6 балла. После лечения отметили улучшение, но менее выраженное, чем в предыдущих группах — 2,8–2,1–1,8 балла, соответственно. Во 2-й группе сравнения болевой синдром до начала лечения

Диеногестом был оценен следующим образом: 6,9 балла — во время менструаций, 6,3 балла — вне менструации и при половой жизни — 5,5 балла. После терапии болевой синдром также уменьшился: соответственно, 2,5–2,2–1,9 балла, но менее выражено, чем в первых двух группах с применением Ронколейкина.

**Заключение.** У пациенток на фоне применения иммуномодулирующей терапии человеческим рекомбинантным *IL-2* отмечено достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению со стандартной гормональной терапией, что сопровождается улучшением качества жизни больных.

#### Универсальное фиксирующее устройство для бестроакарной реконструкции тазового дна

**Шкарупа Д. Д.<sup>1,2</sup>, Горелов А. И.<sup>1</sup>,  
Кубин Н. Д.<sup>1</sup>, Пешков Н. О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Эффективным и современным методом реконструкции тазового дна из влагалищного доступа является применение бестроакарной методики при пролапсе органов малого таза. При использовании данного метода синтетический эндопротез фиксируется к плотным соединительнотканным структурам таза (крестцово-остистым связкам, obturatorным мембранам) гарпунными элементами. Данная оперативная методика обеспечивает малую инвазивность, высокую надежность и низкий уровень осложнений. При бестроакарной реконструкции цистоцеле одновременно обеспечивается адекватная апикальная поддержка, что снижает риск возникновения пролапса де-ново в апикальном компартменте и риск развития возвратного пролапса в переднем отделе. На сегодняшний день существует множество устройств для якорной фиксации, позволяющих выполнить реконструкцию тазового дна по бестроакарной методике. Однако большинство данных устройств создано для использования в определенном отделе тазового дна и поставляется в наборе с сетчатым имплантатом, что ограничивает возможности их применения только данным компартментом. Практически все существующие системы не позволяют безопасно и атравматично извлечь установленный гарпун.

Совместно с предприятием «Линтекс» (Санкт-Петербург) разработано универсальное фиксирующее устройство для реконструкции тазового дна. Оно позволяет получить меньшую инвазивность при одновременном повышении надежности фиксации якорных элементов. Цель исследования — изучение эксплуатационно-технических свойств разработанного устройства.

**Материалы и методы.** Исследование свойств разработанного устройства проводили на 10 «свежих» трупах женщин (1–2 дня после смерти) с ранее выполненной полной эвисцерацией по Шору. Из влагалищного доступа выполняли установку гарпунных фиксаторов в крестцово-остистые связки и obturatorные мембраны. Далее проводили измерение отрывной нагрузки гарпунных элементов при помощи электронного динамометра.

**Результаты.** Средняя отрывная нагрузка для крестцово-остистых связок составила  $40,34 \pm 1,45$  Н, для obturatorных мембран —  $22,44 \pm 0,63$  Н. Технических трудностей во время введения гарпунных фиксаторов в крестцово-остистые связки и obturatorные мембраны не отмечено. Устройство показало высокие эксплуатационные характеристики.

**Выводы.** Предложенное устройство надежно фиксируется в соединительнотканых структурах, что дает возможности широкому применению данной технологии в реконструкции тазового дна. Гарпунные элементы обеспечивают надежную и безопасную фиксацию в тканях. Предложенное изделие может быть использовано в реконструкции всех трех компартментов тазового дна в комбинации с собственными тканями и/или сетчатыми имплантатами разных типов и размеров.

#### Индикаторы низкой эффективности профилактики и метафилактики мочекаменной болезни в нашей стране

**Яненко Э. К., Катибов М. И.,**

**Просянкин М. Ю., Константинова О. В.**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина, Москва

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается одним из самых распространенных заболеваний органов мочеполовой системы. Ее частота встречаемости среди различных популяций варьирует от 2 до 20 %. При этом наблюдают отчетливую тенденцию к росту заболеваемости. По прогнозу специалистов, распространенность МКБ в некоторых регионах мира может достичь 30 %

к 2050 г. Необходимо подчеркнуть, что для данного заболевания характерно упорное рецидивирующее течение. В среднем рецидив МКБ наблюдают в 50 % случаев в течение 10 лет, а без метафилактических мер — в 40 % случаев в течение 3 лет. Эти обстоятельства определяют актуальность исследования причин низкой эффективности профилактики и метафилактики МКБ для разработки дальнейших мер по улучшению существующей ситуации в этой сфере.

**Материалы и методы.** У 84 пациентов с крупными (более 20 мм в максимальном измерении) или коралловидными камнями анатомически или функционально единственной почки исследовано влияние на течение МКБ разных лечебно-диагностических и организационно-методических факторов: длительности мочекаменного анамнеза; причины удаления контралатеральной почки; срока формирования крупного (коралловидного) камня в оставшейся почке после удаления контралатеральной почки; срока наблюдения по месту жительства (время от диагностирования крупного или коралловидного камня почки до направления в Федеральный центр высокотехнологичной медицинской помощи); наличия, числа и характера предшествовавших операций в регионе.

**Результаты.** Для данной категории пациентов был характерен длительный мочекаменный анамнез, вплоть до 48 лет (медиана — 12,5 года). У большинства из них (86,5 %) причиной удаления контралатеральной почки служила именно МКБ. При этом крупный или коралловидный камень в оставшейся почке сформировался за короткие сроки: у большей части (53,6 %) пациентов данный вид камней диагностирован в первые 5 лет после удаления контралатеральной почки. Это означает, что у данных пациентов профилактику камнеобразования в единственной почке практически не проводили, несмотря на удаление противоположной почки из-за нефролитиаза. Выявлено, что после обнаружения крупного или коралловидного камня единственной почки, пациентов с существенной задержкой направляли в Федеральный центр высокотехнологичной медицинской помощи, где было возможно радикальное удаление кам-

ней. Пациенты находились под наблюдением специалистов по месту жительства необоснованно долго — в среднем 24 мес (1–576 мес). При этом по месту жительства за этот период наблюдения у 43 (51,2 %) пациентов проводили различные варианты оперативного лечения по поводу крупного или коралловидного камня единственной почки и их различных осложнений. Частота операций на одного пациента составила 1,9. Кроме того, чаще всего применяли самый травматичный и наиболее губительный для паренхимы единственной почки вариант оперативного лечения — открытое вмешательство. Следовательно, указанные недостатки в организации медицинской помощи при МКБ привели к тому, что у всех указанных пациентов крупные и коралловидные камни единственной почки к моменту поступления в наше учреждение носили рецидивный характер.

**Выводы.** Полученные данные указывают на неудовлетворительное состояние профилактики и метафилактики МКБ в нашей стране, индикатором которого является частое проявление ее наиболее тяжелых форм — крупных и коралловидных камней почки. При таких формах нередко исходом заболевания становится удаление почки. Более того, дальнейшее отсутствие полноценных мер профилактики и метафилактики камнеобразования обуславливает формирование камней с упорным рецидивным течением уже в единственной почке. Всю опасность такого негативного развития данного заболевания несложно представить с учетом того, что прогрессивное ухудшение функции или удаление единственной почки неминуемо приведет к существенному снижению качества жизни пациентов вследствие необходимости постоянного гемодиализа или выполнения трансплантации почки. Таким образом, на примере наиболее тяжелых и сложных проявлений МКБ в виде крупных и коралловидных камней единственной почки показаны последствия недостаточного проведения профилактики и метафилактики МКБ. Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к профилактике и метафилактике этого заболевания.