

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 1995 г., Москва*

*Издательство «Ньюдиамед»*

Директор издательства:  
Буланова В.А.  
Зам. директора по рекламе:  
Рихард Г.С.

*Адрес редакции:*

*115446, Москва,  
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7  
Кафедра гематологии и гериатрии  
Тел./факс 8-499-782-31-09*

**E-mail: mtpndm@dol.ru**

**Internet: www.zdrav.net  
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией: Буланова В.А.  
Корректор: Чайнова С.М.  
Компьютерная верстка:  
ООО «Электронинформ»

Установочный тираж 7000 экз.

**Индекс журнала 72767**

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 13  
11-2007  
(Ноябрь)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна*

© Издательство «Ньюдиамед»

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 8. Заказ

Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Главный редактор П.А. Воробьев  
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

**Редакционная коллегия:**

**В.Н. Анисимов** зам. главного редактора  
(фундаментальная геронтология),  
**Е.И. Асташкин**,  
**Б.С. Брикин**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**В.Е. Ноников**,  
**Л.К. Обухова**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

**Редакционный совет:**

**Б.А. Айнабекова**  
**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гаеин** (Москва),  
**В.Г. Герасимов** (Ярославль),  
**Ф.И. Комаров** (Москва),  
**Г.П. Котельников** (Самара),  
**Х.Дж. Коэн** (Дурэм, США),  
**В.А. Насонова** (Москва),  
**В.Х. Хавинсон** (С.-Петербург),  
**А.Л. Хохлов** (Ярославль),  
**В.В. Чельцов** (Москва),  
**А.И. Яковлев** (Москва),  
**О.Г. Яковлев** (Самара)

**Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2007**

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»  
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,  
в строгом соответствии с правилами.**

***ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ***

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название статьи, название журнала, год, том, вып., стр. Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

---

**Статьи следует направлять по адресу:**

**115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии  
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»  
E-mail: [mtprndm@dol.ru](mailto:mtprndm@dol.ru)**



УДК 616.61 – 006:616.613 – 006: 616.65 – 002 – 006

## НОВОЕ В ОНКОУРОЛОГИИ

Л.М. Гориловский

Москва

*Ключевые слова: новое в онкоурологии, пожилой возраст*  
*Key words: newgrowth of urology, aged*

Современные достижения молекулярной биологии, генетических исследований, успехи в разработке лекарственных средств и медицинской техники определяют более раннюю и точную диагностику злокачественных новообразований в урологии и более эффективное их лечение.

Рак мочевого пузыря занимает 2-е место среди онкоурологических заболеваний, 4-е – среди онкологических заболеваний у мужчин и 7-е у

женщин. Почти у 70% пациентов встречается поверхностный рак, без инвазии мышечной стенки, и у большинства из них прогноз выживаемости хороший (Pashos C.L., Botteman M.F. et al., 2002). Около 30% больных страдает мышечно-инвазивной формой рака мочевого пузыря, и 5-летняя выживаемость у них составляет около 40–60%, не изменяясь уже около 10 лет, несмотря на попытки ее увеличения. Ранняя диагностика является определяющей в улучше-

нии терапии рака мочевого пузыря. Десятилетия цистоскопия была и остается важнейшей диагностической манипуляцией в верификации рака мочевого пузыря. Цитологическое исследование мочи также является неотъемлемой составляющей диагностического протокола (Planz B., Jochims et al., 2005). В то же время цистоскопия является достаточно инвазивной процедурой, а цитологическое исследование мочи специфично для уротелиальных карцином, и не достаточно чувствительно при низкодифференцированных формах рака. Хотя большинство молекулярных маркеров находится в стадии разработки, в настоящий момент известно о двух биомаркерах: Survivin и NMP22 (nuclear matrix protein) (Fiala R., Stejskal D. et al., 2006).

Survivin – это протеин, вовлеченный в ингибирование апоптоза и клеточного деления. Определение данного маркера в моче высокоспецифично для переходно-клеточного рака. Другие исследования показали высокую прогностическую ценность его количественного определения, прямую связь с уровнем белка в моче и степенью распространенности, прогрессии и выживаемости больных с данной патологией. Дальнейшие исследования, несомненно, определяют роль Survivin в диагностике и прогнозе заболевания.

Определение NMP22 в моче также высокоспецифично для поверхностного рака мочевого пузыря. Исследования показывают, что наличие специфических биомаркеров позволяет на 90% увеличить диагностическую ценность и прогностическую специфичность традиционных методов диагностики: УЗИ, цитологического исследования, цистоскопии и флуоресцентной цистоскопии. В дальнейшем не исключено, что определение специфических биомаркеров потеснит цистоскопию в диагностике рака мочевого пузыря (Tritschler S., Scharf S. et al., 2006).

Совершенствование техники флуоресцентной цистоскопии в дальнейшем позволит улучшить диагностику, определение распространенности опухоли мочевого пузыря. Диагностическая ценность данного метода исследования коррелирует с положительными данными цитологического исследования мочи, в то же время позволяет верифицировать опухоль при негативных цитологических данных. Трансуретральная резекция мочевого пузыря является «золотым стандартом» лечения опухоли мочевого пузыря.

Большинство авторов считают необходимой в течение 6 ч после трансуретральной резекции обязательную внутривезикулярную, позволяющую предотвратить клеточную имплантацию в стенку мочевого пузыря, и соответственно рецидив заболевания. В настоящее время ведутся исследования новых химиотерапевтических агентов, таких, как валрубицин, гемцитабин,  $\gamma$ -линоленовая кислота (Maumi D., Saltgaver N., 2006).

При инвазивном раке мочевого пузыря методом выбора является цистэктомия. В настоящее время активно внедрена, а в дальнейшем станет преобладающей лапароскопическая цистэктомия с формированием ортотопического кишечного резервуара. Усовершенствование техники операции, использование современных операционных инструментов уже в настоящее время позволяет выполнять данные оперативные вмешательства с восстановлением естественной деривации мочи (Nielsen M.E., Sghariat S.F. et al., 2006).

С каждым годом все больше и больше уделяется внимание такому показателю, как качество жизни. Исследуя качество жизни у больных, перенесших цистэктомию, урологи столкнулись с тем, что качество жизни больных с толстокишечным кондуитом хуже, чем у больных с ортотопической деривацией мочи. Цистэктомия у больных пожилого возраста чаще заканчивается формированием тонкокишечного кондукта, поэтому совершенствование техники операции, повсеместное внедрение лапароскопических методик, а также робот-ассистированных операций позволит выполнять формирование нового мочевого пузыря у этого контингента больных. Не останавливаются исследования в генной инженерии, направленные на создание искусственного мочевого пузыря, способного выполнять все функции удаленного органа.

Активное внедрение в медицинскую статистику современных компьютерных программ, обобщенные данные многих лечебных и исследовательских центров на стыке дисциплин позволяют создать математические таблицы для прогноза ближайшего и отдаленного рецидива опухоли, прогрессии заболевания и оценки выживаемости. Использование прогностических таблиц несет в себе огромный потенциал в ежедневной клинической практике (Hollenbeck V.K. et al., 2006).

Ежегодно диагностируется более 200 000 новых случаев рака почки, и более 100 000 пациентов умирает от него. Рак почки по настоящее время является одной из основных причин летальности при онкоурологической патологии (Jemal A., Siegel R., 2006). Ранняя диагностика позволяет увеличить до 90% 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Для пациентов с локализованной формой 5-летняя выживаемость превышает 60%, а у пациентов с метастатическим поражением не превышает 5–8%. Частичное понимание генетических и молекулярных основ канцерогенеза рака почки составляет не более 5 лет, но оно уже позволяет создавать новые терапевтические агенты. Фундаментальные молекулярно-генетические исследования открыли новую эру создания блокаторов ангиогенеза — основного механизма прогрессии заболевания (Patel P.H. et al., 2006). Исследования показали прямую корреляцию экспрессии и мутации гена *VHL* с возникновением и прогрессией заболевания. Показано, что степень мутации определяет дифференцировку опухоли, а также склонность ее к ранней прогрессии (Fergelot P., 2006).

Радикальная нефрэктомия является стандартом в лечении рака почки. Последнее время в связи с расширением диагностических возможностей, таких, как компьютерная и магнитно-резонансная томография стало возможным точно до оперативного стадирования определять локализацию опухоли и ее васкуляризацию. И если ранее резекция почки была показана только у пациентов с единственной почкой или с контралатеральным поражением, то в настоящее время Европейская ассоциация урологов рекомендует резекцию почки с опухолью размером менее 4 см. В то же время имеются данные на большом числе больных о возможности резекции почки с опухолью размером 4–7 см. Последнее время в практику входит лапароскопическая нефрэктомия с расширенной лимфаденэктомией, минимальной кровопотерей и гладким послеоперационным периодом. Активно внедряется лапароскопическая резекция почки. За последние 10 лет с 14 до 48% увеличилась доля резекций при раке почки. Небольшой (до 4 см) размер опухоли и «молодой» возраст пациента являются в настоящее время абсолютным показанием к резекции почки (Mickish G. et al., 2001; Patard J.J. et al., 2004).

Большой интерес, учитывая потенциал распространения, вызывают минимально инвазивные методы лечения, такие, как крио- и радиочастотная абляция. При криоабляции опухолевая ткань разрушается сверхнизкой температурой. Несмотря на то, что в настоящее время данное вмешательство выполнено небольшому числу больных (за последние 5 лет 168 лапароскопических криоабляций), имеющиеся данные свидетельствуют, что метод имеет преимущество в лечении малых опухолей почки. Лапароскопическая криоабляция является хорошей альтернативой у больных, которым из-за тяжести сопутствующей патологии противопоказана традиционная резекция почки. (Cestari et al., 2004; Lee D.I., 2003).

Радиочастотная абляция вызывает деструкцию опухолевой ткани высокочастотными волнами, нагревая ее до 45°C. Метод находится в настоящее время в стадии исследования. По данным различных авторов, эффективность метода неоднозначна. Некоторые исследователи указывают на положительный эффект более чем в 30% случаев. В то же время никто не отрицает перспективность данного метода, учитывая развитие современной медицинской техники (Memarsadeghi M. et al., 2006).

Изучение патогенеза опухолей на молекулярно-биологическом уровне привело к созданию препаратов, блокирующих ангиогенез, таких, как бивацизумаб, сорафениб, сунитиниб и др. Данные препараты вызывают антиангиогенезный и противоопухолевый эффект. Медиана безрецидивной выживаемости больных с метастатическим раком почки, лечившихся данными препаратами, в среднем на 11 мес больше, чем таковая в контрольной группе. Исследования показывают возможность использования данных препаратов первой линии в терапии метастатического рака почки (Motzer R.J. et al., 2004; Atkins M.V. et al., 2004). Современные ученые стоят на позиции возможности перевода метастатического рака почки в «хроническое» заболевание.

Рак предстательной железы — одна из самых актуальных проблем онкоурологии на сегодняшний день, так как каждое 10-летие его частота удваивается, занимая в настоящее время одно из первых мест в структуре онкоурологической заболеваемости. Примерно у 11% мужчин может развиваться рак предстательной железы, по-

этому становится понятно, как важно правильно и своевременно диагностировать локализованную форму этой патологии и прединвазивное поражение (Bracarda S. et al., 2005). В связи с этим можно отметить, что определение общего сывороточного простатического специфического антигена является, к сожалению, не строго специфичным для рака простаты. Последние достижения в области изучения этого антигена позволяют предположить, что диагностика рака простаты значительно улучшится с широким внедрением в клиническую практику таких показателей, как плотность антигена, скорость ежегодного прироста, соотношения его различных серологических форм. Для определения тканевого простатического специфического антигена и моноклонального специфического антигена ДНК-продукта, ПСА — мРНК, используется качественная обратнo-транскриптазная цепная полимеразная реакция (ОТ-ЦПР) (Thompson Jr.I.M. et al., 2006).

По данным американского противоракового общества, определение моноклонального специфического антигена (мПСА) в 95% наблюдений позволяет диагностировать начальную стадию рака. Необходимо отметить, что в крови и цитозольном экстракте клеток аденокарциномы предстательной железы содержится не только простатический специфический антиген как белок-антиген, но и клетки с его активированным геном, продуцирующие мРНК. В цитозоле нормальной простаты содержится в основном свободный антиген, а доля его связанной формы значительно меньше. Удельный вес цитозольной свободной фракции простатического специфического антигена уменьшается, а связанной — увеличивается от локализованной формы до метастатической и от более к менее дифференцированной аденокарциноме. На поздней стадии аденокарциномы более высока частота обнаружения антигена в клетках опухолей, чем на ранней стадии, так же, как и экспрессия его мРНК. Полагаем, что обратнo-транскриптазная цепная полимеразная реакция позволяет обнаружить на ранней стадии болезни и даже до ее клинических проявлений циркулирующие в крови злокачественные простатические клетки как предвестники отдаленных метастазов, что может способствовать раннему и адекватному лечению. Установлено, что простатический специфический антиген протеолитически разрушает

белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста, и поэтому активирует его. Он, в свою очередь, оказывает анаболическое и пролиферативное действие, а также обладает наибольшей митогенной активностью в отношении нормальных и раковых клеток простаты и вовлечен в процесс их трансформации. Следовательно, простатический специфический антиген может быть фактором опухолевого роста для железистого эпителия простаты путем разрушения белковосвязывающего комплекса ИПФР по мере развития аденокарциномы и снижения степени ее дифференцировки.

Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что патогенез многих опухолей, в том числе и рака предстательной железы, связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу (Ярилин А.А., 1996; Bratstrom D. et al., 1998; Adjei A., 2004).

Благодаря генетическим изменениям, происходящим во время онкогенеза, нарушаются клеточные механизмы активации апоптоза. В результате трансформированные клетки могут приобретать устойчивость к химио-, гормоно- и лучевой терапии (Лихтенштейн А.В. и соавт., 1997; Bergh J., 1998; Borner M. et al., 1999; Pena G. et al., 1999). В частности, при исследовании карциномы предстательной железы R. DiPaola и соавт. (1999) установлено, что повышенная экспрессия белка Bcl-2 обнаруживается в клетках опухолей больных с низкой чувствительностью к химио- и гормонотерапии.

Поэтому стратегической задачей современной онкологии является поиск путей модуляции механизма работы клеток в направлении стимуляции апоптоза (Сыркин А.Б. и соавт., 1995; Сладкова Л.В. и соавт., 2000; Ackerman R. et al., 1994; Eliopoulos A. et al., 1995; Levine E. et al., 1995; Hunt K. et al., 1997).

Индукцированный (лекарственный, гормональный, лучевой и др.) апоптоз является важнейшим механизмом действия различных способов и схем противоракового лечения, показателем его эффективности, определяющим лекарственную, лучевую резистентность или чувствительность в каждом конкретном случае (Новиков В.С., 1996; Хетте С., 1998; Фильченков А.А. и соавт., 1999; Петухов В.И., 2000; Culver K. et al., 1994; Bowen J. et al., 1998).

Стратегию и тактику индукции апоптоза в лечении злокачественных опухолей пытались раз-

работать многие исследователи (Pietrkowski Z. et al., 1993; Peehl D., 1995; Yoshizawa K. et al., 1998).

В литературе предлагаются различные стимуляторы апоптоза опухолевых клеток, в частности оксиданты (Метелица И.С., 1996; Ly L. et al., 1999), физическое воздействие ( $\gamma$ -излучение, УФ-облучение, гипер- и гипотермия) (Романенко А.М., 1996), специфические моноклональные антитела (Шишкин Ю.В. и соавт., 1996; Полосухина Е.Р. и соавт., 2000; Komarov P. et al., 1999), регуляция экспрессии апоптозных и антиапоптозных генов при помощи антисмысловых олигонуклеотидов (Маянский А.Н. и соавт., 1997; Carroll K., 1998; Cohen J. et al., 2000).

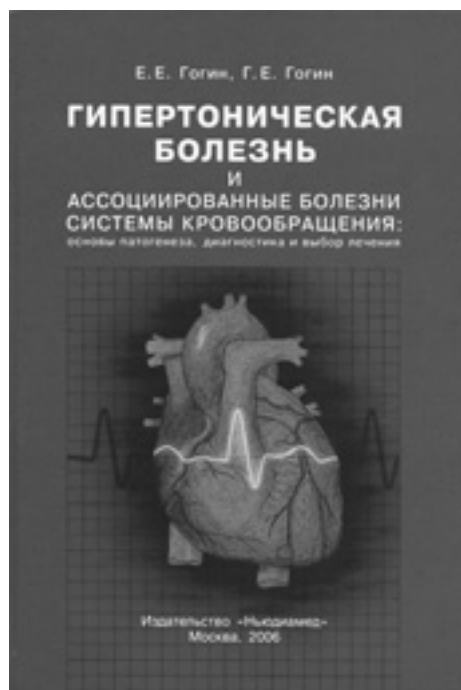
Стимуляция гена *p53*, модуляция генов семьи *Bcl-2*, включение FAS-рецептора, активация эффекторных протеаз и эндонуклеаз, блокирование рецепторов антиапоптозных ростовых факторов и стимуляция проапоптозных перспективны в терапии злокачественных образований (Владимирская Е.Б. и соавт., 1997; Colombel et al., 1992, 1993; Gotoh A. et al., 1997; Onozawa M. et al., 1999; Miyake H. et al., 2000).

При этом практически все исследователи отмечают, что методы активации апоптоза обособлены по большей части лишь теоретически, и необходимы их реальная разработка и внедрение в практику (Коваленко Д.В. и соавт., 1999; Carducci M. et al., 1996; Chirahama T. et al., 1997; Haung C. et al., 1997; Seo R. et al., 1997).

Следовательно, в качестве перспективных направлений лечения в настоящее время рассматриваются ингибиторы передачи сигналов (факторов роста), антагонисты рецепторов эндотелина и сосудистого эндотелиального фактора роста, активаторы апоптоза, ингибиторы ангиогенеза, дифференцирующая терапия, уменьшение активности теломеразы, иммунотерапия, генная терапия, ингибиторы металлопротеиназ (Elliott P. et al., 2001; Hideshima T. et al., 2001; Richardson P. et al., 2002).

Разработка новых, патогенетически обусловленных, высокотехнологичных методов лечения, несомненно, является самым перспективным направлением научных исследований при гормонорезистентном раке предстательной железы (Kolonel L., 1996; Yoshimura N. et al., 1998).

Поступила 10.10.2007



## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И АССОЦИИРОВАННЫЕ БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ

Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин

Издательство «НьюДиамед», 2006 г.

В книге на основе многолетнего клинического опыта рассмотрены особенности течения гипертонической болезни — «эссенциальной» гипертонии, вариабельной и изменчивой, но нозологически единой и патогенетически обособленной, освещен вклад отечественных терапевтических школ в изучение гипертонической болезни, проанализированы мировые достижения в разработке стандартов диагностики и лечения, успехи популяционной стратегии, обеспечившей ограничение пандемии артериальной гипертонии, развитие активных методов помощи при сопутствующей ей ишемической болезни и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в социально стабильных странах. Рассмотрены возможности эхокардиографии в объективизации изменений сердца и задачи раннего установления симптоматических (монопатогенетических) гипертоний. Большое место в книге отведено лечению гипертонической болезни — стандартному гипотензивному и индивидуально оптимизированному в соответствии со стадией и проявлениями болезни, сочетающему базисную патогенетическую терапию с курсовой

симптоматической, которые обеспечивают вторичную профилактику осложнений.

Книга предназначена терапевтам, кардиологам, студентам и преподавателям медицинских вузов и биологических факультетов университетов

УДК 616.61 – 002.151:616.12 – 008.1:616.694

## АНЕМИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л.Ю. Тармонова, А.М. Шутов

*Ульяновский государственный университет*

Обследование 116 пациентов с хронической сердечной недостаточностью показало, что помимо структурных изменений сердца у больных пожилого и старческого возраста на диастолическое наполнение левого желудочка влияют снижение функции почек и анемия, а также систолическое и диастолическое АД. Неблагоприятное влияние сниженной функции почек на течение хронической сердечной недостаточности обусловлено ухудшением диастолической функции.

*Ключевые слова: анемия, диастолическая дисфункция, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность*  
*Key words: anaemia, diastolic dysfunction, heart chronic failure, glomerular filtration*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из наиболее актуальных проблем гериатрии. По данным исследования ЭПОХА-ХСН [14], распространенность хронической сердечной недостаточности в России составляет 31,6% в возрастной группе 60–69 лет и 34,3% – в возрасте 70–79 лет. Сопутствующие заболевания, которые нередко наблюдаются у больных пожилого возраста, влияют на течение и прогноз ХСН [4,6]. Важная проблема – диагностика и терапия состояний, усугубляющих тяжесть сердечной недостаточности, в частности анемии и хронической болезни почек.

Анемия наблюдается у 10–79% больных с хронической сердечной недостаточностью [1,12, 26,36], а у каждого 4-го больного с ХСН снижена клубочковая фильтрация, причем с возрастом частота снижения возрастает [16,18].

В этой связи представляется обоснованным предположение о том, что снижение функции почек является нередкой причиной анемии у людей старше 65 лет [19].

Анемия и хроническая болезнь почек независимо друг от друга увеличивают риск смерти и число госпитализаций при хронической сердечной недостаточности [20,31]. Вместе с тем существует мнение, что анемия является лишь маркером сопутствующих тяжелых заболеваний, которые и определяют повышенную летальность больных с анемией [29].

Остается неясным вопрос, насколько часты анемия и снижение функции почек у больных с ХСН 65 лет и старше и как они влияют на течение хронической сердечной недостаточности. Целью исследования было изучение распространенности анемии, сниженной функции почек и



их влияния на диастолическую функцию левого желудочка у больных с диастолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 116 больных диастолической хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса ФВ > 45%) в возрасте 65 лет и старше. Диастолическую ХСН диагностировали согласно Рекомендациям Российского общества кардиологов [2]. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ при уровне гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин. Клубочковую фильтрацию рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault на основании концентрации креатинина в сыворотке крови. Хроническую болезнь почек диагностировали согласно рекомендациям Национального Почечного Фонда США [32].

ХСН I функционального класса была диагностирована у 7 (6,1%), II – у 65 (56%), III – у 39 (33,6%), IV – у 5 (4,3%) больных. В зависимости от степени тяжести ХСН все больные были распределены на две группы: с умеренной (I–II ФК) и тяжелой (III–IV ФК) сердечной недостаточностью.

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества.

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. При интерпретации данных придерживались рекомендаций рабочей группы по диастолической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [25]. Определяли максимальные скорости раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения, их отношение (E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического потока (DT).

Данные исследования обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для непарных переменных, проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman R.) и многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как M ± SD. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация гемоглобина у обследованных больных с ХСН составила  $128,9 \pm 13$  г/л. Анемия диагностирована у 33 (28,4%) больных. Клубоч-

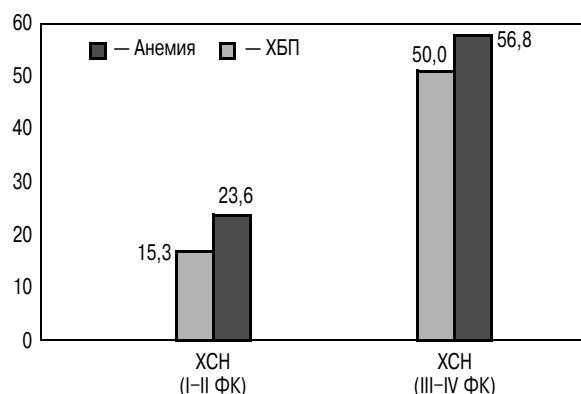


Рис. 1. Распространенность анемии и хронической болезни почек, %, в зависимости от тяжести ХСН.

ковая фильтрация – КФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдалась у 42 (36,2%) больных, средняя КФ была  $72,5 \pm 22,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У 21 (18,1%) пациента анемия сочеталась со снижением КФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Обнаружена прямая связь между содержанием гемоглобина и клубочковой фильтрацией ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,01$ ). Показатели гемодинамики и лабораторные данные у больных с разной тяжестью ХСН представлены в табл. 1.

На рис. 1 представлена распространенность анемии и снижения клубочковой фильтрации в зависимости от тяжести ХСН. При тяжелой сердечной недостаточности анемия встречалась чаще, она наблюдалась у 11 (15,3%) больных с ХСН I–II ФК и у 22 (50%) пациентов с ХСН III–IV ФК ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ). Хроническая

Таблица 1

### Клинические параметры больных пожилого и старческого возраста

Параметры	ХСН I–II ФК n = 72 (M ± SD)	ХСН III–IV ФК n = 44 (M ± SD)	P
Возраст, годы	76,1 ± 5,4	76,9 ± 4,8	0,4
САД, мм рт. ст.	143,0 ± 15,1	151,2 ± 17,7	0,009
ДАД, мм рт.ст.	84,6 ± 8,4	87,6 ± 9,8	0,08
ЧСС	69,6 ± 7,0	78,4 ± 13,4	0,00001
Гемоглобин, г/л	132,4 ± 11,9	124,1 ± 13,0	0,0006
Креатинин, мкмоль/л	72,3 ± 16,4	90,1 ± 26,1	0,00002
КФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,4 ± 21,5	65,2 ± 22,6	0,004

Примечание. В табл. 1–3 КФ – клубочковая фильтрация. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**Структурно-функциональные параметры сердца у больных с диастолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста**

Параметры	ХСН I-II ФК n = 72 (M ± SD)	ХСН III-IV ФК n = 44 (M ± SD)	p
КДР, мм	49,9 ± 5,46	53,27 ± 4,43	0,0009
КСР, мм	35,37 ± 4,64	38,87 ± 4,72	0,0002
МЖПд, мм	12,33 ± 1,35	12,89 ± 1,44	0,04
ЗСЛЖд, мм	11,88 ± 1,078	12,44 ± 1,16	0,01
ОТС	0,49 ± 0,064	0,48 ± 0,07	0,54
ММЛЖ, г	245,05 ± 60,14	288,67 ± 58,96	0,0003
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	158,15 ± 36,66	191,05 ± 36,92	0,00001
ЛП (мм)	38,04 ± 4,16	39,98 ± 3,87	0,01
E(см/с)	65,3 ± 14,48	76,8 ± 16,29	0,0002
A (см/с)	70,2 ± 14,88	66,4 ± 20,8	0,27
E/A	0,97 ± 0,29	1,26 ± 0,48	0,0001
IVRT (мс)	100,2 ± 16,12	101,2 ± 13,06	0,74
DT (мс)	233,8 ± 40,42	217,09 ± 54,4	0,06

Примечание. В табл. 2 и 3 КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – диаметр левого предсердия, E – раннее диастолическое наполнение, A – позднее диастолическое наполнение, E/A – их отношение, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления раннего диастолического потока.

Таблица 3

**Факторы, влияющие на параметры диастолического наполнения левого желудочка**

Зависимая переменная	Независимые переменные*	R <sup>2</sup>	p
E, см/с	Гемоглобин, г/л	0,5	0,002
A, см/с	САД, мм рт. ст.	0,5	0,02
	ЧСС		0,044
	Возраст		0,048
E/A	САД, мм рт. ст.	0,64	0,0036
	ИММЛЖ		0,0043
	ЧСС		0,02
	Гемоглобин, г/л		0,025
IVRT, мс	САД, мм рт. ст.	0,47	0,01
	КФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		0,03
DT, мс	САД, мм рт. ст.	0,6	0,001
	Гемоглобин, г/л		0,01
	ЛП, см		0,02

Примечание: \* – независимые переменные при p < 0,05.

R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации.

болезнь почек выявлена у 17 (23,6%) больных с ХСН I-II ФК и у 25 (56,8%) пациентов с ХСН III-IV ФК ( $\chi^2 = 5,84$ ; p = 0,016).

Гипертрофия миокарда левого желудочка обнаружена у 101 (87,1%) больного, у 58 (57,4%) из них был концентрический тип гипертрофии. Трансмитральный кровоток с нарушением релаксации выявлен у 80 (69%), псевдонормальный тип – у 29 (25%), рестриктивный – у 7 (6%) больных.

Основные структурно-функциональные параметры сердца у больных пожилого возраста в зависимости от тяжести ХСН представлены в табл. 2. У больных с ХСН III-IV ФК была более выражена гипертрофия миокарда левого желудочка и выше скорость раннего диастолического наполнения и отношение E/A. Между отношением E/A и функциональным классом ХСН отмечалась прямая связь (r = 0,24; p < 0,01).

Многофакторный пошаговый регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст, индекс массы тела, пульс, уровень систолического и диастолического артериального давления, диаметр левого предсердия, индекс массы миокарда левого желудочка, гемоглобин, клубочковую фильтрацию, а в качестве зависимых переменных по очереди параметры диастолической функции, показал, что клубочковая фильтрация и уровень гемоглобина независимо от других факторов были связаны с показателями диастолического наполнения левого желудочка (табл. 3).

На рис. 2 представлена связь между концентрацией гемоглобина и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения левого желудочка, на рис. 3 – связь между скоростью клубочковой фильтрации и временем изоволюмического расслабления левого желудочка.

У больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК) хроническая болезнь почек и анемия наблюдались достоверно чаще, чем у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью (I-II ФК).

На ранних стадиях ХСН уменьшение почечного кровотока не влияет на скорость клубочковой фильтрации или затрагивает ее в незначительной степени [10,11]. По данным М.Ю. Ситниковой и соавт. (2000) [9], на субклинической стадии сердечной недостаточности гемодинамические нарушения в почках определяются только при физической нагрузке, в то время как у пациентов с ХСН II ФК по NYHA

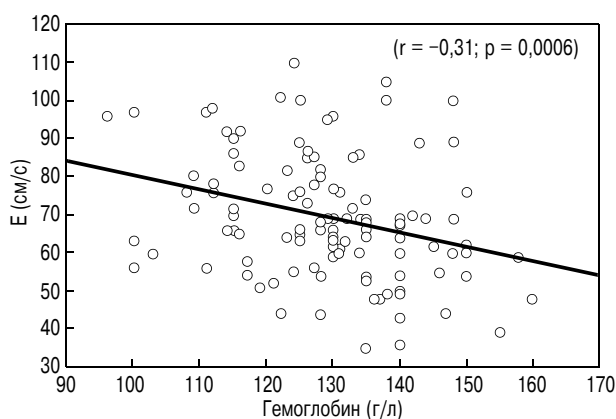


Рис. 2. Связь между концентрацией гемоглобина и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения левого желудочка (E).

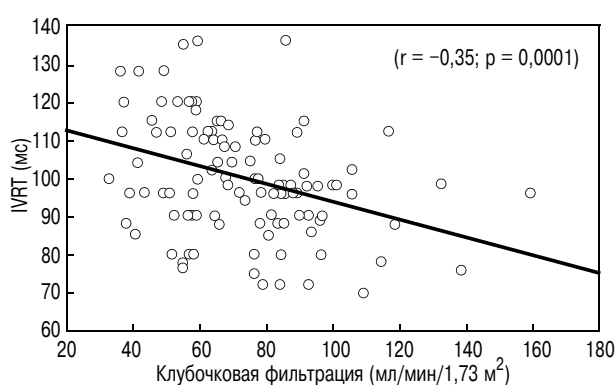


Рис. 3. Связь между скоростью клубочковой фильтрации и временем изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT).

почечный кровоток уменьшается на 40–50%. Отсутствие достоверных изменений клубочковой фильтрации у больных с ХСН I ФК объясняется включением на ранней стадии сердечной недостаточности внутривисочечных компенсаторных механизмов, стабилизирующих фильтрацию [3,8].

При прогрессировании сердечной недостаточности кровоток в почках значительно уменьшается, что сопровождается снижением клубочковой фильтрации [5,37]. При тяжелой декомпенсации сердца почечный кровоток может не превышать 25–30% первоначального уровня [30].

С возрастом повышается роль хронических прогрессирующих нефропатий в снижении функции почек [13]. Известно о феномене мультиморбидности старческой почки, подразумевающей сочетание нескольких хронических нефропатий (иногда 3 и более у одного человека) [15].

Патогенез анемии при ХСН до конца не ясен, обсуждается участие снижения функции почек, гемодилюции у больных с выраженной задержкой жидкости, нарушений питания (malnutrition), воспаления с высоким уровнем цитокинов, дефицита железа, причем обусловленного не только хронической кровопотерей, дефицита  $B_{12}$ , нарушения функции костного мозга, лечение ингибиторами АПФ [1,12,27,33,35].

А. Вле и соавт. (2005) [19] высказывают предположение о роли сниженной функции почек как существенной причины, определяющей распространенность анемии у людей старше 65 лет. При исследовании 1058 больных с хронической болезнью почек установлено, что частота анемии в III стадии составляла 16%, в IV – 32%, в V – 51% [21]. С. Opasich и соавт. (2005) [33] патологию почек как причину анемии установили у 24% больных с хронической сердечной недостаточностью. Традиционно считается, что анемия наблюдается чаще и более выражена у пациентов со значительным нарушением функции почек [23]. Тем не менее, многие авторы указывают на то, что анемия может развиваться уже на ранней стадии болезни почек [17,28]. Так, у больных хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин анемию находят у 10% мужчин и 22% женщин [7]. Таким образом, развитие анемии характерно для больных со снижением СКФ  $<60$  мл/мин (III стадия ХБП), однако анемия может наблюдаться и на более ранних стадиях хронической болезни почек.

Наличие связи между хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью и анемией дало основание говорить о кардиоренальном анемическом синдроме [34,35]. Составляющие этой триады образуют порочный круг, в котором каждый из трех симптомов может быть причиной или следствием другого. Неконтролируемая ХСН может быть причиной быстрого ухудшения функции почек и развития анемии. Анемия в свою очередь усугубляет тяжесть ХСН и ухудшает функцию почек. Хроническая болезнь почек ведет к развитию анемии, усиливает проявление сердечной недостаточности.

Полученные нами данные свидетельствуют, что анемия влияет на структуру трансмитрального кровотока, приводит к увеличению скоро-

ети наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и существенно не влияет на скорость наполнения в систолу предсердий, поэтому при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка отношение E/A у ряда больных находилось в пределах нормы. Если это связано с увеличением преднагрузки, то должны уменьшаться время изоволюмического расслабления левого желудочка и время замедления раннего трансмитрального потока, чего мы не наблюдали. Это дает основание считать, что у пожилых больных с анемией трансмитральный кровоток, характеризующийся отношением E/A > 1 при увеличенных показателях IVRT и DT, свидетельствует о диастолической дисфункции нерестриктивного типа (тип замедленной релаксации). Косвенно об этом свидетельствует клиническое течение ХСН — у многих больных была ХСН I–II ФК, тогда как рестриктивный тип трансмитрального кровотока, как правило, наблюдается при тяжелой ХСН.

### ВЫВОДЫ

У больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью анемия наблюдается у 28,4%, а снижение клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — у 36,2% больных. Анемия и хроническая болезнь почек усугубляют течение хронической сердечной недостаточности. Как анемия, так и снижение функции почек влияют на диастолическое наполнение, снижение функции почек ассоциировано с замедлением релаксации левого желудочка. Анемия ведет к увеличению скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу, что может привести к нормализации отношения E/A. Последнее обстоятельство должно учитываться при оценке диастолической функции у больных с анемией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Сердечная недостаточность 2003; 4 (5): 224-228.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность 2003; 6: 276-297.
3. Вольф К. Пер. с англ. Мюнхен: Brystol. Myers. Squibb. 1989. 78.
4. Гуревич М.А. Российск. кардиол. журн. 2002; 1: 81-84.
5. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю. Тер. арх. 2005; 6: 82-87.

6. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Российск. мед. журн. 2000; 6 (21): 1372-1380.
7. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Журн. рабочей группы по анемии 2006; 3(приложение): 3-19.
8. Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. Кардиология. 1995; 35 (2): 81-93.
9. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А. и др. Кардиология 2000; 40 (9): 64-68.
10. Сычева Ю.А., Кирсанов А.И. Нефрология 2003; 7 (2): 62-66.
11. Терещенко С.Н. Сердечная недостаточность 2003; 4 (1): 35-36.
12. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Ускач Т.М., Кочетков А.Г. Кардиология 2004; 44 (7): 73-76.
13. Фомин В.В. Клин. мед. 2005; 6: 27-32.
14. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Сердечная недостаточность 2006; 3: 112-115.
15. Чеботарев Д.Ф. В кн.: Тареев Е.М. (ред.). Основы нефрологии. М.; 1972. 816-831.
16. Anand I.S. Rev. Cardiovasc. Med. 2005; 6 (Suppl 3): S 13-21.
17. Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1401-1408.
18. Bennett S.J., Welch J.L., Eckert G.J. et al. J. Cardiovasc. Nurs. 2006; 21: 56-62.
19. Ble A., Fink J.C., Woodman R.C. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 2222-2227.
20. Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J. et al. Blood 2006; 107:3841-3846.
21. De Nicola L., Minutolo R., Chiodini P. et al. Kidney Int. 2006; 69 (3): 538-45.
22. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Amer. J. Cardiol. 1986; 57 (6): 450-458.
23. Eschbach J.W., Adamson J.W. Kidney Int. 1985; 28: 1-5.
24. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J. Hypertens. 2003; 21 (6): 1011-1053.
25. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Europ. Heart J. 1998; 19 (7): 990-1003.
26. Ezekowits J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Circulation 2003; 107 (2): 223-225.
27. Felker G.M., Adams K.F., Gattis W.A., O'Connor C.M. J. Amer. Coll. Cardiol. 2004; 44 (5): 959-966.
28. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. J. Amer. Soc. Nephrol. 2002; 13: 504-510.
29. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 2237-2244.
30. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Drugs. 1990. Vol. 39, Suppl. 4. P. 10-20.
31. Luthi J.C., Flanders W.D., Burnier M. et al. BMC Nephrol. 2006; 6: 7-3.
32. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Amer. J. Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl 1): S17-S31.
33. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Europ. Heart J. 2005; 26 (21): 2232-2237.
34. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. Perspect. Biol. Med. 2004; 47: 575-589.
35. Tang Y.D., Katz S.D. Circulation 2006; 113 (20): 2454-2461.
36. Tanner H., Moschovitis G., Kuster G.M. et al. Int. J. Cardiol. 2002; 87: 377-378.
37. Taylor S.H. Europ. Heart. J. 1996; 17: 43-56.

Поступила 28.11.2006

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

М.И. Коган, В.В. Митусов, Х.С. Ибишев, С.М. Пакус

*Ростовский государственный медицинский университет*

Клиническое исследование 111 мужчин пожилого и старческого возраста со стриктурой уретры показало, что основной ее причиной являются осложнения после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. После трансуретральной резекции более часто стриктура возникает в бульбозно-перепончатом отделе уретры, после чреспузырной аденомэктомии – на уровне простатического ее отдела. При лечении стриктуры протяженностью более 1 см предпочтительна открытая операция с формированием анастомоза «конец в конец». Внутренняя оптическая уретротомия – паллиативное вмешательство у пожилых и старых мужчин – приемлема из-за тяжести их соматического состояния.

*Ключевые слова: стриктура уретры у мужчин, пожилой возраст, хирургическое лечение*  
*Key words: stricture, urithra, aged, prostatitis*

Хирургическое лечение стриктуры уретры, несмотря на достижения в этой области урологии за последние 20 лет, продолжает сохранять актуальность и в настоящее время [2]. Это связано как со сложностью лечения данной категории больных, так и определенными осложнениями, которые могут быть в разные сроки после начала лечения и существенно влиять на качество жизни больных. Другим немаловажным обстоятельством следует считать большую вариативность методов лечения – от консервативных до оперативных, которые, в свою очередь, подразделяются на паллиативные и радикальные вмешательства и их можно выполнять в один или несколько этапов [1].

У лиц пожилого и старческого возраста лечение стриктуры уретры имеет свои особенности, что связано с ее генезом, тяжестью поражения уретры, соматическим статусом мужчин, прогнозом их жизни и др.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1990 по 2005 гг. на лечении с стриктурой уретры находились 111 больных старше 60 лет, в возрасте 60–69 лет – 84 больных; 70–79 лет – 24; >80 лет – 3 больных. Причиной образования стриктуры уретры были чреспузырная аденомэктомия – 80 случаев (72%); трансуретральная резекция гиперплазии простаты – 15 пациентов (13,5%); в 5 случаях (4,5%) – стриктура в связи с травматическим повреждением уретры при переломе костей таза; у 11 человек (10%) причина образования стриктуры оказалась неизвестной.

Локализация стриктуры уретры: 19 больных – бульбозный отдел, 16 пациентов – бульбозно-перепончатый, 31 – перепончато-простатический отдел. У 28 больных отмечено сочетанное поражение простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря, а в 17 случаях в патологический процесс одновременно были вовлечены бульбозный, перепончатый и простатический отделы уретры. В 23,4% (26 человек) протяженность поражения была ме-

нее 1 см, у 14 больных (12,6%) – 1–3 см, 3–6 см – у 14 мужчин (12,6%), свыше 6 см – у 57 (51,4%) пациентов.

В 6 случаях (5,4%) выполнена стандартная резекция уретры с концевым анастомозом, 68 пациентам (61,2%) после расширенной резекции заднего отдела уретры сформировано новое пузырно-уретральное соустье (цистоуретроанастомоз), 35 больным (31,5%) выполнено эндохирургическое вмешательство – внутренняя оптическая уретротомия и 2 больным (1,8%) хирургическое лечение не проводилось из-за отказа от операции.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных прослежены до 5 лет с момента выполнения операций.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основное число пациентов – 85,5% составили больные, которые ранее перенесли различные оперативные вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы – у 80 мужчин это была чреспузырная аденомэктомия, а у 15 человек – трансуретральная резекция простаты. Обструкции уретры в связи с травматическим повреждением при переломе костей таза составила всего 4,5% и в 2 раза уступала числу случаев (10%), где стриктура уретры диагностировалась как находка при комплексном обследовании мужчин, впервые обратившихся к урологу с обструктивным мочеиспусканием. Все они не имели в анамнезе эпизодов, которые можно было бы расценить как причину образования стриктуры уретры (травмы, врачебные манипуляции, острые гнойные инфекции и др.).

Исходя из этих данных, определенный интерес представляло изучение временного показателя образования стриктуры уретры после разных видов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (таблица).

У 61 пациента из 80, которым выполнялась чреспузырная аденомэктомия, обструкция уретры была верифицирована через 2–3 недели после операции, т. е. к моменту, когда мочеиспускание после удаления дренажей должно было восстановиться естественным путем. Если после операции были различные инфекционно-воспалительные осложнения, то стриктуру уретры диагностировали у 9 пациентов в период от 6 до

### Срок диагностики стриктуры уретры у мужчин после хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Операция	<6 мес.	6–12 мес	>12 мес.
Чреспузырная аденомэктомия, n = 80	61	9	10
ТУР ДГПЖ, n = 15	2	7	6

Примечание. ТУР ДГПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии.

12 мес, а у 12 – более чем через год после чреспузырной аденомэктомии.

Иная закономерность отмечена в случаях, где первопричиной образования стриктуры уретры были эндоскопические вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. У 6 человек из 15 стриктура была диагностирована более чем через год, у 7 из 15 – через 6–12 мес, и только у 2 человек менее чем через 6 мес после операции. Чаще всего стриктура диагностировалась в бульбозном и бульбозно-перепончатом отделе уретры и, как правило, имела небольшую (до 1 см) протяженность. Причину данной локализации стриктуры и ее образования, по нашему мнению, следует искать как в морфогенезе мочеиспускательного канала, так и в технике выполнения трансуретральной резекции.

В тех случаях, когда стриктура уретры, а чаще всего это была облитерация, возникала после перенесенной чреспузырной аденомэктомии или повреждений, связанных с переломом костей таза, ее протяженность составляла не менее 3–4 см. Причем если больные до госпитализации в нашу клинику оперировались ранее по поводу этой обструкции уретры с отсутствием эффекта, то ее протяженность составляла 5–6 см и более.

Общее число ранее перенесенных неэффективных операций у больных составило 77 вмешательств, из них 43 открытых и 34 эндоскопических, резекция уретры – 5, операция Соловова – 4, цистоуретроанастомоз – 2, резекция шейки мочевого пузыря – 4, туннелизация уретры – 7, эпицистостомия – 13, характер операции неизвестен – 9. Из эндоскопических вмешательств в 16 случаях была выполнена трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря, в 28 – внут-

ренная оптическая уретротомия. О неэффективности проведенного лечения свидетельствовал и тот факт, что на момент госпитализации из 111 больных у 83 пациентов (74,7%) деривация (отведение) мочи осуществлялась посредством эпицистостомы.

Оптимальным методом хирургического лечения стриктуры и облитерации заднего отдела уретры протяженностью более 1 см является ее резекция с наложением концевой анастомоза, и этого принципа мы стараемся строго придерживаться у всех больных. Однако сужение или облитерация уретры у лиц пожилого и старческого возраста, зачастую большой протяженности, в сочетании с такими факторами, как травматичность реконструктивной операции, ее продолжительность (в среднем 2–3 ч), высокий риск тромбоэмболических осложнений, а также сопутствующая патология, не всегда позволяли выполнить оптимальное и радикальное хирургическое вмешательство. Именно эти факторы и предопределили, что из 111 случаев только у 74 больных (66,6%) были выполнены радикальные операции – в 6 случаях (5,4%) резекция уретры с концевым анастомозом и в 68 случаях (61,2%) формирование нового пузырно-уретрального соустья (цистоуретроанастомоз) после расширенной резекции протяженной стриктуры заднего отдела уретры. У 35 больных (31,5%) было осуществлено паллиативное хирургическое лечение – эндоскопическое рассечение сужения уретры.

Все пациенты после лечения были выписаны с восстановленным мочеиспусканием естественным путем в удовлетворительном состоянии.

Изучение отдаленных результатов лечения (от 1 года до 5 лет) установило, что положительный эффект получен у 88 больных (80,7%) из 109 случаев. В этой группе мужчин не было рецидива заболевания, имели место нормальные показатели урофлоуметрии, отсутствовала, по данным УЗИ, остаточная моча, они не страдали дизурией и хорошо удерживали мочу.

У 3 пациентов (2,8%) результат лечения расценен нами как относительно удовлетворительный. Всем больным выполнялась открытая операция с формированием цистоуретроанастомоза, рецидива стриктуры у них не было, т. е. основная цель лечения была достигнута. Тем не менее, удовлетворительная оценка дана нами по

имеющемуся недержанию мочи после операции, хотя оно было связано с повреждением естественного замыкательного аппарата во время предыдущих операций.

В 18 случаях (16,5%) результат лечения следует рассматривать как неудовлетворительный. Эта группа больных, которым выполнялось паллиативное лечение – внутренняя оптическая уретротомия. В 17 наблюдениях из 18, где она была произведена, возник рецидив стриктуры уретры, что требовало постоянного программного бужирования уретры и не исключало повторного хирургического лечения. Один больной из этой группы страдал тотальным недержанием мочи.

## ВЫВОДЫ

1. Ведущей причиной стриктуры уретры у мужчин пожилого и старческого возраста являются осложнения после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

2. После трансуретральной резекции простаты по поводу ее доброкачественной гиперплазии наиболее часто стриктура уретры возникает в ее бульбозно-перепончатом отделе протяженностью не более 1 см. После чреспузырной аденомэктомии обструкция уретры возникает на уровне простатического отдела и, как правило, протяженность этой обструкции составляет не менее 4 см.

3. При выборе метода лечения стриктуры уретры протяженностью более 1 см предпочтение следует отдавать открытой хирургической операции с формированием анастомоза «конец в конец». Эндоскопический метод лечения болезни – внутреннюю оптическую уретротомию следует рассматривать как паллиативное хирургическое вмешательство, которое у мужчин пожилого и старческого возраста может быть приемлемой методикой из-за тяжести соматического статуса пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Екатеринбург; 2006. 271-281.
2. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Материалы X Российского съезда урологов. М.; 2002. 5-26.

Поступила 01.10.2007

## ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНО-ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

В.П. Авдошин, М.И. Андриухин, Е.В. Ольшанская, И.В. Зайцева

*Российский университет дружбы народов, Москва*

Мочекаменная болезнь и ее осложнение хронический пиелонефрит – одно из самых распространенных урологических заболеваний у пожилых – вызывают нарушение микроциркуляции в паренхиме почки. Применение низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексе лечебных мер улучшает кровообращение в почке при этой патологии по данным доплерографии, что создает благоприятные условия как для купирования приступа, так и для улучшения функционального состояния почек.

*Ключевые слова: низкоинтенсивная лазерная терапия, доплерография, мочекаменная болезнь, пожилой возраст*  
*Key words: low-power laser therapy, pathophysiology of urinary, chronic pielonephritis, obstructive uropathy*

В России идет очень быстрое нарастание числа пожилых лиц. П.А. Воробьев пишет, что с учетом сниженной в последние годы рождаемости (а так как ее существенный прирост не прогнозируется, то население страны расти не будет) пожилые люди вскоре составят треть всего населения страны [10]. Пиелонефрит – самое распространенное заболевание почек, имеющее три основных пика заболеваемости, третий пик приходится на пожилой и старческий возраст. И если у 80–90% молодых больных с первичным пиелонефритом причиной является *Escherichia coli*, то у пожилых больных вторичным пиелонефритом возрастает роль других грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Среди них первое место занимает *Proteus mirabilis*, который относится к уреазо-

продуцирующим бактериям, способствующим образованию трипельфосфатных камней [2]. Таким образом, у пациентов пожилого возраста хронический пиелонефрит является не только осложнением мочекаменной болезни, но и фактором, усугубляющим ее течение.

При хроническом пиелонефрите изменения в почечной паренхиме локализуются главным образом в мозговом слое. Определяются изменения канальцев типа атрофии и дистрофии, крупно- и мелкоочаговый склероз интерстиция мозгового и коркового слоев, лейколимфоцитарная инфильтрация, отек интерстиция, нарушается микроциркуляция в почечной паренхиме из-за поражения клубочков и кровеносных сосудов [3]. Многие методы диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная



томография), хотя и дают достаточно информации о состоянии почечной паренхимы, но неприемлемы для оценки почечного кровотока [4].

Для диагностики изменений кровотока в почечной паренхиме в последнее время активно применяется ультразвуковая доплерография почечных артерий [6,7,8,13].

Лечение пожилых людей с хроническим пиелонефритом требует специального подхода, поскольку у них нежелательно использовать некоторые группы антибиотиков – аминогликозиды, полимиксины (нефротоксичность), тетрациклины (нефротоксичность при сниженной функции почек), карбоксипенициллины (нарушения свертывающей системы крови, гипокальциемия) [1,9].

В связи с этим возникает необходимость у этой группы пациентов использовать комплекс различных методов лечения с включением физиотерапевтических процедур, направленных на улучшение микроциркуляции в паренхиме почек. Начиная с 60-х годов прошлого столетия в медицине применяются источники низкоинтенсивного квантового излучения [14]. В последнее время этот метод лечения все шире применяется в различных областях медицины и, в частности, в урологии [5]. Нами проведено сравнительное исследование по оценке воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на почечный кровоток у больных пожилого и старческого возраста с мочекаменной болезнью, почечной коликой и хроническим пиелонефритом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2002 по 2006 гг. в урологической клинике Российского университета дружбы народов на базе городской клинической больницы № 29 были обследованы 100 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет, поступивших с диагнозом мочекаменная болезнь. При поступлении пациентам было проведено лабораторное, рентгенологическое, ультразвуковое исследование. Пациенты были разделены на две группы: в основную вошли пациенты с длительным анамнезом мочекаменной болезни и хроническим пиелонефритом как ее осложнением. В контрольную группу вошли пациенты с впервые возникшей почечной коликой, обусловленной конкрементами в различных отделах мочеточника. Всем пациентам назначались спазмолитики (но-шпа по 1 таблетке 3 раза в день), противоотечные средства (диклофенак по 3 мл внутримышечно 1 раз в сут-

ки), обильный прием жидкости; помимо этого пациентам основной группы назначались антибиотики в соответствии с данными посева мочи. Всем пациентам, кроме этого, проводилось воздействие магнитно-лазеротерапевтическим аппаратом «Рикта-01» частотой 1000 Гц со средней импульсной мощностью 8 Вт и общей мощностью излучения светодиодов не менее 120 мВт, магнитной индукцией 35 мТл на область проекции почки на стороне поражения в течение 10 мин двумя полями. Контролем эффективности были показатели доплерографии.

Методика доплерографии: первым этапом в режиме цветового картирования уточнялось положение сосуда, а также его ход и характер ветвления. Вторым этапом являлось исследование спектра скоростей кровотока в импульсном режиме. Выбирался пробный объем глубиной 2–4 мм. Проводилась коррекция угла сканирования таким образом, чтобы линия, определяющая угол наклона сканирования, совпадала с длинной осью сосуда на исследуемом участке. Определялся минимальный уровень частоты повторения импульса, про котором не искажался доплеровский спектр, устанавливался уровень базовой линии, после чего измерялась скорость кровотока. Затем расчет индекса резистентности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли 100 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет. Женщин было 45 (46%), мужчин 55 (54%). Основную группу составили 65 пациентов, из них 20 женщин и 45 мужчин. Контрольную группу составили 35 пациентов, из них 25 женщин и 10 мужчин.

Как свидетельствуют представленные данные, основная и контрольная группа существенно не различались по полу и возрасту.

У всех пациентов были камни почек или мочеточников, локализовавшиеся в различных отделах (табл. 1).

Таблица 1

### Локализация конкрементов в группах

Локализация конкрементов	Группа	
	основная, n = 65, %	контрольная, n = 35, %
Почки	25 (36,5)	0
Мочеточник:		
верхняя треть	13 (20,6)	15 (42,9)
средняя треть	10 (15,9)	8 (22,9)
нижняя треть	17 (27)	12 (34,2)

При поступлении пациентам проводилось доплерографическое исследование обеих почек. При сравнении показателей резистивного индекса обеих почек в основной группе были получены следующие данные: на стороне поражения резистивный индекс составил  $0,67 \pm 0,09$ , а на здоровой –  $0,63 \pm 0,07$ , со статистически достоверной разницей  $p = 0,008$ . В контрольной группе резистивный индекс на стороне колики  $0,69 \pm 0,06$ , а на противоположной –  $0,61 \pm 0,06$ , статистически достоверная разница  $p = 0,00$ .

После 5 сеансов низкоинтенсивной лазерной терапии пациентам измеряли показатели резистивного индекса. В основной группе резистивный индекс на стороне поражения составил  $0,65 \pm 0,06$ , на здоровой –  $0,63 \pm 0,07$ , статистически достоверной разницы не было ( $p = 0,25$ ). В контрольной группе резистивный индекс на стороне колики составил  $0,63 \pm 0,08$ , на здоровой –  $0,61 \pm 0,05$ , не было отмечено статистически достоверной разницы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, у пациентов основной группы после 5 сеансов низкоинтенсивной квантовой терапии показатели резистивного индекса на стороне поражения улучшились. В то же время у пациентов контрольной группы показатели резистивного индекса уменьшились значительно, чем в основной группе. Приведенные данные свидетельствуют об улучшении кровотока в почке при применении низкоинтенсивной лазерной терапии, причем при хроническом воспалительном процессе – осложнении мочекаменной болезни показатели резистивного индекса снижаются меньше.

Мочекаменная болезнь вызывает определенные патоморфологические и патофизиологические изменения в организме. При обструкции мочевых путей в первую очередь страдает тубулоинтерстициальная зона, которая занимает около 80% объема почки [11,12]. Происходит это за счет большого количества вазоактивных медиаторов воспаления и факторов роста, которые высвобождаются при механическом повреждении почечной ткани за счет обструкции. Повреждение клеток собирательных трубочек возникает в результате ишемии из-за снижения почечного кровотока. Из поврежденных клеток собирательных трубочек высвобождаются субстанции, которых привлекают макрофаги и в свою очередь увеличивают выброс медиаторов воспаления [15]

Уже через 4 ч от начала приступа почечной колики происходит снижение почечного кровотока и давления в мочевых путях вследствие сужения приносящих артериол [12], присоединяющийся хронический воспалительный процесс усугубляет ситуацию.

По данным ряда авторов, в частности [4], низкоинтенсивная лазеротерапия оказывает стимулирующее влияние на репаративные процессы, активирует микроциркуляцию крови и повышает трофическое обеспечение тканей, активирует метаболизм клетки и повышает их функциональную активность. С учетом изменений, происходящих при мочекаменной болезни и хроническом пиелонефрите на клеточном и тканевом уровне, применение низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексе лечебных мероприятий у пожилых пациентов при данной патологии может считаться патогенетически обоснованным.

Таблица 2

**Показатели резистивного индекса**

Группа	Резистивный индекс на стороне поражения	
	при поступлении	через 5 сеансов
Основная, n = 65	$0,67 \pm 0,09$	$0,65 \pm 0,06$ , $p < 0,05$
Контрольная, n = 35	$0,69 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,08$ , $p > 0,05$

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На фоне низкоинтенсивной лазерной терапии резистивный индекс снижается, причем в отсутствие хронического воспалительного процесса практически до нормальных показателей. При этом уменьшается травмирующее воздействие окклюзии мочевых путей на паренхиму почки, улучшается микроциркуляция в почечной паренхиме. Данные проведенного нами исследования свидетельствуют не только о патогенетической обоснованности, но и высокой эф-

фективности применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита у пожилых пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии, М.: Бионика; 2002. 103-113.
2. Конев Ю.В., Левченко С.В. Хронический пиелонефрит у пожилых. Consilium Medicum. 2005; 7 (12).
3. Маждраков Г., Попов Н. Болезни почек. София: Медицина и физкультура; 1967. 343.
4. Михайлов А.Н. Средства и методы современной рентгенографии. Практическое руководство. Минск: Бел.Наука; 2000. 242.
5. Москвин С.В., Буйлин В.А., под ред. Низкоинтенсивная лазерная терапия. М.: Фирма Техника; 2000.
6. Танаго Э., Маканича Дж. Урология по Дональду Смигу. М.: Практика; 2005. 287.
7. Chen J.H., Pu Y.S., Liu S.P., Chiu T.Y. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by duplex Doppler sonography. Abdominal Imaging January, 1994; 19 (1): 85-90.
8. Haroun A. Duplex Doppler sonography in patients with acute renal colic: prospective study and literature review. Int. Urol. Nephrol. 2003; 35 (2): 135-140.
9. <http://speclit.med-lib.ru/urol/5.shtml>
10. <http://www.dobroedelo.ru/vrc/book/book1.shtml>
11. Klahr S., Purkerson M.L. The pathophysiology of obstructive nephropathy: The role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. Amer J Kidney Dis 1994; 23: 219-23.
12. Klahr S., Morrissey J. The role of growth factors, cytokines, and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. Semin. Nephrol. 1998; 18: 622-32.
13. Kmetec A., Peskar-Babnik D. and al. Time-dependent changes of resistive index in acute l renal obstruction during nonsteroidal drug administration. BJU International. June 2002; 89 (Iss 9): 847.
14. Tiina I. Karu Photobiological fundamentals of Low-power laser therapy. IEEE Journ. Quantum Electronics Val QE-23. October 1987; 10: 1703-1720.
15. Truong L.D., Sheikh-Hamad D., Chakraborty S., Suki W.N. Cell apoptosis and proliferation in obstructive uropathy. Semin. Nephrol. 1998; 18: 641-51.
16. Walsh P.C., Retnik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J. Pathophysiology of urinary tract obstruction. Campbell's Urology. 7th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1998; 343-360.

Поступила 01.10.2007

## ВНИМАНИЕ!!!

**Новая книга!**

*Под редакцией*

***А. И. ВОРОБЬЕВА, А. М. КРЕМЕНЕЦКОЙ***

***Атлас.***

***Опухоли лимфатической системы***

Издательство НЬЮДИАМЕД, 2007

## ЛЕКЦИЯ

УДК 616.693: 616.89 – 008.442.3

**ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА****В.В. Борисов, Е.М. Шилов***ММА им. И.М. Сеченова*

*Ключевые слова: дефицит андрогенов, пожилой возраст, мультидисциплинарная проблема*

*Key words: testosterone, aged, testoid, deficit*

Согласно определению ВОЗ, здоровье – это физическое, психическое и социальное благополучие. В его основе постоянное равновесие организма и окружающей среды во взаимодействии разнонаправленных биологических, психических и социальных факторов. Важную роль играют эндокринные механизмы, у мужчин – это мужские половые гормоны, и прежде всего тестостерон. Тестостерон – основной мужской половой гормон, обеспечивающий жизненно важное поддержание многих функций мужского организма, поскольку он оказывает биологическое действие на большинство его тканей и органов. Классические эффекты тестостерона [2] – андрогенный, анаболический, антигонадотропный, репродуктивный, психофизиологический и гемопозитический. Андрогенные эффекты – это рост и развитие половых органов, проявление вторичных половых признаков, половое влечение, сексуальная, и в частности эректильная, функция. Анаболические эффекты включают поддержание мышечной массы, плотности костной ткани, синтез органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах. Недостаток тестостерона ведет к торможению красного роста кроветворения и развитию гипохромной анемии. Физиологический уровень тестостерона подавляет секрецию гонадотропинов передней долей гипофиза. Репродуктивный эффект тестостерона в поддержа-

нии сперматогенеза, а психофизиологический – в обеспечении либидо, стереотипа полового (агрессивного, воинственного) поведения, настроения, активного лидерства, жизненного оптимизма, психостимулирующих стимулов к познанию, формирующих интерес к жизни и др. Все это позволяет видеть определенные группы расстройств, формирующихся по мере старения и прогрессирующего снижения уровня тестостерона в организме мужчины. Частота дефицита тестостерона увеличивается с 7% в 40–60 лет, 21% в 60–80 лет, до 35% – в возрасте 80 лет и старше. Эта проблема сегодня становится все более актуальной на фоне прогрессирующего старения населения мира и нашей страны, частых обменных и сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на новые, более совершенные способы их диагностики и лечения. Стремление не только лечить, но и всемерно сохранять и улучшать качество жизни пациента, как задача медицины XXI в., заставляет шире и глубже подходить к изучению этой проблемы с мультидисциплинарных позиций.

Симптомы возрастного андрогенодефицита – ухудшение общего самочувствия, депрессивное настроение, потеря интереса к жизни и познанию на фоне абдоминального ожирения, нарушений липидного обмена, прогрессирующего атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета со

всеми осложнениями (метаболический синдром, его последствия и осложнения), миодистрофии, остеопороза, — являются поводом обращения больного к терапевту, кардиологу, гериатру, эндокринологу, психоневрологу. Анаболические эффекты тестостерона в силу общности обмена веществ в организме теснейшим образом связаны с превращениями холестерина и липопротеидов, поскольку синтез тестостерона осуществляется в клетках Лейдига яичек непосредственно из холестерина. Именно поэтому прогрессирующий возрастной андрогенный дефицит помимо снижения мышечной массы тела, миодистрофии и остеопороза, на фоне метаболического синдрома становится причиной раннего развития атеросклероза со всеми его проявлениями в виде артериальной гипертензии, артериосклероза, ишемической болезни сердца, стенокардии и инфаркта миокарда, поражения мозговых сосудов, энцефалопатии и мозгового инсульта, изменений периферических сосудов. Так, распространенность возрастного андрогенодефицита у мужчин с дислипидемией, атеросклерозом и ИБС крайне высока и составляет 61,7% [1].

Фатальной неизбежностью современной жизни является эмоциональный стресс, вызывающий вазоконстрикцию, артериальную гипертензию, ишемическое поражение почек и органов малого таза. Фоном, в свою очередь, становятся дислипидемия, ожирение, атеросклероз и сахарный диабет, в основе которых, как известно, лежит эндотелиальная дисфункция, которая не только усугубляет течение этих заболеваний, но и приводит к эректильной дисфункции и другим сексуальным расстройствам. В пожилом и старческом возрасте на фоне прогрессирующего андрогенодефицита значительным изменениям подвергается и психоэмоциональная сфера. Возникают ипохондрические жалобы, сонливость, депрессия, снижение жизненного тонуса вплоть до потери интереса к жизни и способностей к познанию нового, стремления к социальному и профессиональному совершенствованию. Нередко подобные изменения вместе с соматическими вступают в конфликт с особенностями личности мужчины, его положения в семье и обществе, что может еще больше усугублять эмоциональный стресс, сделать его постоянным, хроническим, нередко привести к депрессии, ускорить развитие и прогрессирование соматических заболеваний, утяжелить их тече-

ние. Нет сомнения в том, что подобные процессы не стереотипны. Как психоэмоциональным особенностям людей, описанным еще Гиппократом, свойственно порой неравномерное, асимметричное преобладание возбудительных и тормозных проявлений, так и на фоне возрастного дефицита андрогенов патологическим процессом в неравной мере могут быть поражены разные органы и системы мужского организма, во многом формируя индивидуальные проявления мужского старения со всеми болезнями пожилого и старческого возраста.

Раннему возникновению нарастающего возрастного андрогенодефицита и его тяжелому прогрессирующему течению в пожилом и старческом возрасте способствуют неблагоприятные экологические воздействия в прошлом (трудовая деятельность в условиях повышенной температуры, избыточного давления, вибрации, ионизирующих излучений, полей СВЧ), хронические заболевания (почечная недостаточность, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, анемия и др.). Интересны соотношения эректильной дисфункции, как одного из наиболее ярких и ощутимых проявлений андрогенодефицита, и наиболее распространенных заболеваний зрелого, пожилого и старческого возраста. Ей сопутствуют сахарный диабет (35%), артериальная гипертензия (31%), проявления гиперплазии простаты (29%), дислипидемия (21%). Артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет со временем по мере прогрессирования обуславливают нефропатию, ведущую к хронической почечной недостаточности (ХПН).

Анализ клинических проявлений возрастного дефицита андрогенов демонстрирует их параллелизм с наиболее распространенными заболеваниями мужчин пожилого и старческого возраста. Атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет — частые причины ХПН, требующей участия нефролога. Исходом хронического стресса являются многообразные невротические и депрессивные проявления. Нарастающему андрогенодефициту способствуют хронические заболевания (ХПН, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия и др.). С ними обращаются к терапевту, кардиологу, эндокринологу, нефрологу, психоневрологу, гериатру. Именно поэтому в клиническое обследование больного необходимо вклю-

чать определение уровня тестостерона, а при подтверждении андрогенодефицита в комплексе лечения должна присутствовать заместительная гормонотерапия, которая позволяет значительно повысить эффективность гипотензивной терапии, лечения ИБС и дислипидемии, анемии, остеопороза, ожирения. Ее следует проводить совместно с эндокринологом, после консультации урологом.

Одним из наиболее ярких и частых проявлений андрогенодефицита и поводом первичного обращения пациента к урологу является эректильная дисфункция. Среди больных с этой дисфункцией их 18,4%. Характерными особенностями этих нарушений эрекции являются значительное прогрессирующее снижение либидо, количества и продолжительности спонтанных и адекватных эрекции, формирование начальных проявлений кавернозного фиброза, веноокклюзионной недостаточности и связанное с ним отсутствие должного эффекта медикаментозной терапии, в частности лечения ингибиторами фосфодиэстеразы-5. Сопутствующие жалобы на ухудшение общего самочувствия, падение жизненного тонуса, подавленное настроение, потерю *libido*, интереса к женщинам, жизни вообще и познанию вплоть до тяжелой депрессии могут быть не замечены урологом или расценены как психогенная основа или психическое следствие эректильной дисфункции. Назначение тестостерона способно ликвидировать или существенно уменьшить подобные проявления и повысить эффективность медикаментозной терапии эректильной дисфункции, в частности виагрой, в 2 раза, что объективно подтверждает существенное значение дефицита андрогенов в генезе этой дисфункции.

Уролог вмешивается при значительном снижении либидо и эректильной дисфункции. Показания к гормонозаместительной терапии в практике уролога и андролога — это сексуальные расстройства, обусловленные клиническими проявлениями возрастного андрогенодефицита при уровне общего тестостерона ниже 12 нмоль/л. Как показали исследования в нашей стране и за рубежом, рациональная гормонотерапия позволяет при этом не только значительно повысить либидо, но и улучшить эрекцию путем предотвращения кавернозного фиброза и ликвидации жировых отложений по ходу перфорантных вен полового члена, возникающих

при дефиците андрогенов. Эти перивенозные скопления жира — основа приобретенной веноокклюзионной недостаточности, — одна из причин эректильной дисфункции. Если раньше единственным способом ее излечения была оперативная перевязка перфорантных вен полового члена, сегодня венозное сосудистое «протекание» может быть успешно ликвидировано препаратом тестостерона. Абсолютным противопоказанием к заместительной терапии тестостероном является диагностированный рак предстательной железы или подозрение на него, относительными — гиперплазия простаты, ночное апноэ, полицитемия и криминальное сексуальное поведение.

По сводным данным литературы, таблетированные формы тестостерона (андриол) должны применяться в значительных дозах постоянно, что не безразлично для печени, поэтому для длительной терапии они относительно малоприменимы. Инъекционные препараты (тестостерона энантат) могут вызывать значительные неприятные колебания настроения и общего самочувствия от подъема к спаду на протяжении 3 недель действия препарата. Пролонгированные средства (небидо) перспективны, поскольку действуют 3 мес, обеспечивая стабильный уровень тестостерона, однако подобная терапия неуправляема и связана с повторными внутримышечными инъекциями масляного раствора, что приемлемо далеко не у всех больных и опасно постинъекционными осложнениями. Наиболее подходящими можно считать кожные аппликации тестостеронового геля (андрогель), действующего равномерно в течение 1 сут, не требующего инвазивных вмешательств, но позволяющего не только повысить уровень тестостерона в организме, эффективно улучшить либидо и удовлетворение эрекцией, но и увеличить минеральную плотность костей, уменьшить массу жировой ткани, повысить эффективность лечения атеросклероза, ИБС и АГ, улучшить тем самым качество жизни в зрелом, пожилом и старческом возрасте. Коренным преимуществом андрогеля является не только возможность более точного индивидуального подбора необходимой дозы тестостерона, но и быстрого возвращения к его низкому уровню после отмены (до 3 сут) для прекращения лечения при возникновении противопоказаний — индивидуальная, неинвазивная и управляемая терапия. Контролем безопасности терапии тестостероном является

ежегодное исследование простатического специфического антигена в крови, наблюдение урологом и другими специалистами.

Многообразие клинических симптомов и заболеваний, теснейшим образом связанных с возможным андрогенодефицитом, должны настоятельно рабаживать не только уролога и эндокринолога. Знакомство с деталями этой проблемы широкого круга врачей общей практики, семейных врачей, кардиологов, нефрологов, психоневрологов, геронтологов и гериатров позволит разработать принципиально новый подход к ранней диагностике и эффективной терапии наиболее распространенных, прежде всего сердечно-сосудистых страданий стареющих мужчин. Ведь именно ранняя и полноценная диагностика этих болезней является залогом их успешной комплексной терапии. Тесная взаимосвязь эндокринных расстройств и заболеваний мужчин зрелого, пожилого и старческого возраста, наверное, должна стать показанием к обязательному исследованию сывороточного тестостерона, а наличие его дефицита (ниже 12 нмоль/л) – к заместительной терапии препаратами тестостерона. О более значительном положительном эффекте терапии сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин, в том числе пожилого и старческого возраста, свидетельствуют пока еще немногочисленные отечественные данные. Так, в лечении АГ [3] на фоне возрастного андрогенодефицита гормонозаместительная терапия в сочетании с блокаторами ангиотензиновых рецепторов типа I (эпросартан) позволяет успешно восстанавливать нормальный ритм экскреции фракций катехоламинов и суточный профиль АД, значительно повышая эффективность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертензией. Монотерапия препаратами тестостерона у больных атеросклерозом и ИБС [1] ведет к достоверному улучшению показателей липидного обмена: снижению уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности и повышает эффективность гиполипидемической терапии статинами (зокор).

Проблемы ранней диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний мужчин зрелого, пожилого и старческого возраста неразрывно связаны с их профилактикой, выявлением групп риска, в первую очередь сердечно-сосудистых и обменных заболеваний. Проблема

возрастного дефицита андрогенов у мужчин подсказывает, что раннее и неуклонное снижение уровня сывороточного тестостерона может служить своеобразным маркером и скрининг-тестом, позволяющим с определенной вероятностью прогнозировать наличие и прогрессирование взаимосвязанных нарушений обмена холестерина и липидов на фоне ожирения и метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, проявлений остеопороза, миодистрофии, гипохромной анемии. Регулярное исследование сывороточного тестостерона у мужчин старше 40 лет, подобно исследованию простатического специфического антигена для ранней диагностики рака простаты, должно помочь в определении риска соматических заболеваний. Гормонозаместительная терапия, как основное средство терапии возрастного андрогенного дефицита, безусловно, должна проводиться совместно с эндокринологом и урологом.

С нашей точки зрения, данные современных исследований по этой проблеме должны иметь широкое распространение и среди урологов, андрологов и эндокринологов, и среди пациентов, врачей общей практики, семейных врачей, кардиологов, нефрологов, геронтологов, гериатров и др. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин и его последствия должны по праву стать мультидисциплинарной проблемой. Именно в объединении усилий врачей многих специальностей мы видим сегодня значительную перспективу успешной профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения не только сексуальных расстройств и эректильной дисфункции, но и наиболее распространенных соматических заболеваний мужчин зрелого, пожилого и старческого возраста, перспективу реального улучшения мужского здоровья в нашей стране.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ворслов Л.О. Взаимосвязь между снижением уровня тестостерона и нарушениями липидного обмена у мужчин с ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина; 2006.
3. Дмитриева Е.В. Артериальная гипертензия у мужчин с эректильной дисфункцией на фоне частичной андрогенной недостаточности. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2005.

Поступила 01.10.2007

УДК 616.65-002-006

## РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Горилловский, Г.В. Межуева

РМАПО, ГКБ № 60, Москва

*Ключевые слова: расстройство мочеиспускания, рак простаты*  
*Key words: prostatic cancer, stuttering urination, androgens*

Заболеваемость раком предстательной железы во всем мире, в том числе и в России, за последние 10–15 лет постоянно возрастала и по скорости прироста (в среднем 3–6% в год) позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [6,14,16].

Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации прогрессивно увеличивается с возрастом, что подчеркивает значительную медицинскую, социальную и экономическую значимость данной патологии [6].

Л.М. Горилловский (2006) утверждает, что социальная значимость и актуальность этой проблемы важна и потому, что демографические показатели, основанные на исследованиях ВОЗ, свидетельствуют о старении населения планеты, темпы которого существенно опережают рост населения в целом.

Одной из актуальных проблем в урологии являются расстройства мочеиспускания у больных раком предстательной железы. В настоящее время, спустя более 40 лет после внедрения в клиническую практику современных методов исследования уродинамики, проблема диагностики и дифференциальной диагностики, несостоятельности мочевого пузыря и препятствия оттоку мочи не потеряла своей актуальности.

Доказано, что у большинства мужчин старше 50 лет имеются те или иные симптомы нарушения мочеиспускания [5].

Нарушения мочеиспускания — основной фактор, который определяет клинические проявления болезни. Именно эти симптомы чаще всего заставляют пациента обратиться к врачу.

В настоящее время симптомы со стороны нижних мочевых путей принято разделять на обструктивные (затрудненное мочеиспускание, вялая струя, увеличение времени мочеиспускания, подтекание мочи по каплям после акта мочеиспускания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, парадоксальная ишурия), связанные с механическим сдавлением шейки мочевого пузыря и уретры предстательной железой и затруднением оттока мочи из мочевого пузыря, и ирритативные (ночная поллакиурия, учащенное мочеиспускание малыми порциями, болезненное мочеиспускание, повелительные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи при позывах на мочеиспускание), обусловленные изменением функции детрузора, сфинктерного аппарата и гиперактивностью  $\alpha_1$ -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры [8,19].

Картина расстройств акта мочеиспускания крайне разнообразна. Она формируется комбинацией обструктивных и ирритативных симптомов. Первые отражают функциональное состояние мочевого пузыря в фазу опорожнения, вторые — в фазу накопления.



Именно вследствие уменьшения резервной функции мочевого пузыря за счет его сенсорной или моторной гиперрефлексии возникают ирритативные симптомы, которые и определяют клинические проявления патологии. С развитием гипотонии и дилатации детрузора функциональная недостаточность выражается в виде обструктивных симптомов.

P.N. Brown и соавт. (1994) провели клинический анализ 478 последовательно диагностированных случаев рака простаты. Обструктивная симптоматика была в 100% случаев в стадии T1 (по определению), в 82% случаев — в стадии T3. При этом в стадии T2 и в случаях метастатического рака инфравезикальная обструкция была примерно одинаковой (соответственно 53 и 55%), что имеет несколько возможных объяснений [9].

У больных раком простаты с объемом опухолевого узла, не превышающим 1 см<sup>3</sup>, и у здоровых была равная масса предстательной железы. Это означает, что рак простаты не имеет тенденции к развитию в железах большего объема. Кроме того, зона злокачественного поражения предстательной железы занимает лишь несколько кубических сантиметров общего объема простаты, что само по себе может быть недостаточно для инфравезикальной обструкции [11,17].

Следует учитывать и тот факт, что агрессивные формы рака простаты с ранним метастазированием имеют тенденцию развиваться в периферической зоне железы, и им не столь свойственна инфравезикальная обструкция, а менее агрессивные формы могут формироваться в центральной зоне предстательной железы и вызывать обструкцию, что соответствует концепции зональной анатомии простаты.

Наличие симптомов определяется расположением опухоли и ее ростом по направлению к шейке мочевого пузыря, что увеличивает степень обструкции в шеечно-уретральном сегменте и приводит к затруднению мочеиспускания. При нарастающем сдавлении шейки пузыря растущей опухолью происходит полная задержка мочеиспускания.

Установить точно частоту инфравезикальной обструкции раковой опухолью простаты — непростая задача вследствие сочетания доброкачественной гиперплазии с раком простаты. Дан-

ный факт способен объяснить значительную вариабельность статистических данных о наличии инфравезикальной обструкции у больных раком простаты — 18–72% [1,2,4,5,13,19].

В США в период 1993–2006 г. почти 50% всех случаев рака простаты составляли опухоли, диагностированные при трансуретральной резекции и классифицируемые как стадия T1. Была установлена высокая корреляция между частотой рака простаты всех стадий и его локализованных форм и растущим в данный период общим количеством операций трансуретральной резекции простаты по поводу обструкции, связываемой с ее доброкачественной гиперплазией [11,17].

Учитывая значительное распространение доброкачественной гиперплазии простаты у мужчин старших возрастных групп и улучшающуюся ее диагностику и рака простаты, в клинических исследованиях рассматривается различная взаимосвязь этих двух заболеваний. В популяции мужского населения отмечается параллельное увеличение заболеваемости доброкачественной гиперплазией и раком простаты, которые достигают в 9-й декаде жизни соответственно 86,2 и 43,6% (J.E. Jonasson et al., 1998).

Развитие как доброкачественной гиперплазии, так и рака железы является андрогензависимым процессом, а гормональное лечение эффективно при обеих болезнях. В большинстве случаев (до 83,3%) рака простаты морфологически в ней определяются признаки доброкачественной гиперплазии, что характерно для всех возрастных групп. Ретроспективные исследования позволили установить, что примерно у 3% больных с доброкачественной гиперплазией простаты, которым выполняют трансуретральную резекцию, впоследствии в течение жизни диагностируют рак простаты.

Относительный риск развития рака у больных, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии простаты, составляет 5,1% в сравнении с неоперированными ранее мужчинами аналогичных возрастных групп. Оказалось также, что 6% больных раком простаты ранее были оперированы по поводу ее доброкачественной гиперплазии [18].

В диагностике рака предстательной железы главенствующее положение в настоящее время

занимают такие методы, как исследование простатического специфического антигена в крови, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое сканирование с биопсией предстательной железы, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидное сканирование костного скелета [6,7]. Диагностике расстройств мочеиспускания отводится значительно меньшее значение.

По мнению Р. Abrams (2003), большую ясность имеют термины «симптомы наполнения» (поллакиурия днем и ночью, императивные позывы, императивное недержание мочи) и «симптомы мочеиспускания» (увеличение времени ожидания, затрудненное начало мочеиспускания, вялая и прерывистая струя мочи). Происхождение первых связывается с нарушением резервуарной функции мочевого пузыря, вторых — эвакуаторной (мочеиспускание). Все симптомы неспецифичны и наблюдаются как при раке простаты, так и при ее доброкачественной гиперплазии, хроническом простатите, нарушении иннервации. Поэтому правомерно предположить общие механизмы формирования симптомов.

По данным О.Б. Лорана и соавт. [5], формирование ирритативных симптомов связано с нарушением энергетического метаболизма мочевого пузыря (энергетическая гипоксия), однако немаловажное значение имеют и другие факторы: повышенная активность симпатической нервной системы с соответствующими миотропными и сосудистыми эффектами, системное расстройство кровообращения, гипо- и авитаминоз, заболевания печени и процесс старения.

Можно выделить 3 общих фактора, которые играют ведущую роль в вовлечении в патологический процесс мочевого пузыря у пожилых мужчин в связи с изменениями в простате:

1. Обструктивный, когда дисфункция мочевого пузыря имеет явную причинно-следственную связь с нарушением уретральной проходимости увеличенной предстательной железой.

2. Обструктивно-циркуляторный, когда на механическую обструктивную дисфункцию мочевого пузыря наслаивается второй процесс — динамическая обструкция и расстройства кровообращения, обусловленные повышенной актив-

ностью симпатического отдела вегетативной нервной системы.

3. Циркуляторный, обусловленный преимущественно энергетической недостаточностью мочевого пузыря сосудистого генеза (энергетическая гипоксия) [3].

Из отмеченных причин гипоксии мочевого пузыря (помимо уретральной обструкции) наиболее заметны симпатозависимые нарушения пузырного кровообращения. В последнее время они стали доступны диагностике и эффективной коррекции с помощью медикаментозных средств.

Мочепузырный треугольник, шейка мочевого пузыря, задний отдел уретры и предстательная железа содержат в основном  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы и очень мало  $\beta$ -адренорецепторов и холинергических рецепторов. Такое расположение рецепторов несомненно играет роль в координации деятельности мускулатуры мочевого пузыря и его замыкательного аппарата [3,5,9].

Стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов приводит к повышению тонуса гладкомышечных структур дна мочевого пузыря, предстательной железы и заднего отдела уретры, которая активно участвует в замыкательном механизме шейки мочевого пузыря, и это приводит к ее закрытию.

Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов вызывает расслабление детрузора, снижение тонуса мускулатуры мочевого пузыря, не воздействуя на замыкательный аппарат мочевого пузыря.

Холинергические нервные окончания определяются в большом количестве в теле мочевого пузыря и малочисленны в области его дна. Их стимуляция играет определенную роль при мочеиспускании за счет усиления сокращений мускулатуры мочевого пузыря.

Учащенное и затрудненное мочеиспускание у больных обусловлено не только механическим препятствием, но и повышением количества и функциональной активности симпатических нервных окончаний и  $\alpha_1$ -адренорецепторов, что лежит в основе повышения тонуса гладкомышечных структур дна мочевого пузыря (мочепузырного треугольника и шейки пузыря), заднего отдела уретры и предстательной железы.

$\alpha_1$ -Адренорецепторы представляют собой связанные с клеточной мембраной интегральные белки, полипептидные цепи которых включают

аминокислоты L-аргинин и цистеин. В  $\alpha_1$ -адренорецепторах две такие полипептидные субъединицы объединяются в димерную структуру центральным ионом двухвалентного железа с участием SH-групп цистеина. Связывание адреномиметиков с  $\alpha_1$ -адренорецептором приводит к активации фосфолипазы C, мобилизации транспорта ионизированного кальция из внутриклеточного депо. Кальций активирует сократительные протеины, в частности гладкомышечных клеток предстательной железы, и вызывает их сокращение.  $\alpha_1$ -адреноблокатор обладает способностью соединяться с  $\alpha$ -адреномиметиком, не активируя его, но блокируя последующее соединение рецептора с  $\alpha$ -адреномиметиком, в частности норадрепалином, что препятствует передаче нервного импульса и способствует расслаблению гладкомышечных клеток простаты (М.М. Кац, 1999) [8].

Исследования И.С. Кунина, В.И. Исаенко, И.И. Титяева (2004) с целью изучения эффективности  $\alpha_1$ -адреноблокаторов у пациентов раком простаты с нарушением оттока мочи показали, что эти препараты дают положительный эффект с первого дня приема, а объективные показатели (увеличение средней скорости мочеиспускания, максимального потока мочи и снижение балла по шкале IPSS) стабилизировались через 7–12 дней.

Для лечения нарушений мочеиспускания применяется ингибитор  $5\alpha$ -редуктазы финастерид (проскар). Повышение ее активности стимулирует превращение внутриклеточного тестостерона в дигидротестостерон — основной андроген предстательной железы. Взаимодействие дигидротестостерона с андрогенными рецепторами ядер клеток простаты лежит в основе активации внутриклеточного синтеза белка.

В настоящее время тщательно изучен механизм действия финастериды.

Применение его у здоровых добровольцев в дозе от 25 до 100 мг/сут в течение 11 дней приводило к снижению уровня дигидротестостерона плазмы с 68 до 78% [12,15].

Механизм действия финастериды основан на конкурентном ингибировании активности  $5\alpha$ -редуктазы типа 2. Он не оказывает действия на  $5\alpha$ -альфа-редуктазу типа 1, что может являться

причиной отсутствия эффекта терапии финастеридом в ряде случаев.

Связывание финастериды с  $5\alpha$ -редуктазой типа 2 значительно снижает превращение тестостерона в дигидротестостерон — один из основных факторов в патогенезе гиперплазии предстательной железы.

По данным J.R. Brooks, C. Berman, D. Games и соавт. (2001), финастерид значительно снижает уровень дигидротестостерона в клетках простаты и в меньшей степени в сыворотке крови, не оказывая заметного влияния на содержание тестостерона в клетках предстательной железы и плазме крови.

Хорошо известно, что в большинстве случаев рак предстательной железы — гормонально-зависимая опухоль, и разные схемы антиандрогенной терапии эффективны у 70–80% больных. Примерно 95% тестостерона — основного циркулирующего андрогена — вырабатывается клетками Лейдига, небольшая его часть синтезируется вне яичек. Около 98% тестостерона связано с белками плазмы. В клетки предстательной железы проникает только свободный тестостерон, здесь он превращается в основной внутриклеточный андроген — дигидротестостерон. Дигидротестостерон связывается с внутриклеточным белковым рецептором, а затем в связанном виде проникает в ядро, где регулирует транскрипцию. Действие андрогенов можно блокировать на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с помощью разных препаратов. Наиболее часто в настоящее время используются аналоги гонадолиберина. Антиандрогены блокируют андрогеновые рецепторы, с которыми связывается дигидротестостерон — внутриклеточный андроген, участвующий в пролиферации и дифференцировке клеток предстательной железы [10,13].

Исследования, проведенные в Британии R.S. Rittmaster, E. Stoner, D.L. Thompson и соавт. (2003), показали, что ранняя гормональная терапия увеличивает выживаемость и уменьшает частоту таких осложнений, как обструкция мочеочника, инфравезикальная обструкция, патологические переломы [15].

Проблема медикаментозного лечения рака предстательной железы и его осложнений актуальна и в нашей стране. Примерно в 60% слу-

чаев заболевание сопровождается нарушением мочеиспускания, поэтому необходимо правильное и своевременное его лечение. Мы пытаемся сформировать алгоритм диагностики и симптоматического лечения больных, что значительно улучшит качество жизни и увеличит выживаемость пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абоян И.А., Левин Э.Г., Павлов С.В. и др.: Тактика лечения больных раком простаты клинической стадии А, с гистологически верифицированным диагнозом после трансуретральной резекции простаты (ТУР). В кн.: Пленум правления Российского общества урологов. Тез. докл. М.; 1999. 208-209.
2. Боржиевский Ц.К., Фитзь И.С. Трансуретральная электрорезекция - операция выбора при лечении рака предстательной железы, сопровождающегося задержкой мочи. Урология, республиканский межведомственный сборник. 1988; 22. 58-61.
3. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. 2004. 131-132.
4. Газымов М.М., Шилин Г.Ф., Ефимов Л.В. и др. Рак предстательной железы, выявляемый при аденомэктомии. Пленум правления Российского общества урологов. Тез. докл. М.; 1999. 53.
5. Горилковский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. М.: Медиапрактика, 1999. 131 с.
6. Лопаткин Н.А. и соавт. Руководство по урологии. Т. 3. М.; 1998. 517-534.
7. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999. 153.
8. Портной А.С., Гроздовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. Л.: Медицина 1984.; Губанов Е.С., Пряничникова М.Б. Современные гипотезы этиологии и патогенеза рака предстательной железы. М.: Медицина; 2004. Урология 5: 72-73.
9. Bessada N.K., Finkbeiner A.E. Lower urinary tract function and dysfunction. New York; 1978.
10. Benson O.S., Weir A.I., Raezer D.I., Corriere I.N. Adrenergic and Cholinergic stimulation and blockade of human bladder base. J. Urol. 1976; 11B: 174.
11. Brawer M.K. The diagnosis of prostatic carcinoma. Cancer supplement 1993; 71 (3): 899-905.
12. Isaacs J.T. and Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1989; 2 (suppl.): 33-50.
13. Forman J.D., Order S.E., Zinreich E., Lee D., et al. The correlation of pretreatment transurethral resection of prostatic cancer with tumor dissemination and disease free survival. A univariate and multivariate analysis. Cancer. 1986; 58: 1770-1778.
14. Greenlee R.T., Murray T. et al. Cancer statistics. J. Clin. 2000a; 51: 15-34.
15. Rittmaster R.S., Stoner E., Thompson D.L., et al. Effect of MK-906, a specific 5 $\alpha$ -reductase inhibitor on serum androgens and androgen conjugates in normal men. J. Androl. 1989; 10: 259-262.
16. Razin S.V., Gromova I.I., Yarovaia O.V. Specificity and functional significance of DNA interaction with the nuclear matrix: a new approaches to clarify the old questions. Intern. Rev. Cytol. 1995; 162B: 405-450.
17. Schmidt J.D., Mettlin C.J., Natarajan N., et al.: Trends in patterns care for prostate cancer 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. J. Urol. 1986; 136: 416-421.
18. Triggler D.J., Triggler C.R. 1976 Chemics' Pharmacology of the synapse. London-New-York: Acad. Press, 1999. 654 p.
19. Varenhorst E., Alund G. Urethral obstruction secondary to carcinoma of the prostate: response to endocrine treatment. Urology. 1999; 25: 345.

Поступила 01.10.2007

## ВНИМАНИЕ! СКОРО!

Новая книга!

### *Клинико-экономический анализ*

*Под редакцией  
проф. П. И. ВОРОБЬЕВА*

3-е издание с приложениями

УДК 616.61 – 089

## НОВЫЙ СПОСОБ КРИОГЕМОСТАЗА РАНЕВОГО КАНАЛА ПРИ ПЕРКУТАННОМ ДОСТУПЕ В ПОЧКУ

И.В. Феофилов, В.И. Исаенко, С.И. Шкуратов, В.Э. Гюнтер

г. Новосибирск

*Ключевые слова: криогемостаз, раневой канал, почка*  
*Key words: urethral, kriohemostasis, kidney*

Развитие современной урологии происходит бурными темпами. В последней четверти XX в. этот путь был ознаменован широким внедрением высокотехнологичных методов лечения (Кожанов Б.К., Гулиев Б.Г., 2005).

Все большее значение приобретают чрескожные (перкутанные), дистанционные и эндоскопические методы лечения в хирургии нефролитиаза, кист почек, стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента и др. (Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., 2002).

В настоящее время освоены и разрабатываются новые диагностические и оперативные пособия, позволяющие при некоторых заболеваниях почек и верхних мочевых путей избежать открытой операции и наркоза и, не меняя фундаментальных принципов и основ лечения, достичь того же результата, но со значительно меньшим риском для больного и органа (Мартов А.Г., Ермаков Д.В., 2006).

Однако, несмотря на разработку основных положений, этапов, техники выполнения малоинвазивных операций, профилактики возможных осложнений, решены далеко не все вопросы, связанные с применением этих методик (Новиков В.П., Александров В.П., 2002).

Так, при перкутанном доступе в почку наиболее частым и грозным осложнением является кровотечение из раневого канала (Тиктинский О.Л., Александров В.П., 2000) – от 5 до

7,5% (Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., 2004; Gallucci et al., 2000).

С 2004 по 2006 гг. в урологическом отделении ОГУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница выполнены 242 перкутанные рентгеноэндоскопические операции. По поводу стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента (как первичной, так и рецидивной, в том числе в сочетании с нефролитиазом) – 51 вмешательство; по поводу крупного множественного и коралловидного нефролитиаза (в том числе в сочетании с нефроптозом) – 191 операция. Возраст пациентов от 12 до 72 лет (средний возраст  $47,17 \pm 13,38$  года, женщин – 126 (52,07%), мужчин – 116 (47,93%).

Перкутанные рентгеноэндоскопические вмешательства выполнялись в рентгеноэндоскопической операционной на многофункциональном литотрипторе «Модулярис» с использованием ригидного нефроскопа «Карл Шторц» со стандартным набором инструментов.

Формирование раневого канала выполняется по общепринятой методике, при этом расширение хода осуществляется одномоментно тefлоновым конусовидным бужом № 27 Ch (рис. 1), по которому вводится металлическая ампула-трубка.

После выполнения основного этапа операции и контрольной пиелоскопии в полостную систе-

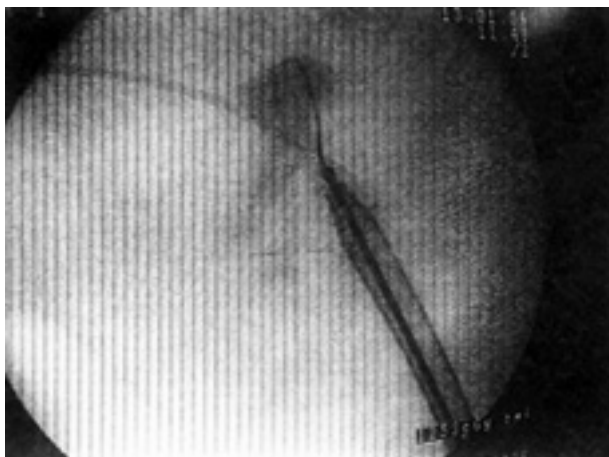


Рис. 1. Одновременное расширение раневого хода тефлоновым бужом.

му проводится катетер Фолея № 20–22 Ch, баллон которого раздувается до 3 мл и фиксируется кожным швом.

Интенсивное интра- и послеоперационное кровотечение, потребовавшее специальных мероприятий, развилось у 17 (7,02%) пациентов. В одном случае (0,41%) интраоперационное кровотечение не позволило закончить перкутанное вмешательство, осуществлен переход на открытую операцию — пиелолитотомию; в двух случаях (0,82%) — нефрэктомия, в трех случаях (1,23%) нефрэктомия выполнена в связи с кровотечением в послеоперационном периоде; в остальных случаях у 11 (4,56%) пациентов кровотечение купировано консервативными мерами.

Нами разработан и применяется оригинальный метод гемостаза раневого хода и профилактики послеоперационного кровотечения криоапликатором из пористого титаноникелидного сплава (рис. 2).

После введения амплац-трубки, удаления сгустков крови и аспирации ирригационной жидкости из полостной системы, в просвет амплац-трубки вводится криоапликатор, предварительно охлажденный в жидком азоте до  $-196^{\circ}\text{C}$  (рис. 3 и 4), экспозиция до 3–4 мин, выполняется основной этап операции, при необходимости, криоапликация выполняется в конце вмешательства, после чего в почку по обычной методике проводится катетер Фолея, баллон которого раздувается до 3 мл, натяжение и фиксация кожным швом не обязательны.

При перкутанном вмешательстве в послеоперационном периоде во всех 242 случаях отмечалась гематурия той или иной степени. Все осложнения в виде послеоперационного кровотечения и интенсивной макрогематурии пришлось на группу из 120 больных, где криогемостаз не применялся, в группе больных из 122 пациентов

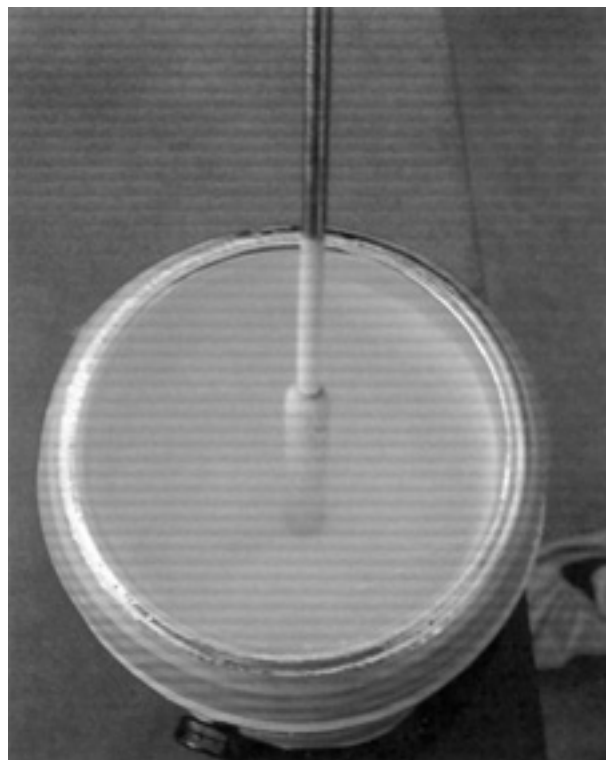


Рис. 2. Титаноникелидный криоапликатор (охлаждение в жидком азоте).

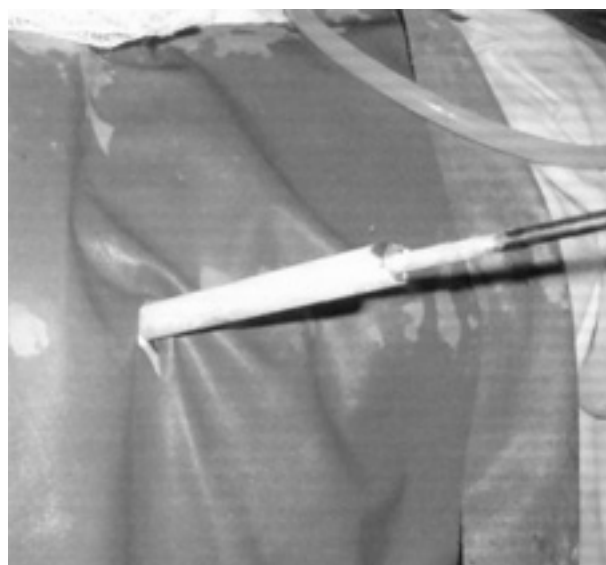


Рис. 3. Гемостаз раневого канала титаноникелидным криоапликатором (общий вид).

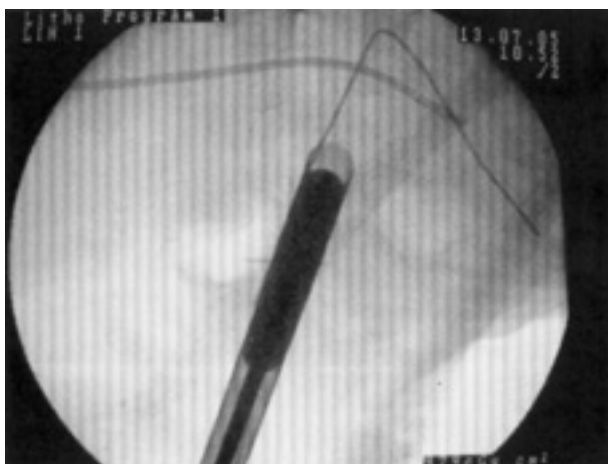


Рис. 4. Криогемостаз раневого канала (рентгенологическая картина).

с криогемостазом не отмечено ни одного случая данного послеоперационного осложнения.

Предложенный метод криогемостаза оказался состоятельным даже при артериовенозном шунте.

Больная В., 53 лет (история болезни № 2-3698), поступила в урологическое отделение с диагнозом: рецидив стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента единственной правой почки. Вторичные камни (два) лоханки единственной правой почки. Гидронефроз справа 2 ст. Вторичный хронический пиелонефрит, латентное течение.

Из анамнеза известно, что в 1997 г. перенесла пластику лоханочно-мочеточникового сегмента единственной правой почки по поводу его стриктуры. В настоящее время при обследовании выявлен рецидив стриктуры и вторичные камни единственной правой почки.

22.03.06 выполнена перкутанная нефролитэкстракция и внутренняя эндотомия с интубацией мочеточника полихлорвиниловой трубкой от разовой инфузионной системы и установкой нефростомы (катетер Фолея № 22, баллон которого раздут до 3 мл). Интраоперационное кровотечение было незначительным и каких-либо специальных мероприятий не проводилось. Через 5 ч у больной развилось умеренное кровотечение с образованием сгустков. Баллон нефростомы раздут до 8 мл., нефростома подтянута, полостная система отмыта от сгустков, холод на область правой почки, усилена гемостатическая терапия – инфузия аминокaproновой кислоты, свежемороженой плазмы. Кровотечение остановлено.

На 7-е сутки рецидив кровотечения, вновь купированный консервативными мероприятиями. Заподозрено формирование артериовенозного шунта,

в связи с чем 30.03.06 выполнена брюшная аортография и селективная артериография, выявлен артериовенозный шунт. Попытка провести к травмированной внутрипочечной артерии сосудистый катетер для эмболизации сосуда оказалась неудачной. Больная сразу же переведена в рентгеноэндоскопический кабинет урологического отделения, где под тотальной внутривенной анестезией после стандартной обработки операционного поля ранее сформированный нефростомический свищ дилатирован тefлоновым конусовидным бужом, по которому введена металлическая амплац-трубка. После осушения полостной системы в амплац-трубку введен титаноникелидный криоапликатор, охлажденный в жидком азоте, посредством которого трижды выполнен криогемостаз раневого канала, кровотечение полностью купировано, осуществлена нефростомия по стандартной методике.

Течение послеоперационного периода обычное. После удаления интубирующей трубки и нефростомы больная в удовлетворительном состоянии выписана.

Высокая эффективность криогемостаза нами доказана проведенными исследованиями. Во время перкутанного вмешательства мы исследовали уровень эритроцитов и гемоглобина в ирригационной жидкости до и после криогемостаза раневого канала, а также экспресс-методом качественно определяли активность каталазы в отделяемой жидкости в послеоперационном периоде.

В первом случае после введения амплац-трубки и нефроскопа с подключенной ирригацией жидкости в пробирку в течение 3 с набирается истекающая из амплац-трубки жидкость (пробирка № 1). Выполняется криогемостаз раневого канала титаноникелидным криоапликатором, охлажденным в жидком азоте до  $-196^{\circ}\text{C}$  по предложенной методике. Сразу после этого, при повторной нефроскопии также в течение 3 с набирается промывная жидкость в пробирку № 2. Уровень эритроцитов и гемоглобина определялся по стандартной методике общего анализа крови.

Из 63 (100%) пациентов, которым проводилось данное исследование, было выделено две группы: 1-я, состоящая из 8 (12,7%) человек, у которых кровотечение из раневого канала отмечалось визуально (интенсивное окрашивание вытекающей промывной жидкости, у 3 больных отмечено образование сгустков) и 2-я – 55 (87,3%) пациентов без явных признаков кро-

вотечения (слабое окрашивание промывной жидкости). В 1-й группе средний уровень эритроцитов в пробирке № 1 составил  $1,37 \pm 1,19$ , а гемоглобина —  $32,37 \pm 18,71$ ; во 2-й группе — эритроцитов  $0,19 \pm 0,08$ , гемоглобина —  $3,16 \pm 3,54$ . В пробирке № 2 (после криогемостаза) в 1-й группе средний уровень эритроцитов составил  $0,096 \pm 0,08$ , гемоглобина —  $0,22 \pm 0,32$ , а во 2-й эритроцитов —  $0,015 \pm 0,007$ , гемоглобина  $0,016 \pm 0,004$  (рис. 5 и 6).

На рисунке видно, что в 1-й группе больных средний уровень эритроцитов уменьшился более чем в 14 раз, гемоглобина — более чем в 147 раз, а во 2-й — эритроцитов примерно в 13 раз и гемоглобина в 197 раз.

В основу второго примененного экспресс-метода положен каталазный тест, предложенный М.И. Давидовым (2000) для определения бактериурии. Однако известно, что не только бактерии, но и клетки крови (эритроциты, лей-

коциты) и продукты воспаления содержат в большом количестве каталазу (Лопаткин Н.А., 1998).

Экспресс-метод заключается в ускоренном качественном определении активности каталазы в моче, оттекающей из нефростомы, с помощью теста с 3% раствором перекиси водорода через час после окончания операции, в первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода.

В чистую пробирку с 0,5 мл свежеприготовленного 3% раствора перекиси водорода набирается 3 мл мочи из нефростомы. Пробирка устанавливается в штатив при комнатной температуре и через 3 мин определяется результат теста по высоте слоя пены, которая образуется за счет выделения кислорода при разложении перекиси водорода от воздействия на нее фермента каталазы. Высота слоя пены зависит от количества каталазы, чем больше уровень каталазы, тем выше высота слоя пены. Мы различаем 4 степени положительной каталазной реакции: нормальную — при высоте столбика от 0 до 0,5 см, легкую — от 0,5 до 2 см, среднюю — от 2 до 5 см, высокую — свыше 5 см.

Общая группа наблюдаемых состояла из 100 (100%) пациентов, еще 20 человек, которым оперативные вмешательства не проводились, вошли в контрольную группу. Все больные были разделены на пять групп:

1-я группа: больные с признаками кровотечения разной степени, гемостаз у которых выполнялся титаноникелидным криоапликатором — 8 человек.

2-я группа: больные без признаков кровотечения, криогемостаз выполнялся с целью профилактики кровотечения — 42 человека.

3-я группа: больные с признаками кровотечения разной степени, гемостаз у которых выполнялся общепринятыми способами — 12 человек.

4-я группа: больные без признаков кровотечения, которым каких-либо специальных гемостатических мероприятий не проводилось — 38 человек.

5-я группа (контрольная): 20 человек, у которых исследовали мочу с нормальными показателями.

Через час после операции наибольшая активность каталазы присутствует в 3-й группе (больные с кровотечением разной степени, гемостаз у которых выполнялся общепринятыми способами), что говорит о высокой примеси крови в

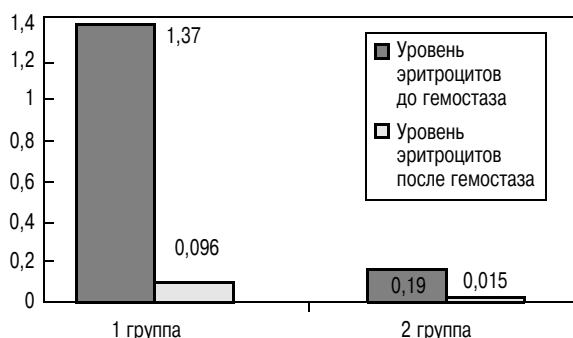


Рис. 5. Уровень эритроцитов в ирригационной жидкости до и после криогемостаза.

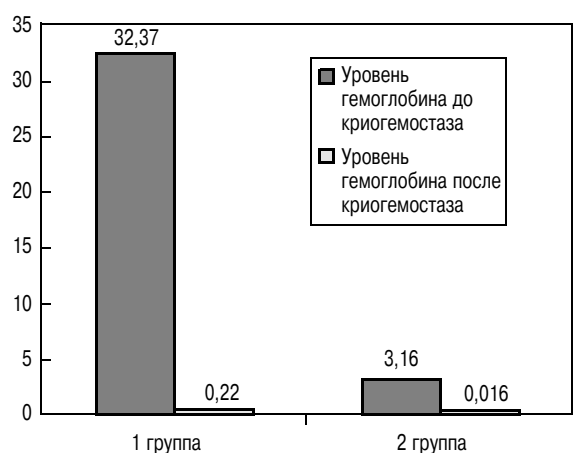


Рис. 6. Уровень гемоглобина в ирригационной жидкости до и после криогемостаза.



моче, а наименьший – во 2-й (больные без признаков кровотечения, криогемостаз выполнялся с целью профилактики кровотечения).

Необходимо также отметить, что в этом случае примесь крови в 1-й группе (больные с признаками кровотечения разной степени, гемостаз у которых выполнялся титаноникелидным криоапликатором) была даже меньше, чем в 4-й группе (больные без признаков кровотечения, которым каких-либо специальных гемостатических мероприятий не проводилось). Интересным является то, что во 2-й группе уже в первые сутки активность каталазы сравнялась с таковой у контрольной группы, т.е. стала соответствовать норме, 3-я и 4-я группы сравнились с контролем во вторые сутки, а 4-я даже к третьим суткам только приблизилась к этому показателю.

До настоящего времени одним из главных консервативных методов остановки кровотечения при перкутанных операциях является тугая интубация (тампонирование) раневого хода (Чернов Н.А., 2001) либо специальными нефростомами, которые не всегда могут быть в наличии, либо соответствующим диаметру хода катетером Фолея со значительным раздуванием баллона и натяжением (Мартов А.Г., Ермаков Д.В., 2006). При этом некоторые специалисты советуют прекратить вмешательство (Габдурахманов И.И., 2006; Переверзев А.С., 2004), что не может не сказаться на физическом и психологическом состоянии больного, да и самого оперирующего хирурга.

При неэффективности терапевтических мероприятий необходима селективная ангиография с последующей эмболизацией травмиро-

ванного сосуда (требует специальных навыков, инструментов и материалов, несет значительную лучевую нагрузку на пациента и медперсонал) или открытая ревизия оперируемой зоны с оперативной остановкой кровотечения вплоть до нефрэктомии (Тиктинский О.Л., Александров В.П., 2000; Аверин В.В., Санжаров А.Е., 2006).

Предложенный нами способ гемостаза на основе криогенных методов лечения с использованием пористо-проницаемых аппликаторов (Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., 1998; Мельник Д.Д., Гюнтер В.Э., 2001) основан на принципиально отличающихся от традиционных методов преимуществах, а именно – холодовое воздействие блокирует мелкие артериальные и венозные сосуды, что позволяет производить разрезы в очаге деструкции практически даже в самых богато васкуляризованных органах, при этом гемостатический эффект замораживания предупреждает возможность вторичного кровотечения; очаг крионекроза обладает своеобразной «биологической инертностью» и вызывает самую минимальную реакцию; локальное замораживание ткани может быть произведено без какого-либо повреждения здоровых клеток, окружающих очаг крионекроза; очаги криодеструкции быстро заживают (через 10–14 дней), не вызывают грубых рубцов и дают хороший косметический эффект (Шкуратов С.И., Гюнтер В.Э., 2004).

**Выводы.** Разработанный нами способ гемостаза и профилактики кровотечения из перкутанного раневого канала показал высокую эффективность, прост в техническом исполнении, не требует больших материальных затрат.

Поступила 01.10.2007

## РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Гориловский, М.Б. Зингеренко

Москва

*Ключевые слова: апоптоз, рак простаты*  
*Key words: apoptosis, prostate, cancer*

Общепринято представление о том, что скорость роста опухоли определяется ее пролиферативной активностью (Напалков и др., 1996; Farber E., 1995; Sporn M., 1996).

Однако хорошо известно, что опухоли с одинаковым митотическим индексом могут обладать разной скоростью роста, и многие исследователи подчеркивают, что прямая связь между митотической активностью и скоростью роста опухоли отсутствует (Алов И.А., 1972; Казанцева И.А., 1980; Райхлин Н.Т., 1993; Райхлин Н.Т. и соавт., 1996, 2002; Buchsel P. et al., 2002). Поэтому ряд авторов сделали предположение, что наряду с пролиферацией в опухолях имеются и механизмы элиминации опухолевых клеток, т. е. апоптоз – генетически запрограммированный процесс естественной смерти клеток, при этом уничтожение клеток путем апоптоза, в отличие от некроза, обеспечивает минимальное повреждение тканей (Ken J., 1972; Wyllie A. et al., 1991, 1980; Bursch W., 1991; Levine A. et al., 1991; Lengauer et al., 1998).

Слово «апоптоз» по-гречески означает «опадание листьев с деревьев». Этот термин используют для обозначения гибели клеток, которая является результатом активных запрограммированных внутриклеточных процессов и сопровождается сморщиванием клеток, уменьшением их объема.

Апоптоз – генетически детерминированный процесс, в основе которого лежит фрагментация ДНК клетки под воздействием активированных ферментов – эндонуклеаз. В норме апоптоз – ключевой физиологический механизм клеточного

обновления. Роль катализаторов и ингибиторов апоптоза играют различные клеточные белки.

Характеристика апоптоза представлена в таблице (Ярилин А.А. и соавт., 1996).

Таким образом, апоптоз представляет собой активный процесс вследствие экспрессии ряда специфических генов, которые запускают сигнальный каскад реакций с участием протеинкиназ, протеаз и эндонуклеаз, конечным результатом которых является деструкция клетки с образованием апоптозных телец (Хансон К.П., 1998; Фильченков А.А. и соавт., 1999; Hindermann W. et al., 1997; Hirvikoski P. et al., 1999; Grossman D. et al., 2001).

После открытия феномена апоптоза и получения доказательств его универсальности для всех клеток эукариотических организмов стало очевидным, что апоптоз может иметь прямое или опосредованное отношение к патогенезу злокачественных новообразований (Beakelandt M. et al., 2000; Ehrmann J. et al., 2000; Gonzalez-Campora F. et al., 2000).

Поскольку злокачественная трансформация клеток сопровождается их неконтролируемой пролиферацией и замедлением апоптотической гибели, то следовало бы ожидать, что интенсивная гибель опухолевых клеток ассоциируется с лучшим прогнозом заболевания, и наоборот (Vakkala M. et al., 1999; Korkolopoulou P. et al., 2000; Macluskey M. et al., 2000; Schwandner O. et al., 2000).

Полагают, что при рефрактерных формах и рецидивах опухолей, где вероятна большая доля гипоксичных клеток, резистентность к современным протоколам гормонотерапии

**Характеристика апоптоза**

Причинный фактор	Сигнал, воспринимаемый мембранными рецепторами, или отсутствие физиологического сигнала
Скорость развития	1–12 ч
Причины гибели клетки	Деградация ДНК, нарушение генов, энергетики клетки
Локализация первичного повреждения	Обычно в ядре
Изменение размера клетки	Уменьшение (сморщивание)
Изменение ядра	Конгломераты хроматина, прилежащие к мембране, пикноз, фрагментация
Изменения в цитоплазме	Конденсация цитоплазмы, уплотнение гранул
Изменение клеточной мембраны	Потеря микроворсинок, образование пузырей
Состояние ДНК	Разрывы с образованием сначала крупных, затем мелких фрагментов
Энергозависимость	Существует
Зависимость от синтеза макромолекул	Обычно зависит от синтеза РНК и белка
Примеры проявления у животных	Метаморфоз, отрицательная селекция лимфоцитов, гормональная атрофия, интерфазная радиационная гибель лимфоцитов
Методы определения:	
морфологический	Сморщивание клеток
тинкториальный	Ослабление окрашиваемости ДНК-тройными красителями
цитофлюоиметрический	Уменьшение размера клеток, гиподиплоидность, дифференцированное окрашивание комбинацией красителей
электрофоретический	Формирование «лесенки» при электрофорезе ДНК

лечения может быть следствием дефектности апоптического метаболического пути в опухолевых клетках (Хансон К.П., 1998; Reed J., 1997; Demoura S. et al., 1999).

Из сформулированных «правил прогрессии» наиболее важным представляется положение, в соответствии с которым «одни опухоли приобретают злокачественные свойства сразу, а другие — через промежуточные стадии», поэтому существенно, на каком из этапов наиболее значимым становятся нарушения процессов апоптоза (Umar A. et al., 1996; Yamasaki H. et al., 1996).

Следует отметить, что четкость и точность, присущие нормальному клеточному циклу и процессу клеточного деления в предстательной железе, достигаются с помощью большого числа регуляторов, повреждение каждого из них может приводить к неконтролируемому апоптозу.

Помимо экстрацеллюлярных сигналов, способных модифицировать этот процесс (ростовые факторы, факторы клеточной пролиферации, индукторы дифференцировки, стероидные гормоны), имеется достаточно сложная внутриклеточная система контроля репликации (Kastan M., 1997). В нормальных условиях благодаря специальной системе контроля клеточного цикла митоз задерживается, если ДНК повреждена, и в то же время эти повреждения еще не репарированы. Повреждение упомянутой системы контроля клетки с дефектным геномом способствует дальнейшему накоплению ошибок (Weinberg R., 1996; Flamm W., et al., 1997; Nurse P., 1997).

Большинство исследователей прямо указывают на то, что только сравнительное изучение индекса апоптоза, равно как содержания и метаболизма андрогенов, а также отдельных белков, ассоциированных с апоптозом (p53, Bcl-2), может быть полезным для понимания механизмов возникновения злокачественной опухоли, прогноза, ее течения и оптимизации схем лечения, в том числе и при раке простаты (Абраменко И.В. и соавт., 2003; Nakanishi H. et al., 1997; Zhang G. et al., 1998; Koomagi R. et al., 2000; Rodel C. et al., 2000).

Полагаем, что идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию патогенеза, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально нового направления в терапии рака простаты.

**Апоптоз в нормальной предстательной железе**

Апоптоз изучен у 23 мужчин, которым выполнялась биопсия предстательной железы с целью обнаружения злокачественного новообразования, однако никаких заболеваний в ней выявить не удалось. Средний возраст составил  $59,8 \pm 3,9$  года. Для количественной оценки апоптоза в ультратонких, полутонких и парафиновых срезах подсчитывали общее количество клеток и количество клеток с апоптозно-измененными ядрами, но еще сохранившейся цитоплазмой и количество апоптозных тел после фрагментации ядра и распада клеток. В этих же срезах подсчитывали число митозов. Апоптоз

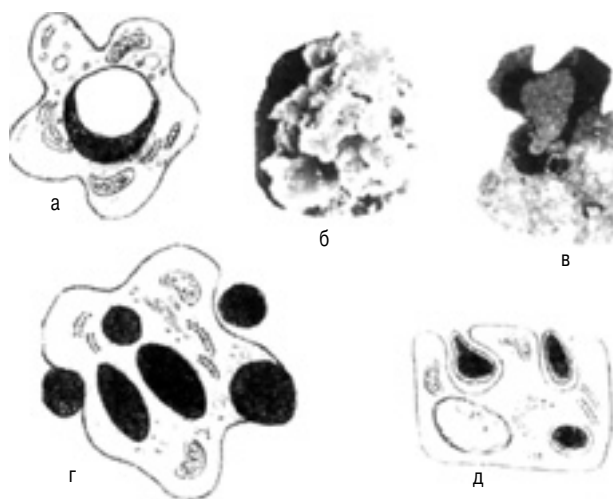


Рис. 1. Схема морфологических проявлений апоптоза в предстательной железе: *а* — отделение от окружающих клеток, уплотнение цитоплазмы, образование ее выпячиваний, конденсация и маргинальная агрегация хроматина; *б* — образование пузырьков, формирующих апоптотные тела; *в* — конденсация хроматина по периферии ядерной оболочки; *г* — фрагментация ядра и клетки, образование апоптотных тел; *д* — фагоцитоз макрофагами и соседними эпителиальными клетками апоптотных тел, окруженных мембранами.

считали на 100 клеток (т. е. в процентах), митоз — на 1000 клеток (т. е. в промилле). Всего в каждом опыте подсчитывали 200–300 клеток.

Морфология апоптотических клеток в предстательной железе представлена на рис. 1.

При световой микроскопии в нормальной предстательной железе основная масса клеток имела обычный вид, ядра округлой или неправильной формы, иногда в них были видны ядрышки. Больше в центре и меньше — по периферии располагались множественные апоптотные тела.

Самыми ранними проявлениями апоптоза на морфологическом уровне были резко очерченные уплотнения ядерного хроматина в виде гомогенной массы, прижатые к внутренней поверхности ядерной мембраны, и некоторая конденсация цитоплазмы.

Позднее ядро распадалось на дискретные фрагменты, а цитоплазматические протуберанцы разделялись плазматической мембраной.

Таким образом, клетка превращалась в совокупность окруженных мембраной апоптотных тел, различных по составу, однако повреждения мембран клетки не происходило. Апоптотные тела фагоцитировались макрофагами или сосед-

ними клетками, где утилизировались с помощью лизосом.

Ультраструктурные проявления апоптоза в неизменной предстательной железе отражали следующие этапы его развития: начальный этап агрегации конденсированного хроматина в виде отдельных скоплений под ядерной мембраной; образование скоплений конденсированного хроматина в виде полулуния, при этом ядерная мембрана сохранялась; фрагментация ядра на отдельные сегменты, содержащие конденсированный хроматин, в то время как окружающая цитоплазма была уплотненной, в ней были видны митохондрии, лизосомы, отдельные мембранные структуры; фрагментация клетки, образование апоптотных тел, окруженных уплотненной цитоплазмой распадающейся клетки.

Одним из типичных признаков апоптоза принято считать деградацию ДНК до нуклеосомных фрагментов, что легко регистрируется по накоплению низкомолекулярных фрагментов ДНК, образующихся под действием эндогенных эндонуклеаз, либо наличие одностранных разрывов как в межнуклеосомных областях, так и в коровых участках ДНК (Banner C. et al., 1995; Razin S. et al., 1995; Wyllie A. et al., 2000; Vimboim H. et al., 2001), что отмечено и в предстательной железе, как процесс обновления эпителиальных клеток (Ferguson D. et al., 1981; McCall C. et al., 1991; Gavrieli Y. et al., 1992; Kerr J. et al., 2003).

### Апоптоз при раке предстательной железы

Апоптоз при аденокарциноме предстательной железы изучен в 92 опухолях. Клетки с морфологическими признаками апоптоза были обнаружены во всех исследованиях, однако интенсивность его была различной.

Клетки имели ядра преимущественно с маргинальным расположением конденсированного хроматина, плотной цитоплазмой. В части клеток наблюдались фрагментация ядра и цитоплазмы, образование апоптотных тел, лежащих свободно или в остатках цитоплазмы. Апоптоз отмечался преимущественно в органоидах, расположенных в центральном отделе клетки. Апоптоз, как правило, был выше в зоне вокруг некроза опухоли, где наиболее выражена гипоксия и связанные с ней нарушения метаболизма

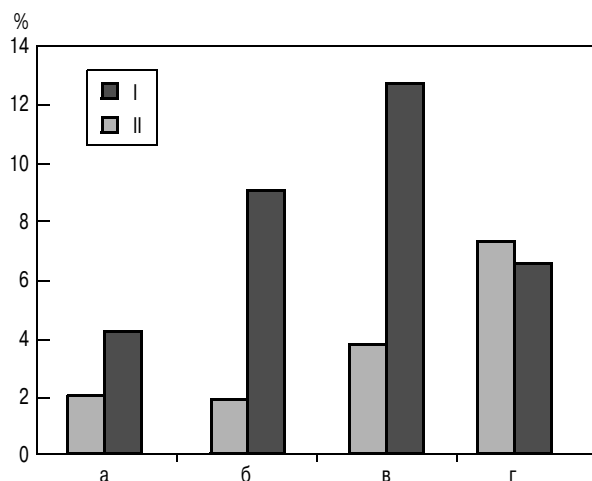


Рис. 2. Количественная оценка апоптоза (%) и митозов (%) в клетках низкодифференцированной (I) и высокодифференцированной (II) аденокарциномы предстательной железы: а – клетки с признаками апоптоза в ядре; б – апоптозные тела; в – общее количество клеток с признаками апоптоза в ядре и апоптозных тел; г – митозы.

клеток (Alison M. et al., 1997; Agol V. et al., 1998; Bowen J. et al., 1998).

При электронно-микроскопическом исследовании обнаружены клетки на разных стадиях апоптоза. В части клеток наблюдалась начальная агрегация конденсированного хроматина под ядерной мембраной в одном или нескольких участках, иногда в виде полудуний, в то же время наблюдались клетки, в которых ядерная мембрана разрушалась, ядро, а затем и вся клетка подвергались фрагментации и образовывались апоптозные тела, лежащие свободно или окруженные остатками плотной цитоплазмы, иногда содержащей митохондрии и другие органеллы.

При трансмиссионной электронной микроскопии обнаружено обилие специализированных межклеточных контактов в виде десмосом, служащих одним из дифференциально-диагностических ультраструктурных признаков плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия.

Десмосомы, сформированные в области параллельных контактов, подтверждали метапластическое происхождение многослойного плоскоклеточного эпителия и объясняли его ограниченную адаптивную способность.

Подсчет количества клеток с признаками апоптоза и митозами суммирован на рис. 2.

Как видно на рисунке, в высокодифференцированной аденокарциноме общее количество клеток с признаками апоптоза и апоптозных тел в 4,5 раза выше, чем в низкодифференцированной ( $p < 0,01$ ). При отдельном подсчете еще сохранившихся клеток, но уже с маргинальной агрегацией конденсированного хроматина и апоптозных тел эта разница в количестве апоптозных тел еще больше. Подсчет митозов позволил установить, что пролиферативная активность клеток в низкодифференцированной опухоли незначительно выше, чем в высокодифференцированной.

Идентификация апоптоза в карциноме предстательной железы методом ISEL выявила наличие иммунореактивных ядер во всех 46 исследованных случаях. Индекс апоптоза (параметр, который характеризует долю клеток, обладающих морфологическими признаками апоптоза) варьировал в различных опухолях от 0,9 до 12,8%, составляя в среднем  $5,7 \pm 1,1\%$ .

Величина индекса апоптоза коррелировала с рядом клинических признаков заболевания. Этот показатель был выше у больных с высокодифференцированной аденокарциномой ( $9,3 \pm 1,2\%$ ), чем с умеренно- ( $5,6 \pm 0,8\%$ ) и низкодифференцированной ( $2,3 \pm 0,25\%$ ) опухолью. В свою очередь низкий индекс апоптоза коррелировал с выраженностью изменений в объеме опухоли. Так, корреляционный индекс апоптоза  $< 1\%$  при локализованном раке оказался низким –  $r_{xy} = 0,11 \pm 0,001$  ( $p < 0,05$ ), в то время как при местнораспространенном – высоким ( $r_{xy} = 0,89 \pm 0,002$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на плохой прогноз.

Таким образом, в регуляции скорости роста опухолевых клеток принимают участие по крайней мере два противоположных механизма, один из которых связан с пролиферацией опухолевых клеток, другой – с их элиминацией через генетически запрограммированную клеточную смерть (апоптоз).

Поступила 01.10.2007

УДК 616.8-009

## КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ДИСКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

С.Г. Бугрова, А.Е. Новиков

*Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,  
Городская поликлиника № 5, г Иваново*

Обследованы 201 пациент в возрасте 51–87 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. У пациентов до 70-летнего возраста активность холинэстеразы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы оказалась повышенной. Наблюдается взаимосвязь уровня когнитивных нарушений и изменений биохимических показателей. При лечении реминилом по данным нейропсихологического тестирования отмечается достоверное улучшение когнитивных функций.

*Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, нейромедиаторные системы,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза, холинэстераза, реминил*  
*Key words: cholinesterase, gamma-glutamyltransferase, cardiovascular diseases, vascular dementia*

Исследования последних лет показывают, что когнитивные функции связаны с нейромедиаторными системами. Большинство сообщений посвящено болезни Альцгеймера. Так, установлено снижение синтеза ацетилхолинэстеразы в миндалевидном теле, гиппокампе и неокортексе [12]. Снижение активности этого фермента коррелирует с образованием сенильных бляшек. Кроме того, наблюдается выраженное снижение содержания нейронов в базальном ядре Мейнерта, откуда к коре направляется наибольшее количество холинергических терминалей [11].

Пока еще нет единого мнения о целесообразности определения, например, активности бутирилхолинэстеразы в диагностике деменции при

болезни Альцгеймера. Есть отдельные сообщения, касающиеся различной активности ферментов при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Так, при болезни Альцгеймера активность бутирилхолинэстеразы в лимфоцитах снижается, а при сосудистой деменции — повышается в эритроцитах [13].

Когнитивные расстройства тесно связаны со снижением активности бутирилхолинэстеразы и слабо коррелируют с активностью ацетилхолинэстеразы [5]. В эксперименте на животных установлена корреляция активности холинэстеразы крови и мозга [6]. Отмечается уменьшение активности холинэстеразы в сыворотке крови и повышение активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы. Предполагается, что нейрхимическое взаи-

модействие норадренергической и холинергической систем можно определить на периферийном уровне [7]. Исходя из имеющихся данных, обсуждается целесообразность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при умеренных когнитивных нарушениях. Предполагается, что эти препараты можно применять в случаях, когда нет сомнения в патологическом характере расстройств с исходом в деменцию [1].

Есть данные о значении глутамата в когнитивных нарушениях при болезни Альцгеймера [8,9] и о существенной роли  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в экстрацеллюлярном метаболизме глутамата. Она предлагается в качестве маркера атеросклероза [10] и активации свободнорадикальных процессов. Как и в отношении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, вопрос о применении блокаторов NMDA-рецепторов при умеренных когнитивных расстройствах еще не решен.

В связи с имеющимися данными о взаимосвязи когнитивных расстройств с изменением холинергической и глутаматергической систем целью нашего исследования стало уточнить активность холинэстеразы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 201 пациент в возрасте от 51 до 87 лет, проходивших стационарное лечение (табл. 1). I группу составили 17 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, II – 152 пациента с энцефалопатией II стадии. В контрольную группу вошли 32 человека без жалоб на нарушения памяти и внимания.

Преобладающим этиологическим фактором (33%) дисциркуляторной энцефалопатии установлено сочетание артериальной гипертензии и цереб-

роваскулярного атеросклероза. У 27% больных была артериальная гипертензия, у 9% – сахарный диабет, а у 26% – сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта.

Выраженность когнитивных расстройств (диагноз «умеренные когнитивные расстройства») определяли по МКБ-10, данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобных тестов, шкале И.Ф. Рощиной [2].

Кроме стандартных биохимических показателей в сыворотке крови изучалась активность холинэстеразы с субстратом бутирилтиохолинйодид и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы унифицированным методом по «конечной точке».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии нарушений когнитивных функций не отмечено (суммарный балл в среднем 28,93). При наличии энцефалопатии II стадии диагностированы преддементные когнитивные нарушения (суммарный балл – 25,44–27,55). Снижение показателей выявлено в тестах: ориентировка во времени (4,81–4,38 балла), концентрация внимания (4,58–3,62 балла), повторение фразы (0,35–0,14 балла), копирование рисунка (0,87–0 баллов).

Для определения концентрации внимания пациентам предлагалось последовательно вычитать из 100 по 7 и называть результаты. Более чем у 60% больных с энцефалопатией II стадии серийный отсчет оказался нарушен. Часть больных при выполнении задания допускали множество ошибок, но при указании на них старались исправить. Усиление мотивации давало хороший компенсирующий эффект; 50% больных, начиная с правильного ответа, сбивались на стереотипные ошибочные ответы, не замечая ошибок. Это было проявлением нарушения произвольной регуляции интеллектуальной деятельности.

При исследовании речи у 50% больных I группы и у 98% больных II группы отмечены нарушения кинестетической организации речи (трудности при произношении скороговорок и сложных слов). Тест с копированием рисунка у трети больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии и у 99% больных с энцефалопатией II стадии выявил пространственные искажения.

Таблица 1

Состав участвующих в обследовании по полу и возрасту

Возрастная группа	Число	Группа					
		контрольная		I		II	
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
51–60	91	9	15	8	9	23	27
61–70	49	2	6	–	–	20	21
Старше 71	61	–	–	–	–	25	36

## Биохимические показатели крови

Показатель	Группа				
	контрольная	I	II		
			51–60 лет	61–70 лет	Старше 71 года
Холинэстераза, нмоль/с·л	6,16 ± 0,37	6,62 ± 0,26*#	7,85 ± 0,29*#	6,86 ± 0,24*#	5,77 ± 0,28*
γ-Глутамилтрансфераза, нмоль/с·л	400 ± 25	736,66 ± 50,3*#	989,88 ± 75,4*#	1014 ± 87,58*#	809,29 ± 65,11*#

Примечание. \* – Достоверное различие показателей у больных от контрольной группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверное различие между группами больных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, имеющих нормальные показатели по шкале MMSE, отмечаются незначительные нарушения внимания, речевой и оптико-пространственной функций. В стадии предметных нарушений ухудшаются показатели памяти, ориентировки во времени, нарушается произвольная регуляция деятельности с элементами апраксии. Легкая деменция сопровождается снижением показателей по всем пунктам шкалы MMSE.

По итогам тестов лобной батареи обнаружено снижение суммарных данных до нижней границы нормы у больных с энцефалопатией I стадии. При энцефалопатии II стадии диагностированы легкие когнитивные расстройства лобного типа. В 12% случаев у лиц старше 71 года определена лобная деменция. Следует отметить, что показатели шкалы MMSE и лобной батареи не идентичны. В группе больных с нормальными показателями краткой шкалы оценки психического статуса у трети пациентов имелась лобная симптоматика. В 20% случаев, когда были диагностированы предметные когнитивные нарушения по шкале MMSE, по тестам лобной батареи им был установлен диагноз деменции. В группе с нормальной итоговой оценкой по шкале лобной батареи выявлены нарушения в тестах на беглость речи и динамический праксис. При попытке назвать с закрытыми глазами слова на букву «с», отмечено снижение произвольного воспроизведения мнестического материала. Выполнение трехэтапной двигательной программы у 15% пациентов вызывало трудности или динамическую апраксию, что может быть проявлением апрактоагнозии (про-

странственной агнозии) или кинетической апраксии (нарушение временной организации движений).

В группе больных с легкими лобными когнитивными расстройствами вышеперечисленные нарушения усугубляются и дополняются снижением показателей тестов простой и усложненной реакции выбора. Отмечается нарушение программирования движений, наибольшие трудности вызывает смена программ движений и действий.

По биохимическим показателям крови у больных выявлены следующие отклонения (табл. 2): при энцефалопатии II стадии в возрастных подгруппах до 70 лет активность холинэстеразы и γ-глутамилтрансферазы повышена по сравнению с контрольной группой, в возрасте старше 70 лет она снижается.

С прогрессированием энцефалопатии углубление когнитивных расстройств сопровождается снижением активности холинэстеразы и повышением активности γ-глутамилтрансферазы (табл. 3). Выявляется значимая связь уровня когнитивных расстройств с активностью данных ферментов ( $r = 0,69$  – для холинэстеразы,  $r = -0,75$  – для γ-глутамилтрансферазы).

Развитие лобной деменции сопровождается более низкой активностью холинэстеразы и более высокой – γ-глутамилтрансферазы (табл. 4) в сравнении с показателями шкалы MMSE. Отмечена тесная связь показателей лобной батареи с активностью данных ферментов ( $r = 0,75$  и  $r = -0,82$  соответственно).

В исследовании была выделена группа – 32 пациента (31 женщина, 1 мужчина) в возрасте от 50 до 82 лет с дисциркуляторной энце-



фалопатией II стадии, которым был назначен ингибитор холинэстеразы реминил (галантамин). Лечение проводилось в течение 5 мес. Первый месяц пациенты получали 2 раза в день по 4 мг, в последующем – по 8 мг. Лечение закончили 30 человек. В двух случаях с патологией желудочно-кишечного тракта реминил был отменен из-за тошноты и рвоты после приема препарата в период повышения дозы.

Показатели шкалы MMSE отражают их улучшение в пробах на ориентировку во времени, концентрацию внимания, память. Уменьшение дефицита высших мозговых функций по шкале Рощиной выражается улучшением динамических параметров психической деятельности и памяти. В показателях лобной батареи отмечается улучшение в пробах на беглость речи, динамический праксис и простую реакцию выбора. По шкале Рощиной критерий эффективности составил 2,1 балла (табл. 5).

Эволюция дисциркуляторных процессов сопровождается прогрессированием когнитивных расстройств. В стадию преддементных нарушений у больных с энцефалопатией II стадии снижаются показатели памяти, ориентировки во времени. В произвольной регуляции деятельности возникают элементы апраксии. Легкая деменция сопровождается снижением показателей по всем пунктам шкалы MMSE. Когнитивные функции у больных снижаются, особенно в возрасте старше 70 лет. Вполне вероятно, что в данной ситуации мы встречаемся с сочетанием двух процессов – церебральной дисциркуляции и инволюционной нейродегенерации. В ходе исследования отмечено, что результаты шкалы MMSE и лобной батареи не идентичны. Так, у 33% больных с нормальными показателями краткой шкалы оценки нейропсихического статуса отмечается лобная симптоматика. У 20% больных при преддементных когнитивных нарушениях по шкале MMSE, по тестам лобной батареи диагностирована деменция, что свидетельствует о большей чувствительности батареи лобных тестов в диагностике сосудистых когнитивных нарушений.

Как показало проведенное исследование, активность холинэстеразы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы тесно связана как с возрастом пациентов, так и со стадией дисциркуляторной энцефа-

лопатии. Активность этих ферментов в периферической крови, согласно экспериментальным данным, имеет прямую зависимость с активностью в мозге [2,3]. Поэтому полученные нами данные вполне можно интерпретировать в качестве маркеров, отражающих состояние холинергической и глутаматергической нейромедиаторных систем, участвующих в реализации когнитивных функций. С прогрессированием

Таблица 3

**Активность холинэстеразы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и показателей шкалы MMSE у исследуемых**

Показатель	Отсутствие нарушений	Преддементные нарушения	Легкая деменция
Холинэстераза (нмоль/с·л)	7,12 ± 0,55	6,58 ± 0,93*	5,44 ± 0,36*
$\gamma$ -Глутамил-трансфераза (мкмоль/ч·мл)	641,68 ± 59,3	1053,12 ± 75,7*	718,86 ± 50,23*

Примечание. \* – Достоверные различия в контрольной группе и группах больных (p < 0,05).

Таблица 4

**Активность холинэстеразы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и показателей лобной батареи у исследуемых**

Показатель	Отсутствие нарушений	Легкие когнитивные расстройства	Лобная деменция
Холинэстераза, нмоль/с·л	7,86 ± 0,25	6,63 ± 0,33*	5,68 ± 0,36*
$\gamma$ -Глутамил-трансфераза, мкмоль/ч·мл	744,34 ± 77,3	1314,47 ± 72,5*	1125,17 ± 81,84*

Примечание. \* – Достоверные различия между группами больных (p < 0,05).

Таблица 5

**Динамика показателей нейропсихологического тестирования пациентов с преддементными когнитивными нарушениями**

Тесты	До лечения	После лечения
MMSE	25,18 ± 0,4	26,63 ± 0,6*
Лобная батарея	12,8 ± 0,3	13,4 ± 0,43*
Шкала Рощиной	11,33 ± 0,5	9,25 ± 0,5*

Примечание. \* – Отличие показателей после лечения (p < 0,05).

когнитивных нарушений отмечается снижение активности холинэстеразы и повышение  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. Явно снижена активность холинэстеразы у больных с энцефалопатией II стадии старше 70 лет, как и у пациентов с деменцией по показателям шкалы MMSE и батареи лобных тестов.

### ВЫВОДЫ

Активность холинэстеразы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий до 70-летнего возраста повышена. С углублением когнитивных нарушений происходит снижение активности холинэстеразы и повышение —  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. Реминил эффективен в коррекции умеренных сосудистых когнитивных расстройств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Servier; 2005. 48.
2. Рощина И.Ф., Жариков Г.А. Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998; 98 (2): 34-39.
3. Cucuianu M. Serum gamma-glutamyltransferase and/or serum cholinesterase as markers of the metabolic syndrome. Diabetes Care 1998; 21 (5): 732-737.
4. Cucuianu M., Nistor T., Hancu N., Orbai P., Muscurel C., Stoian I. Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin, C-peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes. Rom. J. Intern. Med. 2002; 40 (1-4): 43-51.
5. Giacoboni E. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer therapy. Do they work. In: Progress in Alzheimer and Parkinson deasiases. New York; 1998. 511-577.
6. Guilhermino L. Correlation between whole blood cholinesterase activity and cerebral cortex cholinesterase activity in rats treated with paration. Chemosphere; 1998. 1385-1393.
7. Jellinger K.A. Pathology and pathophysiology of vascular cognitive et impairment. A critical update. Panminerva Med. 2004; 46 (4): 217-226.
8. Knable B.M., Kleinman E.J., Weinberger R.D. (1995) Neurobiology of achizophrenia. In: F.A. Schatzberg, B.C. Nemeroff (Eds.), Textbook of Psychopharmacology (479-499). Washington: American Psychiatric Press.
9. Marin B.D., Davis L.K., Speranza J.A. (1995). Cognitive enhancer. In: F.A. Schatzberg, B.C. Nemeroff (Eds.), Textbook of Psychopharmacology (391-404).
10. Pompella A., Emdin M., Passino C., Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. Clin. Chem. Lab. Med. 2004; 42 (10): 1085-1091.
11. Rogers S.L. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimers disease: an interim analysis of the results a US multicentre open label extension study. Europ. Neuropsychopharmacol. 1998; 8: 67-75.
12. Terry P.D. The pathogenesis of Alzheimer diseases. In: Progress in Alzheimer and Parkinson deasiases. New York; 1998. 187-190.
13. von Bernhardt R., Alarcon R., Mezzano D., Fuentes P., Inestrosa N.C. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Dement Geriatr. Cogn. Disord. 2005; 19 (4): 204-12. Epub. 2005. Jan 25.

Поступила 01.10.2007

## ДИЗНЕЙРОРЕГУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.Г. Бугрова

Городская поликлиника № 5, г. Иваново

Обследовано 485 больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии. Данные нейропсихологического тестирования показали, что вначале формируются легкие, а затем умеренные когнитивные нарушения. Изменения на ЭЭГ свидетельствуют о дисрегуляции на уровне активирующей неспецифической таламокортикальной системы.

*Ключевые слова:* дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, ЭЭГ, механизм диснейрорегуляции  
*Key words:* EEG abnormalities in dementia, cognitive impairment during

Дисциркуляторная энцефалопатия – синдром прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга, проявляющийся клинически неврологическими, нейропсихологическими или психическими нарушениями. Она обусловлена хронической сосудистой мозговой недостаточностью или повторными эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения. В соответствии с отечественной классификацией дисциркуляторную энцефалопатию относят к медленно прогрессирующим нарушениям кровоснабжения мозга. Ее развитию обычно предшествуют начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга. Различают три стадии хронической дисциркуляторной энцефалопатии: I – компенсированная, II – субкомпенсированная, III – декомпенсированная. Клиническая картина заболевания характеризуется прогрессирующими когнитивными нарушениями.

ЭЭГ при цереброваскулярных заболеваниях не имеет специфических изменений. Однако, согласно современным представлениям о происхождении частот различных диапазонов, на основании качественного и количественного ана-

лиза можно судить о функциональном состоянии структур мозга, в частности коры больших полушарий и подкорковых образований, которые отдельно и в совокупности обеспечивают познавательную деятельность человека. Показатели ЭЭГ наиболее полно изучены при деменции [1,7,8]. Целью исследования явилось уточнение особенностей когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии по данным нейропсихологического тестирования больных, установление взаимосвязи между когнитивными нарушениями и показателями спектрального анализа ЭЭГ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 485 пациентов обоего пола с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии в возрасте от 50 до 85 лет. Все пациенты находились на амбулаторном лечении в 2001–2006 гг. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии устанавливался по классификации Е.В. Шмидта [5].

Контрольную группу составили 48 человек без жалоб на нарушения памяти и внимания, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. По этиологии энцефалопатии больные распределились следующим образом: арте-

риальная гипертензия – 39%, цереброваскулярный атеросклероз – 25%, сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией – 30%, остеохондроз шейного отдела позвоночника с недостаточностью кровообращения в вертебробазиллярном бассейне – 6%.

При клиническом неврологическом обследовании обращали внимание на жалобы и анамнез, наличие органической микросимптоматики и умеренных неврологических симптомов, свидетельствующих о недостаточности кровообращения в вертебробазиллярном или каротидном бассейнах.

Использовали методику заучивания 10 слов А.Р. Лурия для исследования памяти [2], таблицы Крепелина для определения утомляемости и работоспособности, корректурную пробу для исследования внимания [3], тест рисования часов для изучения состояния оптико-пространственной функции.

Степень нарушения когнитивных функций в целом оценивалась с помощью шкалы количественной оценки нарушений психических функций, приведенной в публикации И.Ф. Рощиной и соавт. [4], шкалы MMSE, лобной батареи тестов.

Запись ЭЭГ осуществляли по общепринятой методике на компьютерном комплексе «Нейрон-Спектр-2» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нейропсихологическое тестирование с использованием скрининговых шкал выявило, что при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии в возрасте старше 60 лет происходит формирование умеренных когнитивных нарушений [9], усугубляющихся с возрастом (табл. 1).

Тест на копирование рисунка выполняли правильно лишь 10% пациентов. У больных возникали затруднения при повторении сложной фразы – проявление кинестетической моторной афазии (по А.Р. Лурия). Это своего рода речевая апраксия, или апраксия речевого артикуляционного аппарата, что свидетельствует о заинтересованности височно-теменно-затылочных отделов коры больших полушарий. Кроме того, отмечались нарушения понимания логико-грамматических конструкций и сравнительных отношений. Это может расцениваться как проявление так называемой семантической афазии по А.Р. Лурия. У данной группы больных страдают симультанный анализ и синтез, или возможность оценки пространственных и «квазипространственных» отношений. Более чем у 60% больных серийный отчет оказался нарушен. Треть пациентов при выполнении задания допускала множество ошибок, но при указании на них старалась исправить. Усиление мотивации

давало хороший компенсирующий эффект. Остальные, начиная с правильного ответа, сбивались на стереотипные ошибочные ответы, не замечая ошибок, что было проявлением нарушения произвольной регуляции интеллектуальной деятельности.

У больных 61–70 лет отмечалось снижение показателей тестов на ориентировку в месте и во времени, на восприятие и память, написание предложения. У больных старше 81 года были затруднения при назывании предметов (латенция при назывании, амнестические западения, требующие подсказки), выполнении трехэтапной команды, чтении. Значительно снижался показатель теста рисования часов. Основными ошибками при выполнении данного теста у больных были неправильное расположение цифр циферблата, неодинаковое расстояние между цифрами. Таким образом, при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях нарушается работа всех трех блоков мозга по концепции А.Р. Лурия [2], возникают расстройства всех высших психических функций: памяти, внимания, речи, праксиса, оптико-пространственных функций, мышления.

У лиц в возрасте до 60 лет показатель по шкале MMSE оказался в пределах нормы, однако исследование когнитивных функций с помощью более детальных тестов позволило определить их отклонения. При заучивании 10 слов у больных с энцефалопатией II стадии оказался достоверно сниженным объем кратковременной памяти по сравнению с таковым контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Если лицам контрольной группы для запоминания 10 слов потребовалось в среднем 2 предъявления с сохранением тен-

Таблица 1

Показатели психологических тестов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Возраст	MMSE	Лобная батарея	Тест часов	Тест заучивания 10 слов
51–60	28,18 ± 0,83*	16,01 ± 0,18*	6,62 ± 0,15*	6,1 ± 0,61*
61–70	26,04 ± 0,95*	13,12 ± 0,8*	5,6 ± 0,95*	5,4 ± 0,39
71–80	24,86 ± 0,49*	12,38 ± 0,6*	5,6 ± 0,15	4,9 ± 0,62*
Старше 81	24,91 ± 0,45	12,04 ± 0,8	5,36 ± 0,98	3,5 ± 1,86

Примечание. \* – Достоверное различие между возрастными группами ( $p < 0,05$ ).

денции к повышению или удержанию показателя на высоком уровне, то у больных количество предъявлений возрастало в 2,08–2,44 раза ( $p < 0,05$ ). Максимум запоминания приходился на 8-е–9-е предъявление, после чего мог наблюдаться незначительный спад показателей, он расценивался как признак начинающегося утомления. Кроме того, у больных имело место увеличение количества ошибок, так называемых лишних слов, созвучных предъявляемым. Если исследуемые контрольной группы пытались создать логические группы слов, обобщить их по какому-либо признаку, то больные пытались запомнить слова по звучанию, чаще всего воспроизводя первые и последние 2 слова. У больных были достоверно снижены показатели внимания по сравнению с таковыми контрольной группы на 44,74–50,89% ( $p < 0,05$ ). При исследовании утомляемости по методике Крепелина было отмечено, что кривые утомляемости имеют значительные отличия: в контрольной группе количество правильных ответов в строке превышает 14 при одной ошибке. У больных с энцефалопатией II стадии наблюдается снижение количества правильных ответов до 8, ошибки составляют от 15 до 30% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при нейропсихологическом исследовании у больных данной группы были диагностированы легкие когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера [6].

Исследована биоэлектрическая активность головного мозга у больных с легкими (I группа) и умеренными (II группа) когнитивными нарушениями. При анализе ЭЭГ учитывали наличие или отсутствие альфа-ритма, его частоту и амплитуду, а также зональное распределение и симметричность. ЭЭГ у многих больных I группы была представлена низкоамплитудными кривыми (в 59% случаев регистрировался альфа-ритм частотой 10–13 Гц, в 41% случаев отмечалось его замедление). Нормальное зональное распределение наблюдалось лишь в 31,5% записей. У больных II группы было увеличено количество асимметричных кривых и плоских ЭЭГ. Еще более нарушено зональное распределение ритмов в сторону сглаживания.

Исследование (табл. 2 и 3) качественной и количественной характеристики ритмических составляющих ЭЭГ позволило подтвердить имеющиеся данные об общей тенденции изменений биоэлектрической активности. В процессе

трансформации легких когнитивных нарушений в умеренные происходит значимое снижение амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма. Мощность альфа-ритма постепенно замещается на мощность бета-ритма, который также теряет свою характерную для нормы локализацию. Дезорганизованный тип ЭЭГ с включением колебаний тета-диапазона преобладает у больных с умеренными когнитивными нарушениями.

В дополнение к изложенным выше особенностям ЭЭГ следует отметить изменение и функции когерентности в альфа-диапазоне доминантного полушария (табл. 3, рисунок). Анализ когерентности показал, что при сохраняющемся сходстве спектрограмм в альфа-диапазоне в затылочно-теменных и лобно-центральных отведениях (соответственно  $0,65 \pm 0,12$  и  $0,42 \pm 0,11$ ) показатель когерентности удаленных точек доминантного полушария у пациентов I группы достоверно выше.

Таблица 2

**Характеристика альфа-ритма у больных с когнитивными нарушениями**

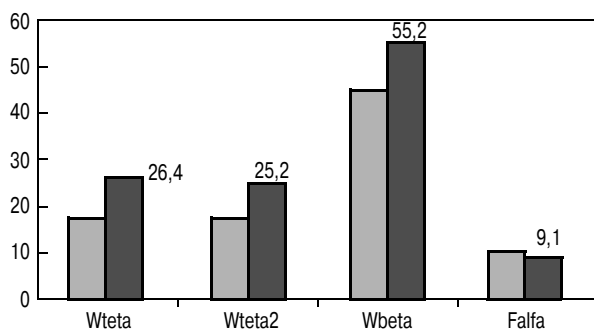
Альфа-ритм	ЛКН, %	УКН, %
Отсутствие	12,15	13,95
Частота 10–13 Гц	51,25	27,91
Частота 8–10 Гц	28,43	44,19
Асимметрия ЭЭГ	7,84	13,95
Уплющение колебаний	56,86	60,53
Альфа-ритм правильной формы	23,53	15,79
Альфа-ритм дистантно-синхронизированный	19,61	7,89
Нарушение зональных различий	26,97	48,84

Примечание. ЛКН и УКН – легкие и умеренные когнитивные нарушения.

Таблица 3

**Показатели ЭЭГ доминантного полушария у больных с когнитивными нарушениями**

Показатель	ЛКН	УКН	p
Тета-диапазон			
в теменно-затылочных отведениях, %	$26,4 \pm 0,88$	$28,4 \pm 0,91$	$<0,001$
в теменно-височных отведениях, %	$19,3 \pm 0,92$	$26,2 \pm 0,87$	$<0,01$
Бета-диапазон в теменно-затылочных отведениях, %	$53,1 \pm 0,4$	$57,2 \pm 0,5$	$<0,05$
Частота альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях, Гц	$10,5 \pm 0,30$	$9,1 \pm 0,70$	$<0,001$



Спектральные характеристики ЭЭГ больных с легким (светлые столбцы) и умеренным (темные столбцы) когнитивным нарушением при дисциркуляторной энцефалопатии.

Примечание. Wteta – относительная спектральная мощность в тета-диапазоне теменно-затылочных отведений доминантного полушария; Wteta2 – то же в теменно-височных отведениях; Wbeta – мощность в бета-диапазоне теменно-затылочных отведений; Falfa – частота альфа-ритма.

Исследование показало, что при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии наблюдаются снижение объема кратковременной памяти, расстройство внимания и утомляемость, преимущественно нейродинамического характера, определяемые при нейропсихологическом исследовании, что позволяет диагностировать легкие когнитивные нарушения. В дальнейшем происходят умеренные когнитивные нарушения в виде снижения скорости, продуктивности, неравномерной эффективности выполнения нейропсихологических тестов. Модально-неспецифические мнестические нарушения с первичным расстройством кратковременной памяти (снижение объема запоминания, компенсирующееся при семантической организации материала) сочетаются с утомляемостью, что свидетельствует о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга.

Снижение показателей теста рисования часов свидетельствует о нарушении оптико-пространственного анализа и синтеза и, как следствие, нарушении конструктивных форм мышления. Оптико-пространственная агнозия связана преимущественно с поражением верхней части «широкой зрительной сферы». У части больных отмечены элементы апрактоагнозии, нарушения временной организации двигательных актов в виде динамической апраксии. Эмоциональная неустойчивость сочетается с умеренным нарушением личностных характеристик.

На ЭЭГ была выявлена общая тенденция изменений биоэлектрической активности со зна-

чимым снижением амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма. Альфа-ритм постепенно замещается на бета-ритм, при этом изменяется локализация обоих диапазонов биоэлектрической активности. Легкие когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии сопровождаются высокой связью удаленных точек доминантного полушария головного мозга.

Формирование умеренных когнитивных нарушений связано со снижением связи удаленных точек при сохранении внутриволновых связей в теменно-затылочной области, что в сочетании с изменениями спектральных характеристик ЭЭГ свидетельствует о дисрегуляции на уровне активирующей неспецифической таламокортикальной системы с переходом активности коры на иной уровень, менее оптимальный.

На основании данных представлений дисрегуляторный механизм когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии заключается в дисбалансе кольцевого корково-подкорково-коркового отношения с видоизменением активности неокортекса со стороны неспецифических структур мозга. Функциональная перестройка с течением заболевания заключается в преобладании влияния восходящей ретикулярной активирующей системы с предполагаемым функциональным разобщением лимбической системы, неспецифических ядер таламуса и коры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Сосудистые легкие когнитивные нарушения. Психиатрия и психофармакология. 2005; 7 (5).
2. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Academia; 2003.
3. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии. Под ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003. 560 с.
4. Рождина И.Ф., Жариков Г.А. Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998; 98 (2): 34-39.
5. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропат. и психиатр. 1985; 9: 1281-1288.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русс. мед. журн. 2002; 10 (12-13): 539-542.
7. Jiang Z.Y. Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. J. Zhejiang. Univ. Sci B. 2005; 6 (12): 1213-1219.
8. Matousek M., Brunovsky M., Edman A., Wallin A. EEG abnormalities in dementia reflect the parietal lobe syndrome. Clin. Neurophysiol. 2001; Jun; 112 (6): 1001-1005.
9. Petersen R.J. MCI as a useful clinical concept. Geriatric. Times. 2004; 5: 30-36.

Поступила 01.10.2007

## СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ПАЦИЕНТАМ

С.Н. Брунова, Е.В. Руженская

*ГУЗ Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», г. Иваново*

Проанализирован опыт оказания геронтопсихиатрической помощи в условиях дневного стационара Ивановской областной клинической психиатрической больницы «Богородское», контингент пациентов, обозначившиеся проблемы, перспективы развития стационарзамещающих технологий при оказании психиатрической помощи пожилым людям в области.

*Ключевые слова: геронтопсихиатрия, дневной стационар*  
*Key words: geropsychiatry, ОКРВ Bogorodcky, aged, ambulatory*

Полустационарная форма лечения соединяет в себе, с одной стороны, преимущества стационарного ведения пациентов (возможность ежедневного наблюдения, применение активной терапии и др.), а с другой — положительные стороны амбулаторного лечения, т. е. лечения без отрыва от привычных жизненных условий.

В геронтопсихиатрии эти моменты часто являются определяющими при выборе формы оказания психиатрической помощи. Кроме того, сводится к минимуму пребывание в постели, что поддерживает двигательную активность и имеет значение у лиц данной возрастной категории.

Задачи дневного стационара в геронтопсихиатрической практике:

- определение психической и соматической патологии у лиц пожилого и старческого возраста,
- организация лечения и динамическое наблюдение пациентов,
- привлечение для консультации и лечебной работы специалистов других специальностей,
- решение социальных и психологических проблем,
- взаимодействие с организациями социального обслуживания и другими общественными организациями.

Показательным в плане оказания психиатрической помощи пожилым людям является дневной стационар ГУЗ ОКРБ «Богородское», который при создании гериатрического центра в 2003 г. был функционально включен в его структуру. За эти годы стали очевидны достоинства этой формы работы и обозначились недостатки и проблемы.

В дневном стационаре больницы располагается часть гериатрического центра — 20 коек дневного и 5 коек ночного пребывания. Наличие ночного стационара очень важно для районных пациентов и тех, кто по соматическому или психическому состоянию не может ежедневно уходить домой.

С больными занимаются: врач-психиатр, психолог, имеющий специальную подготовку по работе с пациентами данного возраста, социальный работник, медицинские сестры, санитарки; используются и другие возможности дневного стационара — осмотр и лечение неврологом, игло-рефлексотерапевтом, врачами психиатрического реабилитационного отделения. Такой штат сотрудников дает возможность достаточно полного и комплексного лечения и обследования пациентов.

Одним из отрицательных моментов можно отметить отсутствие терапевтической помощи (помощь терапевта пациенты получают по месту жительства, хотя в особенно тяжелых случаях, с согласия пациентов, мы связываемся с поликлиническим терапевтом и совместно определяем тактику лечения).

В гериатрическое отделение дневного стационара поступают пациенты:

- с психическим расстройством психотического и непсихотического уровня в связи с сосудистым заболеванием головного мозга,
- с положительной установкой на лечение,
- без грубой соматической патологии,
- в возрасте не старше 80–85 лет,
- с отсутствием острой психотической симптоматики, нарушающей поведение.

Проблемы при оказании помощи этим пациентам связаны в первую очередь:

- с высокой потребностью в оказании этого вида помощи,
- с большой нагрузкой на персонал,
- с необходимостью индивидуального подбора медикаментозного лечения с учетом возраста и соматических заболеваний,
- с потребностью в четких и постоянно обновляющихся знаниях в правовых вопросах, необходимостью представлять интересы пациентов в различных органах (административных, судебных, социальной защиты).

На рис. 1 представлено общее число пациентов, которым в дневном стационаре оказана специализированная геронтопсихиатрическая помощь, с сентября 2003 г. (с момента выделения гериатрических коек) по декабрь 2006 г. Данные свидетельствуют об увеличении потребности в психиатрической помощи лиц старшего возраста в связи со старением населения, а также актуальности и своевременности формирования данного вида помощи. Вероятно, эти показатели в будущем также будут увеличиваться, так как информированность общества о таком виде помощи возрастает, увеличивается и качество диагностики данных расстройств врачами соматических поликлиник.

Ночной стационар рассчитан на 5 коек и койки заняты всегда. Следует отметить, что желающих одновременно находиться на лечении в дневном и ночном отделениях очень велико. Количество коек ночного пребывания не может в полной мере обеспечить нуждающихся в них пациентов. В ночной стационар гериатрического

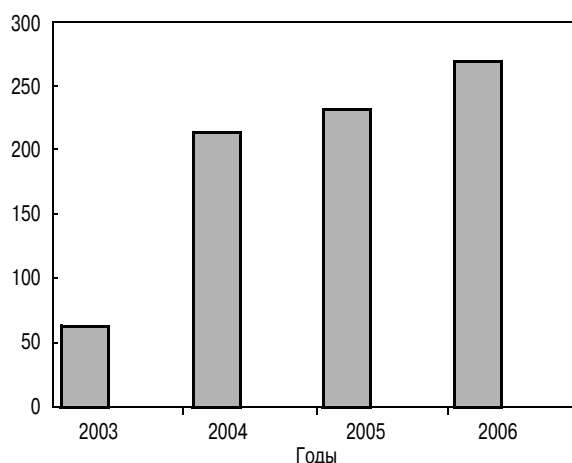


Рис. 1. Объем оказания геронтопсихиатрической помощи в условиях дневного стационара за 2003—2006 гг.

отделения пациенты поступают по направлению участковых психиатров гериатрического участка, а также непосредственно нашим направлением во время приема пациентов.

Число пациентов с психическими расстройствами непсихотического уровня значительно превышает число пациентов с психотическими расстройствами. Вероятно, это потому, что большинство пациентов с деменцией получают лечение в стационаре закрытого типа в связи с дезориентацией, поведенческими расстройствами и другими грубыми психотическими нарушениями. Больные с галлюцинаторными и бредовыми нарушениями также должны иметь более или менее упорядоченное поведение и положительную установку на лечение.

Пациенты с непсихотическим уровнем расстройств, как правило, сами активно ищут помощи у врачей разного профиля и в конечном итоге попадают на прием к геронтопсихиатру. Чаще всего это соматически благополучные пациенты, которые ежедневно с желанием посещают наше отделение. У пациентов с непсихотическим уровнем расстройств диагностировались:

- органическое непсихотическое депрессивное расстройство,
- органическое эмоционально-лабильное расстройство,
- органическое диссоциативное расстройство,
- органическое легкое когнитивное расстройство,
- органическое расстройство личности.

Среди них основная доля (рис. 2) приходится на органическое непсихотическое депрессивное расстройство, которое составляет 33,53%



общего числа пациентов с непсихотическим расстройством, лечившихся в дневном стационаре. Эти данные не противоречат и последним литературным сведениям о возрастающей роли депрессивных расстройств среди общего количества психических заболеваний.

Остальные нозологические формы распределены в следующем порядке: органическое расстройство личности – 21,76%, органическое тревожное расстройство – 14,97%, органическое легкое когнитивное расстройство – 11,98%, органическое эмоционально-лабильное расстройство – 11,38%, органическое диссоциативное расстройство – 6,39%.

В связи с сосудистым заболеванием головного мозга диагностировались:

- органическое психотическое депрессивное расстройство,
- органическое бредовое расстройство,
- органический галлюциноз,
- деменция, включая сосудистую, при болезни Альцгеймера и смешанную.

Соотношение нозологических форм психотических расстройств показано на рис. 3. Основная доля приходилась на органическое бредовое расстройство и органический галлюциноз (43,7 и 42,65%).

Работа дневного стационара в рамках геронтопсихиатрической службы оценивается очень высоко, для многих пациентов это единственная возможность получить комплексную психиатрическую помощь, равную стационарному обследованию и лечению. Востребованность мест в дневном стационаре крайне высока (рис. 4) и не покрывает потребности населения. Вместе с

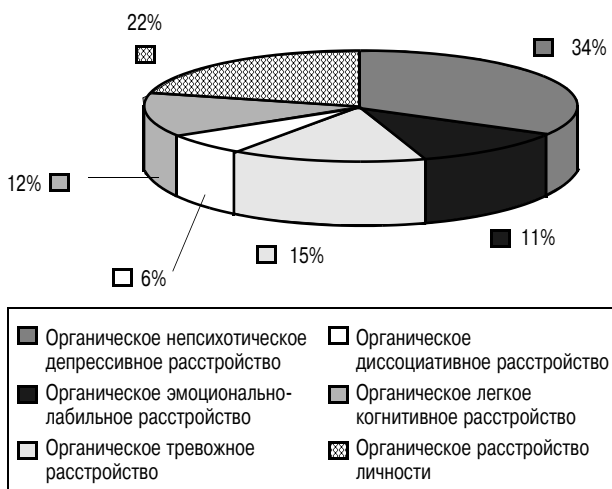


Рис. 2. Соотношение нозологических форм непсихотических расстройств.

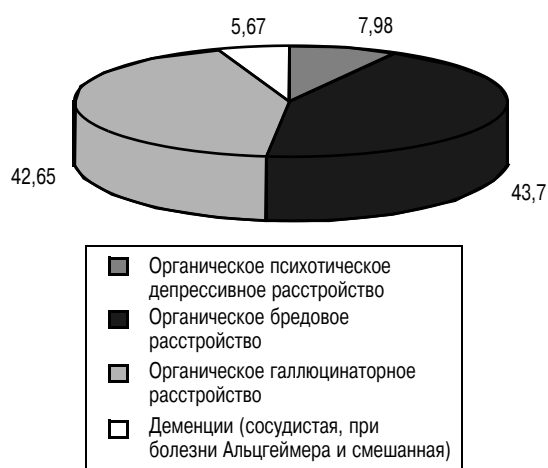


Рис. 3. Соотношение нозологических форм с психотическим расстройством.

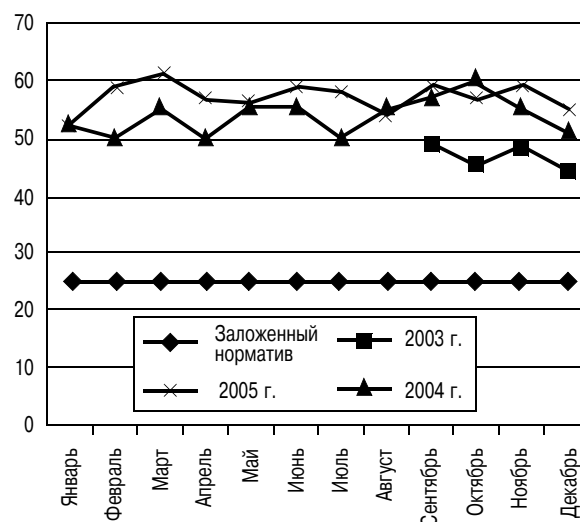


Рис. 4. Объемы геронтопсихиатрической помощи в дневном стационаре.

тем мы не отказываем нашим пациентам, и число больных всегда превышает в дневном стационаре норматив. Данные тенденции сохраняются и в 2006, и 2007 годах.

При анализе доступности психиатрической помощи в полустационарных условиях в регионе в целом обращает на себя внимание неравномерность предоставления госпитализации по области, большой разброс в госпитализации жителей разных районов (таблица).

Показательно активное использование этой формы при оказании геронтопсихиатрической помощи в Иванове, достаточный объем использования дневного стационара при оказании помощи пожилым людям в районе обслуживания психиатрических больниц в Кинешме, и особенно Шуе, и практическая недоступность дневного стационара для жителей районов.

Показатели госпитализации в психиатрические отделения разных форм

Госпитализировано	Год	Диспансер ГУЗ ОКПБ «Богородское»	Диспансер ОГУЗ ПБ г. Кинешма	Диспансер ОГУЗ ПБ г. Шуя	Всего по диспансерам области	Психиатриче- ские кабинеты в районных ЦРБ	Итого по области	
В стационар	Всего	2002	204	86	89	379	103	482
		2003	229	72	92	393	77	470
		2004	195	108	110	413	94	507
		2005	234	125	83	442	67	509
		2006	214	131	112	458	69	527
	Д-группа	2002	156	31	24	211	69	280
		2003	187	31	23	241	54	295
		2004	144	36	26	206	65	271
		2005	181	35	14	230	44	274
		2006	161	22	21	205	35	240
	К-группа	2002	48	55	65	168	34	202
		2003	42	41	69	152	23	175
		2004	51	72	84	207	29	236
		2005	53	90	69	212	23	235
		2006	53	109	91	253	34	287
В дневной стационар	Всего	2002	72	23	91	186	0	186
		2003	80	20	129	229	0	229
		2004	89	28	126	243	0	243
		2005	59	18	141	218	4	222
		2006	79	29	167	263	0	264
	Д-группа	2002	22	1	9	32	0	32
		2003	16	3	18	37	0	37
		2004	24	0	13	37	0	37
		2005	13	0	14	3	3	30
		2006	1	0	20	31	0	31
	К-группа	2002	50	22	82	154	0	154
		2003	64	17	111	192	0	192
		2004	65	28	113	206	0	206
		2005	46	18	127	1	1	192
		2006	60	29	147	232	0	233

Как видно, в районах лишь в виде исключения используются дневные стационары близлежащих психиатрических больниц. Отказ от использования этой формы только из-за территориальной отдаленности не всегда правомочен, поскольку очень часто пожилые люди могут в период лечения проживать в зоне обслуживания дневного стационара и их дети настроены на это положительно.

В настоящее время в ГУЗ ОКПБ «Богородское» происходят дальнейшие преобразования геронтопсихиатрической службы, в рамках которых рассматривается, в частности, вопрос об оказании комплексной помощи районным пациентам, возможности их лечения в полустационарных условиях, оказания помощи в психиатрическом реабилитационном отделении.

При неглубоких психических расстройствах и возможности самостоятельного передвижения по соматическому состоянию эти пациенты могут пройти амбулаторное обследование перед принятием экспертного решения, получать полноценное лечение, консультации специалистов, посещать психологический и психотерапевтический тренинг, физиолечение.

При возможности такого организационного реформирования геронтопсихиатрической службы это положительно скажется на психическом состоянии самих пациентов и значительно повысит возможности районных психиатров в оказании психиатрической помощи пожилым людям.

Поступила 01.10.2007

---

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

УДК 616, 65 – 002 – 089.87

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ  
С КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ  
ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Т.Н. Назаров, В.В. Михайличенко, В.Н. Фесенко

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Для улучшения клинической симптоматики и повышения качества жизни пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы необходим комплексный подход к терапии. Учитывая, что ведущая роль в запуске механизмов ее развития принадлежит факторам роста фибробластов, назначение препаратов, являющихся их антагонистами, способствует сохранению клеточной структуры предстательной железы и препятствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Препаратом выбора при начальной и умеренной стадии заболевания, для которого доказана способность ингибировать пролиферацию фибробластов, является препарат таденан. Преобладание в клинической картине симптомов гиперактивности мочевого пузыря – основание для включения в терапию М-холинолитика дриптана, при отсутствии выраженной инфравезикальной обструкции.

*Ключевые слова: комбинированная терапия, предстательная железа, доброкачественная гиперплазия, гиперактивный мочевой пузырь, таденан, дриптан*  
*Key words: quality of life, combination treatment with, treatment of lower urinary tract*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – одно из самых распространенных заболеваний мужчин во второй половине жизни. По данным медицинской статистики, у мужчин в возрасте 40–49 лет она составляет 12%, а в возрасте 80 лет превышает 80%. При гистологическом исследовании простаты признаки доброкачественной гиперплазии обнаруживают более чем у 40% мужчин в возрасте 50–60 лет, у 70% мужчин 70 лет и у 90% – в возрасте стар-

ше 80 лет. Патогенетическими механизмами нарушения мочеиспускания при данном заболевании являются инфравезикальная обструкция и ослабление функции детрузора. В основе обструкции лежит увеличение простаты в размерах за счет пролиферации фибробластов с постепенным сужением просвета мочеиспускательного канала (механический компонент) и повышение тонуса волокон гладких мышц простаты и задней уретры, а также воспалительный

отек (динамический компонент). Заболевание протекает хронически с постепенным увеличением выраженности симптомов, которые принято разделять на две группы:

1. Обструктивные — ослабление струи мочи, затрудненное, прерывистое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, задержка мочи.

2. Ирритативные — императивные позывы, учащенное дневное и ночное мочеиспускание, невозможность удержать мочу при возникновении позыва (которые совпадают с симптомами гиперактивного мочевого пузыря [1,3]).

В настоящее время доброкачественная гиперплазия предстательной железы перестала быть чисто хирургическим заболеванием. Монотерапия или сочетание различных по действию лекарственных средств — одна из сложных задач, решение которой возложено на врача-уролога. Современная стратегия лечения больных с этой патологией предполагает не только эффективность способа лечения, но и потенциальные осложнения. Наиболее безопасным методом лечения является консервативная терапия растительными препаратами. Результаты применения препаратов растительного происхождения свидетельствуют о достоверном положительном терапевтическом эффекте у большинства больных. Однако с укреплением позиций доказательной медицины стало очевидно, что эффективность фитопрепаратов требует подтверждения. Только очень немногие из них были подвержены качественным клиническим исследованием.

Одним из наиболее известных и исследованных препаратов является препарат **таденан** (экстракт коры африканской сливы — *Pygeum africanum*).

Препарат **таденан** представляет собой стандартизованный экстракт диспергированных в арахисовом масле биологически активных веществ этого растения, который выпускается в форме капсул для приема внутрь. Результаты проведенных во многих странах многоцентровых клинических исследований с двойным слепым контролем показали высокую эффективность **таденана** при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (McQueen S.E. et al., 2001). Хорошая переносимость препарата и отсутствие токсического действия позволя-

ют рекомендовать его для лечения больных с легкими или умеренными клиническими проявлениями заболевания [1,3].

Исследования последних лет убедительно доказывают, что у 52–80% пациентов с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, обусловленной доброкачественной гиперплазией, встречаются ирритативные симптомы, которые совпадают с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Причем именно ирритативные симптомы причиняют больным наибольшее беспокойство [4,5,7,8]. Длительное время считалось, что чаще всего СНМП являются следствием гиперплазии, при которой увеличение предстательной железы приводит к развитию ИВО. В этом случае такие симптомы нарушения опорожнения мочевого пузыря, как затрудненное мочеиспускание, снижение скорости потока мочи и неполное опорожнение мочевого пузыря вполне логично можно объяснить сужением просвета уретры за счет увеличенной предстательной железы.

Однако у пациентов с доброкачественной гиперплазией клиническая картина часто сопровождается учащенным ургентным мочеиспусканием, ноктурией и даже ургентным недержанием мочи, которые нельзя объяснить наличием ИВО. Кроме того, медикаментозное и хирургическое лечение, направленное на уменьшение ИВО, не приводит у 1/3 больных к избавлению от перечисленных выше симптомов [2].

Таким образом, эти данные дают основание предполагать, что клиническую картину у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы определяет не только ИВО, но и симптомы наполнения, которые совпадают с симптомами гиперактивного мочевого пузыря.

Поэтому у таких пациентов максимальной эффективности терапии можно добиться при комплексном подходе к лечению, включающем не только назначение препаратов, оказывающих защитное действие на предстательную железу, например растительных, но и назначение М-холинолитиков, как препаратов первой линии при лечении гиперактивного мочевого пузыря.

Плацебо-контролируемые и сравнительные исследования показали, что при использовании антихолинергических препаратов в терапии пациентов с обструкцией выходного отверстия

мочевого пузыря (при небольшой и умеренной степени обструкции), сопровождающейся симптомами гиперактивного мочевого пузыря, эффективно купируются ирритативные симптомы. Кроме того, при назначении М-холинолитиков у данной группы пациентов риск развития острой задержки мочеиспускания достаточно низкий и терапия является безопасной [5,6,10–12].

В то же время необходимо учитывать, что основным универсальным механизмом развития доброкачественной гиперплазии является нарушение равновесия между различными ингибирующими и стимулирующими факторами роста, с преобладанием последних, в частности фактора роста фибробластов b-FGF. Результатом этого дисбаланса является развитие гиперплазии ткани предстательной железы. Поэтому назначение антагонистов этих факторов роста способствует сохранению клеточной структуры предстательной железы. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что b-FGF играет основную роль в запуске развития гипертрофии мочевого пузыря в ответ на обструкцию, что приводит к снижению эластичности детрузора и клинически проявляется различными симптомами, в основном симптомами наполнения [9].

На сегодняшний день известны результаты исследований, которые свидетельствуют о том, что растительный экстракт коры африканской сливы (*Pygeum africanum*), являющийся антагонистом факторов роста, обладает способностью ингибировать пролиферацию фибробластов, причем не только в предстательной железе, но и в мочевом пузыре, что подтверждается доказанной эффективностью в отношении симптомов со стороны нижних мочевых путей (наполнения).

Целью настоящего исследования является изучение эффективности комбинированной терапии антихолинергическим и растительным препаратами у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы простаты в сочетании с клиническими проявлениями гиперактивного мочевого пузыря.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 94 пациента, страдающие доброкачественной гиперплазией в сочетании с клиническими проявлениями гиперактивного мочевого пузыря, в возрасте от 52 до 78 лет.

Длительность заболевания составила от 2 до 5 лет. Все пациенты были разделены на две группы: 52 человека составили основную и 42 – контрольную.

В основной группе 21 пациент имел первую стадию доброкачественной гиперплазии с легкими клиническими проявлениями заболевания, 15 – вторую с умеренными клиническими проявлениями заболевания, 16 пациентов были после оперативного вмешательства (трансуретральная резекция и чреспузырная аденомэктомия). При оценке симптоматики у всех пациентов в этой группе отмечалось преобладание ирритативных симптомов. Контрольную группу составили 18 пациентов с легкими и 11 с умеренными клиническими проявлениями доброкачественной гиперплазии, 13 – после оперативного вмешательства (трансуретральная резекция и чреспузырная аденомэктомия). Симптомы обструкции и наполнения у пациентов этой группы были выражены в равной степени.

До начала лечения всем пациентам проводилось обследование, включавшее стандартные клинико-биохимические анализы крови и мочи, трансректальное ультразвуковое исследование и цветное доплеровское картирование простаты, уродинамическое исследование (урофлоуметрия), а также определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Оценивали степень выраженности симптомов по анкетам IPSS (International Prostate Symptom Score – Международная система суммарной оценки заболеваний простаты) и QoL (Quality of Life – оценки качества жизни).

Основными критериями оценки эффективности терапии являлись: изменение степени выраженности симптомов по общей субъективной оценке пациента и суммарному баллу IPSS; изменение качества жизни по баллу QoL; изменение показателей урофлоуметрии и размеров простаты при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Из исследования были исключены пациенты, у которых наряду с типичными симптомами доброкачественной гиперплазии и гиперактивным мочевым пузырем имелись следующие проявления: количество остаточной мочи, превышающее 100 мл; признаки инфекции мочевых путей; гематурия и боль в проекции мочевого пузыря; глаукома, атония кишечника, язвенный колит; злокачественные опухоли мочевого пузыря и простаты; сопутствующие неврологические нарушения.

Пациенты основной группы в течение 2 мес получали комбинированную терапию – растительный препарат **таденан** (экстракт коры африканской сливы – *Pygeum africanum*) 100 мг один раз в сут-

ки и антихолинергический препарат **дриптан** (оксибутинин) 5 мг два раза в сутки.

Пациенты контрольной группы получали препарат **таденан** – 100 мг один раз в сутки.

Оценку безопасности терапии проводили на основании определения частоты, характера и степени выраженности побочных эффектов.

Полученные в процессе исследования клинико-биологические данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Используемые системой методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые оценки и заключения делались с учетом фактически имеющихся данных. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты через 2 мес повторно обследованы. И в основной, и в контрольной группе со стороны клинико-биохимических анализов крови и мочи как и до лечения особых изменений не выявлено.

Средний уровень ПСА в сыворотке крови исходно в основной группе –  $2,2 \pm 0,4$  нг/мл, в контрольной –  $2,3 \pm 0,3$  нг/мл. Через 2 мес терапии статистически значимого изменения уровня ПСА не отмечено ни в основной, ни в контрольной группе.

По данным трансректального ультразвукового исследования объем простаты до терапии в основной группе в среднем составлял  $52,4 \pm 5,2$  см<sup>3</sup>, объем остаточной мочи –  $80,2 \pm 14,3$  мл. В контрольной группе соответственно  $51,8 \pm 6,1$  см<sup>3</sup> и  $82,1 \pm 11,2$  мл.

При первичном обследовании при цветовом доплеровском картировании и исследовании в режиме спектрального доплера у 43 (82,7%) пациентов в основной группе и 35 (83,3%) в контрольной группе до лечения были отмечены нарушения кровотока в предстательной железе (обеднение сосудистого рисунка, повышение показателей периферического сосудистого сопротивления). Через 2 мес после лечения получены следующие результаты: объем простаты в основной группе в среднем составлял  $40,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup>, а объем остаточной мочи –  $45,3 \pm 3,2$  мл. В контрольной группе соответственно  $45,2 \pm 2,6$  см<sup>3</sup> и  $50,1 \pm 5,2$  мл. Отмечено статистически зна-

чимое снижение объема простаты и остаточной мочи ( $p < 0,005$ ) в обеих группах, с преимуществом основной. Через 2 мес терапии восстановление кровотока и улучшение показателей сосудистого сопротивления отмечено у 36 (69,2%) из 52 пациентов основной группы и у 18 (42,9%) из 42 пациентов контрольной группы.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что именно капилляропротекторным действием **таденана** было обусловлено зарегистрированное улучшение кровообращения в предстательной железе у всех пациентов, получавших данный препарат. Более высокие показатели в основной группе объясняются одновременным назначением антихолинергического препарата **дриптан**, который, блокируя М-холинорецепторы нижних мочевых путей вызывал спазмолитический и миотропный эффект, таким образом улучшал кровообращение.

Противоотечное и противовоспалительное действия **таденана** способствовали существенному уменьшению объема простаты.

По данным урофлоуметрии у пациентов обеих групп до лечения было выявлено расстройство мочеиспускания I степени – легкое нарушение функции эвакуации мочевого пузыря. Средняя максимальная скорость мочеиспускания исходно в основной группе составила  $11,4 \pm 0,4$  мл/с, в контрольной группе –  $11,3 \pm 0,5$  мл/с. Через 2 мес отмечено нормальное функционирование мочевого пузыря и уретры. Средняя максимальная скорость мочеиспускания в основной группе составила  $16,7 \pm 0,5$  мл/с, а в контрольной группе –  $14,5 \pm 0,6$  мл/с. Отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания в обеих группах ( $p < 0,05$ ).

Средний суммарный балл IPSS исходно в основной группе составил  $15,4 \pm 1,5$ , в контрольной группе –  $15,1 \pm 2,1$ , что соответствует умеренной симптоматике заболевания. Через 2 мес средний суммарный балл IPSS в основной группе составил  $6,3 \pm 0,8$ , а в контрольной группе –  $9,8 \pm 1,3$ . Отмечено статистически значимое снижение суммарного балла IPSS в обеих группах ( $p < 0,05$ ), что указывает на переход с умеренных симптомов на более легкие. Обращает на себя внимание тот факт, что при заполнении шкалы IPSS пациенты в основной группе отмечали более выраженное уменьшение симптомов,

Динамика основных исследуемых параметров  
(\* –  $p < 0,05$  достоверность различий до и после лечения)

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	таденан + дриптан		таденан	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
V простаты, см <sup>3</sup>	52,4 ± 5,2	40,4 ± 2,2*	51,8 ± 6,1	45,2 ± 2,6*
V ост. мочи, мл	80,2 ± 14,3	45,3 ± 3,2*	82,1 ± 11,2	50,1 ± 5,2*
Qmax, мл/с	11,4 ± 0,4	16,7 ± 0,5*	11,3 ± 0,5	14,5 ± 0,6*
IPSS	15,4 ± 1,5	6,3 ± 0,8*	15,1 ± 2,1	9,8 ± 1,3*
QoL	3,5 ± 0,5	1,6 ± 0,2*	3,5 ± 0,8	2,2 ± 0,4*

отражающих частоту ночного и дневного мочеиспускания и отмечали уменьшение частоты эпизодов, когда им было трудно воздержаться от мочеиспускания.

Средний балл качества жизни QoL исходно у большинства больных соответствовал неудовлетворительному и составлял в основной группе  $3,5 \pm 0,5$ , в контрольной группе  $3,5 \pm 0,8$ . Через 2 мес средний балл качества жизни QoL в основной группе составил  $1,6 \pm 0,2$ , а в контрольной группе –  $2,2 \pm 0,4$ . Отмечено статистически значимое снижение балла качества жизни QoL в обеих группах ( $p < 0,05$ ), и, таким образом, большинство пациентов отмечали хорошее и удовлетворительное качество жизни. Каких-либо осложнений, связанных с проведенной комбинированной терапией выявлено не было (таблица).

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость терапии препаратом **таденан** у пациентов в начальной и умеренной стадии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Кроме того, была доказана целесообразность и хорошая переносимость комбинированной терапии, включающей антихолинергический препарат **дриптан** и растительный препарат **таденан**, у больных доброкачественной гиперплазией простаты с преобладанием симптомов наполнения.

В результате лечения улучшилась структура простаты, сосудистый рисунок и показатели кровотока, уменьшился объем предстательной железы, и увеличилась максимальная скорость мочеиспускания. Отмечалось уменьшение степе-

ни выраженности симптомов (по шкале I-PSS) и улучшение показателей качества жизни (QoL).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение акта мочеиспускания является основной жалобой больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. У большинства этих пациентов преобладают симптомы наполнения, что зачастую является основной причиной ухудшения качества жизни данной категории больных. Важно учитывать, что ИВО не является единственной причиной возникновения ирритативных симптомов у этих пациентов. Данная симптоматика может быть вызвана наличием гиперактивного мочевого пузыря вследствие физиологического старения детрузора. Это подтверждается сохранением симптомов наполнения у пациентов после оперативного вмешательства (трансуретральной резекции и аденомэктомии).

Очевидно, что для улучшения клинической симптоматики и повышения качества жизни пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы необходим комплексный подход к терапии.

Учитывая, что ведущая роль в запуске механизмов ее развития принадлежит факторам роста фибробластов, назначение препаратов, являющихся их антагонистами, способствует сохранению клеточной структуры предстательной железы и препятствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Препаратом выбора при начальной и умеренной стадии заболевания, для которого доказана способность ингибировать пролиферацию фибробластов, является препарат **таденан**.

Преобладание в клинической картине симптомов гиперактивности мочевого пузыря является основанием для включения в терапию препарата из группы М-холинолитиков. Клинические исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность назначения препарата дриптан при условии отсутствия выраженной ИВО.

С точки зрения доказательной медицины, данная тактика полностью оправдана и приводит к значительному улучшению качества жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, в т. ч. и пациентов с преобладанием клинической симптоматики гиперактивного мочевого пузыря.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Н.А. Лопаткина Изд. 2-е, М.; 1999.
2. Мазо Е.Б., Школьников М.Е. Гиперактивный мочевой пузырь у мужчин, Медицинская газета, № 14, 2005.
3. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф., Илюхин Ю.А. Заболевания предстательной железы. Харьков; 2005. 57-128; 198-210.
4. Abrams P., Kelleher C.J., Kerr L.A., et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. Amer. J. Manag. Care 2000;6 (Suppl. 11):80-90. Review.
5. Andersson K.E. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms Urology 2002; 55 (5A Suppl.): 51-57; 59. Review.
6. Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K., et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J. Urol. 2003; 169 (6): 2253-2256.
7. Brading A.F., Turner W.H. The instable bladder: towards a common mechanism. Brit. J. Urol. 1994; 73 (1) 3-8.
8. Chappie C.R., Roehrborn C.G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Europ. Urol. 2006; 49 (4): 651-59.
9. Levin M., Haas M., Bellamy F. et al. The J. Urol. 2002; 167: 2253-2259
10. Rovner E.S., Wen A.J.K. Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review. Europ. Urol. 2002; 41 (1): 6-14.
11. Staskin D.R. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management Drugs Aging 2005; 22 (12): 1013-28.
12. Siddiqui M.A., Perry C.M., Scott L.J. Oxybutynin extended-release: a review of its use in the management of overactive bladder. Drugs 2004; 64 (8): 885-912.

Поступила 29.10.2007



## СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФОРМУЛЯРНОГО КОМИТЕТА

3-е издание  
2007 г.

*Новый справочник содержит амбулаторный и педиатрический формуляры.*

Под редакцией профессора П.А. Воробьева

Издательство «Ньюдиамед», 2006 г.

Содержит формулярные статьи на 455 лекарственных средств, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Включает 8 Перечней лекарственных средств:

- Перечень лекарственных средств для оказания медицинской помощи в условиях стационара (стационарный формуляр);
- Перечень лекарственных средств для оказания медицинской помощи в условиях амбулаторно-поликлинической помощи (амбулаторный формуляр);
- Перечень лекарственных средств для педиатрической практики (педиатрический формуляр);
- Негативный перечень медицинских технологий Форумного комитета;
- Перечень редко применяемых ("сиротских") медицинских технологий Форумного комитета;
- Перечень жизненно необходимых лекарственных средств Форумного комитета.
- Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств 2006 г.;
- Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи 2006 г.

Формулярные статьи лекарственных средств содержат информацию по их эффективности, безопасности, а также результаты фармакоэкономических исследований, правила назначения, контроля за эффективностью, изменения доз и отмены, информацию для пациентов и членов их семей, медицинского персонала.

Информация о применении лекарств уникальна и ее нет ни в одном другом издании. Она прошла тщательную многоступенчатую экспертизу у большого числа специалистов.

Справочник лекарственных средств Форумного комитета полезен при составлении формуляров регионов, медицинских организаций; врачам, провизорам, фармацевтам в их повседневной практической деятельности.



## ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

## ГЕТЕ – ТВОРИТЬ И ЛЮБИТЬ ДО КОНЦА

Иоганн Вольфганг Гете, величайший сын Германии, а на самом деле – достояние всего человечества, прожил большую и чрезвычайно напряженную творческую жизнь. Наш Тимирязев замечательно сказал, что Гете *«представляет, быть может, единственный в истории человеческой мысли пример сочетания в одном лице великого поэта, глубокого мыслителя и выдающегося ученого»*. Действительно, в сферу его интересов входили такие неблизкие отрасли человеческого знания, как геология, зоология, ботаника, анатомия, оптика и т. д., и в каждой из них Гете – новатор и творец. Впрочем, его личная жизнь была не менее талантливой и активной. Собственно, эти две ипостаси неразделимы, ибо жизнь сердца давала мощный импульс творчеству, а творчество продлевало жизнь и тела, и духа.

*«Отрывки великой исповеди»*

Все-таки теория о происхождении гениев от умудренных отцов и юных матерей имеет большую статистическую базу: история с немецким классиком подтверждает ее еще раз. Отец Гете, 39-летний Иоганн Каспар, осчастливил своим выбором юную 17-летнюю бесприданницу из уважаемого семейства. Как в сказках, ровно через год у них родился первенец, будущий великий гражданин мира. Роды были трудными и длились почти трое суток, так что на помощь обессиленной повивальной бабке пришла свекровь юной матери: она-то и спасла маленького Иоганна, усердно встряхивая и растирая вином крохотное тельце. Впрочем, все эти трудности появления на свет ничуть не отразились на дальнейшей долгой (83 года) и многотрудной судьбе немецкого писателя, мыслителя, естествоиспытателя и т. д., а заодно – почетного члена Петербургской академии наук (звания этого Гете удостоился в 77 лет).

Таланты Гете проявились с раннего детства, учился он легко, с восьми лет (и до последних дней) писал стихи, успешно усваивал языки и прочие премудрости, как принято в обеспеченных и образованных семьях. Но очень долго не мог определиться, кем ему стать: поэтом или живописцем, ибо природой был наделен столь щедро, что и там, и там блистал гением. Учили юного Гете на дому, школьной муштре он не подвергался, а к учебным заведениям питал стойкую неприязнь.

Гете всегда очень болезненно – в прямом смысле слова – переживал все, что каким-то образом стесняло его существование, развитие (позже – творчество). Так случилось в Лейпциге, «маленьком Париже», где будущий поэт легко, но без энтузиазма учился на правоведа. Уже серьезно увлекшись поэзией и вознамерясь добиться здесь значительных успехов, он остро ощутил несоответствие всего, что писалось учителями и окружением, своему мироощущению и жестоко страдал от этого. К тому же, как часто бывает (а у Гете – всегда), в дело вмешалась любовь.

Семнадцатилетний Гете возгорелся нешуточным чувством к дочери трактирщика из Лейпцига Кетхен Шенкопф. Ее портрет не особенно возбуждает воображение: *«хорошего, но не очень высокого роста, с круглым, приятным, хотя не особенно красивым личиком, с непринужденными, милыми, очаровательными манерами»*. Но именно этот тип, как увидим дальше, особенно импонировал Гете. Он увлечен страстно – настоящее любовное безумие. Подозрениям, ревности и упрекам нет конца, и оскорбленная девушка прекращает с ним всяческие отношения. В чем и где ищут утешения оставленные возлюбленные давно известно: в вине и кутежах. А тут еще известие о замужестве Кетхен! Юный поэт пытается вернуть лю-

бимую, но все напрасно, она не простила незаслуженных обид.

Это уж слишком: школярская муштра и разбитая любовь на одну сердечную единицу. У Гете открывается легочное кровотечение, и дело принимает серьезный оборот. Несмотря на вмешательство врачей, здоровье незадачливого влюбленного не восстанавливалось, и в день своего 19-летия он прервал университетские занятия и возвратился домой. Два года, проведенные под родительским кровом, вернули и силы, и напряженную духовную работу. Однако причин недуга врачи так и не открыли.

Но все идет в копилку: плодом любви к Кетхен явилась пьеса «Хандра влюбленного» — история первого чувства будущего светила немецкой поэзии. Гете всегда говорил: *«Все мои произведения — только отрывки великой исповеди моей жизни»*.

Впрочем, «земную» жизнь никто не отменял, и Гете — вновь студент, теперь уже Страсбургского университета. Будущий юрист, сдав экстерном все обязательные экзамены, не посещает лекций профессоров-правоведов, зато с головой уходит в медицину и химию. Воистину, круг его увлечений необозрим. И вновь — любовь!

Жизнь только начиналась, и она так прекрасна, а как прекрасны женщины... У Гете роман с дочерью пастора Бриона, Фридерикой, ему двадцать лет, ей — шестнадцать. Вскоре Гете — жених, и счастьем влюбленных нет предела. Впрочем, есть: отец поэта, именитый гражданин, категорически против брака своего сына с простой деревенской девушкой. А ведь Гете в это время *«пел как птица меж ветвей»*, к нему вновь вернулась Муза, оставившая поэта после разрыва с Кетхен. Однако послушаться отца невозможно, и нареченная невеста оставлена. Может быть, не без облегчения, слишком благодатная идиллия начинала уже тяготить впечатлительного студента. Вот он, ключ к первой части «Фауста»... У Гете впереди будет жизнь, полная творчества и любви, а Фридерика останется верна поэту до конца. Несмотря на многочисленные предложения, она так и не выйдет замуж.

И счастье, и горе одинаково служили Гете источником вдохновения. После разрыва с Фридерикой он полностью погружается в работу: в итоге драма «Гец», сделавшая его первым писа-

телем Германии, наброски «Фауста» — словом, замечательный пример благодетельного женского влияния, остающегося таковым даже в «минуты страсти роковые».

### *Настольная книга Наполеона*

В том, что и творчество, и сама жизнь Гете питались любовью к женщине — нет никакого сомнения. Опять любовь, и опять трагедия: драматическое чувство к Шарлотте Буфф (Лотте), без которого мировая литература лишилась бы несравненного «Вертера». Она была невестой друга, и влюбленному Гете необходимо выбрать: разрушить чужое счастье, или отказаться от своего. Последнее было бы самоубийством, на что он и пытался покуситься. Однако рассудок (как всегда) пересилил, и Гете нашел силы уехать, чтобы вдали от любимой избавить свое чувство. Но в «Вертере», где, не прибавив ни слова, поэт описал эту историю, герой кончается самоубийством. Кстати, через много лет величавому Гете довелось еще раз увидеть свою Лотту. Она была уже очень немолода, правда, со следами былой красоты, но — возраст! — Лотта постоянно трясла головой. После встречи Гете грустно заметил: *«И ее я так страстно любил когда-то! Непостижимо, непонятно...»*. А ведь поддайся он искушению небытия, мир бы потерял одного из самых вдохновенных посредников между земной и горней жизнью. Только возраст, только опыт знают настоящую меру всем вещам.

До «Вертера» не было романа, так точно воссоздавшего психологию страсти, своеобразия мужского и женского чувства наряду с тщательным анализом потаенных бездн души и темных искушений. Словом, не даром посещались лекции по медицине и, вообще, рукой подать до Достоевского. Роман перевели на все европейские языки, в том числе на русский.

А вот с французским переводом произошла знаменательная история. В 1786 году он попал в руки 17-летнего юноши Наполеона Бонапарта, и сразу книга стала настольной. Будущий завоеватель мира перечитывал ее семь раз и брал роман с собой даже в египетский поход. А в 1808 году великий автор и не менее великий завоеватель встретились. Историки донесли до нас приветствие императора: *«Вот это человек!»*

*Сколько Вам лет? Шестьдесят? Вы прекрасно сохранились!».* Далее пошли литературно-лингвистические прения, но невольный возглас европейского Тамерлана сохранил для потомков впечатление от облика немецкого гения: молодец и в хорошей форме. Что для нашей темы важнее препирательств двух VIP-персон о подоплеке самоубийства героя романа.

Последнее о «Вертере», и тоже с медицинской точки: Гете говорил, что всю жизнь опасался перечитывать свой роман: *«становится как то не по себе и невольно пробуждается страх, что ты вновь подпадешь под власть патологической силы, некогда его породившей».* Писал это Гете через много лет после окончания своих романов — и любовного, и литературного, и здесь есть поле для размышлений.

Впрочем, до подведения итогов еще рано, и впереди — труд, труд и любовь, любовь. До сих пор мы встречались только с молодыми героинями, но Шарлотта фон Штейн! Ей 33 года, она замужем и у нее семеро детей. Они полюбили друг друга заочно, по рассказам друзей, но восторг встречи был полным. Влюбленный поэт каждый день присылал возлюбленной своего сердца букеты лично выращенных цветов. Биографы настаивают, что роман был платоническим, кто знает: после женитьбы Гете Шарлотта, воспылав гневом, сожгла все письма поэта.

Но годы идут, и Гете все чаще задумывается о тихом счастье семейной жизни. Он долго шел к этому шагу, однако современники единодушно посчитали брак своего великого соотечественника вопиющим мезальянсом. Знакомству будущих супругов помог случай: Гете был в ту пору министром (поле политической деятельности он тоже возделывал с немалыми трудами и вдохновением), а Христина Вульпиус, так звали девушку — будущую жену гения, просила сановника о месте для своего брата. Гете возгорелся страстью, брат был немедленно устроен, а Христина переехала в дом господина министра. В общем, действия Гете-чиновника вполне подпадают под статью об использовании служебного положения в корыстных целях. И судьба ему за это выставила счет. Идей своего гениального мужа Христина не понимала, зато сделалась хозяйкой и родила ему сына. Продолжалось это ни

много, ни мало 15 лет, и в один прекрасный день 1806 года 57-летний Гете на ней женился.

Какой скандал вызвала эта новость в Германии! Величайший поэт — и малообразованная женщина, страдавшая к тому же одним из отвратительнейших пороков, пьянством... Болезнь была наследственной: от нее умерли и отец, и брат Христины. С годами пагубная страсть все больше захватывала ее, и Гете очень страдал от этого.

Правда, оппоненты утверждают, что Христина не была такой уж безнадежной: у нее были природный ум, общительный характер, доброе сердце. К тому же, Гете нашел в ней столь ценный им тип народной, природной красоты. Иначе, как объяснить, что через 10 лет после знакомства он пишет из путешествия страстное письмо, в котором горько сетует, что не взял с собой в дорогу ничего из ее вещей, чтобы скоротать одиночество. И именно ей он посвятил свои лучшие стихи.

Впрочем, женитьба не спасла, и не могла спасти Гете от сетей Амура, в которые он попал все-таки с большим удовольствием. Беттина — пылкая, сумасбродная особа. Письма, клятвы, восторги — Гете пал. Он пытался найти тихие радости и нежную привязанность в общении с молодой девушкой, а получил взбалмошные выходки и бурную страсть, нарушавшую гармонию его духа. Беттина ссорится с Христиной, Гете принимает сторону жены — разрыв.

Неудачи не останавливают поклонника вечной женственности. После жестоких страданий умирает Христина, и на жизненном пути 60-летнего Гете возникает юная Минна Герцлиб. Как говорил сам Гете: *«Я слишком стар, чтоб знать одни забавы, и слишком юн, чтоб вовсе не желать».* Взаимная страсть олимпийца Гете и прелестной девушки внушила такие опасения родственникам и друзьям с обеих сторон, что Минну поспешили отправить в пансион. Идиллия разрушена: Гете, в который раз, разлучили с возлюбленной.

Но жизнь продолжается, значит, продолжается любовь. Теперь это очаровательная жена банкира Виллемера, Марианна. Они пишут друг другу любовные стихи, и Марианна признается, что в любви Гете — ее жизнь. А ведь разница в возрасте заставляет возмущаться окружающих!

Влюбленные вынуждены расстаться, считаясь с общественным мнением, но до самой смерти Гете, в течение 17 лет, они переписывались.

Современники Гете, знавшие его сердечную слабость (или силу?), были уверены, что и в могилу он сойдет с песней любви на устах. Так и случилось. Последняя любовь 75-летнего Гете — 18-летняя Ульрика Левецов. Не удивительно, что пламенный Гете полюбил прелестную девочку, удивительно, что Ульрика полностью отдалась такому же чувству! Встретились они на курорте Мариенбад (теперь — Мариански Лазни). Какие стихи писал в это время 75-летний Гете!

*«Уже, холодным скована покоем,  
Скудела кровь — без чувства, без влечения,  
Но вдруг можем налетели роєм  
Мечты, надежды, замыслы, решенья.  
И я узнал в желаньях обновленных,  
Как жар любви животворит влюбленных».*

Вот ведь как: «узнал в желаньях обновленных»! Как будто весь предшествующий нема-а-альный опыт вовсе ничего не значил. Ульрика едва не стала его женой, и только жесткое вмешательство — в который раз! — «родных и близких» заставили поэта отказаться от своего счастья. Ульрика умерла в возрасте 96 лет, она так и не вышла замуж (помните бедную Фридерикку?), ибо кто может занять сердце, отданное самому Гете!

Действительно, жизненные силы Гете были велики, ибо как сочетать такое бесконечное число любовных приключений с такой напряженной творческой жизнью? Он пишет романы, стихи, комедии, памфлеты, фарсы, пародии, сатиры, новеллы, публицистику, литературно-художественные статьи, естественнонаучные труды, переводит, занимается политической деятельностью. Уф-ф! И, конечно, главное дело жизни — «Фауст». Замысел грандиозного произведения возник еще у 20-летнего Гете, а закончил он трагедию летом 1831 года, за несколько месяцев до смерти. Величайшее творение всех времен и народов, и Гете вполне сознавал его значение.

#### *«Насущное отходит вдаль»*

Строфы из «Фауста» можно цитировать по любому поводу, и они всегда актуальны, потому что — гениальны: *«Из партий, как бы их ни звали, опоры мы не создадим. Нам так же*

*чужды их печали, как мы и наши чужды им».* Или: *«Могущество, когда, когда соединишь ты с властью разум?».*

Одно из бесчисленных действующих лиц трагедии — человек из пробирки, Гомункул. Двести лет назад в Германии было произнесено: *«Презрение детей прижитие для нас нелепость, сданная в архив».* Блестящий диалог Мефистофеля с «отцом» Гомункула Вагнером столь хорош, что хотя в части должен быть воспроизведен. Так, на вопрос Мефистофеля: *«Какую же влюбленную чету спрятали вы в колбы тесноту»*, Вагнер отвечает пространной речью:

*«Та самозарождавшаяся тяга,  
Которая с первейшего же шага  
Брала и отдавалась и с собой  
Роднила близкий мир, потом — чуждой,  
Все это выводом бесповоротным  
Отныне предоставлено животным,  
А жребий человека так высок,  
Что должен впрямь иметь иной исток».*

В ответ на последовавший скепсис высокого гостя из преисподней Вагнер гордо отвечает:

*«Нам говорят «безумец» и «фантаст»,  
Но, выйдя из зависимости грустной,  
С годами мозг мыслителя искусный  
Мыслителя искусственно создаст».*

Все предсказано, предвидено, и даром не прошли медико-мистические и алхимические опыты пытливого Гете, и сквозь свой «магический кристалл» он видел многое из сокрытого до поры. Впрочем, гений автора, погрузивший читателя в созданный им мир, не только открывает тайны мироздания и пророчесствует будущее, но и наблюдает за настоящим. Стойкий антагонизм между немцами и французами дает Гете возможность сформулировать блестящий парадокс: *«Французы не компания для немцев, но можно пить французское вино».* Чем его соотечественники и занимались с удовольствием, несмотря на французскую оккупацию. Жизнь отечества у Гете как на ладони (наблюдения и опыт!), и сегодня читаем, как и тогда, с пониманием и согласием: *«С полицией нетрудно сговориться, другое дело уголовный суд».* А облик «правлящей элиты»: *«А врать-то, врать-то как горазд! Я знаю, он проект подаст».* Списано с натуры — и на века.

Итак, «Фауст» шел с Гете по всей его сознательной жизни: около шестидесяти лет. Он сам готовил рукопись к печати, но трагедия — полностью — вышла в свет только после его кончины. Во вступлении к «Фаусту» уже уходящий Гете пишет: *«Насущное отходит вдаль, а давность, приблизившись, приобретает явность»*. Круг близких людей сужается («Иных уж нет, а те далече», скажет об этом наш Пушкин), от прошлого остаются только воспоминания, которые не с кем разделить, а будущее принадлежит другим.

Как-то Гете обронил, что человек-творец уходит, когда задача его выполнена: за ним следуют новые люди, которые продолжают по-свое-

му. Так и случилось. Дело всей жизни — «Фауст» был закончен. Последняя любовь не сбылась. И ничто уже не держало. Всего-то простуда во время загородной прогулки в экипаже, и земная судьба великого человека была решена. Гете не мог уже говорить, но могучая мысль продолжала бороться, и он что-то все писал и писал указательным пальцем на одеяле.

Его дух ушел непобежденным. А все, что он понял и предвидел, осталось — для тех, кто тоже хочет проникнуть и понять. *«Теория, мой друг, суха, но зеленеет жизни древо»* — так сказал великий Олимпиец.

Е. Казеннова

**ВЫШЛА В СВЕТ НОВАЯ КНИГА!**



**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ:  
НЕОТЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

**Б.П. Богомолов**  
**ИЗДАТЕЛЬСТВО НЬЮДИАМЕД**  
**2007 г.**

В отличие от предшествующих изданий по инфекционным болезням (ИБ) читателю предлагается книга с оригинальным построением. В общей части книги (первых двух главах) рассматриваются клинические проявления ИБ, отличающие их от других заболеваний, методология и методы диагностики. Во второй, специальной, части каждая группа ИБ (инфекции дыхательных путей, кишечные инфекции, кровяные инфекции, инфекции наружных покровов, антропозоозы) завершается главами, посвященными клинической дифференциальной диагностике, охватывающей широкий круг болезней, в том числе клинически сходных неинфекционных заболеваний.

В основу клинической диагностики ИБ положены ведущие симптомы и синдромы: лихорадка, сыпи, лимфаденопатия, бронхолегочные поражения, боль со стороны органов брюшной полости, диарея, геморрагические проявления, поражения печени, почек, опорно-двигательного аппарата и др. Проведен анализ результатов исследований гемограммы при различных ИБ, объединенных общим механизмом заражения, изложены основные методы лабораторной диагностики. В сжатом виде представлены неотложные первичные меры, ограничивающие распространение ИБ.

Книга завершается главой, посвященной принципам лечения инфекционных больных, уходу, питанию, реабилитации.

Рекомендуется семейным врачам, инфекционистам, терапевтам, врачам скорой помощи, профильных специальностей, клиническим ординаторам и аспирантам клинических кафедр.

*Заявки на приобретение можно направлять по адресу:*  
115446, Москва, Коломенский пр., д. 4, ГКБ № 7, издательство НЬЮДИАМЕД  
Тел/факс (499) 782-31-09  
E-mail: mtpndm@dol.ru

Подробности на сайтах [www.zdrav.net](http://www.zdrav.net) и [www.zdravkniga.net](http://www.zdravkniga.net)

**SUMMARY**

---

L.J. Tarmonova, A.M. Shutov

**ANEMIA AND RENAL DYSFUNCTION  
AT ELDERLY AND SENILE PATIENTS  
WITH DIASTOLIC HEART FAILURE**

*Ulianovsk State University*

Examination of 116 patients with chronic heart failure showed that at elderly and senile patients diastolic filling of left ventricle is affected except structural heart reconstruction by reduction of renal function and anemia coupled with systolic and diastolic arterial pressure, except structural heart reconstruction. Unfavorable influence of decreased renal function on chronic heart failure progression is determined by worsening of heart diastolic function.

M.I. Kogan, V.V. Mitusov, H.S. Ibishev, S.M. Pakus

**SURGICAL TREATMENT OF URETHRAL  
STRICTURE AT ELDERLY AND SENILE MEN**

*Rostovski State Medical University*

Clinical examination of 111 elderly and senile men with urethral stricture revealed that complications of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia is the primary reason of its origin. Transurethral resection most likely results in stricture of bulbo-membranosus urethra, cystic prostatectomy – in stricture of prostatic urethra. In case of stricture more than 1 cm long is preferable to use open operation with end-to-end anastomosis. Internal optical urethrotomy – a salvage procedure at elderly and senile patients – is acceptable because of grave somatic condition.

V.P. Avdoshin, M.I. Andrjuchin, E.V. Olshanskaya,  
I.V. Zaitseva

**DOPPLEROGRAPHY ASSESSMENT OF MAGNETIC  
AND LASER INFLUENCE ON RENAL BLOOD FLOW  
AT ELDERLY PATIENTS WITH UROLITHIASIS  
AND CHRONIC PYELONEPHRITIS**

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

Urolithiasis and its complication – chronic pyelonephritis – are one of the most common urological diseases at elderly patients, which cause microcirculatory disturbance in renal parenchyma. According to the results of dopplerography using of CLT (cold laser therapy) in course of medical treatment improves renal blood circulation. It provides favorable conditions both to control an attack of renal colic and to improve dynamic status of a kidney.

## ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

## НОВОЕ В ОНКОУРОЛОГИИ

Л.М. Горилловский . . . . . 3

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## АНЕМИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л.Ю. Тармонова, А.М. Шутов . . . . . 8

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

М.И. Коган, В.В. Митусов, Х.С. Ибишев,  
С.М. Пакус . . . . . 13

## ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНО-ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

В.П. Авдошин, М.И. Андрухин, Е.В. Ольшанская,  
И.В. Зайцева . . . . . 16

## ЛЕКЦИЯ

## ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

В.В. Борисов, Е.М. Шилов . . . . . 20

## ОБЗОР

## РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Горилловский, Г.В. Межуева . . . . . 24

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

## НОВЫЙ СПОСОБ КРИОГЕМОСТАЗА РАНЕВОГО КАНАЛА ПРИ ПЕРКУТАННОМ ДОСТУПЕ В ПОЧКУ

И.В. Феofilov, В.И. Исаенко, С.И. Шкуратов,  
В.Э. Гюнтер . . . . . 29

## РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко . . . . . 34

## EDITORIAL

## NEW IN ONCOLOGICAL UROLOGY

L.M. Gavrilovski . . . . . 3

## ORIGINAL ARTICLES

## ANAEMIA AND RENAL DYSFUNCTION AT ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE

L.J. Tarmonova, A.M. Shutov . . . . . 8

## SURGICAL TREATMENT OF URETHRAL STRICTURE AT ELDERLY AND SENILE MEN

M.I. Cogan, V.V. Mitusov, H.S. Ibishev,  
S.M. Pakus . . . . . 13

## DOPPLEROGRAPHIC ESTIMATION OF MAGNETIC AND LASER INFLUENCE ON RENAL BLOOD FLOW AT ELDERLY PATIENTS WITH UROLITHIASIS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

V.P. Avdoshin, M.J. Andrjuhin, E.V. Olshanskaya,  
I.V. Zaitseva . . . . . 16

## LECTURE

## ANDROGEN DEFICIENCY IN ELDERLY AND SENILE AGE – A MULTI-DISCIPLINARY PROBLEM

V.V. Borisov, E.M. Shilov . . . . . 20

## REVIEW

## DISORDER OF URINATION AT PATIENTS WITH PRIMARY PROSTATIC CANCER

L.M. Gavrilovski, G.V. Megueva . . . . . 24

## PRACTITIONERS ASSISTANCE

## NEW METHOD OF CRIOHEMOSTASIS IN WOUND CANAL WITH PERCUTANEOUS APPROACH TO KIDNEY

I.V. Feofilov, V.I. Isaenko, S.I. Shkuratov,  
V.E. Gjunter . . . . . 29

## ROLE OF APOPTOSIS IN PATHOGENESIS OF PROSTATIC CANCER

L.M. Gavrilovski, M.B. Zingirenko . . . . . 34

**СРОЧНО В НОМЕР**

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ  
ДИСКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ  
И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

С.Г. Бугрова, А.Е. Новиков . . . . . 38

ДИСНЕЙРОРЕГУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ  
СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
(КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.Г. Бугрова . . . . . 43

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
ПРИ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
ПОЖИЛЫМ ПАЦИЕНТАМ

С.Н. Брунова, Е.В. Руженская . . . . . 47

**НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ  
С КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ  
ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Т.Н. Назаров, В.В. Михайличенко, В.Н. Фесенко . . . . 51

**ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ**

ГЕТЕ – ТВОРИТЬ И ЛЮБИТЬ ДО КОНЦА

Е. Казеннова . . . . . 57

**SUMMARY** . . . . . 62

**URGENT ISSUE**

COGNITIVE DISORDERS IN CASE  
OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY  
AND NEUROMEDIATE DISTURBANCES

S.G. Bugrova, A.E. Novikov . . . . . 38

DYSNEUROREGULATORY MECHANISM  
OF VASCULAR COGNITIVE DISORDERS  
(CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL  
RESEARCH)

S.G. Bugrova . . . . . 43

HOSPITAL REPLACING TECHNOLOGIES  
OF PSYCHIATRIC ASSISTANCE FOR ELDERLY  
PATIENTS

S.N. Brunova, T.V. Ruzenskaya . . . . . 47

**NEW REMEDIES**

COMBINED THERAPY  
OF NON-MALIGNANT PROSTATIC  
HYPERPLASIA IN COMBINATION  
WITH CLINICAL SYMPTOMS  
OF HYPERACTIVE BLADDER

T.N. Nasarov, V.V. Mihailichenko, V.N. Fesenko . . . 51

**CREATIVE LONGEVITY**

GETE – TO CREATE AND TO LOVE TILL THE END

E. Kazennova . . . . . 57

**SUMMARY** . . . . . 62