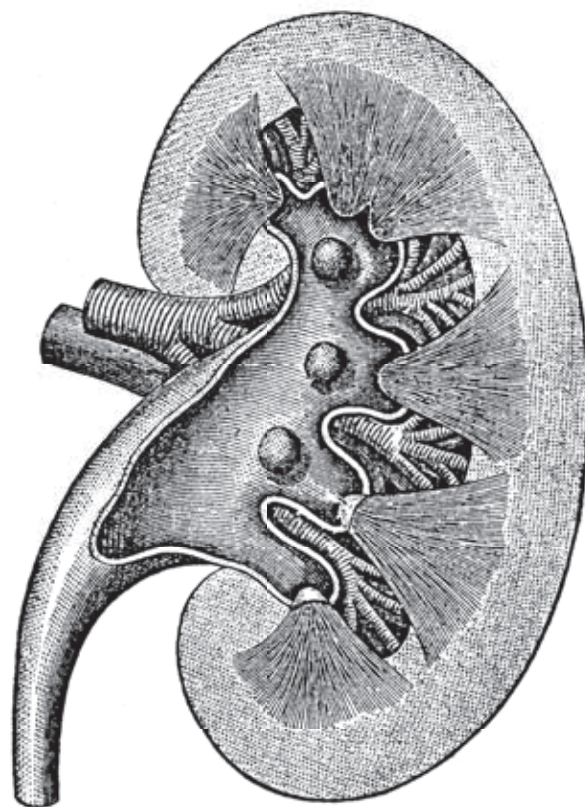
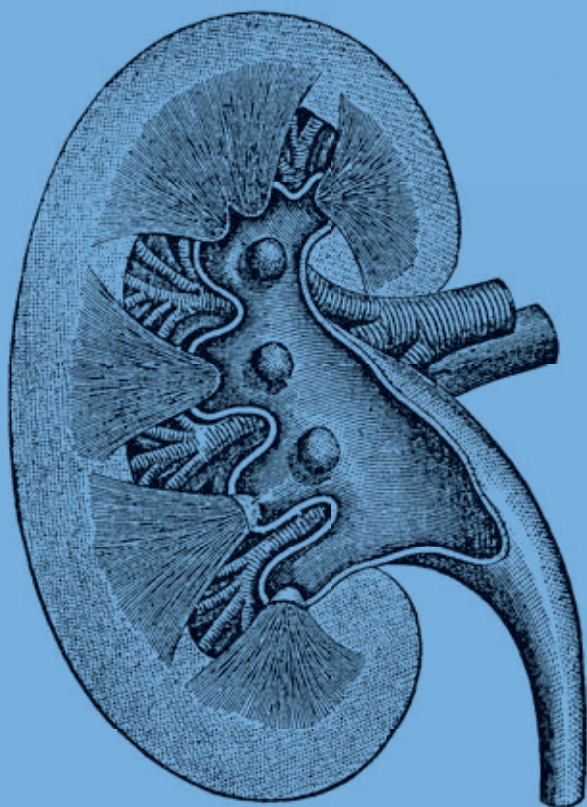


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **25** ТОМ 17
2021



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №3

Эффективность
растительных
лекарственных
средств
при неосложненной
инфекции
мочевыводящих путей

Лечение и профилактика
острых приступов
подагрического
артрита на фоне
сниженной
функции почек

Тактика ведения
нефрологических
пациентов с COVID-19



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 25.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 25.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Urology and Nephrology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Обзор

С.А. МУСЛОВ, Е.А. ЛАПШИХИНА, Д.С. КОБЗЕВ
Упругость и гиперупругость урогенитальных тканей
человека и животных 6

Д.Г. ПОЧЕРНИКОВ
Обзор опыта использования препарата Канефрон® Н
в урологической практике с позиции доказательной медицины 26

Лекции для врачей

Ю.Л. ДЕМИДКО
Периодическая катетеризация мочевого пузыря
у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией 32

М.С. ЕЛИСЕЕВ
Лечение подагры при хронической болезни почек 36

Contents

Review

S.A. MUSLOV, E.A. LAPSHIKHINA, D.S. KOBZEV
Elasticity and Hyperelasticity of Urogenital Tissues of Human
and Animals

D.G. POCHERNIKOV
Experience Overview of the Drug Canephron® N of Use
in Urological Practice from the Position of Evidence-Based Medicine

Clinical Lectures

Yu.L. DEMIDKO
Periodic Catheterization of the Bladder in Patients
with Detrusor-Sphincter Dissinergia

M.S. ELISEEV
Gout Treatment in Chronic Kidney Disease

Подагра. Информация для пациентов.

Сывороточную концентрацию
мочевой кислоты следует
поддерживать
на уровне
ниже 6 мг/дл
(360 мкмоль/л)
на протяжении
всей жизни¹



ЭТО ОДИН ИЗ
ВАЖНЫХ ШАГОВ
В ПРОФИЛАКТИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ
ПОДАГРЫ¹

podagra.pro



При поддержке



Реклама

Содержание

Обзор Медицинский форум

Инновации в лечении вторичного гиперпаратиреоза	42
Поражение почек при сахарном диабете: современное состояние проблемы	50
COVID-19 в практике врача-нефролога	52

Contents

Medical Forum

Innovations in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism	
Renal Lesion in Diabetes Mellitus: Current Issue Condition	
COVID-19 in the Practice of a Doctor-Nephrologist	

Что такое подагра?

Каковы факторы риска?

Причины подагры

Как проявляется подагра?

Как подагра влияет на организм?

Какие исследования позволяют диагностировать заболевание?

Как следует изменить питание?

Как лечить подагру?

Что делать при остром приступе?

ОТВЕТЫ НА ЭТИ И ДРУГИЕ ВОПРОСЫ, КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ, ДИЕТУ, А ТАКЖЕ ВИКТОРИНУ ПО ПОДАГРЕ ВЫ НАЙДЕТЕ НА САЙТЕ

podagra.pro



1. Richetta, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;21-14 [Epub ahead of print]

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДИЦИН

ООО «Берлин-Хемм/А. Менарини»
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-heme.ru
RU-ADE-07-2021-V01_press Одобрено Октябрь 2021

Реклама

Упругость и гиперупругость урогенитальных тканей человека и животных

С.А. Муслов, д.б.н., к.ф.-м.н., проф.¹, Е.А. Лапшихина², Д.С. Кобзев, к.м.н.²

Адрес для переписки: Сергей Александрович Муслов, muslov@mail.ru

Для цитирования: Муслов С.А., Лапшихина Е.А., Кобзев Д.С. Упругость и гиперупругость уrogenитальных тканей человека и животных // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 25. С. 6–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-25-6-24

Выполнен обзор механических свойств тканей органов мочевыводящей и репродуктивной систем: простаты, матки (шейки, тела и системы связок), влагалища, яичников и молочных желез – человека и животных в норме и при патологии. На основании опытных данных в системе компьютерной алгебры Mathcad определены аналитические зависимости $\sigma = \sigma(\epsilon)$ и $E = E(\epsilon)$, где $E(\epsilon)$ – дифференциальный модуль Юнга тканей. Установлено, что зависимости механического напряжения – деформации тканей могут быть описаны экспоненциальной функцией $\sigma = \alpha(e^{\beta\epsilon} - 1)$, а модуль Юнга – $E = \alpha\beta e^{\beta\epsilon}$, где α и β – численные параметры, определяемые для каждого типа ткани отдельно. Показано, что пассивные биомеханические свойства уrogenитальных тканей являются упруговязкими (вязкоупругими), а модуль Юнга – дифференциальным и инкрементальным (увеличивающимся при деформировании). Рассчитаны минимальные, максимальные и средние значения $E(\epsilon)$, коэффициент упругой анизотропии, а также коэффициенты Муни – Ривлина соответствующих гиперупругих моделей. Результаты моделирования напряженно-деформированного состояния тканей сравнивали с экспериментальными данными. На основании опытных и расчетных данных сделан вывод, что оценка эластичности может служить диагностическим показателем состояния уrogenитальных тканей, а характеристики их деформационных свойств могут быть полезны при реконструктивных вмешательствах и разработке эндопротезов.

Ключевые слова: биомеханика, дифференциальный модуль Юнга, модель Муни – Ривлина, уrogenитальные ткани

Введение

Проблемы контроля мочевого пузыря затрагивают как мужскую, так и женскую популяцию, и их диапазон весьма широк – от гиперактивного мочевого пузыря и недержания мочи до непроходимости мочевыводящих путей и рака [1]. Подобными расстройствами страдает свыше 200 млн человек во всем мире. Разработка более совершенных и биосовместимых конструкций имплантатов, применяемых в системах контроля для лечения пациентов с недержанием мочи, и искусственных сфинктеров, а также вопросы коррекции пролапса тазовых органов женщин, эректильной дисфункции у мужчин [2] и иные урологические/гинекологические проблемы требуют знаний, касающихся механических свойств уrogenитальных тканей.

Почти все биологические ткани (кроме костей скелета, эмали и дентина зубов и др.) характеризуются относительно низким модулем упругости и высоким объемным модулем, а их коэффициент Пуассона немного меньше 0,5. Эти мягкие ткани организма с большими упругими деформациями и небольшим изменением объема (практически несжимаемые материалы) при деформации часто называются гиперупругими материалами. Поведение гиперупругих материалов, называемых также эластомерами, с точки зрения механики деформируемого тела описывается нелинейными законами напряжения – деформации. То есть в отличие от линейно-упругих материалов кривая напряжения – деформации гиперупругого материала не является линейной, а классический закон Гука не выполняется. Для описания деформации

онных свойств гиперупругих материалов предложены многочисленные реологические модели (в частности, Муни – Ривлина, Нео – Гука, Ривлина, Огдена), а выбор и установление параметров моделей, определяющих соотношения для гиперупругих материалов, представляют также актуальную задачу биомеханики [3].

Материал и методы

На первом этапе известные, но не утратившие актуальности экспериментальные кривые σ – ϵ были оцифрованы с помощью программы GetData Graph Digitizer. Далее данные были экспортированы в пакет программ для математических вычислений Mathcad 13. Полученные массивы были описаны аналитическими экспоненциальными зависимостями вида $\sigma = \alpha(e^{\beta\epsilon} - 1)$, где коэффициенты α и β находили с помощью функции genfit. Функция genfit возвращает вектор, содержащий n параметров, которые обеспечивают наилучшее приближение данных из ϵ и σ функцией $\sigma(\epsilon)$. Этот способ аппроксимации оказался эффективен и показал высокую точность. Затем упругие модули $E(\epsilon)$ определяли дифференцированием соответствующих регрессионных зависимостей $E(\epsilon) = d\sigma(\epsilon) / d\epsilon = \sigma'\epsilon$. Кроме того, рассчитывали константы двухпараметрической и достаточно простой модели Муни – Ривлина биологических тканей на основании опытных кривых по результатам механических испытаний на растяжение. Как известно, поведение гиперупругих материалов при растяжении с точки зрения современной механики деформируемых тел может быть описано нелинейной функцией [4]:

$$\sigma = 2C_{10}\left(\lambda - \frac{1}{\lambda^2}\right) + 2C_{01}\left(1 - \frac{1}{\lambda^3}\right), \quad (1)$$

где σ – условное напряжение, C_{10} и C_{01} – материальные константы (константы материала). C_{10} и C_{01} определяют потенциал деформации:

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3). \quad (2)$$

I_1 и I_2 – инварианты тензора деформаций, равные

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \text{ и } I_2 = \frac{1}{\lambda_1^2} + \frac{1}{\lambda_2^2} + \frac{1}{\lambda_3^2}, \text{ значения } \lambda_i = \epsilon_i + 1 -$$

главные компоненты тензора ($i = 1, 2, 3$). Уравнение (1) является разновидностью 2-параметрического феноменологического уравнения Муни – Ривлина. Анализ проводили в системе компьютерной алгебры Mathcad 13 с помощью встроенной в пакет функции linfit. Как выяснилось, модель Муни – Ривлина с найденными коэффициентами C_{10} и C_{01} весьма удовлетворительно описывает биомеханическое поведение урогенитальных тканей, установленное экспериментальным путем.

Часть 1. Мочевыделительная система

Почка

Фиброзная капсула. I. Asami (1961) [5] исследовал деформационные свойства фиброзной (соединительнотканной) капсулы у 67 пациентов.

Фиброзная капсула (*capsula fibrosa*) – тонкая, но очень прочная оболочка. Она окружает непосредственно саму ткань почки снаружи. Эта оболочка для почки служит прочным футляром, предохраняющим орган от разрывов.

Результаты исследований пациентов в возрасте от 10 до 39 лет представлены на рис. 1. Этап начального удлинения соответствовал около 25% предела прочности капсулы, а само начальное удлинение составляло около трех четвертей предела деформации (табл. 1) [5]. При тех же напряжениях удлинение является наибольшим в 10 лет и уменьшается с возрастом.

Мы связываем такое деформационное поведение, типичное для большинства биологических тканей, с удачным сочетанием и последовательной сменой механизмов деформирования, а именно переходом от деформации путем растяжения относительно «мягких» волокон эластина к деформации более «жестких» коллагеновых белковых структур при больших деформациях. Это отвечает функциональным биомеханическим свойствам тканей и органов, когда при очень малых и малых деформациях важна их податливость и эластичность, а при средних и больших деформациях на первое место выходит прочность. В результате наклон кривой напряжения – деформации не является постоянным. Зависимость от деформации модуля Юнга сводится

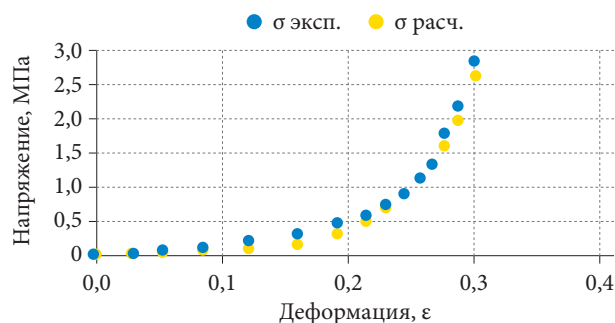


Рис. 1. Кривые напряжения – деформации фиброзной капсулы почки у лиц в возрасте от 10 до 39 лет (экспериментальная и расчетная (функция genfit Mathcad 13))

Таблица 1. Деформационные свойства фиброзной капсулы человека

Показатель	Возрастная группа, лет			Среднее среди взрослых
	0–9	10–59	60–79	
Напряжение при разрыве на единицу толщины*, кГ/мм	0,19 ± 0,034	0,39 ± 0,027	0,39 ± 0,027	0,39
Отношение	0,49	1,00	1,00	
Предел прочности**, кГ/мм ²	0,21 ± 0,026	0,28 ± 0,024	0,25 ± 0,019	0,27
Отношение	0,76	1,00	0,90	
Предел деформации***, %	28 ± 0,6	30 ± 2,6	28 ± 1,8	29
Отношение	0,93	1,00	0,93	

Примечание. кГ – внесистемная единица измерения силы (кгс, килограмм-сила), примерно 9,81 Н.

* Tensile breaking load per unit width (англ).

** Ultimate tensile strength (англ).

*** Наиболее низкое значение деформации, при которой наблюдается (наступает) разрушение, ultimate percentage elongation (англ).

к тому, что с более высокими значениями деформации ассоциируются более крутые участки кривых σ - ϵ . При подборе функциональной зависимости $\sigma = \sigma(\epsilon)$ для полученных экспериментальных данных была

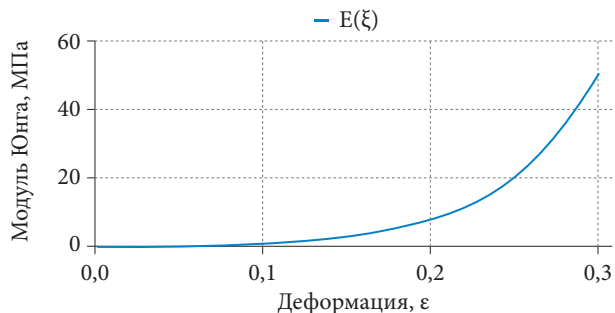


Рис. 2. Зависимость модуля Юнга фиброзной капсулы почки от деформации у лиц в возрасте от 10 до 39 лет (получена с помощью функции genfit Mathcad 13)

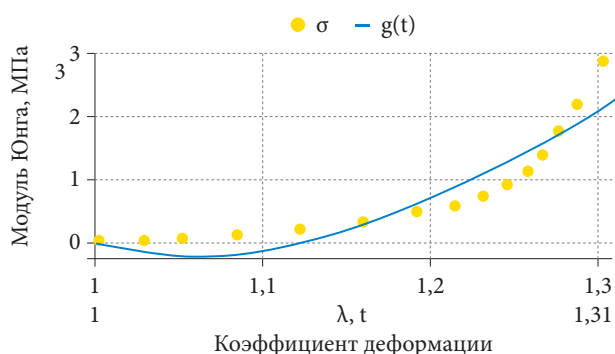


Рис. 3. Кривые зависимостей: опытной $\sigma(\lambda)$ и Муни – Ривлина $g(t)$ (получены с помощью функции linfit Mathcad 13) для соединительнотканной капсулы почки

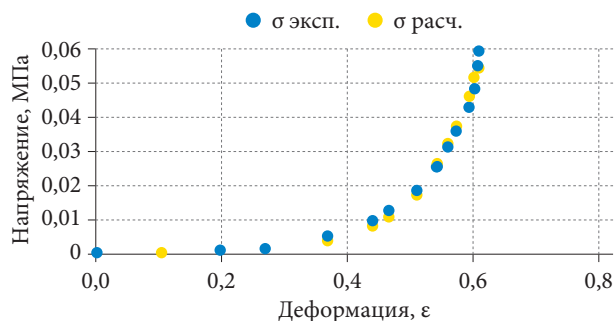


Рис. 4. Кривые напряжения – деформации почечной паренхимы у лиц в возрасте от 10 до 19 лет (экспериментальная и расчетная (функция genfit Mathcad 13))

использована функция genfit, входящая в пакет алгебраических вычислений Mathcad 13. По результатам нелинейной регрессии, функцией, наиболее точно аппроксимирующей полученные данные, оказалась зависимость $\sigma(\epsilon) = 9,918 \times 10^{-3} \exp(18,706\epsilon) - 1$ МПа (мегапаскалей, 1 Па = 1 Н/м²). Как видно из рис. 1, результаты опыта и расчета мало отличаются друг от друга, средняя погрешность аппроксимации – 0,27. При этом модуль упругости выражался экспонентой $E(\epsilon) = d\sigma(\epsilon)/d\epsilon = 0,185 \exp(18 \times 706\epsilon)$ МПа и возрастал от $E_{\min} = 0,185$ при $\epsilon = 0$ до $E_{\max} = 53,278$ МПа при $\epsilon = 0,3$ (рис. 2), среднее значение модуля составило

$$\frac{1}{0,3} \int_0^{0,3} E(\epsilon) d\epsilon = 9,013 \text{ МПа.}$$

Отношение E_{\max}/E_{\min} оказалось равным 287,99, что полностью соответствует инкрементальному характеру дифференциального модуля Юнга фиброзной капсулы (увеличиваться при деформировании).

Коэффициенты гиперупругой модели Муни – Ривлина, определенные с помощью функции linfit Mathcad 13, составили $C_{10} = 11,377$ и $C_{01} = 12,854$ МПа. Проверка согласия между экспериментальными данными и аппроксимирующей кривой (рис. 3) методом Пирсона хи-квадрат не дала оснований для отклонения нулевой гипотезы (на уровне значимости 0,05).

Отметим, что здесь и далее авторы [5] не сообщают методику подготовки образцов аутопсийного материала и образцов *in vitro* и для испытаний, что затрудняет сравнение результатов их измерений с результатами исследований биомеханических свойств тканей данных органов, полученными другими авторами.

Паренхима почки. Паренхима – основная ткань почки, в норме с низкой эхогенностью. Механические свойства паренхимы почки были исследованы в работе I. Asami и соавт. (1961) [5].

Кривая напряжения – деформации паренхимы почки пациентов в возрасте от 10 до 19 лет показана на рис. 4. Начальная стадия удлинения соответствует около 15% от предела прочности, а начальное удлинение составляет две трети от максимальной деформации.

Предел прочности почечной паренхимы максимален у пациентов в возрасте от 10 до 19 лет и уменьшается в возрастной группе от 60 до 79 лет, составляя 69 и 74% от максимальной величины соответственно (табл. 2) [5]. Аналогично изменяется с возрастом и деформация при разрыве.

Значения модулей упругости почечной паренхимы гораздо ниже, чем у соединительнотканной капсулы: $E_{\min} = 0,5$ кПа, $E_{cp} = 81$ кПа, $E_{\max} = 626$ кПа соответственно.

Таблица 2. Деформационные свойства паренхимы почки человека

Показатель	Возрастная группа, лет							Среднее среди взрослых
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–79	
Предел прочности, кГ/мм ²	4,8 ± 0,43	5,8 ± 0,27	5,4 ± 0,26	5,1 ± 0,22	4,8 ± 0,24	4,5 ± 0,42	4,0 ± 0,20	4,6
Отношение	0,83	1,00	0,93	0,88	0,83	0,78	0,69	–
Предел деформации, %	50 ± 7,5	62 ± 3,8	60 ± 4,2	57 ± 3,2	52 ± 2,2	49 ± 2,9	46 ± 3,3	52
Отношение	0,81	1,00	0,97	0,90	0,84	0,79	0,74	–

Таблица 3. Деформационные свойства мочеточника человека

Направление	Возрастная группа, лет				Среднее среди взрослых
	10–19	20–29	30–49	50–79	
<i>Напряжение при разрыве на единицу толщины, Г/мм</i>					
Продольное	229 ± 14	192 ± 12	192 ± 12	192 ± 12	192
Поперечное	64 ± 3	64 ± 3	53 ± 4	48 ± 3	52
Продольное	1,00	0,86	0,86	0,86	–
Поперечное	1,00	1,00	0,83	0,75	–
Среднее	1,00	0,93	0,84	0,80	–
<i>Предел прочности, Г/мм²</i>					
Продольное	206 ± 16	206 ± 16	170 ± 16	170 ± 16	176
Поперечное	61 ± 5,2	61 ± 5,2	48 ± 3,4	42 ± 4,6	45
Продольное	1,00	1,00	0,82	0,82	–
Поперечное	1,00	1,00	0,79	0,69	–
Среднее	1,00	1,00	0,80	0,75	–
<i>Предел деформации, %</i>					
Продольное	36 ± 2,2	36 ± 2,2	36 ± 2,2	36 ± 2,2	36
Поперечное	109 ± 4,3	109 ± 4,3	109 ± 6,1	92 ± 6,3	98
Продольное	1,00	1,00	1,00	1,00	–
Поперечное	1,00	1,00	0,92	0,84	–
Среднее	1,00	1,00	0,96	0,92	–

У паренхимы также значительно меньше по величине коэффициенты модели Муни – Ривлина (табл. 9).

Эти результаты согласуются с данными Ю.А. Беловой и Д.Ю. Потапова [6], которые исследовали механические свойства ткани почки с целью моделирования гемостатических швов. Почки с почечными артериями были изъяты у трупов людей обоего пола не позднее 16–18 часов после наступления смерти. Эксперименты проводились в день забора материала, не позднее двух часов после аутопсии. В ходе проведенных экспериментов были определены модули Юнга для тканей почек человека. Полученные данные позволили сделать заключение о механических свойствах различных частей почки. Установлено, что наибольшей упругостью обладает капсула почки, наименьшей – паренхима. Дифференциальный модуль Юнга капсулы равен 40 МПа (при относительной деформации 0,1). Кроме того, был проведен сравнительный анализ деформационно-прочностных свойств почки человека и свиньи. После проведенных исследований в конечной элементной пакете ANSYS была поставлена двухмерная задача для определения воздействия различных видов швов на ткани почки.

Мочеточник

I. Asami и соавт. (1961) [5] исследовали деформационные свойства мочеточника у 60 пациентов. Мышечная оболочка мочеточника в верхних двух третях состоит из двух слоев гладкомышечных клеток (внутреннего продольного и наружного циркулярного), в нижней трети снаружи появляется третий слой с продольным расположением гладкомышечных клеток. Предел прочности в обоих (продольном и поперечном) направлениях был наибольшим между 10 и 29 годами и наименьшим между 50 и 79 годами (76%) [5].

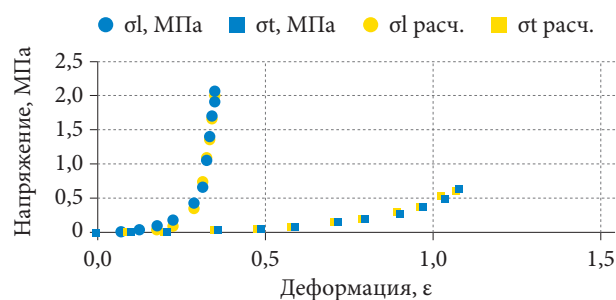


Рис. 5. Кривые напряжения – деформации мочеточника у лиц в возрасте от 10 до 29 лет (экспериментальные и расчетные с помощью функции *genfit Mathcad 13*) в продольном (l) и поперечном (t) направлениях

В продольном направлении предел прочности оказался больше в 3,9 раза, чем в поперечном.

Максимальное удлинение в продольном направлении образцов не зависело от возраста. Но в поперечном направлении было наибольшим между 10 и 29 годами, в возрасте от 50 до 79 лет составляло 84% от максимального. Удлинение в поперечном направлении в 2,7 раза превысило таковое в продольном направлении.

Кривые напряжения – деформации в продольном и поперечном направлениях для образцов мочеточника у лиц в возрасте от 10 до 29 лет показаны на рис. 5. Выявленная анизотропия механических свойств установлена и для модуля упругости: отношение упругих модулей в продольном и поперечном направлениях $E_{lcp}/E_{tcp} = 9,9$, что значительно больше единицы (случай упругой изотропии).

Коэффициенты Муни – Ривлина мочеточника составили 7,58 и -8,93 МПа в продольном и 0,39 и -0,55 МПа в поперечном направлении.

Таблица 4. Деформационные свойства мочевого пузыря человека

Направление	Возрастная группа, лет			Среднее среди взрослых
	10–19	30–49	50–79	
<i>Напряжение при разрыве на единицу толщины, Г/мм</i>				
Тело	172 ± 10	128 ± 14	102 ± 13	122
Треугольник	179 ± 12	179 ± 12	179 ± 12	179
Тело	1,00	0,74	0,59	–
Треугольник	1,00	1,00	1,00	–
<i>Предел прочности, Г/мм²</i>				
Тело	32 ± 4,5	26 ± 5,2	20 ± 4,1	24
Треугольник	42 ± 5,0	35 ± 3,9	31 ± 4,7	34
Тело	1,00	0,81	0,62	–
Треугольник	1,00	0,83	0,74	–
<i>Предел деформации, %</i>				
Тело	246 ± 35	230 ± 20	216 ± 23	226
Треугольник	122 ± 13	115 ± 14	105 ± 14	111
Тело	1,00	0,93	0,88	–
Треугольник	1,00	0,94	0,86	–

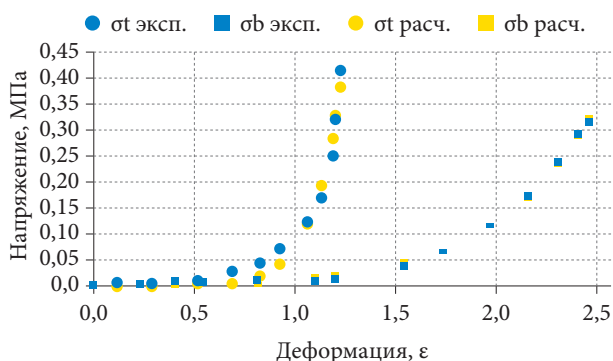


Рис. 6. Кривые напряжения – деформации тела (b – body) и треугольника (t – trigone) мочевого пузыря пациентов в возрасте от 10 до 29 лет (экспериментальные и расчетные с помощью функции genfit Mathcad 13)

Стадия первичного удлинения соответствовала примерно 35% предела прочности в продольном направлении и около 25% – в поперечном. Величина этого удлинения составляет приблизительно пять шестых максимального удлинения в продольном направлении и три пятых – в поперечном.

Мочевой пузырь

Мышечная оболочка мочевого пузыря, непарного полого органа выделительной системы позвоночных животных, расположенного в малом тазу, состоит из трех слоев. При этом в среднем из них большинство гладкомышечных клеток имеет циркулярный ход, в наружном и внутреннем – продольный.

Деформационные свойства тканей мочевого пузыря были исследованы у 59 пациентов (табл. 4) [5]. Авторы изучили основные механические характеристики тела и треугольника Льео мочевого пузыря.

Сравнение возрастных и локальных различий в растягивающей разрывной нагрузке на единицу ширины тела сокращенного мочевого пузыря показало, что наибольшей нагрузка была между 10 и 29 годами, а к 50–79 годам снизилась до 59% от максимального значения. В то же время величина разрывной нагрузки треугольника не показала возрастных изменений. Тело сокращенного мочевого пузыря имеет меньшую разрывную нагрузку, чем у треугольника. При растяжении мочевого пузыря разрывная нагрузка составляет пять седьмых от нагрузки в сокращенном состоянии. Предел прочности на растяжение сокращенного тела и треугольника мочевого пузыря максимален в возрасте от 10 до 29 лет, но к 50–79 годам прочность снижается примерно до 62 и 74% соответственно по сравнению с таковой в возрасте от 10 до 29 лет. Сокращенное тело мочевого пузыря обладает пределом прочности, равным двум седьмым предела прочности треугольника. Прочность тела одинакова как в сокращенном, так и в растянутом состоянии.

Предельное процентное удлинение сокращенного тела и треугольника мочевого пузыря больше всего в возрастной группе от 10 до 29 лет и меньше всего в возрастной группе от 50 до 79 лет (около 88 и 86% соответственно). Удлинение сокращенного тела в два раза больше, чем у треугольника. В растянутом состоянии мочевой пузырь имеет удлинение, соответствующее пяти шестым от того, который наблюдался в сокращенном состоянии.

На рисунке 6 показаны кривые напряжения и деформации для тела и треугольника мочевого пузыря. Видно, что начальный предел удлинения соответствует около 25% предела прочности. При этом начальное удлинение составляет примерно три четверти от величины конечного удлинения для тела и пять шестых для треугольника. При том же напряжении тело мочевого пузыря имеет гораздо большее удлинение, чем треугольник.

Неоднородность упругих свойств (А) стенок мочевого пузыря может быть выражена безразмерным отношением усредненных модулей Юнга треугольника E_t и тела пузыря E_b : $E_{t_{cp}}/E_{b_{cp}} = 2,29$ ($E_{t_{cp}} = 316$ кПа, $E_{b_{cp}} = 137$ кПа), что соответствует более развитому и выраженному мышечному слою треугольника, чем у тела мочевого пузыря. Этот мышечный слой мочевого пузыря, сокращаясь, обуславливает мочеиспускание. Отношение максимальных значений E дает еще большую величину A : $E_{t_{max}}/E_{b_{max}} = 3,88$ ($E_{t_{max}} = 2,79$ МПа, $E_{b_{max}} = 0,72$ МПа).

Коэффициенты модели Муни – Ривлина, рассчитанные с помощью анализа кривых на рис. 6, составили 0,214 и -0,329 МПа у треугольника Льюто и 0,076 и -0,139 МПа у тела мочевого пузыря. Эти данные могут быть полезны при проведении математического моделирования искусственных сфинктеров, имплантов и других биопротезов отделов мочевого пузыря при реконструктивных операциях (например, при разработке применяемых в практике урологов сфинктерных протезов из сверхэластичного никелида титана для укрепления сфинктера мочевого пузыря [7]).

Отметим, что, по данным Т. Ohara (1953) [8], модуль Юнга мочевого пузыря кролика ($E_{cp} = 112$ кПа) несколько ниже, чем у человека. При этом предел прочности ($42 \pm 1,6$ Г/мм² у кролика и $24 \pm 4,6$ Г/мм² у человека) и предел деформации выше (419 ± 17 и $226 \pm 26\%$ соответственно). Эти результаты оказались несколько неожиданными, в связи с чем требуется их дополнительное изучение. Возможно, они обусловлены различиями в анатомо-морфологическом строении тканей органов человека и животных или различными экспериментальными условиями.

Уретра

Несмотря на наличие работ, посвященных пассивным биомеханическим свойствам уретры [9], практически отсутствуют количественные данные, характеризующие ее эластичность. Как и ожидалось, для мягких тканей человека и животных наклон кривой напряжения – деформации тканей уретры не является постоянным [10]. Более высокие значения деформации приводят к более крутым кривым, связанным с зависимостью от деформации (модуль Юнга) (рис. 7) [10]. Кроме того, наблюдается хорошо известный гистерезис циклической нагрузки и разгрузки, характеризующий диссипацию энергии внутри ткани при знакопеременных деформациях (наиболее распространенной в механике деформируемого твердого тела является модель линейной упругости; все деформации в рамках данной модели полностью обратимы, диссипации энергии нет, деформации прямо пропорциональны напряжениям). Чтобы оценить модуль Юнга для выбранных значений одноосной деформации, достаточно рассмотреть конечные точки кривой напряжения – деформации. При одноосной деформации 15%-ный модуль Юнга соответствовал только 5 ± 2 кПа. При 35% он возрос до 11 ± 3 кПа. При деформации 45% модуль Юнга достиг 21 ± 4 кПа. В компрессионном эксперименте с применением внутри мочеиспускательного канала давления 41 см

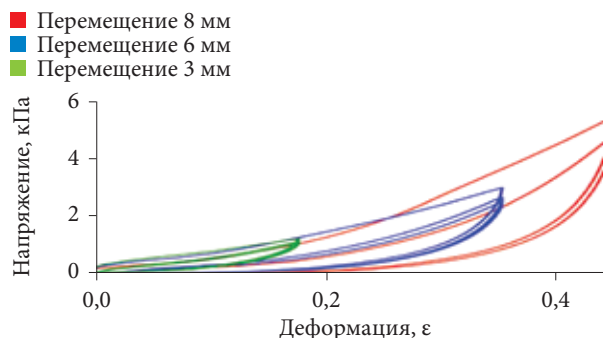


Рис. 7. Кривые напряжения – деформации для уретры свиноматки

H_2O значение модуля Юнга составило 19 ± 5 кПа. Метод аспирации, основанный на растягивающих деформациях, вместе с обратным методом конечных элементов (МКЭ) обеспечил величину модуля 17 ± 5 кПа.

В результате примененные три вида исследования напряженно-деформированного состояния последовательно дали клинически значимые данные о модуле Юнга уретры. Таким образом, оценка соответствует значениям от 10 до 20 кПа. Эти значения сопоставимы с величиной упругого модуля паренхимы почки при малых деформациях, которая была определена в работе J.G. Snedeker и соавт. (2005) [11] как 18 ± 5 кПа.

Часть 2. Репродуктивная система (мужчины)

Простата

Авторы исследования [12] (2005) установили, что количественная оценка механических свойств ткани предстательной железы человека важна для разработки соноэластографии при выявлении рака предстательной железы. В исследовании авторы охарактеризовали частотно-зависимый комплексный модуль Юнга нормальных и раковых тканей предстательной железы *in vitro* с помощью тестирования релаксации напряжения и методов моделирования вязкоупругих свойств тканей. После радикальной простатэктомии из задней области предстательной железы, где часто встречается рак [13], были получены небольшие цилиндрические образцы ткани. Средний возраст пациентов составил 63 года (диапазон 55–76 лет), а средний уровень простатического специфического антигена – 6,1 мкг/мл (диапазон 3,6–9,0). Образцы простаты имели оценку по шкале Глисона 3 + 4 и выше. Образцы перед механическими испытаниями замачивались в физиологическом растворе. Механическое тестирование образцов тканей проводили в течение двух часов после резекции предстательной железы при комнатной температуре. Предполагали, что подготовленные образцы изотропны и однородны. Всего получено и протестировано 17 образцов из восьми человеческих простат. Испытания на релаксацию напряжения на образцах дали повторяемые результаты, соответствующие вязкоупругой дробно-производной модели Кельвина – Фойгта (KVPD) ($t^2 > 0,97$). Для нормальных ($n = 8$) и раковых ($n = 9$) образцов предстательной железы средние величины комплексных модулей Юнга ($|E^*|$) составили $15,9 \pm 5,9$ кПа и $40,4 \pm 15,7$ кПа при

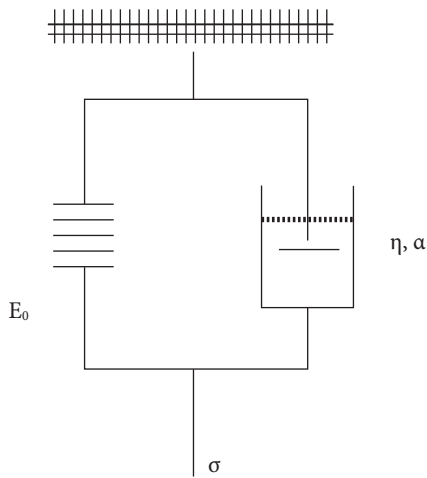


Рис. 8. Реологическая KVFD-модель с ньютоновским вязким элементом (η, α)

Таблица 5. Параметры модели KVFD и коэффициент корреляции r^2 расчетных данных с опытными данными

Ткань простаты	Число образцов	η , кПа·с ^α	α	r^2	E^* , кПа, 150 Гц
Нормальная	8	$3,61 \pm 1,25$	$0,2154 \pm 0,0417$	0,9740	$15,9 \pm 5,9$
Рак > 50%	9	$8,65 \pm 3,40$	$0,2247 \pm 0,0304$	0,9921	$40,4 \pm 15,7$

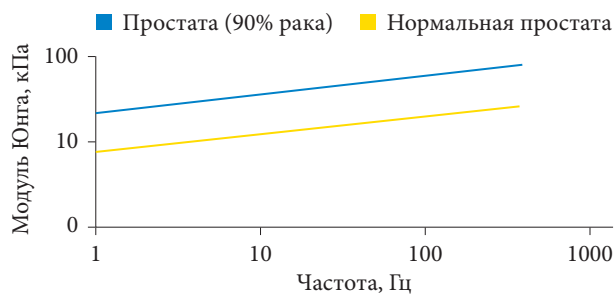


Рис. 9. Модули Юнга двух типов тканей предстательной железы, построенные в зависимости от частоты, и положительная связь между жесткостью тканей и долей рака (0 и 90%) [по 12]

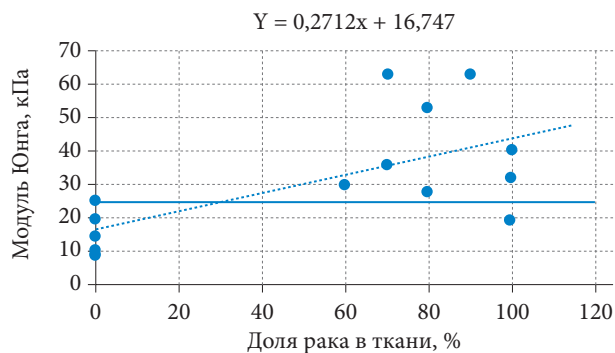


Рис. 10. Жесткость тканей (модуль Юнга) $|E^*|$ в сравнении с долей рака в исследованных образцах. Горизонтальная линия разделяет значения жесткости раковых и нормальных тканей. 150 Гц

150 Гц соответственно, что дает контраст эластичности 2,6:1,0. Девять двухпробных t-тестов показали наличие достоверных различий между жесткостью нормальной и раковой ткани предстательной железы в одной и той же железе ($p < 0,01$). По мнению авторов, их исследование вносит существенный вклад в современные знания о вязкоупругих свойствах простаты человека и присущем ей упругому контрасту, создаваемом раком.

Вязкоупругие свойства мягких тканей обычно моделируются комбинациями идеально упругих и вязких элементов [14]. Помимо трех основных вязкоупругих моделей (модель Максвелла, модель Кельвина – Фойгта и стандартная линейная твердотельная модель), описанных Y.C. Fung (1993) [15], для описания данных механических испытаний также применяли другие линейные, квазилинейные или нелинейные модели. R.C. Koeller (1984) вывел функцию релаксации напряжений с временной зависимостью $t^{-\alpha}$ в функции для модели Кельвина – Фойгта с дробной производной (KVFD) [16]. Со временем большинство исследователей пришли к выводу, что обобщенная модель KVFD (рис. 8) лучше согласуется с экспериментальными данными, чем классическая модель Кельвина – Фойгта. Устанавливающее уравнение, связывающее напряжение $\sigma(t)$ с деформацией $\epsilon(t)$ для KVFD-модели, имеет вид:

$$\sigma(t) = E_0 \epsilon(t) + \eta \frac{d^\alpha \epsilon(t)}{dt^\alpha}, \quad (3)$$

где E_0 – модуль упругости (Па);

$\eta = E_0 \tau^\alpha$ – коэффициент вязкости (Па·с^α) с постоянной времени $\tau(c)$;

α – безразмерное вещественное число между 0 и 1, определяющее порядок производной.

Кривые релаксации (при деформации 5%), обработанные в пакете MATLAB Curve Fitting Toolbox, согласуются с расчетными в рамках KVFD-модели. Полученные параметры использованной реологической модели представлены в табл. 5 [12].

Комплексный модуль Юнга E^* в области частот определяли с помощью параметров модели, однако точное значение $E_0 = \sigma(\infty)/\epsilon$ на основании хода кривых релаксации определить не удалось. Но на основании модели были рассчитаны частотно-зависимые модули Юнга нормальных и раковых тканей. Результаты расчета проиллюстрированы на рис. 9. Оказалось, что ткани предстательной железы имеют модули Юнга, которые увеличиваются с частотой в диапазоне соноэластографии.

Установлена и исследована более подробно положительная связь между жесткостью тканей (модулем Юнга) и долей рака в тканях (0 и 90%) (рис. 10) [12]. На рисунке показана кластеризация данных о раке предстательной железы, отличающаяся от нормальных значений жесткости. При этом с ростом доли рака в тканях модуль Юнга также увеличивается с градиентом 270 Па на 1% рака. Таким образом, патология мягких тканей сопровождается изменением деформационных свойств, в частности характеристик упругости и вязкости.

Однако S. Phipps и соавт. (2005) [17] сообщили о широком диапазоне (от 40 до 140 кПа) эластического ком-

понента нормальной ткани предстательной железы. По мнению авторов, дивергенция данных вызвана в основном различными вариантами методов испытаний; условиями испытаний, таких как частота компрессии, температура и влажность; вариациями образцов; моделями тканей и другими экспериментальными факторами. В частности, предположение о конкретной реологической модели ткани, например чисто упругой или вязкоупругой, может существенно повлиять на оценку свойств ткани.

Для оценки динамического диапазона эластических свойств тканей, получаемых с помощью эластографии (метод медицинской визуализации, отображающий эластические характеристики и жесткость мягких тканей; твердая или мягкая ткань дает диагностическую информацию о наличии или состоянии заболевания), было исследовано механическое поведение образцов тканей предстательной железы и молочной железы при компрессионной нагрузке [18]. Время между удалением ткани из живого тела и тестированием варьировалось от 25 минут до двух часов, причем ткань охлаждалась от нескольких минут после удаления до начала тестирования. Экспериментальная установка позволяла использовать небольшие образцы, которые можно было считать однородными. Это предположение было подтверждено гистологическим анализом. Образцы были испытаны при трех скоростях деформации, чтобы оценить реологическую природу материала и определить обоснованность моделирования ткани как вязкоупругого материала для интересующих скоростей деформации. При механической компрессии образца ткани предстательной железы проводилась нагрузка на часть его поверхности. В ходе испытаний регистрировались нагрузка и максимальное смещение, и эти данные использовались в следующем уравнении для определения модуля упругости образцов:

$$E = \frac{2(1 - \mu^2)qa}{w}, \quad (4)$$

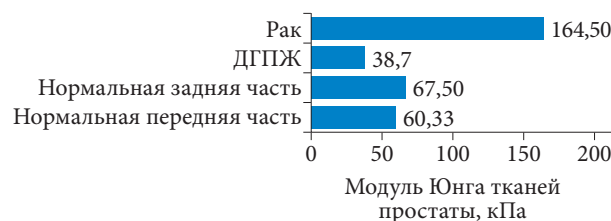
где E – модуль упругости;
 μ – коэффициент Пуассона;
 q – плотность нагрузки (сила на единицу площади);
 a – радиус нагруженной области;
 w – максимальное смещение в направлении нагрузки. Предполагается, что образцы тканей несжимаемы с коэффициентом Пуассона $\mu = 0,495$.

При частотах нагрузки выше 1 Гц модуль накопления превысил 93% комплексного модуля. Нормальная ткань предстательной железы имеет более низкий модуль, чем модуль исследуемого рака предстательной железы (табл. 6). Ткань предстательной железы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) имела значения модуля упругости значительно ниже, чем нормальная ткань. Наблюдалась постоянная, но не существенная разница в модуле тканей, взятых из передней и задней частей железы. В результате ткани с ДГПЖ имели значительно более низкие значения (38–41 кПа), чем нормальная ткань;

Таблица 6. Модули упругости тканей в нормальной и измененной ткани предстательной железы при различных частотах и уровнях предкомпрессионной деформации 2 и 4%

Тип ткани простаты	Модуль Юнга, кПа					
	2%			4%		
	Частота нагружения, Гц					
	0,1	1,0	4,0	0,1	1,0	4,0
Нормальная передняя часть (n = 32)	55 ± 14	62 ± 17	59 ± 19	60 ± 15	63 ± 18	63 ± 16
Нормальная задняя часть (n = 32)	62 ± 19	69 ± 17	65 ± 18	68 ± 14	70 ± 14	71 ± 11
ВРН – ДГПЖ (доброкачественная гиперплазия ПЖ) (n = 21)	38 ± 8	36 ± 9	38 ± 8	40 ± 12	36 ± 11	41 ± 13
Рак (n = 28)	96 ± 19	100 ± 20	99 ± 18	230 ± 34	221 ± 32	241 ± 28

нормальная передняя и задняя части простаты имели значения модуля упругости 55–71 кПа, тогда как рак имел значения 96–241 кПа (табл. 6) [18]. При этом значения модуля Юнга тканей, за исключением раковых (98,33 и 230,67 кПа), не проявили выраженной зависимости от уровня предкомпрессии. Средние значения модуля простаты при различных скоростях деформации (0,1; 1,0 и 4,0 Гц) и степени предварительной компрессии (2 и 4%) представлены на рис. 11.



Примечание. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Рис. 11. Усредненный модуль Юнга тканей предстательной железы (кПа), полученный при различных скоростях деформации (0,1; 1,0 и 4,0 Гц) и степени предварительной компрессии (2 и 4%)



Модуль Юнга

Комплексный динамический модуль Юнга E^* материала представляется в виде $E^* = E' + iE''$, где $i = \sqrt{-1}$ – мнимая единица. Действительная часть E' комплексного модуля Юнга известна как динамический модуль Юнга, или модуль накопления, так как она соответствует изменению потенциальной энергии при периодических деформациях. Мнимую часть E'' называют модулем потерь, поскольку она связана с энергией, переходящей в тепло при колебаниях. Величины E' характеризуют упругость материала при выбранной температуре и частоте воздействия, а величины E'' являются показателями его вязкости.

Таблица 7. Значения жесткости тканей (модуль Юнга) левого кавернозного тела и белочной оболочки у пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) и в норме (группа контроля) при различной степени (1–4) эректильной твердости по шкале EHS, Mean ± SD

Эректильная твердость (шкала EHS)	Модуль Юнга кавернозного тела, кПа					
	ЭД	Норма	P-value	ЭД	Норма	P-value
В покое	12,90 ± 2,06	9,82 ± 1,92	0,042	21,68 ± 4,19	21,59 ± 4,68	0,989
Степень 1	10,97 ± 2,26	9,32 ± 1,90	0,568	32,59 ± 4,19	32,71 ± 3,72	0,904
Степень 2	9,25 ± 1,23	9,16 ± 1,71	0,955	54,16 ± 8,51	54,12 ± 10,06	0,974
Степень 3	9,38 ± 1,61	9,18 ± 1,68	0,911	127,82 ± 20,36	127,81 ± 18,10	0,997
Степень 4	9,38 ± 1,47	9,26 ± 1,34	0,968	223,93 ± 23,61	223,39 ± 26,82	0,989

Примечание. Некоторым пациентам с ЭД не удалось достичь степени эрекции 2, 3 или 4.

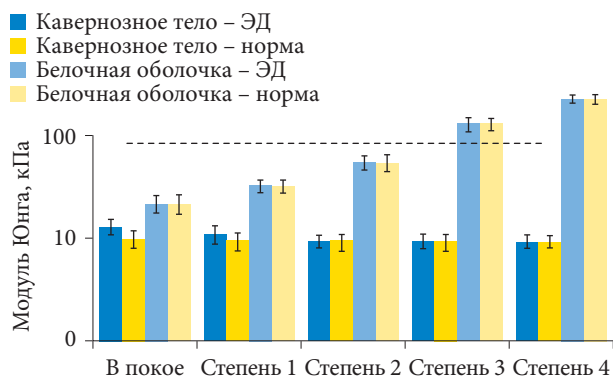


Рис. 12. Модуль Юнга кавернозного тела и белочной оболочки у пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) и в норме (группа контроля) при различной степени эректильной твердости EHS

Таким образом, динамический модуль Юнга может служить диагностическим показателем состояния предстательной железы в норме и при патологии. Авторы предлагают рассматривать ткани простаты как несжимаемый материал с коэффициентом Пуассона 0,495. Тогда модуль сдвига предстательной железы $G_{cp} = 21,37$ МПа и модуль объемной сжимаемости $K_{cp} = 2130,5$ МПа будут соответствовать диапазону гиперупругих материалов (эластомеров).

Кавернозное тело и белочная оболочка

Важной характеристикой эректильной функции полового члена является твердость эрекции (EH – erection hardness). Глобальное обследование в 29 странах показало, что уровень ослабления этой функции составляет около 13–28%. В настоящее время она может оцениваться с помощью валидизированного полуколичественного и простого в использовании показателя эректильной твердости (EHS – erection hardness score) [19, 20]. Хотя величина EH непрерывно увеличивается во время эрекции и является статистически непрерывной переменной, индекс EHS представляет собой градации по четырехбальной шкале (рангов). Например, клинически EH полового члена, достигающая третьей степени, означает, что пенис (недостаточно твердый) может быть введен во влагалище во время полового акта. Четвертая степень является максимальной. В ра-

боте H. Cheng и соавт. (2020) [21] предложили новый метод количественного измерения EH полового члена в реальном времени с использованием ультразвуковой эластографии сдвиговых волн (SWE – shear wave elastography).

40 пациентам 23–58 лет исследуемой группы с эректильной дисфункцией (ЭД) согласно опроснику ПЕФ-5 в среднем с 12,5-месячным анамнезом и 20 пациентам в возрасте 25–58 лет контрольной группы в режиме реального времени проводили SWE для измерения жесткости тканей (модуля Юнга) кавернозного тела (*corpus cavernosum*) и белочной оболочки (*tunica albuginea*) полового члена во время эрекции, в покое и при различных степенях EH, индуцированных внутрикавернозной инъекцией 5 мкг простагландина. Исследователи осторожно помещали высокочастотный зонд на вентральный пенис и получали двумерное продольное ультразвуковое (УЗ) изображение пениса, затем переключались в режим SWE, аппарат автоматически устанавливал круговую область 3–5 мм для выполнения процедуры. Частота колебаний УЗ-волн составляла 7,5–15 МГц. Модуль Юнга тканей рассчитывали по формуле $E = 3\rho c^2$, где ρ – плотность тканей, c – скорость распространения УЗ-волн.

Исследователи не наблюдали существенных различий между пациентами с ЭД и в норме при измерениях SWE, за исключением того, что модуль Юнга кавернозного тела в группе контроля был немного ниже, чем у пациентов с ЭД. Как в исследуемой, так и в контрольной группе модуль Юнга незначительно снижался в кавернозном теле в зависимости от степени эрекции (табл. 7, рис. 12):

- в покое: 12,90 ± 2,0/9,82 ± 1,92 кПа;
- степень 1: 10,97 ± 2,26/9,32 ± 1,90 кПа;
- степень 2: 9,25 ± 1,23/9,16 ± 1,71 кПа;
- степень 3: 9,38 ± 1,61/9,18 ± 1,68 кПа;
- степень 4: 9,38 ± 1,47/9,26 ± 1,34 кПа (с градиентом -431,5 Па/-63 Па на одну степень).

Однако жесткость белочной оболочки значительно увеличивалась с ростом EH (в покое: 21,68 ± 4,19/21,59 ± 4,68 кПа; категория 1–4: 32,59 ± 4,19/32,71 ± 3,72; 54,16 ± 8,51/54,12 ± 10,06; 127,82 ± 20,36/127,81 ± 18,10 и 223,93 ± 23,61/223,39 ± 26,82 кПа соответственно). Таким образом, с ростом EHS модуль Юнга кавернозного тела в целом уменьшился на 27,29 и 5,71%, а белочной обо-

лочки – увеличился в 10,33 и 10,35 раза соответственно. Поскольку ЕН первой и второй степеней клинически означает неспособность совершить половой акт, а ЕН третьей и четвертой степеней – способность его реализации, точка отсечения для модуля Юнга белочной оболочки для оценки возможности исполнения полового акта составляет 81,60 кПа (рис. 12).

По мнению авторов, жесткость белочной оболочки, а не жесткость кавернозного тела обеспечивает хороший показатель индекса клинической визуализации для оценки ЕН полового члена. Жесткость белочной оболочки постоянно менялась во время эрекции полового члена, что можно было количественно измерить с помощью SWE. По сравнению с ЕНС измерение модуля Юнга белочной оболочки полового члена с помощью SWE является новым и объективным методом количественной оценки ЕН ($p < 0,05$). Благодаря объективным и поддающимся количественной оценке характеристикам измерение модуля Юнга позволяет более точно, чем ЕНС, выполнить диагностику и оценить влияние на ЕН различных методов лечения ЭД.

По данным [22], для *tunica albuginea* при средней толщине 2,4 мм и растягивающем напряжении 200 кПа модуль Юнга равен 12 МПа, а коэффициент Пуассона – 0,4.

Тестикула

SWE – это недавно разработанный метод, позволяющий получить жесткость тканей и органов с помощью отслеживания распространения сдвиговых волн через структуру. Несколько исследований продемонстрировали его потенциал в дифференциации между больной и нормальной тканью в клинической практике, однако применимость к заболеваниям яичек не была выяснена. S. Zhenxing и соавт. (2015) [23] исследовали целесобразность и воспроизводимость SWE при перекруте яичек. Под перекрутом яичка понимают перекручивание семенного канатика, приводящее к его ущемлению и нарушению кровоснабжения яичка. В этом проспективном исследовании приняли участие 15 пациентов с полным перекрутом яичек, перенесших орхихектомию. Сравнивали результаты, полученные при SWE, наряду с общепринятой серошкальной и цветной доплеровской сонографией. Результаты показали, что (i) размер поврежденного яичка был увеличен, а скрученная паренхима яичка была гетерогенной. Сигналы кровотока в поврежденном яичке были едва заметны или отсутствовали; (ii) модуль Юнга, включающий значения E_{mean} , E_{max} , E_{min} и SD в пограничной зоне перекрученного яичка, был выше, чем у нормального яичка ($E_{mean} = 78,07 \pm 9,01$ кПа против $22,0 \pm 5,10$ кПа; $E_{max} = 94,07 \pm 6,53$ кПа против $27,87 \pm 5,78$ кПа; $E_{min} = 60,73 \pm 7,84$ кПа против $18,90 \pm 4,39$ кПа; SD = $7,67 \pm 0,60$ кПа против $2,30 \pm 0,36$ кПа; $p < 0,05$); значения E_{max} и SD в центральной области перекрученного яичка были выше таковых в соответствующей области нормального яичка ($E_{max} = 8,23 \pm 0,30$ кПа против $3,97 \pm 0,95$ кПа; SD = $1,5 \pm 0,26$ кПа против $0,67 \pm 0,35$ кПа; $p < 0,05$), а значения E_{min} были ниже, чем у нормальных яичек $0,93 \pm 0,51$ кПа против $1,6 \pm 0,36$ кПа; $p < 0,05$) (рис. 13).

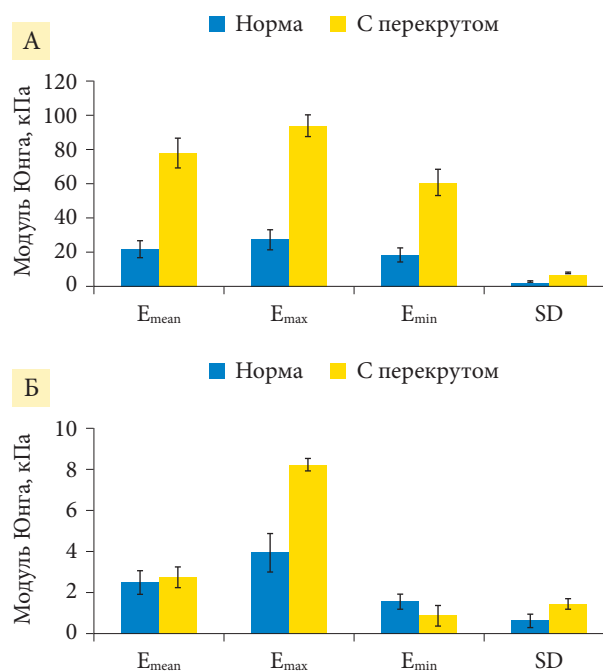


Рис. 13. Сравнение значений E_{mean} , E_{max} , E_{min} и SD тканей нормального яичка и яичка с перекрутом в пограничной (А) и центральной (Б) областях

Однако средние значения E_{mean} в центральной области яичка с перекрутом и нормального яичка статистически не отличались ($2,77 \pm 0,50$ кПа против $2,53 \pm 0,59$ кПа; $p > 0,05$).

Авторы работы сделали вывод, что SWE является неинвазивным, удобным и хорошо воспроизводимым методом и может служить важным альтернативным инструментом в диагностике и мониторинге прогрессирования патологии мошонки в дополнение к традиционной доплерографии.

Целью исследования [24] было оценить значение и эффективность применения в клинической практике SWE в реальном времени нормальной паренхимы яичек и различных распространенных заболеваний яичек. Материал и методы включали проведение SWE 338 пациентам (средний возраст – $43,2 \pm 17,2$ года, диапазон – 17–78 лет) в составе нормальных семенников ($n = 358$), с тестикулярным микролитиазом ($n = 40$), а также с различными заболеваниями яичка ($n = 208$) и определение жесткости тканей. Статистическую оценку проводили для определения порога жесткости при патологической диагностике.

Средний размер очагов поражения яичек составил $2,6 \pm 1,5$ см (диапазон – 10–42 мм). Среднее значение модуля Юнга для нормального яичка было зафиксировано на уровне $4,55 \pm 2,54$ кПа. Независимо от стадии микролитиаза регистрировали более высокое статистически значимое значение упругого модуля. При остром орхите среднее значение жесткости было несколько выше, но статистически незначимо. Опухолевые процессы яичек имели среднее значение модуля $21,02$ кПа с отсечением $16,1$ кПа. Фиброз показал самое высокое

медианное значение жесткости – 30,03 кПа при отсечении 26,3 кПа. При анализе распределения различных патологических групп была выявлена статистически значимая разница между фиброзом и опухолевыми процессами ($p = 0,001$).

Авторы сделали вывод, что SWE является целесообразным методом исследования паренхимы яичек. Значения SWE могут быть использованы для достоверной дифференциации фиброза яичек и опухолевого процесса.

Часть 3. Репродуктивная система (женщины)

Матка

Деформационные свойства матки нескольких крольчих были изучены Т. Ohara (1953) [8].

Матка кроликов имела разрывное напряжение на единицу толщины в продольном направлении 24 Г/мм, предел прочности $18 \pm 0,7$ Г/мм² и деформацию при разрыве (предельную деформацию) $150 \pm 6,8\%$. Кривая напряжения – деформации представлена на рис. 14. В работе R. Oda (1952) [25] определены деформационные свойства матки восьми крольчих.

Образцы матки выявили предел прочности при расширении $1,3 \pm 0,33$ кГ/см², предельную силу расширения на единицу толщины 1,4 кГ/см²/мм и предельное рас-

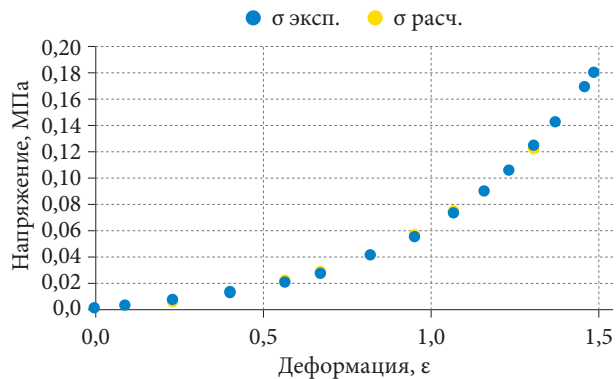


Рис. 14. Кривые напряжения – деформации матки крольчих. Продольное направление (экспериментальная и расчетная (функция genfit Mathcad 13))

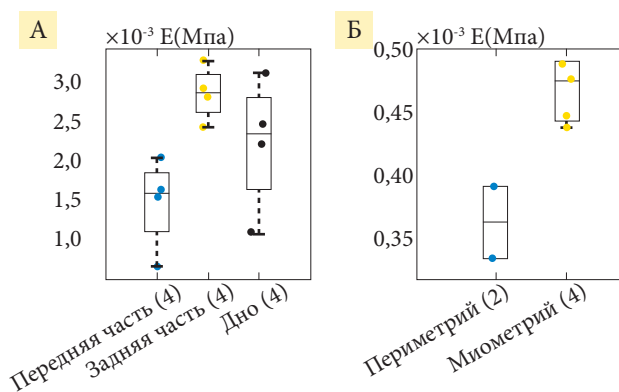


Рис. 15. Значения модуля Юнга матки небеременных женщин в различных локациях (А) и коэффициента Пуассона слоев матки (Б)

ширение при диаметре матки 7 мм $0,096 \pm 0,0015$ мл. Упругие модули Юнга стенки матки крольчих составили $E_{\min} = 0,0194$ МПа, $E_{\max} = 0,375$ МПа, $E_{cp} = 0,119$ МПа, а коэффициенты Муни – Ривлина C_{10} и C_{01} – 0,078 и -0,111 МПа соответственно. Аппроксимирующая опытную кривую напряжения – деформации функция имеет вид $\sigma(\epsilon) = 9,795 \times 10^{-3} \cdot (\exp(1,987 \cdot \epsilon) - 1)$ и имеет самую низкую среди исследованных урогенитальных тканей среднюю погрешность аппроксимации 0,04. Механическая функция матки имеет решающее значение для защиты плода во время здоровой беременности. Ранняя сократительная активация ткани матки может привести к преждевременным родам (ПР). В 2014 г. 9,56% беременностей заканчивались ПР. Это также является основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет. Характеристика материальных свойств ткани матки важна для понимания механических повреждений матки и причин возникновения ПР. В исследовании [26] у 28 пациенток, перенесших гистерэктомию, взяли 78 образцов матки и провели тест на nanoиндентирование. Возраст пациенток на момент сбора данных колебался от 39 до 49 лет, диапазон паритета – от 0 до 12. Сразу же после экстирпации взяли образцы каждой из трех локализаций матки: передней, задней и дна. Все образцы охватывали ширину стенки матки (от 15 до 25 мм) и занимали площадь квадратного поперечного сечения с длиной края от 10 до 15 мм. Все образцы были мгновенно заморожены с использованием сухого льда и хранились в морозильной камере при температуре -80 °С до механических испытаний. Перед каждым испытанием образцы размораживали при комнатной температуре в течение двух часов в фосфатно-буферном физиологическом растворе. Затем каждый образец был разделен на 4–8 срезов параллельно стенке матки. Обратный МКЭ проводился для подгонки четырех параметров материала к экспериментальным данным, среди которых основные: модуль Юнга E , коэффициент Пуассона ν и коэффициент жесткости волокон. Внутри каждой матки наблюдали значительные различия в модуле Юнга и коэффициенте Пуассона в разных местах и слоях, что указывало на неоднородность свойств материала матки человека. Модуль Юнга E передней стенки матки был значительно меньше, чем задней (рис. 15 А). Отношение Пуассона в периметрии было значительно меньше, чем в миометрии (рис. 15 Б) [26].

Несмотря на всплеск интереса к исследованиям в области репродуктивного здоровья женщин, большинство исследований по-прежнему ограничивалось акушерством и гинекологией без приобщения знаний из сообщества биомехаников. Таким образом, механика женской репродуктивной системы и изменения, обусловленные беременностью, возрастом, ожирением и различными заболеваниями, до конца не изучены. А. Вааh-Dwomoh и соавт. (2016) [27] рассмотрели методы испытаний для характеристики механических свойств репродуктивных органов и поддерживающих структур женского тазового дна. Они включали стандартные методы испытаний, такие как одноосные ис-

питания, испытания на сжатие и двухосные испытания, а также аспирационные и ультразвуковые испытания. На рисунке 16 представлен ряд данных по упругим модулям, организованный по органам/тканям [28–44]. Представленные на рисунке модули упругости были получены путем рассмотрения разных типов образцов. Поскольку исследовали нормальные и пролапсированные ткани беременных и небеременных, людей и животных, старых и молодых, а также применяли методы *in vivo* и *ex vivo*, наблюдалась большая вариабельность данных. Модуль упругости действительно мог быть выбран для сравнения, так как является наиболее известным механическим параметром во всех типах испытаний, для всех органов и структур. Модули упругости находились в диапазоне 0,02–1,4 МПа для матки, 2,5–30 МПа – для влагалища, 2,17–243 кПа – для шейки матки, 0,75–29,8 МПа – для маточно-крестцовой связки, 0,5–5,4 МПа – для кардинальной (главной) связки и 9,1–14,0 МПа – для круглой связки. Так называемая круглая связка поддерживает антефлексию матки. Это положение матки, когда она начинается от своего относительно широкого основания латерально к внутреннему паховому кольцу и заканчивается в больших половых губах. Отметим, что в изучаемых нами работах не изучались упругие свойства половых губ (*labia minora* или *labia majora*), равно как и девственной плевы (*hymen*). Следует также отметить, что анатомическое расположение исследуемых образцов в репродуктивных органах и поддерживающих тканях контролировалось или сообщалось не во всех работах. В нескольких исследованиях показано, что механическая реакция образцов тканей может значительно меняться в зависимости от их анатомического расположения в репродуктивных органах. Например, показатели жесткости шейки матки варьируются по ее длине. Аналогично модули, предел прочности при растяжении и деформация на пределе прочности при растяжении, а также вязкоупругие свойства были различными для разных областей комплекса маточно-крестцовой (МКС)/кардинальной связки (КС). Для лучшего понимания потенциальной изменчивости в зависимости от локализации ткани или органа были проведены более точные сравнения между опубликованными исследованиями.

Влагалище

T. Ohara (1953) [8] исследовал растягивающие свойства стенки влагалища нескольких крольчих. Ткани имеют разрывную нагрузку на единицу ширины образцов в продольном направлении 73 Г/мм, предел прочности на разрыв – $57 \pm 4,2$ Г/мм² и предел относительного удлинения – $113 \pm 15\%$. В поперечном (радиальном) направлении нагрузка на разрыв при растяжении составила 59 Г/мм, предел прочности на разрыв – $46 \pm 3,7$ Г/мм² и предел относительного удлинения – $194 \pm 14\%$. На рисунке 17 показаны кривые напряжения – деформации стенки влагалища крольчих в продольном и поперечном направлениях. Предел начального удлинения соответствует примерно 20% от предела прочности для обоих направлений.

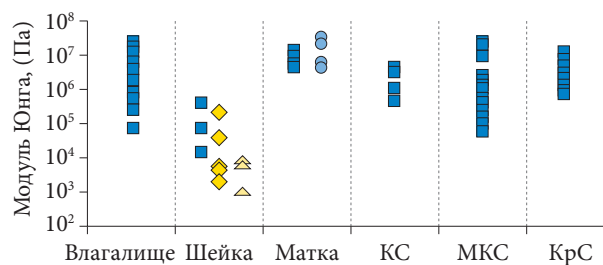


Рис. 16. Значения модулей упругости влагалища, шейки матки, тела матки, маточно-крестцовой связки (МКС), кардинальной связки (КС) и круглой связки (КрС), определенные методом наноиндентирования

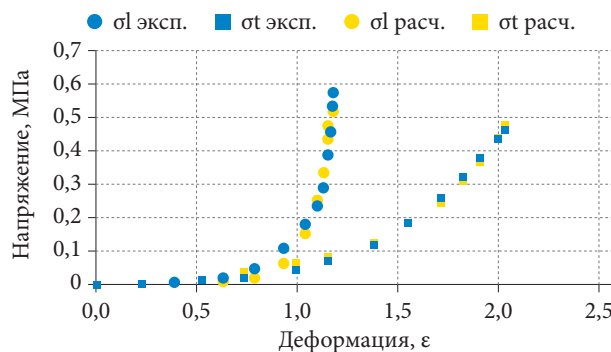


Рис. 17. Кривые напряжения – деформации стенки влагалища крольчих (экспериментальные и расчетные (функция *genfit* Mathcad 13)) в продольном (l) и поперечном (t) направлениях

Начальное удлинение составляет примерно пять шестых от конечного удлинения в продольном направлении и две трети в поперечном направлении. Дифференциальный модуль Юнга стенок влагалища был инкрементальным, то есть увеличивался по мере растяжения тканей от минимального значения $E_{\min} = 9,043 \times 10^{-5}$ МПа при $\epsilon = 0$ до максимального $E_{\max} = 4,557$ МПа при $\epsilon = 1,18$ в продольном направлении (среднее значение $E_{\text{cp}} = 0,421$ МПа) и от минимального значения $E_{\min} = 0,017$ МПа при $\epsilon = 0$ до максимального $E_{\max} = 0,948$ МПа при $\epsilon = 2,04$ в поперечном (среднее значение модуля $E_{\text{cp}} = 0,23$ МПа). Коэффициент упругой анизотропии, определенный как безразмерное отношение модулей упругости в продольном и поперечном (радиальном) направлениях стенки влагалища, составил: $E_{l_{\text{cp}}} / E_{t_{\text{cp}}} = 1,83$. Коэффициенты Муни – Ривлина составили 0,401 и -0,655, а также 0,156 и -0,272 МПа соответственно.

Вагинальная тактильная визуализация (ВТВ) основана на принципах, аналогичных принципам ручной пальпации. Целью исследования [45] стало определение клинической пригодности нового подхода к визуализации и количественной оценке эластичности тканей в нормальных условиях и с пролапсом.

В исследовании приняла участие 31 женщина. Средний возраст составил 60 ± 17 лет (от 28 до 90). Эластичность ткани (модуль Юнга) стенок влагалища рассчитывали по пространственному градиенту напряжений в полученных трехмерных тактильных изображениях.

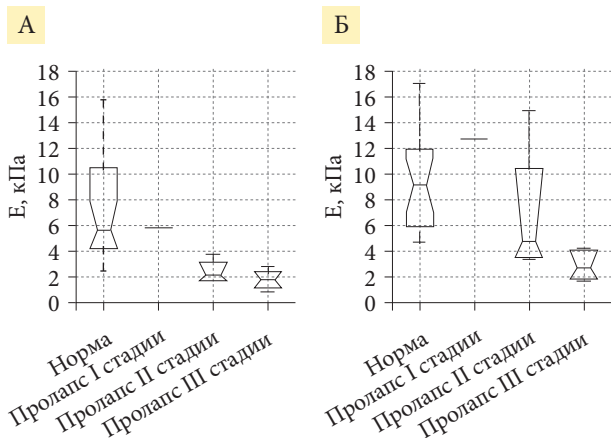


Рис. 18. Эластичность (модуль Юнга) передней стенки влагалища в его апикальной (А) и средней (Б) части [по 45]

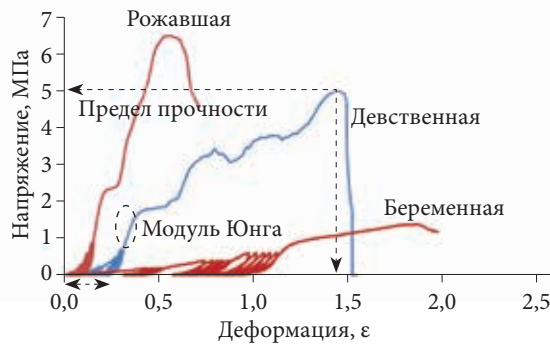


Рис. 19. Типичные кривые напряжения – деформации для вагинальной ткани у рожавших, девственных и беременных овец

Авторы наблюдали выраженную вариабельность эластичности тканей. Диапазон упругости в апикальной части передней стенки влагалища варьировался от $E = 2,5$ до $15,8$ кПа (дисперсия $\pm 4,3$ кПа), а для задней стенки – от $E = 2,5$ до $13,5$ кПа (дисперсия $\pm 3,1$ кПа) в норме. Эта изменчивость существенно превышает точность измерений. По результатам исследований, средние значения эластичности тканей передней (рис. 18) и задней стенок влагалища в нормальных условиях составили $7,4 \pm 4,3$ и $6,2 \pm 3,1$ кПа соответственно. При пролапсе третьей стадии средние значения эластичности тканей переднего и заднего компартаментов влагалища резко снижались и составляли $1,8 \pm 0,7$ и $1,8 \pm 0,5$ кПа соответственно. Установлены также отличия в эластичности передней и задней стенок влагалища женщин. Эта разница статистически значима, что подтверждено как визуальным сравнением доверительных интервалов для представленных выборочных медианных значений, так и тестированием Analysis of Variation (ANOVA) ($p < 0,0001$).

Авторы заключили, что ВТВ может применяться для трехмерной визуализации влагалища и количественной оценки эластичности вагинальной ткани, поскольку

предоставляет важную информацию для дальнейшего понимания пролапса тазовых органов и хирургического лечения.

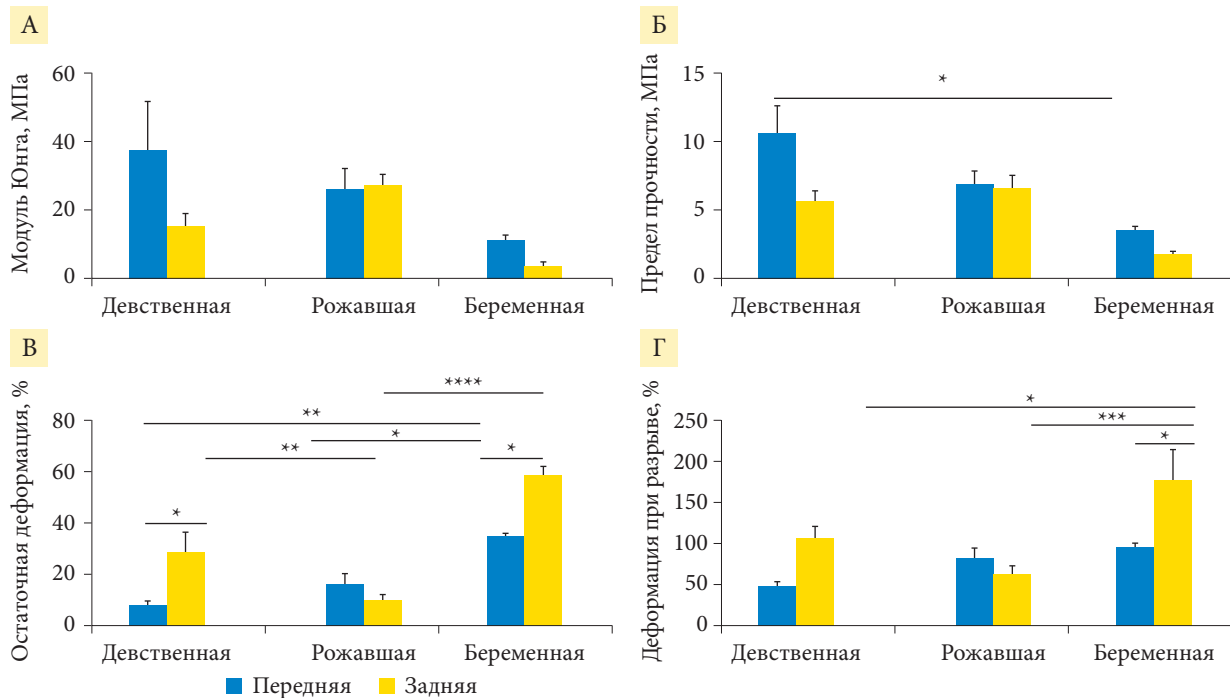
Целью работы [46] было проведение комплексного анализа биохимического состава тканей и пассивных биомеханических свойств влагалища овец и его соотношения с гистоархитектурой на различных репродуктивных стадиях в рамках создания большой доклинической модели животных для оценки подходов регенеративной медицины к хирургическому лечению пролапса тазовых органов.

Вагинальную ткань изучали у девственниц ($n = 3$), рожавших ($n = 6$) и беременных овец ($n = 6$; средняя гестация – 132 дня). Все животные были гуманно усыплены в соответствии с действующими рекомендациями путем внутривенного введения пентобарбитала натрия в яремную вену (150 мг/кг). Анализировали гистологию тканей, биохимию белков внеклеточного матрикса для количественного определения общего коллагена и измерения соотношения коллагена III/I + III, выполняли аминокислотный анализ для количественного определения эластина. Модуль Юнга, напряжение и деформацию, остаточную деформацию после циклического нагружения определяли с помощью одноосной тензометрии.

Вагинальная ткань девственных овец имела самое низкое общее содержание коллагена и величину остаточной деформации. У рожавших ткани демонстрировали наибольшее содержание общего коллагена и наименьшее – эластина с сопутствующим высоким пределом прочности. Напротив, беременные овцы имели самое высокое содержание эластина и самое низкое содержание коллагена, а также самый толстый гладкомышечный слой, что обусловило низкий предел прочности и плохое восстановление размеров после повторяющихся нагрузок (рис. 19 и 20) [46].

Авторы установили, что влагалище беременной овцы было наиболее растяжимой, но самой слабой тканью, тогда как ткани рожавших и девственных животных были крепкие и эластичные. Биохимические изменения в белковом составе тканей коррелировали с вариациями биомеханических свойств. Беременность оказала наибольшее влияние на состав тканей и биомеханические свойства, как это было продемонстрировано и для других видов.

Киты, дельфины и морские свиньи имеют необычные вагинальные складки неизвестной функции, которые, как предполагается, играют важную роль в половом созревании. Потенциальную функцию вагинальных складок оценивали с помощью тестирования механических свойств тканей репродуктивного тракта обыкновенных афалин (*Tursiops truncatus*) в шести различных регионах и разных возрастных классах у посмертных образцов. В исследовании [47] оценивали эффективный модуль упругости тканей с помощью испытаний на вдавливание путем наноиндентирования и растяжения образцов. Исследовали нелинейные механические реакции биологических тканей, которые нечасто поддаются количественной оценке.



Примечание. Средние значения (\pm SEM – стандартная ошибка среднего).

- * $p < 0,05$.
- ** $p < 0,01$.
- *** $p < 0,001$.
- **** $p < 0,0001$.

Рис. 20. Биомеханические свойства вагинальной стенки овец: А – модуль Юнга; Б – предел прочности; В – остаточная деформация; Г – деформация при разрыве девственных, рожавших и беременных особей переднего отдела (голубые столбики) и заднего отдела (желтые столбики) влагалища

Размороженные образцы перед испытаниями содержали в 1%-ном буферном физиологическом растворе. Процесс замораживания/размораживания может поставить под угрозу микроструктуру ткани, поэтому предпринимали все усилия по уменьшению ее деградации. Все измерения проводили *ex vivo* в помещении с температурой, поддерживаемой приблизительно на уровне 20 °С. Соответственно ожидалось, что потеря воды и изменения в тканях во время эксперимента будут идентичны во всех образцах.

Самая жесткая ткань была в области влагалищной складки (рис. 21) [47] и в целом жестче у половозрелых животных по сравнению со зрелыми, что, вероятно, отражало биомеханические адаптации, связанные с совокуплением и родами. Данные подтверждают гипотезу, что вагинальные складки могут обеспечить женщинам механизмы снижения копулятивного воздействия на другие репродуктивные ткани. Исследование, по мнению авторов, дает представление о том, как ткани женских половых органов могут функционировать во время совокупления.

Яичники

По мнению A. Ansardamavandi и соавт. (2020) [48], исследовавших ткани яичников с патологическими состояниями гистологически и с помощью методов

атомно-силовой микроскопии (АСМ), различные заболевания влияют как на морфологические, так и на механические характеристики пораженной ткани, способствуя усилению симптомов.

В наномеханическом исследовании с помощью АСМ охарактеризована эластичность тканей яичников человека с четырьмя различными патологическими состояниями: муцинозными, серозными и зрелыми тератомными опухолями и неопухолевым эндометриозом.

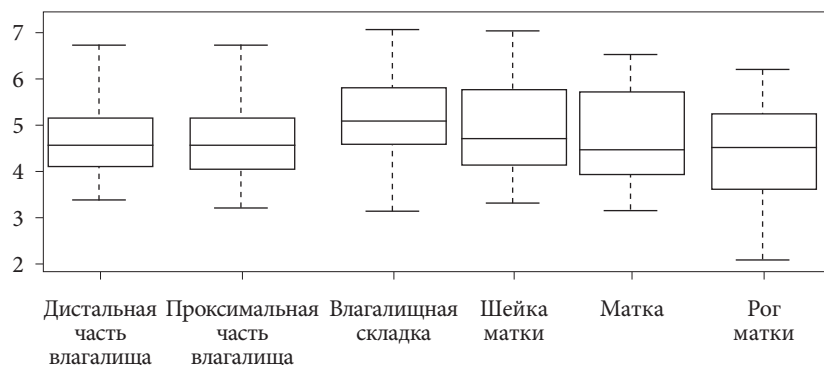
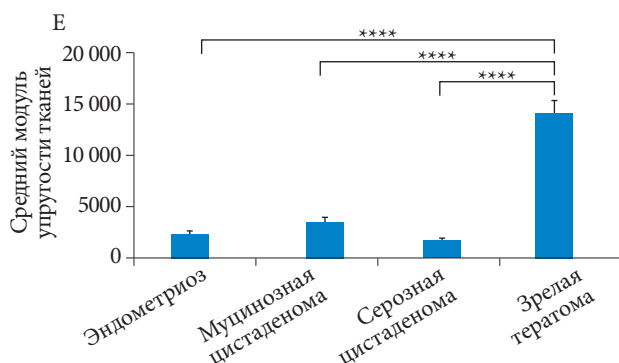


Рис. 21. Box and whiskers значений эффективного модуля Юнга, полученные с помощью наноиндентирования. Логарифмическая шкала вертикальной оси значений lg E, кПа

Образцы ткани яичников были получены во время операций у женщин с различными заболеваниями яичников после получения письменного информированного согласия пациенток под наблюдением эксперта-онколога в соответствии с процедурой проведения экспериментов с участием людей. Экспертом-патологом исследованы биоптаты и отобраны гладкие однородные участки органов с лучшими характеристиками и без физических повреждений. Для проведения АСМ-тестов тщательно вырезали образцы размером $0,3 \times 1 \times 1,5$ см, остальные использовали для патологоанатомических исследований. Изученные патологом тестовые образцы определены как пораженные эндометриозом, муцинозная цистаденома, серозная цистаденома и зрелая тератома.



**** $p < 0,0001$.

Примечание. Измерения проводили с помощью метода атомно-силовой микроскопии в режиме силовой спектроскопии при комнатной температуре в условиях, близких к физиологическим.

Рис. 22. Средние модули упругости тканей яичников при эндометриозе, муцинозной цистаденоме, серозной цистаденоме, зрелой тератоме

Таблица 8. Модуль упругости ткани в нормальной ткани молочной железы при различных частотах и уровнях предкомпрессионной деформации 5 и 20%

Тип ткани простаты	Модуль Юнга, кПа					
	5%			20%		
	Частота нагружения, Гц					
	0,1	1,0	4,0	0,1	1,0	4,0
Нормальная жировая ткань (n = 8)	18 ± 7	19 ± 7	22 ± 12	20 ± 8	20 ± 6	24 ± 6
Нормальная железистая ткань (n = 31)	28 ± 14	33 ± 11	35 ± 14	48 ± 15	57 ± 19	66 ± 17
Фиброзная ткань (n = 23)	96 ± 34	107 ± 31	116 ± 28	218 ± 87	232 ± 60	244 ± 85
Протоковый рак <i>in situ</i> (n = 23)	22 ± 8	25 ± 4	26 ± 5	291 ± 67	301 ± 58	307 ± 78
Инвазивный и инфильтрирующий протоковый рак (n = 32)	106 ± 23	93 ± 33	112 ± 43	558 ± 180	490 ± 112	460 ± 178

Кривые наномеханических испытаний σ - ϵ были количественно обработаны и полученные данные классифицированы методом кластеризации К-средних, а также нечетких С-средних для оценки модулей упругости клеточных и внеклеточных частей больных тканей и их сравнения при четырех болезненных состояниях. Образцы окрашивали гематоксилин-эозином для дальнейшего гистологического изучения различных локализаций тканей.

Авторами установлено, что патологическое состояние значительно влияло на механические свойства тканей яичников. Наблюдались значительные изменения упругих модулей как клеточных, так и внеклеточных частей. Зрелые тератомные опухоли, обычно состоящие из нескольких типов клеток и гетерогенной структуры внеклеточного матрикса, имели самый широкий диапазон показателей эластичности и самую большую жесткость тканей со средним модулем упругости 14 кПа (рис. 22) [48]. Образцы серозных опухолей представляли собой самые мягкие ткани с модулем упругости всего 400 Па для клеточной части и 5 кПа для внеклеточного матрикса. Ткани при двух других заболеваниях были близки по механическим свойствам. Так, муцинозные опухоли были незначительно жестче эндометриоза в клеточной части (1300 Па по сравнению с 1000 Па), со средним модулем упругости внеклеточного матрикса 8 кПа для обоих типов тканей.

А. Ansardamavandi и соавт. (2020) [48] сделали вывод, что высокая частота развития карцином из тератом и серозных опухолей может быть связана с интенсивным изменением механических особенностей клеточного и внеклеточного матрикса, служащих в качестве потенциального фактора риска, и требует дальнейшего изучения. Статистическое применение ANOVA показало, что количественная разница между показателями эластичности при заболеваниях статистически значима ($p < 0,05$), за исключением разницы между жесткостью тканей при эндометриозе и тканей с муцинозными опухолями.

Молочная железа

Результаты изучения механических параметров образцов тканей молочной железы [18] представлены в табл. 8 [18].

В таблице 8 показано, что жировая ткань молочной железы имеет постоянный модуль в тестируемом диапазоне деформаций, в то время как другие ткани имеют модуль, зависящий от уровня деформации. Образцы фиброзной ткани из молочной железы оказались на один-два порядка жестче жировой ткани. Обнаружено, что нормальная железистая ткань молочной железы имеет эластический модуль, подобный модулю жира при низких уровнях деформации, но модуль железистой ткани на порядок выше жировой при высоких уровнях деформации. Карциномы молочной железы жестче, чем другие ткани, на более высоком уровне деформации; внутрипротоковые карциномы *in situ* похожи на жировую ткань на низком

уровне деформации и намного жестче, чем жировая и железистая ткани, при высоких деформациях. Инфильтрирующие протоковые карциномы намного жестче, чем любые другие ткани молочной железы (рис. 23).

Пуповина

К. Katake (1961) [49] первым исследовал биомеханические свойства оболочки пуповины – эластичного и достаточно прочного «канатика», соединяющего плод с организмом матери. Было изучено 62 плода.

Средняя разрывная нагрузка при растяжении неповрежденной пуповины оказалась наибольшей на 10-м месяце беременности и оценена в $10 \pm 0,3$ кГ у зрелых плодов. Разрывная нагрузка на растяжение в течение четвертого месяца составляет одну шестнадцатую, пятого – одну пятую, шестого – две пятых, седьмого – половину, восьмого – пять седьмых и в течение девятого месяца – пять шестых разрывной нагрузки, соответствующей 10-му месяцу.

Средняя разрывная нагрузка неповрежденной пуповины в 15 раз превышает массу тела плода на четвертом месяце беременности, в 12 раз – на пятом, в восемь раз – на шестом, в шесть раз – на восьмом, в четыре раза – на 10-м месяце и в три раза – у зрелых плодов. Предел прочности пуповины на растяжение наибольший на 10-м месяце и оценивается в 150 ± 5 Г/мм² у зрелых плодов. На четвертом месяце она составляет одну пятую, пятом – одну четвертую, шестом – половину, седьмом – три пятых, восьмом – пять седьмых,

Таблица 9. Упругие и гиперупругие свойства урогенитальных тканей

Материал		Напряжение – деформация: $\sigma = \sigma(\epsilon)$	ϵ_{\max}	E_{\min} , МПа	E_{\max} , МПа	$E_{\text{ср}}$, МПа	A^*	C_{10} , МПа	C_{01} , МПа
Почка	Фиброзная капсула*	$\sigma(\epsilon) = 9,918 \times 10^{-3} \times (\exp(18,706\epsilon) - 1)$	0,302	0,185	53,278	9,013	111,27	11,377	-12,854
	Паренхима	$\sigma(\epsilon) = 4,288 \times 10^{-5} \times (\exp(11,729\epsilon) - 1)$	0,607	0,0005	0,626	0,081	–	0,094	-0,123
Мочеточник (10–29 лет)	Продольное направление	$\sigma(\epsilon) = 9,017 \times 10^{-5} \times (\exp(28,525\epsilon) - 1)$	0,35	$2,572 \times 10^{-3}$	55,741	5,583	9,90	7,583	-8,936
	Поперечное направление	$\sigma(\epsilon) = 7,314 \times 10^{-3} \times (\exp(4,106\epsilon) - 1)$	1,08	0,03	2,532	0,564	–	0,398	-0,551
Мочевой пузырь (10–29 лет)	Trigone**	$\sigma(\epsilon) = 5,578 \times 10^{-5} \times (\exp(7,142\epsilon) - 1)$	1,24	$3,984 \times 10^{-4}$	2,795	0,316	2,29	0,214	-0,329
	Body***	$\sigma(\epsilon) = 1,896 \times 10^{-3} \times (\exp(2,082\epsilon) - 1)$	2,5	$3,947 \times 10^{-3}$	0,719	0,137	–	0,076	-0,139
Мочевой пузырь (кролик)	–	$\sigma(\epsilon) = 6,612 \times 10^{-3} \times (\exp(1,019\epsilon) - 1)$	4,183	0,0067	0,478	0,112	–	0,061	-0,147
Матка (крольчиха)	–	$\sigma(\epsilon) = 9,795 \times 10^{-3} \times (\exp(1,987\epsilon) - 1)$	1,48	0,01946	0,375	0,119	–	0,078	-0,111
Влагалище (крольчиха)	Продольное направление	$\sigma(\epsilon) = 9,855 \times 10^{-6} \times (\exp(9,176\epsilon) - 1)$	1,18	$9,043 \times 10^{-5}$	4,557	0,421	1,83	0,401	-0,655
	Поперечное направление	$\sigma(\epsilon) = 8,39 \times 10^{-3} \times (\exp(1,982\epsilon) - 1)$	2,04	0,017	0,948	0,23	–	0,156	-0,272
Пуповина	–	$\sigma(\epsilon) = 6,191 \times 10^{-4} \times (\exp(13,545\epsilon) - 1)$	0,57	0,0083	18,905	2,4475	–	2,35	-3,01

* Коэффициент упругой неоднородности/анизотропии.

** Треугольник Льебо.

*** Тело мочевого пузыря.



Рис. 23. Усредненный модуль Юнга тканей молочной железы (кПа), полученный при различных скоростях деформации (0,1; 1,0 и 4,0 Гц) и степени предварительной компрессии (5 и 20%)

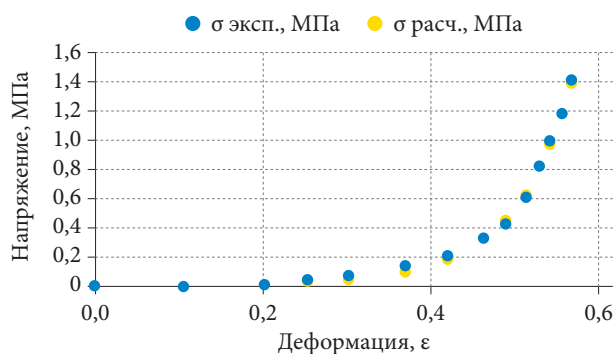


Рис. 24. Кривые напряжения – деформации пуповины на 10-м месяце беременности (экспериментальная и расчетная (функция *genfit Mathcad 13*))

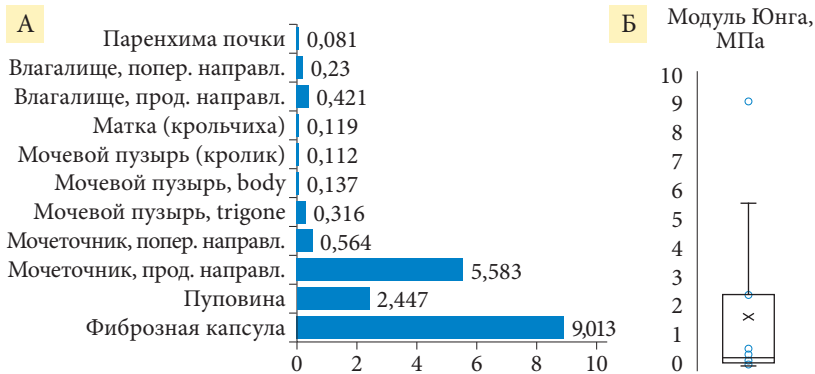


Рис. 25. Упругие свойства уrogenитальных тканей по данным анализа кривых $\sigma = \sigma(\epsilon)$: А – линейчатая гистограмма, Б – ‘box and whiskers’

Патологическое состояние значительно влияло на механические свойства тканей яичников. Наблюдались значительные изменения упругих модулей как клеточных, так и внеклеточных частей. Зрелые тератомные опухоли, обычно состоящие из нескольких типов клеток и гетерогенной структуры внеклеточного матрикса, имели самый широкий диапазон показателей эластичности и самую большую жесткость тканей со средним модулем упругости 14 кПа. Образцы серозных опухолей представляли собой самые мягкие ткани с модулем упругости всего 400 Па для клеточной части и 5 кПа для внеклеточного матрикса

а на девятом месяце – девять десятых от прочности на 10-м месяце беременности.

На 10-й месяц беременности также приходится наибольшее предельное удлинение (оценивается в $59 \pm 2\%$) (рис. 24). Две трети от этой величины отмечено у плодов после четвертого месяца, три четверти – шестого, девять десятых – восьмого месяца беременности. Половые отличия в деформационных свойствах пуповины плодов не выявлены.

Установлено, что предел начального удлинения пуповины соответствует приблизительно 30% от предела прочности, а начальное удлинение составляет пять шестых от предела удлинения. Удлинение при том же напряжении увеличивается с возрастом плода.

Разрыв сначала образуется в виде щели глубиной несколько миллиметров и длиной около 10 мм по оси пуповины с последующими косыми трещинами на концах разрыва. Разрывы чаще возникают в эмбриональной трети пуповины, хотя иногда они появлялись в средней и плацентарной третях.

Значения модулей упругости пуповины достаточно высоки и ненамного ниже, чем у соединительнотканной капсулы почки: $E_{\min} = 0,0083$ МПа, $E_{cp} = 2,4475$ МПа,

$E_{\max} = 18,905$ МПа соответственно. У пуповины также весьма значительны и коэффициенты Муни – Ривлина – $C_{10} = 2,35$ и $C_{01} = 3,01$ МПа (табл. 9).

Данные расчетов деформационных свойств тканей, полученные путем анализа кривых механических испытаний $\sigma = \sigma(\epsilon)$ [5, 8, 25, 49], представлены в табл. 9 и на рис. 25.

Выводы

1. Упругость и прочность уrogenитальных тканей определяются свойствами эластиновых и коллагеновых комплексов с существенно нелинейной зависимостью деформации от напряжения. Зависимости механического напряжения – деформации тканей могут быть описаны экспоненциальной функцией $\sigma = \alpha(e^{\beta\epsilon} - 1)$, а модуль Юнга – $E = \alpha\beta e^{\beta\epsilon}$, где α и β – численные параметры, определяемые для каждого типа ткани отдельно. В результате пассивные биомеханические свойства уrogenитальных тканей являются упруговязкими (вязкоупругими), а модуль Юнга – дифференциальным и инкрементальным (увеличивающимся при деформировании).

2. Диапазон значений упругих свойств (модуль Юнга) уrogenитальных тканей весьма широк – от 18 ± 7 кПа (жировая ткань молочной железы) и 36 ± 9 кПа (ДГПЖ) до $5,58 \pm 0,10$ МПа (мочеточник в продольном направлении) и $9,01 \pm 0,13$ МПа (фиброзная капсула почки) ($M \pm SD$), что, очевидно, связано со значительной разницей в морфологии тканей и их функциональной нагрузкой. При этом константы гиперупругих моделей Муни – Ривлина C_{10} и C_{01} изменяются от 0,094 и -0,123 МПа (паренхима почки) до 11,377 и -12,854 МПа (фиброзная капсула).

3. Разброс значений параметров механических свойств тканей и органов вызван их нелинейностью, неоднородностью и анизотропией, а вариабельность, по данным различных авторов, может быть обусловлена неодинаковыми экспериментальными условиями.

4. Оценка эластичности может служить диагностическим показателем состояния уrogenитальных тканей в норме и при патологии, например, жесткость тканей предстательной железы зависит от ее статуса – наличия гиперплазии и процента рака в исследованных образцах ($p < 0,01$), эластичность вагинальной ткани – наличия и стадии пролапса тазовых органов ($p < 0,0001$), а жесткость белочной оболочки – эректильной твердости по шкале EHS ($p < 0,05$).

5. Коэффициенты гиперупругих моделей Муни – Ривлина C_{10} и C_{01} могут быть полезны при математическом моделировании напряженно-деформированного состояния тканей органов уrogenитальной зоны, а характеристики деформационных свойств тканей – при реконструктивных вмешательствах и разработке эндопротезов (стендирования уретры, лечения сфинктерного аппарата мочевыводящей системы, пролапса тазовых органов, эректильной дисфункции и др.).

Литература

1. *Rocccbianca S., Bush T.R.* Understanding the mechanics of the bladder through experiments and theoretical models: where we started and where we are heading // *Technology*. Vol. 4. № 1. P. 30–41.
2. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю.* Пропалс гениталий // *Русский медицинский журнал*. 2013. № 34. С. 11.
3. *Шмурак М.И., Кучумов А.Г., Воронова Н.О.* Анализ гиперупругих моделей для описания поведения мягких тканей организма человека // *Master`s Journal*. 2017. № 1. С. 230–243.
4. *Иванов Д.В., Фомкина О.А.* Определение постоянных для моделей Нео-Гука и Муни-Ривлина по результатам экспериментов на одноосное растяжение // *Математика. Механика*. 2008. № 10. С. 114–117.
5. *Asami I.* Study on the strength of human urinary organs // *J. Kyoto Pref. Med. Univ*. 1961. Vol. 70. P. 767–788.
6. *Белова Ю.А., Потапов Д.Ю.* Исследование механических свойств ткани почки с целью моделирования гемостатических швов. Фундаментальные проблемы теоретической и прикладной механики // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2011. № 4–5. С. 2005–2006.
7. *Муслов С.А., Шеляков А.В., Андреев В.А.* Сплавы с памятью формы: свойства, получение и применение в технике и медицине. М.: Мозартика, 2018. 254 с.
8. *Ohara T.* On the comparison of strengths of the various organs-tissues // *J. Kyoto Prev. Med. Univ*. 1953. Vol. 53. P. 577–597.
9. *Stibitz G.* A mathematical model of the urethra // *Bulletin of Mathematical Biology*. 1965. Vol. 27. № 4. P. 407–415.
10. *Bert M., Garcia J.R., Martin F., Leupold T.* Mechanical properties of urethral tissue // *J. Biomech*. 2008. Vol. 41. № 1.
11. *Snedeker J.G., Niederer P., Schmidlin F.R. et al.* Strain-rate dependent material properties of the porcine and human kidney capsule // *J. Biomech*. 2005. Vol. 38. № 5. P. 1011–1021.
12. *Zhang M., Nigwekar P., Castaneda B. et al.* Quantitative characterization of viscoelastic properties of human prostate correlated with histology // *Ultrasound Med. Biol*. 2008. Vol. 34. № 7. P. 1033–1042.
13. *Cheng L., Jones T.D., Pan C.X. et al.* Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (< 0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens // *Mod. Pathol*. 2005. Vol. 18. № 8. P. 1022–1026.
14. *Перцов С.С., Стюрева Г.М., Муслов С.А. и др.* Основы биомеханики для стоматологов: учебное пособие. М.: МГМСУ, 2017.
15. *Fung Y.C.* Biomechanics: mechanical properties of living tissues. New York: Springer-Verlag, 1993.
16. *Koeller R.C.* Applications of fractional calculus to the theory of viscoelasticity // *J. Appl. Mech. Trans*. 1984. Vol. 51. № 2. P. 299–307.
17. *Phipps S., Yang T.H., Habib F.K. et al.* Measurement of tissue mechanical characteristics to distinguish between benign and malignant prostatic disease // *Urology*. 2005. Vol. 66. № 2. P. 447–450.
18. *Krouskop T.A., Wheeler T.M., Kallel F. et al.* Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression // *Ultrason. Imaging*. 1998. Vol. 20. № 4. P. 260–274.
19. *Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group // *N. Engl. J. Med*. 1998. Vol. 338. № 20. P. 1397–1404.
20. *Goldstein I., Mulhall J.P., Bushmakin A.G. et al.* The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse // *J. Sex. Med*. 2008. Vol. 5. № 10. P. 2374–2380.
21. *Hao C., Niu Z., Xin F. et al.* A new method to quantify penile erection hardness: real-time ultrasonic shear wave elastography // *Transl. Androl. Urol*. 2020. Vol. 9. № 4. P. 1735–1742.
22. *Bitsch M., Kromann-Andersen B., Schou J., Sjøntoft E.* The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa // *J. Urol*. 1990. Vol. 143. № 3. P. 642–645.
23. *Sun Z., Xie M., Xiang F. et al.* Utility of real-time shear wave elastography in the assessment of testicular torsion // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 9. P. e0138523.
24. *Roy C., de Marini P., Labani A. et al.* Shear-wave elastography of the testicle potential role of the stiffness value in various common testicular diseases // *Clin. Radiol*. 2020. Vol. 75. № 7. P. 560.e9–560.e17.
25. *Oda R.* Study on the bursting test of a rabbit`s viscera and tissues // *J. Kyoto Pref. Med. Univ*. 1952. Vol. 50. P. 447–464.
26. *Shuyang F., McLean J.P. et al.* Anisotropy material properties of human uterus. Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference June 17-20, Vail, CO, USA, 2011.
27. *Baah-Dwomoh A., McGuire J., Tan T., De Vita R.* Mechanical properties of female reproductive organs and supporting connective tissues: a review of the current state of knowledge // *Applied Mechanics Reviews*. 2016. Vol. 68. № 6. P. 060801.
28. *Feola A., Moalli P., Alperin M. et al.* Impact of pregnancy and vaginal delivery on the passive and active mechanics of the rat vagina // *Ann. Biomed. Eng*. 2011. Vol. 39. № 1. P. 549–558.
29. *Ettema G.J., Goh J.T., Forwood M.R.* A New method to measure elastic properties of plastic-viscoelastic connective tissue // *Med. Eng. Phys*. 1998. Vol. 20. № 4. P. 308–314.
30. *Rahn D.D., Ruff M.D., Brown S.A. et al.* Biomechanical properties of the vaginal wall: effect of pregnancy, elastic fiber deficiency, and pelvic organ prolapse // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 198. № 5. P. 590.e1–590.e6.
31. *Gilchrist A.S., Gupta A., Eberhart R.C., Zimmermann P.E.* Do biomechanical properties of anterior vaginal wall prolapse tissue predict outcome of surgical repair? // *J. Urol*. 2009. Vol. 183. № 3. P. 1069–1073.
32. *Pena E., Calvo B., Martinez M.A. et al.* Experimental study and constitutive modeling of the viscoelastic mechanical properties of the human prolapsed vaginal tissue // *Biomech. Model. Mechanobiol*. 2010. Vol. 9. № 1. P. 35–44.

33. Goh J.T.W. Biomechanical properties of prolapsed vaginal tissue in pre- and postmenopausal women // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2002. Vol. 13. № 2. P. 76–79.
34. Lei L., Song Y., Chen R. Biomechanical properties of prolapsed vaginal tissue in pre- and postmenopausal women // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2007. Vol. 18. № 6. P. 603–607.
35. Lopez S.O., Eberhart R.C., Zimmern P.E., Chuong C.J. Influence of body mass index on the biomechanical properties of the human prolapsed anterior vaginal wall // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 519–525.
36. Knight K.M., Moalli P.A., Nolfi A. et al. Impact of parity on ewe vaginal mechanical properties relative to the nonhuman primate and rodent // *Int. Urogynecology J.* 2016. Vol. 27. № 8. P. 1255–1263.
37. Myers K.M., Socrate S., Paskaleva A., House M. A Study of the anisotropy and tension/compression behavior of human cervical tissue // *J. Biomech. Eng.* 2010. Vol. 132. № 2. P. 021003.
38. Hee L., Liao D., Sandager P. et al. Cervical stiffness evaluated in vivo by endoflip in pregnant women // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 3. P. e91121.
39. Conrad J., Johnson W., Kuhn W., Hunter C. Passive stretch relationships in human uterine muscle // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 96. № 8. P. 1055–1059.
40. Pearsall G., Roberts V. Passive mechanical properties of uterine muscle (myometrium) tested in vitro // *J. Biomech.* 1978. Vol. 11. № 4. P. 167–176.
41. Manoogian S., McNally C., Stitzel J., Duma S. Dynamic biaxial tissue properties of pregnant porcine uterine tissue // *Stapp Car Crash J.* 2008. Vol. 52. P. 167–185.
42. Tan T., Davis F.M., Gruber D.D. et al. Histo-mechanical properties of the swine cardinal and uterosacral ligaments // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. Vol. 42. P. 129–137.
43. Vardy M.D., Gardner T.R., Cosman F. et al. The effects of hormone replacement on the biomechanical properties of the uterosacral and round ligaments in the monkey model // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. № 5. P. 1741–1751.
44. Martins P., Silva-Filho A.L., Fonseca A.M.R.M. et al. Strength of round and uterosacral ligaments: a biomechanical study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 287. № 2. P. 313–318.
45. Egorov V., van Raalte H., Lucente V. Quantifying vaginal tissue elasticity under normal and prolapse conditions by tactile imaging // *Int. Urogynecol. J.* 2012. Vol. 23. № 4. P. 459–466.
46. Ulrich D., Sharon L.E., Su K. et al. Influence of reproductive status on tissue composition and biomechanical properties of ovine vagina // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 4. P. e93172.
47. Orbach D.N., Rattan S., Hogan M. et al. Biomechanical properties of female dolphin reproductive tissue // *Acta Biomaterialia.* 2019. Vol. 86. P. 117–124.
48. Ansardamavandi A., Tafazzoli-Shadpour M., Omidvar R., Nili F. An AFM-based nanomechanical study of ovarian tissues with pathological conditions // *Int. J. Nanomedicine.* 2020. Vol. 15. P. 4333–4350.
49. Katake K. Strength of the umbilical cord // *J. Kyoto Pref. Med. Univ.* 1961. Vol. 69. P. 424–428.

Elasticity and Hyperelasticity of Urogenital Tissues of Human and Animals

S.A. Muslov, PhD, Prof.¹, E.A. Lapshikhina², D.S. Kobzev, PhD²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² City Clinical Hospital № 40 of the Health Department of the City of Moscow

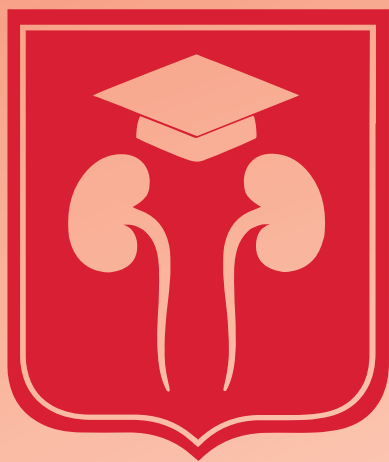
Contact person: Sergey A. Muslov, muslov@mail.ru

The review of mechanical properties of tissues of the urinary and reproductive system, prostate, breast, uterus and vagina of humans and animals in norm and at a pathology is performed. Based on the literature data in the computer algebra system MATHCAD 13, the dependencies $\sigma = \sigma(\epsilon)$ and $E = E(\epsilon)$ are determined, where $E(\epsilon)$ is the differential Young's modulus. It is established that the mechanical stress-strain relationships of tissues can be described by an exponential function $\sigma = \alpha(e^{\beta\epsilon} - 1)$, and the Young's modulus is $E = \alpha\beta e^{\beta\epsilon}$, where α and β are numerical parameters determined for each type of tissue separately. It is shown that the passive biomechanical properties of urogenital tissues are elastic-viscous (visco-elastic), and the Young's modulus is differential and incremental (increasing with deformation). The minimum, maximum, and average values of $E(\epsilon)$, the coefficients of elastic anisotropy as well as the Mooney – Rivlin coefficients of the corresponding hyperelastic models, are calculated. The results of modeling the stress-strain state of tissues are compared with experimental data. Based on experimental and calculated data, it is concluded that the elasticity assessment can serve as a diagnostic indicator of the state of urogenital tissues and the characteristics of the deformation properties of tissues can be useful in reconstructive interventions and the development of endoprostheses.

Key words: biomechanics, Young's differential modulus, Mooney – Rivlin model, urogenital tissues

18-19 НОЯБРЯ 2021

Москва



**МОСКОВСКАЯ
УРОЛОГИЧЕСКАЯ
ШКОЛА**

urostandart.moscow/2

Обзор опыта использования препарата Канефрон® Н в урологической практике с позиции доказательной медицины

Д.Г. Почерников, к.м.н.

Адрес для переписки: Денис Геннадьевич Почерников, urologkmn@mail.ru

Для цитирования: Почерников Д.Г. Обзор опыта использования препарата Канефрон® Н в урологической практике с позиции доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 25. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-25-26-30

Обзор был подготовлен на основе систематического поиска литературы, посвященной препарату Канефрон® Н. Всего были отобраны 34 статьи, изданные в период с января 1976 г. по июнь 2021 г. включительно, в которых упоминаются данные об эффективности, безопасности, механизмах действия этого растительного лекарственного средства при урологических заболеваниях. В настоящем обзоре использованы только источники, размещенные в международной базе данных PubMed. Основная цель обзора – обобщить опыт использования данного фитопрепарата и обосновать необходимость его применения с точки зрения доказательной медицины. Эффективность применения Канефрона Н подтверждена исследованиями, соответствующими принципам доказательной медицины, в которых было показано, что препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, антиоксидантное, антимикробное, нефропротективное; обладает способностью снижать выраженность протеинурии и концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови. Также была показана способность Канефрона Н влиять на кристаллизацию солей и тормозить камнеобразование. Применение растительного лекарственного препарата Канефрон® Н также возможно и оправдано у беременных, что доказано многочисленными исследованиями. Одним из важных достоинств фитопрепарата является его высокая безопасность, подтвержденная экспериментальными и клиническими данными. Исходя из результатов обзора, складывается важный тренд развития современной терапии пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей, подразумевающий начало лечения с неантибактериальных препаратов с доказанной эффективностью, таких как Канефрон® Н, и только в случаях неэффективности последних – дополнительное назначение антибиотиков.

Ключевые слова: Канефрон® Н, фитотерапия, инфекции мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность

Введение

Канефрон® Н – комбинированный фитопрепарат, являющийся официальным растительным лекарственным средством, что кардинально отличает его от многочисленных появившихся в последнее время биологически активных добавок, характеризующихся выражением «возьмите то же самое, только дешевле». В России Канефрон® Н является одним из самых назначаемых растительных лекарственных средств, используемых в комплексном лечении хронических инфекций нижних

и верхних мочевыводящих путей у детей и взрослых, а также в метафилактике мочекаменной болезни [1]. Данный препарат обладает самой большой доказательной базой среди растительных лекарственных средств в отношении целесообразности его применения при инфекции мочевыводящих путей. В состав Канефрона Н входят трава золототысячника, корни любистока лекарственного и листья розмарина. Активные компоненты препарата – это комбинации фенольных гликозидов и фенолкарбоновых кислот (розмарин, любисток, золототысячник),

фталидов (любисток), секоиридоидов (золототысячник), эфирных масел (любисток, розмарин) и флавоноидов (золототысячник, розмарин).

Растительные препараты, содержащие золототысячник, любисток и розмарин, включены в российские национальные клинические рекомендации не только в качестве профилактических средств, но и в качестве альтернативного метода лечения при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) [2]. При необходимости Канефрон® Н можно назначать в комплексе с антибиотиками для улучшения результатов лечения и повышения эффекта терапии [3]. Стандартная дозировка Канефрона Н – 50 капель или две таблетки три раза в день в течение одного – трех месяцев.

Исследования эффективности применения Канефрона Н

С целью оценки эффективности применения препарата Канефрон® Н был проведен систематический поиск литературы, опубликованной с января 1976 г. по июнь 2021 г. включительно (дата поиска – июль 2021 г.). В результате поиска по ключевым словам *Canephron*, *Canephron N*, *BNO 1045*, *Canefrone N*, а также *Canefron H* были получены 34 ссылки на статьи, в которых упоминаются данные об эффективности, безопасности, механизмах действия препарата при урологических заболеваниях. В настоящем обзоре использованы источники, размещенные в международной базе данных PubMed.

Доклинические исследования

Два фундаментальных исследования, проведенные в 2019 г. *in vitro*, подтверждают выраженную антибактериальную эффективность Канефрона Н [9], а также показывают противовоспалительный и антиноцицептивный эффекты препарата [10]. Изучение свойств одного из компонентов фитопрепарата – экстракта розмарина показало выраженный бактериостатический эффект в тестах на рост *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Morganella morganii* [9]. Также при изучении противовоспалительных свойств экстракта розмарина *in vivo* на моделях воспаления у грызунов (у крыс цистит, индуцированный циклофосфамидом, и простатит, вызванный каррагенаном, а у мышей перитонит, вызванный зимозаном) и в культуре лейкоцитов человека *in vitro* было показано, что уменьшение боли и противовоспалительные свойства Канефрона Н связаны со способностью розмариновой кислоты подавлять образование простагландина E2 и лейкотриена B4, что в перспективе может найти применение при синдроме хронической тазовой боли у мужчин и женщин [10].

Инфекции мочевыводящих путей

Из огромного арсенала фитопрепаратов за уникальные лечебные качества и низкое число побочных реакций большинство урологов во всем мире отдают свое предпочтение Канефрону Н, и этот препарат по количеству назначений лидирует среди своих конкурентов [1, 6–8]. Большинство опрошенных отечественных урологов (71,5% респондентов) выбирают комбинированную схему лечения ИМП, включающую антибиотик и Канефрон® Н [11].

Достоинством Канефрона Н является сочетание противомикробного (препятствие адгезии микроорганизмов), противовоспалительного и диуретического эффектов, что особенно ценно при хроническом воспалении в мочевыводящих путях. Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий, а улучшение кровоснабжения почек способствует увеличению концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме и моче, что ведет к дополнительному повышению эффективности антибактериальной терапии [3].

Ранние публикации в основном посвящены эффективности Канефрона Н в комбинированной терапии острого и рецидивирующего цистита или профилактике рецидивов ИМП после антибиотикотерапии [12–14].

Фитопрепарат часто назначают в комбинации с антибактериальными препаратами при лечении женщин с циститом на фоне инфекций, передаваемых половым путем [15], а также с целью профилактики рецидивов ИМП [16], в том числе у женщин, получающих гормональную контрацепцию [17]. Заслуживает особого внимания работа, посвященная профилактике осложнений острого серозного пиелонефрита [18], являющегося наиболее частым дебютом острого пиелонефрита с возможностью перехода серозного воспалительного процесса в гнойный при отсутствии адекватной и комплексной терапии. Особенно интересно исследование беременных с бессимптомной бактериурией – в группе, получавшей Канефрон® Н, значительно реже зафиксированы случаи развития стойкой/рецидивирующей бактериурии по сравнению с группой пациентов, получавших антибактериальные препараты, – 10,7 и 53,1% соответственно ($p = 0,0006$) [19].

На сегодняшний день важной проблемой является антибиотикорезистентность; разработка новых антимикробных препаратов практически остановилась, и в ближайшем будущем мы не можем рассчитывать на основательный прорыв в этой области. При этом за последние годы отмечена возрастающая распространенность уропатогенных штаммов, устойчивых к широко используемым в настоящее время антибактериальным препаратам. При небольшом количестве разрабатываемых новых антибиотиков единственным способом избежать антибиотикорезистентности является рациональное применение существующих антибактериальных препаратов и широкое внедрение альтернативных режимов лечения, среди которых фитотерапия, доказавшая свою эффективность в многочисленных исследованиях, играет одну из ведущих ролей.

В ряде работ описаны случаи, когда Канефрон® Н назначали пациентам с бактериальной инфекцией или риском развития таковой в монотерапии. Например, в исследовании новосибирских авторов препарат назначали в терапии женщин с острым циститом в комбинации с кетопрофеном, при этом эффективность лечения составила 86% [20]. В работе польских исследователей пациентам после уродинамического обследования назначали Канефрон® Н либо фторхинолоны с целью профилактики осложнений [21], с этой же целью фитопрепарат либо фосфомицин назначали пациентам после слинговых операций [22]. В обоих исследованиях Канефрон® Н продемонстрировал хороший клинический

эффект. Также в ходе рандомизированного контролируемого сравнительного исследования монотерапии острого цистита у пациенток с аллергией или непереносимостью антибактериальных препаратов эффективность в группе пациенток, получавших Канефрон® Н, составила 88,5%, а в группе пациенток, получавших Цистон, – 68% [23].

Сравнительные исследования последних лет продемонстрировали отсутствие статистически значимых отличий эффективности монотерапии неосложненных ИМП Канефроном Н и такими антибактериальными препаратами, как фосфомицин [24] и ципрофлоксацин [25].

В 2018 г. были опубликованы результаты международно-многоцентрового рандомизированного слепого исследования с двойным плацебо-контролем, в котором оценивали эффективность лечения неосложненной ИМП Канефроном Н (n = 325) по сравнению с фосфомицином трометамолом (n = 334). В результате фитопрепарат продемонстрировал сопоставимый с фосфомицином эффект относительно уменьшения лейкоцитурии, бактериурии и симптоматики острого цистита. При этом количество нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в группе пациентов, получающих Канефрон® Н, было почти в два раза меньше, чем в группе пациентов, получающих фосфомицин [26, 27].

Также в Германии опубликованы данные масштабного ретроспективного когортного исследования, в котором были проанализированы амбулаторные карты пациентов с острым циститом или неосложненными ИМП из базы данных IMS Disease Analyzer (IQVIA). Всего в анализ были включены данные карт 2320 пациентов, получивших Канефрон® Н в монотерапии, и 158 592 пациентов, принимавших антибиотики в период с января 2016 г. по июнь 2019 г. [28]. По сравнению с группой пациентов, принимавших антибиотики, в группе пациентов, получивших фитопрепарат Канефрон® Н, отмечено значительно меньше спорадических или частых рецидивов ИМП, а также меньшая продолжительность времени нетрудоспособности по болезни. Кроме этого, пациентам в группе Канефрона Н потребовалось меньше дополнительных назначений антибиотиков и реже наблюдались случаи пиелонефрита через 30–365 дней после проведенного лечения [28].

Мочекаменная болезнь

Многие авторы отмечают выраженный эффект Канефрона Н в комплексном лечении с целью профилактики и метафилактики у больных с мочекаменной болезнью (МКБ) за счет увеличения диуреза, спазмолитических, противовоспалительных, антибактериальных свойств трав, нормализации биохимических показателей мочи и улучшения функционального состояния почек [29–31]; терапия способствует более быстрому отхождению фрагментов конкрементов после чрескожной нефролитотомии и экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии [29, 30, 32]. Эффективность ведения пациентов с МКБ при помощи Канефрона Н была показана в сравнительном двухэтапном исследовании, проведенном в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством Ю.Г. Аляева и направленном на изучение возможностей применения Канефрона® Н для лечения (первый этап) и профилактики (второй этап) МКБ [30]. В исследовании приняли участие

139 пациентов, у которых были выявлены камни в почках или мочеточниках. Всем пациентам была выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ). Пациентам основной группы (80 человек) в составе медикаментозной терапии назначали Канефрон® Н. Пациентам контрольной группы (59 человек) проводили только спазмолитическую и противовоспалительную терапию. Было установлено, что применение Канефрона Н в составе комплексной терапии после ДУВЛ ускоряет отхождение осколков конкрементов из мочевых путей, независимо от их исходной локализации. Так, в течение первых пяти суток после ДУВЛ произошло отхождение камней у 77,5% пациентов основной и у 40,7% контрольной группы. На втором этапе исследования была проведена оценка эффективности Канефрона Н в метафилактике МКБ. Были определены две группы: основная – 57 пациентов, контрольная – 35 пациентов после малоинвазивных оперативных вмешательств (контактная уретеролитотрипсия, дистанционная лучевая терапия). Всем пациентам проводили специальную (медикаментозную) метафилактику. Помимо этого, пациенты основной группы получали Канефрон® Н в течение трех месяцев. На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы были выявлены снижение уровня кальция и мочевой кислоты в моче, стабилизация рН мочи на уровне 6,2–6,8, снижены дозы применяемых медикаментозных препаратов и достигнута стабилизация рН мочи на требуемом уровне [30]. Полученные данные наряду с анализом результатов других исследований позволили сделать вывод о том, что прием Канефрона Н повышает эффективность метафилактики МКБ у больных с различными видами камнеобразования.

Нефропротекторное действие

В исследованиях была доказана эффективность использования фитопрепарата Канефрон® Н в комплексном лечении и профилактике диабетической нефропатии, что наилучшим образом характеризует нефропротекторные свойства препарата. После курса лечения фитопрепаратом у пациентов было зафиксировано значительное снижение уровня микроальбуминурии по сравнению с пациентами контрольной группы, также было отмечено положительное влияние на статус антиоксидантной защиты и уровень перекисного окисления липидов [33]. В сравнительном исследовании среди других фитопрепаратов, используемых у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), Канефрон® Н показал самые лучшие результаты антигиперозотемической активности [34], в том числе в рандомизированном исследовании беременных с преэклампсией [35], что является показателем не только его эффективности, но и безопасности применения.

Безопасность

Во всех анализируемых источниках переносимость приема препарата считалась очень хорошей, а нежелательные реакции характеризовались как нечастые и легкие в виде проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боль в животе, дискомфорт в области желудка, рвота, диарея) и аллергических реакций. В большинстве случаев эти симптомы проходили при уменьшении дозировки, и только отдельные пациенты прекращали терапию. О безопасности применения Канефрона Н также свидетельствуют результаты обзора 17 исследований, включавших данные 3079 пациентов,

в которых был зафиксирован только один случай кожной сыпи у ребенка на фоне приема препарата [6]. Обнаруженный нами случай развития гепатоза у женщины, принимающей Канефрон® Н [36], вызывает сомнения у ведущих экспертов о роли именно фитопрепарата в этом случае [37].

Заключение

С момента первых публикаций в PubMed, посвященных использованию Канефрона Н в урологической практике, прошло более 45 лет [4, 5]. Несомненно, за столь солидный срок использования данный фитопрепарат зарекомендовал себя как эффективное и относительно безопасное средство, применяемое не только у взрослых, но и у детей и беременных женщин [6–8].

Благодаря проведенным исследованиям в последние годы происходит сдвиг парадигмы лечения пациентов с неосложненной ИМП, подразумевающий стартовую терапию в виде

неантибактериальных препаратов с доказанной эффективностью, таких как Канефрон® Н, с переходом к ставшей классической терапии антибиотиками только при неэффективности стартового лечения [7, 8, 24–28].

Таким образом, анализ данных исследований, содержащихся в базе данных PubMed, позволяет сделать уверенный вывод, что Канефрон® Н может быть рекомендован не только в комбинации с антибиотиками в лечении острого и рецидивирующего цистита и пиелонефрита, но и в качестве реальной альтернативы использованию антибактериальных препаратов у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей и средства профилактики ИМП после инвазивных и инструментальных вмешательств на нижних и верхних мочевых путях. Также Канефрон® Н может широко использоваться в комплексной терапии МКБ, ХПН как у взрослых (в том числе беременных), так и у детей. ☺

Литература

1. Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами. 2020. www.ipsos.com.
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ № 14 «Цистит у женщин». 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2
3. Попов А.И., Попова Т.А. Роль препарата Канефрон Н в потенцировании антимикробных свойств нитрофуранов при лечении хронического рецидивирующего цистита у женщин в постменопаузе // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. Т. 6. № 18. С. 88–92.
4. Bauer K.M., Nappert H. Clinical experience with Canephron in the treatment of kidney diseases // Med. Welt. 1976. Vol. 27. № 6. P. 265–268.
5. Barsom S. Management of kidney diseases. Canephron in urological practice // ZFA (Stuttgart). 1979. Vol. 55. № 16. P. 997–1000.
6. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia // Res. Rep. Urol. 2013. Vol. 5. P. 39–46.
7. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2018. Vol. 18. № 1. P. 99.
8. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review // Arch. Gynecol. Obstet. 2019. Vol. 300. № 4. P. 821–828.
9. Marcon J., Schubert S., Stief C.G., Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections // Infection. 2019. Vol. 47. № 6. P. 937–944.
10. Nausch B., Pace S., Pein H. et al. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis // Phytomedicine. 2019. Vol. 60. P. 152987.
11. Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Borisenko D.V., Kapsargin F.P. Acute uncomplicated cystitis: do we follow the guidelines? // Urologiia. 2018. № 6. P. 66–69.
12. Effective treatment with phytotherapy // MMW Fortschr. Med. 2013. Vol. 155. № 1. P. 78–79.
13. Urinary tract infections. Combination phytotherapy prevents recurrences // MMW Fortschr. Med. 2013. Vol. 155. № 6. P. 62–63.
14. Siniakova L.A., Kosova I.V. Prophylaxis of recurrences of urinary tract infection // Urologiia. 2009. № 2. P. 22, 24–25.
15. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Efficacy of combined treatment of women with chronic cystitis associated with intracellular infections // Urologiia. 2010. № 4. P. 25–29.
16. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Y., Cherednichenko A.G. Diagnosis and treatment of cystitis: more questions than answers? // Urologiia. 2016. № 5. P. 37–42.
17. Kulchavenya E.V., Brizhatiuk E.V., Khomiakov V.T., Breusov A.A. Features of the incidence of cystitis depending on the type of contraception // Urologiia. 2013. № 1. P. 41–42.
18. Kalinina S.N., Tikitskiĭ O.L., Semenov V.A. et al. The role of canephron N in the treatment of acute serous pyelonephritis and in prophylaxis of its complications // Urologiia. 2006. № 1. P. 22–25.
19. Lokshin K.L. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women // Urologiia. 2018. № 3. Vol. 54–57.
20. Kulchavenya E.V. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? // Ther. Adv. Urol. 2018. Vol. 10. № 9. P. 257–262.
21. Miotla P., Wawrysiuk S., Naber K. et al. Should we always use antibiotics after urodynamic studies in high-risk patients? // Biomed. Res. Int. 2018. Vol. 2018. P. 1607425.
22. Rechberger E., Rechberger T., Wawrysiuk S. et al. A randomized clinical trial to evaluate the effect of Canephron N in comparison to ciprofloxacin in the prevention of postoperative lower urinary tract infections after midurethral sling surgery // J. Clin. Med. 2020. Vol. 9. № 11. P. 3391.

23. Davidov M.I., Voitko D.A., Bunova N.E. Treatment of acute uncomplicated cystitis in women with antibiotic allergy or intolerance // Urologiia. 2019. № 5. P. 64–71.
24. Ostrovsky D.A., Ehrlich A. Canephron® N (BNO 1045) may be non-inferior to single-dose fosfomycin in reducing the need for additional antibiotics to treat women with presumptive uncomplicated urinary tract infections // Explore (NY). 2019. Vol. 15. № 2. P. 165–167.
25. Davidov M.I., Bunova N.E. Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women // Urologiia. 2018. № 4. P. 24–32.
26. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial // Urol. Int. 2018. Vol. 101. № 3. P. 327–336.
27. Alidjanov J.F., Overesch A., Abramov-Sommariva D. et al. Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for measuring patient-reported outcomes in women with acute uncomplicated cystitis: Clinical validation as part of a phase III trial comparing antibiotic and nonantibiotic therapy // Investig. Clin. Urol. 2020. Vol. 61. № 5. P. 498–507.
28. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis // Antibiotics (Basel). 2021. Vol. 10. № 6. P. 685.
29. Neimark A.I., Kablova I.V. Combined treatment of nephrolithiasis with canephron H // Urologiia. 2008. № 6. P. 11–12, 14.
30. Aliaev Iu.G., Rudenko V.I., Saenko V.S. et al. Herbal preparation Canephron N in the treatment of patients with urolithiasis // Urologiia. 2012. № 6. P. 22, 24–25.
31. Gaibullaev A.A., Kariev S.S. Urinary factors for calcium urolithiasis and their correction // Urologiia. 2018. № 4. P. 19–23.
32. Demidko Y.L., Rudenko V.I., Grigoryan V.A. et al. Clinical value of Canephron N after surgical treatment of urinary stone disease // Urologiia. 2019. № 2. P. 15–20.
33. Martynyuk L., Martynyuk L., Ruzhitska O., Martynyuk O. Effect of the herbal combination Canephron N on diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: results of a comparative cohort study // J. Altern. Complement. Med. 2014. Vol. 20. № 6. P. 472–478.
34. Lambev I., Simeonova K., Krushkov I. et al. Comparative study of the antihyperazotemic activity of the phytopreparations nephroton, canephron and lespenephriol // Eksp. Med. Morfol. 1984. Vol. 23. № 2. P. 91–96.
35. Zufarova Sh.A. Prophylaxis and prognosis of preeclampsia in patients with chronic pyelonephritis and chronic glomerulonephritis // Lik. Sprava. 2010. № 5–6. P. 129–135.
36. Sychev D.A., Semenov A.V., Polyakova I.P. A case of hepatic injury suspected to be caused by Canephron N, a Centaureum hill containing phytotherapeutics // Int. J. Risk Saf. Med. 2011. Vol. 23. № 1. P. 5–6.
37. Stahlmann R., Naber K.G. Letter to the editor // Int. J. Risk Saf. Med. 2012. Vol. 24. № 2. P. 121–122.

Experience Overview of the Drug Canephron® N of Use in Urological Practice from the Position of Evidence-Based Medicine

D.G. Pochernnikov, PhD

Ivanovo State Medical Academy

Contact person: Denis G. Pochernnikov, urologkmm@mail.ru

The review was prepared on the basis of the systematic search of the literature on the drug Canephron® N. A total of 34 articles were selected, published in the period from January 1976 to June 2021 inclusive, which mention data on the effectiveness, safety, and mechanisms of action of this herbal medicine in urological diseases. In this review, only sources published in the international PubMed database were used.

The main purpose of the review is to summarize the experience of using this phytopreparation and to justify the need for its use from the point of view of evidence-based medicine.

The effectiveness of the use of Canephron® N is confirmed by studies corresponding to the principles of evidence-based medicine, in which it was shown that the drug has the complex effect: diuretic, antispasmodic, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, nephroprotective; it has the ability to reduce the severity of proteinuria and the concentration of urea and creatinine in the blood serum. The ability of Canephron® N to influence the crystallization of salts and inhibit stone formation was also shown. The use of the herbal medicinal product Canephron® N. It is also possible and justified in pregnant women, which has been proven by numerous studies.

One of the important advantages of the phytopreparation is its high safety, confirmed by experimental and clinical data. Based on the results of the review, there is the important trend in the development of modern therapy for patients with uncomplicated urinary tract infection, which implies starting treatment with non-antibacterial drugs with proven effectiveness, such as Canephron® H, and only in cases of ineffectiveness – the prescription of additional antibiotics.

Key words: Canephron® N, phytotherapy, urinary tract infections, urolithiasis, chronic renal failure



Bionorica®

При хроническом цистите,
пиелонефрите, МКБ

Растительный лекарственный препарат

Канефрон® Н

Рег. уд.: П N014244/02 от 29.12.2011



- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ☛ Уменьшает количество повторных обострений
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.canephron.ru



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА



Периодическая катетеризация мочевого пузыря у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией

Ю.Л. Демидко

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Для цитирования: Демидко Ю.Л. Периодическая катетеризация мочевого пузыря у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 25. С. 32–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-25-32-35

Детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) – уродинамический симптом, ассоциированный с нарушением координации между детрузором и сфинктером. ДСД возникает при нарушении связи между центром мочеиспускания в стволе мозга и крестцовым отделом мочеиспускания в результате различных патологических состояний. Клиническим проявлением ДСД может быть инфравезикальная обструкция различной степени тяжести. Периодическая катетеризация мочевого пузыря одноразовыми лубрицированными катетерами позволяет избежать серьезных урологических осложнений и является оптимальным методом лечения хронической задержки мочи, в том числе и при ДСД.

Ключевые слова: детрузорно-сфинктерная диссинергия, задержка мочи, периодическая катетеризация, лубрицированный катетер

Детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) характеризуется непроизвольными сокращениями наружного сфинктера уретры во время сокращения детрузора [1]. Этот симптом, выявляемый при уродинамическом исследовании, вызван нарушением связи между центром мочеиспускания, расположенным в стволе мозга, и крестцовым центром мочеиспускания. Часто симптомы нижних мочевых путей при нейрогенном мочевом пузыре связаны с гиперактивностью детрузора и ДСД [2]. Существует три основных типа ДСД. При первом типе видно одновременное повышение как детрузорного давления, так и активности сфинктера, которую можно зафиксировать при ЭМГ. На пике сокращения детрузора сфинктер внезапно расслабляется и происходит беспрепятственное опорожнение. Второй тип ДСД характеризуется спорадическими сокращениями наружного сфинктера уретры на всем протяжении сокращения детрузора. При третьем типе ДСД имеется плавное сокращение и расслабление сфинктера, что приводит к обструкции уретры на протяжении всего сокращения детрузора [1].

К причинам ДСД, нарушающим связь между центром мочеиспускания в стволе мозга и крестцовым отделом мочеиспускания, относятся травматическое повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, миелодисплазия, поперечный миелит, миеломенингоцеле [1, 3–8]. При травме спинного мозга, распространенность которой в развитых странах варьирует от 280 до 906 на 1 млн, частота ДСД достигает 95%, гипоактивность детрузора – до 83% в зависимости

от уровня поражения [9, 10]. ДСД в сочетании с нарушением функции детрузора встречается и при других заболеваниях. Так, при поражении шейки матки у 80% пациентов выявлена ДСД, а арефлексия детрузора наблюдалась у 20% [11]. Нарушение мочеиспускания, связанное с ДСД, приводит к повышению риска инфекции мочевых путей (ИМП) и развитию устойчивости к противомикробным препаратам [3]. Такое тяжелое состояние у пациентов с повреждением спинного мозга, как ДСД, связано с высоким риском осложнений, которые могут привести к ограничению продолжительности жизни [12]. ДСД является причиной инфравезикальной обструкции примерно у 50% детей с миеломенингоцеле [6]. Эта функциональная обструкция вызывает повреждение почек точно так же, как и анатомическая обструкция [6].

Без надлежащего лечения ДСД более чем у 50% мужчин в течение пяти лет развиваются серьезные урологические осложнения. У женщин эти осложнения встречаются гораздо реже [1].

У детей с нейрогенным мочевым пузырем ДСД является наиболее вероятной причиной ухудшения состояния верхних путей из-за пузырно-уретрального рефлюкса, гидронефроза и рецидивирующей ИМП [13].

Часто наличие ДСД мешает достижению приемлемого остаточного объема мочи у пациентов с поражением спинного мозга [14].

Основные цели лечения симптомов нижних мочевых путей у пациентов с ДСД такие же, как и у других пациентов с ней-



рогенным мочевым пузырем. Это профилактика инфекций нижних мочевых путей, профилактика повреждения почек и поддержание качества жизни. Попытки применять давление извне в проекции мочевого пузыря, особенно при хронической задержке мочи, могут быть причиной различных осложнений. Не рекомендовано применять маневр Креде у детей с нейрогенным мочевым пузырем и неденервированным сфинктером уретры [15]. Сфинктеротомия может быть показана для лечения ДСД, если у пациента отсутствует способность выполнять самостоятельную интермиттирующую катетеризацию [8]. Фармакологическое лечение мочевого пузыря и периодическая катетеризация представляют собой оптимальное сочетание [13]. Периодическая катетеризация мочевого пузыря – это метод полного опорожнения мочевого пузыря шесть раз в день каждые четыре – шесть часов с помощью введения в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал катетера с последующим его удалением после эвакуации мочи.

Функциональная обструкция у детей вследствие ДСД может быть преодолена путем периодической катетеризации и применения холиноблокаторов [16]. Детям с повышенной активностью тазового дна можно рекомендовать чистую периодическую катетеризацию, чтобы предотвратить задержку мочи и снижение функции почек [6]. Применение антихолинергических препаратов показано для предотвращения необратимых структурных повреждений детрузора и сохранения способности мочевого пузыря к накоплению мочи [6].

Сочетание снижения или отсутствия функции детрузора и спазма сфинктера является четким показателем для периодической катетеризации мочевого пузыря, так как мочевой пузырь регулярно опорожняется, а из-за спастически сокращенного сфинктера пациент способен удерживать мочу [17].

Периодическая катетеризация стала общепринятым методом лечения нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга [14]. Введение периодической катетеризации привело к снижению смертности от поражения почек у пациентов с травмой спинного мозга и позволило улучшить качество жизни у всех пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей.

Периодическая катетеризация может быть стерильной, асептической или чистой [18]. У пациентов наиболее предпочтительным вариантом лечения является воздействие на произвольные сокращения детрузора (для обеспечения накопления мочи) и применение периодической самостоятельной катетеризации (для опорожнения мочевого пузыря) [1].

Для лечения нейрогенной ДСД раннее применение комбинации периодической катетеризации и фармакотерапии (антихолинергические, β 3-адреномиметические препараты) эффективно в отношении поддержания низкого давления детрузора и сохранения функции почек [19].

Чистая периодическая катетеризация – это основа лечения нейрогенного мочевого пузыря у детей с миеломенингоцеле, поскольку данная тактика эффективна и недорога. Антимускариновые препараты дополняют периодическую катетеризацию мочевого пузыря, снижая гиперактивность детрузора [20].

Периодическая катетеризация показана как лучший способ опорожнения мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга и ДСД с применением доступных катетеров, в том числе катетеров с гидрофильным покрытием на основе поливинилпирролидона (ПВП) [3]. Одним из условий применения интрадетрузорной терапии является обучение периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря, поскольку риск увеличения объема остаточной мочи и/или задержки мочи после инъекции высок, особенно после применения 200 единиц ботулинотоксина [2, 21]. Необходимость периодической катетеризации не ухудшает качества жизни и удовлетворенности пациентов [2]. Чистая периодическая катетеризация обязательна у пациентов с нейрогенными расстройствами нижних мочевых путей, с арефлексией и гипоконтрактильностью детрузора, а также у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора в сочетании с ДСД. Она показана для опорожнения мочевого пузыря при лечении гиперактивности антимускариновыми препаратами [12, 18].

Если остаточный объем после мочеиспускания увеличивается, прерывистая самокатетеризация является наиболее адекватным методом для достижения полного опорожнения мочевого пузыря пациентов с рассеянным склерозом [5]. Пациенту с выявленной ДСД, которая сопровождается нарушением опорожнения мочевого пузыря, необходим оптимальный метод опорожнения мочевого пузыря, подразумевающий профилактику нарушения функции почек вследствие застоя мочи, а также профилактику ИМП. Периодическая шестиразовая катетеризация мочевого пузыря полностью удовлетворяет этим критериям и максимально приближена к естественному суточному ритму мочеиспусканий.

Реализация периодической катетеризации мочевого пузыря с минимальным риском инфицирования и травмы нижних мочевых путей возможна с применением одноразовых катетеров, которые покрыты лубрикантом, или готовых к применению катетеров, которые поставляются в смазке. Эти катетеры минимально влияют на качество жизни, не нарушая целостность слизистой оболочки нижних мочевых путей и кожных покровов области наружных половых органов.

Периодическая катетеризация остается основным методом лечения симптомов, связанных с ДСД [22]. В лечении прогрессирующего гидронефроза из-за низкого комплаенса или хронической ИМП вследствие задержки мочи в мочевом пузыре рекомендовано опорожнять мочевой пузырь с помощью периодической катетеризации даже при сохранении самостоятельного мочеиспускания.

Обязательно информирование пациентов о том, что при самостоятельной катетеризации катетер проходит до уровня сфинктера и следует сделать паузу и подождать прекращения или снижения спазмов перед продолжением проведения катетера. С целью профилактики возможных осложнений, которые могут быть вызваны ДСД, рекомендовано ультразвуковое исследование почек. Оно проводится с целью исключения расширения чашечно-лоханочной системы и конкрементов мочевых путей. В случае острой



задержки мочи у пациента с ДСД после эвакуации мочи опорожнение мочевого пузыря также может быть продолжено путем периодической катетеризации.

После освоения периодической катетеризации и применения пациентом этого метода в процессе наблюдения не рекомендуется выполнение посева мочи без клинических симптомов в связи с риском чрезмерной антибактериальной терапии. Постоянная катетеризация может быть рекомендована в качестве метода дренирования мочевого пузыря у пациентов со снижением чувствительности и двигательной активности. Для исключения повреждений от уретральных катетеров у таких пациентов может быть установлен цистостомический дренаж [24]. Так же как и пациентам, применяющим периодическую катетеризацию, посев мочи у пациентов с цистостомой без клинических симптомов не рекомендован. Несмотря на возможность различных осложнений, связанных с применением сфинктеротомии, дренирования мочевого пузыря постоянным катетером, цистостомического дренажа для лечения нейрогенного мочевого пузыря с ДСД, эти процедуры рекомендованы пациентам, которые не могут выполнять периодическую катетеризацию по разным причинам [7].

Таким образом, золотым стандартом среди методов дренирования мочевого пузыря является периодическая катетеризация вследствие самого низкого риска осложнений, предоставления пациентам максимальной самостоятельности без участия медицинских работников и благодаря улучшению качества жизни пациентов [25–30]. Также применение периодической катетеризации у мужчин и женщин обеспечивает сохранение сексуальной функции [31].

Одним из наиболее часто применяемых приспособлений является лубрицированный катетер Изикет. Лубрикант, состоящий из ПВП, нанесен в заводских условиях и зафиксирован на всей поверхности катетера, включая края отверстий наконечника. Этот лубрикант активируется водой непосредственно перед применением катетера. При контакте с водой объем ПВХ увеличивается в 10 раз, что позволяет смазке оставаться устойчивой и обеспечивает комфортное проведение катетера по уретре в мочевой пузырь с минимальным риском развития травмы и инфекций.

Преимущества катетеров Изикет для периодической катетеризации состоят в удобной упаковке, которая позволяет осуществить катетеризацию в любом подхо-

дящем для пациента месте и благодаря специальным приспособлениям для фиксации упаковки с катетером в вертикальном положении в зоне доступности рук пациента. Активация лубриканта, состоящего из ПВП, осуществляется добавлением воды или стерильных водных растворов. Широкий диапазон размеров, а также различные варианты наконечников (Нелатон, Тиманн) позволяют подобрать катетер с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Благодаря равномерному нанесению лубриканта на основе ПВП на всю поверхность катетера, включая сглаженные кромки боковых окошек, обеспечиваются максимальное удобство и безопасность их применения.

При нарушении мочеиспускания, как единственного проявления нейрогенных повреждений спинного мозга, показано полностью оценить функцию накопления и опорожнения мочевого пузыря, определить наличие гиперактивности. Также необходимо контролировать объем остаточной мочи, наличие воспалительного процесса в нижних мочевых путях и бактериурии.

Заключение

Периодическая катетеризация предполагает длительный период применения, и в этой ситуации важную роль играет качество катетеров для комфорта и безопасности применения и поддержания качества жизни пациентов.

Благодаря использованию современных технологий при производстве катетеров, покрытых лубрикантом на основе ПВП с активацией водой, обеспечивается удобство и легкость их применения пациентами с нейрогенными расстройствами мочеиспускания в повседневной жизни. Несмотря на более высокую удельную стоимость, использование катетеров с гидрофильным покрытием является экономически эффективным лечением [3].

На основании Федерального закона № 181 от 24.11.1995 «О социальной защите инвалидов в РФ» государство гарантирует пациентам с инвалидностью получение необходимых технических средств реабилитации (ТСР), предусмотренных Федеральным перечнем ТСР, утвержденным Правительством РФ. Следует отметить, что лубрицированные катетеры и вся продукция компании Coloplast включены в перечень ТСР и предоставляются пользователям, имеющим статус инвалида, бесплатно. 🌐

Литература

1. Chancellor M.B., Kaplan S.A., Blaivas J.G. Detrusor-external sphincter dyssynergia // Ciba Found. Symp. 1990. Vol. 151. P. 195–206.
2. Schurch B., Carda S. OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2014. Vol. 57. № 5. P. 302–314.
3. Truzzi J.C., Teich V., Pepe C. Can hydrophilic coated catheters be beneficial for the public healthcare system in Brazil? A cost-effectiveness analysis in patients with spinal cord injuries // Int. Braz. J. Urol. 2018. Vol. 44. № 1. P. 121–131.
4. Marinkovic S.P., Gillen L., Marincovic C.M. Transverse myelitis with urinary retention and clean, intermittent catheterization treated with neuromodulation // J. Reprod. Med. 2011. Vol. 56. № 3–4. P. 153–157.
5. Joseph P.A., de Seze M. Genital and sphincter disorders // Rev. Neurol. (Paris). 2001. Vol. 157. № 8–9. Pt. 2. P. 1051–1059.
6. van Gool J.D., Dik. P., de Jong T.P. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele // Eur. J. Pediatr. 2001. Vol. 160. № 7. P. 414–420.
7. Joseph A.C., Juma C., Niku S.D. Endourethral prosthesis for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: impact on quality of life for persons with spinal cord injury // SCI Nurs. 1994. Vol. 11. № 4. P. 95–99.
8. Juma S., Niku S.D., Brodak P.P., Joseph A.C. Urolume urethral wallstent in the treatment of detrusor sphincter dyssynergia // Paraplegia. 1994. Vol. 32. № 9. P. 616–621.



9. Singh A., Tetreault L., Kalsi-Ryan S. et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 309–331.
10. Kulakli F., Koklu K., Ersoz M., Ozel S. Relationship between urinary dysfunction and clinical factors in patients with traumatic brain injury // Brain Inj. 2014. Vol. 28. № 3. P. 323–327.
11. Chua H.C., Tow A., Tan E.S. The neurogenic bladder in spinal cord injury-pattern and management // Ann. Acad. Med. Singap. 1996. Vol. 25. № 4. P. 553–557.
12. Barbalat Y., Rutman M. Detrusor-external sphincter dyssynergia: review of minimally invasive and endoscopic management // Urology. 2016. Vol. 90. P. 3–7.
13. Penna F.J., Elder J.S. CKD and bladder problems in children // Adv. Chronic Kidney Dis. 2011. Vol. 18. № 5. P. 362–369.
14. Donovan W.H., Clowers D.E., Kiviat M.D., Macri D. Anal sphincter stretch: a technique to overcome detrusor-sphincter dyssynergia // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1977. Vol. 58. № 7. P. 320–324.
15. Reinberg Y., Fleming T., Gonzalez R. Renal rupture after the Credé maneuver // J. Pediatr. 1994. Vol. 124. № 2. P. 279–281.
16. Ab E., Dik P., Klijn A.J. et al. Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? // NeuroUrol. Urodyn. 2004. Vol. 23. № 7. P. 685–688.
17. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts // Paraplegia. 1990. Vol. 28. № 4. P. 217–229.
18. P. Di Benedetto. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2011. Vol. 47. № 4. P. 651–659.
19. Alberti C. Quick note on tissue engineering-based surgical measures to treat patients with neurogenic bladder-due detrusor/sphincter dyssynergia // Ann. Ital. Chir. 2015. Vol. 86. № 3. P. 252–257.
20. Maison P.O.M., Lazarus J. The management of paediatric neurogenic bladder: an approach in a resource-poor setting // Paediatr. Int. Child Health. 2017. Vol. 37. № 4. P. 280–285.
21. Hervé F., Viaene A., Everaert K. OnabotulinumtoxinA injections in detrusor facilitate self-catheterisation in a patient with paraplegia and bladder outlet dyssynergia // BMJ Case Rep. 2017. bcr2016218429.
22. Humblet M., Verpoorten C., Christiaens M.-H. et al. Longterm outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age-dependent parameters // NeuroUrol. Urodyn. 2015. Vol. 34. № 4. P. 336–342.
23. Stoffel J.T., McGuire E.J. Outcome of urethral closure in patients with neurologic impairment and complete urethral destruction // NeuroUrol. Urodyn. 2006. Vol. 25. № 1. P. 19–22.
24. Feifer A., Corcos J. Contemporary role of suprapubic cystostomy in treatment of neuropathic bladder dysfunction in spinal cord injured patients // NeuroUrol. Urodyn. 2008. Vol. 27. № 6. P. 475–479.
25. Bakke A., Digranes A., Høisaeter P.A. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study // Br. J. Urol. 1997. Vol. 79. № 1. P. 85–90.
26. Chai T., Chung A.K., Belville W.D., Faerber G.J. Compliance and complications of clean intermittent catheterization in the spinal cord injured patient // Paraplegia. 1995. Vol. 33. № 3. P. 161–163.
27. Maynard F.M., Glass J. Management of the neuropathic bladder by clean intermittent catheterisation: 5 year outcomes // Paraplegia. 1987. Vol. 25. № 2. P. 106–110.
28. Dewire D.M., Owens R.S., Anderson G.A. et al. A comparison of the urological complications associated with long-term management of quadriplegics with and without chronic indwelling urinary catheters // J. Urol. 1992. Vol. 147. № 4. P. 1069–1071.
29. Perkash I., Giroux J. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: a followup study // J. Urol. 1993. Vol. 149. № 5. P. 1068–1071.
30. Pannek J., Kullik B. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions // Urology. 2009. Vol. 74. № 2. P. 263–266.
31. Chiu P.-Y., Liao J.-C. Surgical outcomes in thoracolumbar fractures with pure conus medullaris syndrome // Biomed. J. 2019. Vol. 42. № 4. P. 277–284.

Periodic Catheterization of the Bladder in Patients with Detrusor-Sphincter Dissinergia

Yu.L. Demidko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuri L. Demidko, demidko1@mail.ru

Detrusor-sphincter dissinergia (DSD) is the urodynamic symptom associated with the violation of coordination between the detrusor and the sphincter. DSD occurs when there is a violation of the connection between the center of urination in the brain stem and the sacral department of urination as a result of various pathological conditions. The clinical manifestation of DSD may be infravesical obstruction of varying severity. Periodic catheterization of the bladder with single-use lubricated catheters avoids serious urological complications and is the optimal method of treating chronic urinary retention, including with DSD.

Key words: *detrusor-sphincter dissinergia, urinary retention, periodic catheterization, lubricated catheter*



Лечение подагры при хронической болезни почек

М.С. Елисеев

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С. Лечение подагры при хронической болезни почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 25. С. 36–40. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-25-36-40

У многих пациентов подагра сопровождается хронической болезнью почек (ХБП), что существенно осложняет выбор терапии в таких случаях. Тем не менее до сих пор нет четких рекомендаций по лечению подагры у больных ХБП на основе данных крупных исследований. Имеющиеся национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с подагрой противоречивы и не конкретны. В статье обсуждаются возможности и перспективы применения уратснижающих препаратов (фебуксостата и аллопуринола), а также препаратов, назначаемых для купирования и профилактики острых приступов подагрического артрита (нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикоиды, ингибиторы интерлейкина 1).

Ключевые слова: подагра, хроническая болезнь почек, фебуксостат, аллопуринол, колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды

Подагра – хроническое ревматическое заболевание, наиболее часто встречающаяся форма воспалительного артрита, который чаще развивается у мужчин старше 40 лет. Распространенность заболевания среди взрослого населения колеблется от < 1 до 6,8% [1]. Согласно последним эпидемиологическим данным, полученным в США, подагра у женщин встречается не так редко, как считалось ранее (2,7% у женщин и 5,2% у мужчин) [2]. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и обменными нарушениями подагра часто сопровождается заболеваниями почек [3]. По данным одного из наиболее крупных метаанализов, хроническая болезнь почек (ХБП) третьей стадии и более встречается в среднем у 24% (95% доверительный интервал (ДИ) 19–28) с подагрой, а нефролитиаз – у 14% (95% ДИ 12–17). При этом развитие подагры в большой степени связано как с ХБП (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,41; 95% ДИ 1,86–3,11), так и с нефролитиазом (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,43–2,19) [4]. Снижение почечной функции – важный фактор риска развития подагры. Так, распространенность гиперурикемии и подагры увеличивается со снижением функции клубочков независимо от других факторов [5]. Результаты этого популяционного исследования выявили, что такая связь нелинейна, а пороговым значением для резкого увеличения развития подагры следует считать расчетное снижение скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²: при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² страдают подагрой 24% взрослого населения по сравнению с 2,9% при рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м². Еще чаще ХБП встречается у лиц с гиперурикемией (ГУ):

при ХБП третьей стадии ГУ наблюдается почти в трети случаев (64%) [5].

Наличие ХБП у пациентов с подагрой может иметь фатальные последствия: по данным крупного ретроспективного популяционного когортного исследования, отношение рисков (ОР) пятилетней смерти от любой причины у больных подагрой при наличии ХБП в сравнении с не имеющими ХБП в возрастной группе ≥ 55 лет составило 1,50 (95% ДИ 1,37–1,65). Более того, у отдельно рассмотренных пациентов с подагрой моложе 55 лет наличие ХБП было столь же опасным: ОР смерти в этой когорте составило 1,65 (95% ДИ 1,01–2,71) [6]. Результаты проспективного исследования показали, что наряду с сывороточным уровнем С-реактивного белка, семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемией и уровнем мочевины (МК) сыворотки > 552 мкмоль/л ХБП третьей и более стадии является независимым фактором сердечно-сосудистой смерти [7]. Кроме того, СКФ – фактор, способствующий прогрессированию подагры, в частности раннему развитию подкожных тофусов [8].

Помимо ГУ одной из основных причин повреждения почек при подагре является вызванный кристаллами моноурата натрия хронический воспалительный процесс, напрямую влияющий на структуру и функцию почек [9, 10]. Так, недавнее кросс-секционное исследование T. Vardin и соавт. продемонстрировало, что у 36% пациентов с нелеченой подагрой при ультрасонографии почек обнаруживается гиперэхогенная структура мальпигиевых пирамид как проявление



интерстициального нефрита, тогда как у пациентов, не имеющих подагры, такие изменения не наблюдались [11]. При этом многофакторный анализ показал, что гиперэкзогенность мозгового вещества почек была связана с предполагаемой продолжительностью подагры, наличием подкожных тофусов, уратной артропатией, толщиной двойного контура, по данным ультрасонографии суставов, и снижением рСКФ. Тем не менее рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, учитывающих потенциальное влияние препаратов на функцию почек, авторы не нашли. В данной работе проанализированы наиболее значимые данные о безопасности и эффективности лекарственных средств, используемых при подагре, с учетом их влияния на состояние почек.

Препараты, применяемые для купирования приступов подагрического артрита

Наиболее полно эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов, используемых для лечения острых приступов подагрического артрита при ХБП, проанализированы в обзоре H.L. Pisaniello и соавт. [12]. Для анализа выбирали только те исследования, в которые были рекрутированы пациенты с подагрой, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3–5-й стадии), получавшие в рамках исследования колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ-1). Хотя поиск литературы охватывал период с 1 января 1959 г. по 31 января 2018 г., то есть почти 60 лет, было рассмотрено всего 33 исследования, стратифицированных по функции почек, в которых анализировались эффективность и/или безопасность следующих препаратов: колхицин (n = 20), анакинра (n = 7), канакинумаб (n = 1), НПВП (n = 3) и ГК (n = 2), и 58 – без стратификации по функции почек. Большинство исследований исключали участников с тяжелой формой ХБП. По мнению авторов, какие-либо очевидные выводы сделать трудно и результаты клинических исследований не могут быть экстраполированы на пациентов с уже имеющейся ХБП.

Применение НПВП при наличии ХБП в принципе лимитируется, но, по мнению K.S. Tang и A.D. Shah, остается открытым вопрос, возможно ли их краткосрочное использование, хотя бы исходя из весьма ограниченного арсенала лекарственных средств для лечения боли у пациентов с ХБП, особенно в терминальной стадии и при весьма ограниченных доказательствах влияния НПВП на отдаленные исходы почечной недостаточности [13]. В цитируемом выше обзоре [12] представлено всего три исследования с оценкой функции почек в динамике, в двух из которых описаны клинические случаи [14] и в одном представлен отчет о двух случаях [15, 16] острого повреждения почек при использовании НПВП для купирования острого приступа подагрического артрита. Этих данных явно недостаточно для категоричного суждения о невозможности использования НПВП у пациентов с подагрой и ХБП. Поэтому в отсутствие альтернативы и с учетом мучительной боли, которую испытывают пациенты с подагрой во время приступа артрита, даже наличие клинически значимой ХБП не должно быть абсолютным противопоказанием для их непродолжительного использования.

Накоплено значительное количество данных о применении колхицина при ХБП у пациентов с острым приступом подагрического артрита, в том числе в рандомизированных контроли-

руемых исследованиях (РКИ). Тем не менее ни в одном из них не было оценено влияние препарата на функцию почек, несмотря на упоминание о разном уровне преходящих изменений функции почек во время применения колхицина, а также после прекращения его приема [12]. Интересно, что в РКИ, в которых оценивали эффективность колхицина при назначении принятых тогда высоких доз препарата (1 мг внутрь и далее 0,5 мг каждые два часа до появления признаков токсичности), средний сывороточный уровень креатинина у 22 пациентов, получавших колхицин, был достаточно высок – 0,14 ± 0,08 ммоль/л, но нежелательных явлений со стороны почек не отмечалось [17]. В ходе исследования фармакокинетики колхицина выявлено, что его концентрация в плазме схожа с таковой у пациентов на гемодиализе и пациентов с нормальной и легкой стадией ХБП, но была вдвое выше при умеренной и тяжелой почечной недостаточности [18]. С одной стороны, авторы упоминают о наличии нежелательных явлений у четырех из восьми пациентов с терминальной стадией ХБП (диарея, головная боль), с другой – сообщают об отсутствии лабораторных отклонений, связанных с приемом колхицина, не приводя конкретных данных. Испытуемые принимали 0,6 мг препарата однократно.

Таким образом, рекомендации по применению колхицина при ХБП остаются в значительной степени эмпирическими, и, как и в случае с НПВП, полностью отвергать возможность применения колхицина при ХБП у пациентов с подагрой нерационально. Остается неясным и пороговое значение рСКФ для возможной коррекции дозы препарата.

Наиболее безопасным вариантом терапии острого приступа артрита при подагре считаются ГК. Так, по данным РКИ, бетаметазон 7 мг внутримышечно однократно оказался эффективнее диклофенака натрия 75 мг два раза в сутки при меньшей частоте нежелательных явлений. И хотя в данное исследование не были включены пациенты с повышенным уровнем креатинина сыворотки, не зафиксировано развитие неблагоприятных лекарственных явлений со стороны почек. Действительно, ГК можно было бы отдать безоговорочное предпочтение, если бы не высокая вероятность развития нежелательных явлений, например повышение артериального давления, гипергликемия, ишемия миокарда, а также рецидивы артрита [19].

При выборе оптимального метода лечения должен учитываться и собственный опыт применения лекарственных средств конкретным пациентом. Это может сузить и без того ограниченный перечень способов противовоспалительной терапии, однако назначение заведомо неэффективного средства бессмысленно [20].

Перспективным может быть применение ингибиторов ИЛ-1: канакинумаба и анакинры. Так, лишь в одном исследовании из семи, рассмотренных в обзоре H.L. Pisaniello и соавт., применение анакинры отождествлялось со снижением почечной функции, в остальных отмечена устойчивая почечная функция во время лечения препаратом, причем независимо от исходного наличия ХБП [12]. Однако имеются предположения для лимитации применения анакинры, так как есть зависимость клиренса препарата от функции почек и при диализе препарат не выводится. В связи с этим было высказано предположение, что у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² анакинру следует вводить через день [21]. В свою очередь



канакинумаб, характеризующийся длительным периодом полувыведения и большой молекулярной массой, в меньшей степени зависит от почечной экскреции [22]. Данные о применении канакинумаба свидетельствуют о его высокой эффективности при лечении приступов подагрического артрита без какого-либо ущерба для функции почек и не зависящем от нее профиле безопасности [23].

Препараты, применяемые для профилактики приступов подагрического артрита

Для профилактики приступов артрита при инициации терапии уратснижающими препаратами используют те же средства, что и для лечения острых приступов, – колхицин, НПВП и ГК, но отличительной особенностью является более длительное (в среднем три – шесть месяцев, а не дни или недели) использование указанных препаратов в низких дозах [20, 24]. Данные о столь длительном применении ГК при сниженной функции почек для профилактики приступов артрита нет, в отличие от колхицина и НПВП (напроксен), использование которых в этих целях наиболее хорошо изучено. В апостериорный анализ трех РКИ применения фебуксостата у пациентов с подагрой, которые принимали также колхицин или напроксен с целью профилактики приступов артрита, были включены пациенты с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², и хотя динамика рСКФ для участников в зависимости от исходной функции почек не была представлена, нежелательные лекарственные реакции, связанные со снижением рСКФ, не были зарегистрированы [25]. В исследовании М.Н. Чижиной и соавт. 28 из 97 пациентов с подагрой имели рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², большинство из них принимали колхицин, некоторые – различные НПВП; еще у четырех пациентов рСКФ была < 30 мл/мин/1,73 м², все они принимали преднизолон [26]. Среди нежелательных явлений также не было описано ни одного, связанного с ухудшением функции почек.

Длительное использование колхицина связано с риском угнетения костного мозга и нейтромиотоксичностью [27], но неизвестно, усиливаются ли эти жизнеугрожающие побочные эффекты у пациентов с подагрой на фоне ХБП. Несмотря на отсутствие данных клинических исследований, курсы приема ГК могут рассматриваться как имеющие приемлемое соотношение риска вреда и пользы, однако их продолжительное использование может быть связано с повышенным риском различных побочных эффектов, особенно инфекций, как, например, при ревматоидном артрите [28, 29]. Альтернативным методом профилактики приступов артрита может быть медленное титрование доз уратснижающих препаратов [30], но неизвестно, будет ли влиять на частоту приступов артрита постепенная эскалация дозы уратснижающих препаратов у пациентов с ХБП. Кроме того, неизвестно, одинакова ли частота приступов артрита у пациентов с подагрой в первые недели и месяцы уратснижающей терапии с ХБП и без данного заболевания.

Уратснижающие препараты

Нерешенных вопросов, касающихся применения уратснижающих препаратов у пациентов с подагрой при ХБП, много, а единого мнения о выборе конкретного препарата (аллопуринол vs фебуксостат), а также возможности использовать высокие дозы аллопуринола у пациентов со сниженной функцией почек

нет, что подтверждается противоречиями в различных рекомендациях по лечению подагры [20, 24, 31, 32]. Нерешенным остается и вопрос о том, при каком значении рСКФ прием уратснижающих препаратов полностью противопоказан, тем более что в большинство крупных исследований пациенты со значительным снижением функции почек не были включены. Тем не менее можно полагать, что полный отказ от уратснижающей терапии для пациентов со значительным снижением функции почек приведет к быстрому прогрессированию подагры, а частые приступы артрита – к необходимости применения симптоматических средств, что в свою очередь повлечет за собой ряд негативных последствий.

Ограничению применения уратснижающих препаратов при ХБП способствуют меньшая эффективность и высокий риск нежелательных явлений. Однако накоплены различные данные об эффективности и безопасности отдельных препаратов, что позволяет сделать определенные выводы. Эффективность аллопуринола у пациентов даже с умеренным снижением рСКФ весьма низкая, и достижение целевого уровня МК сыворотки (в большинстве рекомендаций < 360 мкмоль/л) маловероятно [33]. Есть данные, что увеличение дозы аллопуринола выше общепринятых для сниженной рСКФ увеличивает вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при хорошем профиле безопасности, в том числе у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [34, 35]. Рационален ли такой подход, вопрос спорный. Так, у пациентов со сниженной функцией почек возрастает вероятность нежелательных реакций, в частности синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, развитие которого нередко приводит к смертельному исходу [36]. И хотя риск синдрома гиперчувствительности зависит от стартовой дозы, даже при дозе ≤ 100 мг/сут у пациентов с ХБП он увеличивался почти в два раза (ОР 1,88; 95% ДИ 1,17–3,02). Кроме того, титрование дозы аллопуринола до достижения целевого уровня МК сыворотки (начальная с 50–100 мг/сут и далее с увеличением дозы не более чем на 100 мг/сут каждые 2–4 недели, максимально допустимая доза – 900 мг/сут) нередко занимает много времени, в течение которого болезнь продолжает прогрессировать.

Другой широко применяемый для лечения подагры препарат – селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат, в отличие от аллопуринола в основном метаболизируется в печени и его экскреция в значительно меньшей степени зависит от функции почек. 96 пациентов с подагрой и ХБП (рСКФ мл/мин/1,73 м²) были рандомизированы в три группы: принимающие фебуксостат 30 мг два раза в день, 40/80 мг один раз в день или плацебо. 68,8% пациентов, получающих фебуксостат в суточной дозе 60 мг/сут, и 45,2% – 40/80 мг/сут достигли уровня МК сыворотки < 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), из принимавших плацебо целевого уровня МК не достиг ни один пациент (p < 0,001). При этом показатели сывороточного уровня креатинина и рСКФ в группах пациентов, принимавших фебуксостат, не менялись относительно исходного и в сравнении с плацебо [37]. Ранее было показано, что длительная (на протяжении пяти лет) терапия фебуксостатом в суточной дозе 40, 80 или 120 мг/сут (доза титровалась до достижения уровня МК сыворотки < 6,0 мг/дл) обеспечивала целевой уровень МК сыворотки в 93% случаев. При этом достижение нормоурикемии отождествлялось со стабилизацией функции почек [38].



По данным А. Whelton и соавт., основанным на анализе длительного, до 48 месяцев, приема фебуксостата в дозе 80 или 120 мг/сут 551 пациентом с подагрой, стойкое снижение сывороточного уровня МК приводило к сохранению рСКФ в среднем 1,15 мл/мин [39].

Современные данные, основанные на результатах исследования FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), показали, что фебуксостат не уступал аллопуринолу по первичной конечной точке (сочетание госпитализации по поводу нефатального инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома с положительным биомаркером; нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). Более того, общее количество смертей в группе фебуксостата было меньше, чем в группе аллопуринола [40]. Эти данные опровергают мнение, что фебуксостат способствует повышению сердечно-сосудистого риска, но не ясно, имеет ли фебук-

состат лучший профиль безопасности для сердечно-сосудистой системы по сравнению с аллопуринолом у пациентов с тяжелым поражением почек. Тем не менее в рекомендациях Французской ассоциации ревматологов у пациентов с подагрой и рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² в качестве альтернативы аллопуринолу предлагается использовать фебуксостат, а при рСКФ от <30 мл/мин/1,73 м² приема аллопуринола избегать и отдавать предпочтение фебуксостату [32].

Из сказанного следует, что необходимы более глубокие знания о безопасности методов лечения, касающихся как купирования острых приступов обострения подагрического артрита и их профилактики, так и уратснижающей терапии у больных подагрой со сниженной функцией почек. Тем не менее уже имеющиеся, хотя и немногочисленные данные позволяют сделать обоснованный выбор при назначении терапии конкретному больному. 🌐

Литература

1. *Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E.* Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16. № 7. P. 380–390.
2. *Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The national health and nutrition examination survey, 2007-2016 // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 6. P. 991–999.
3. *Елисеев М.С., Новикова А.М.* Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 5. С. 120–128.
4. *Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D., Roddy E.* Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. № 1. P. 90.
5. *Krishnan E.* Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10 // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 11. P. e50046.
6. *Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A. et al.* Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival // *BMC Rheumatol.* 2019. Vol. 3. № 11. P. 1–11.
7. *Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др.* Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 5. С. 10–19.
8. *Dalbeth N., House M.E., Horne A., Taylor W.J.* Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013. Vol. 14. ID 363.
9. *Елисеев М.С.* Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
10. *Sellmayr M., Hernandez Petzsche M.R., Ma Q. et al.* Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31. № 12. P. 2773–2792.
11. *Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M. et al.* A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout // *Kidney Int.* 2021. Vol. 99. № 1. P. 218–226.
12. *Pisaniello H.L., Fisher M.C., Farquhar H. et al.* Efficacy and safety of gout flare prophylaxis and therapy use in people with chronic kidney disease: a gout, hyperuricemia and crystal-associated disease network (G-CAN)-initiated literature review // *Arthritis Res. Ther.* 2021. Vol. 23. № 1. P. 130.
13. *Tang K.S., Shah A.D.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in end-stage kidney disease: dangerous or underutilized? // *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. Vol. 22. № 6. P. 769–777.
14. *Zagler B., Kaneppele A., Pattis P. et al.* Patient risk factors and adverse drug interactions in the treatment of acute gouty arthritis in the elderly: a case report // *Cases J.* 2009. Vol. 2. ID 6602.
15. *Kahl L.E., Thompson M.E., Griffith B.P.* Gout in the heart transplant recipient: physiologic puzzle and therapeutic challenge // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 87. № 3. P. 289–294.
16. *Schlondorff D.* Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Kidney Int.* 1993. Vol. 44. № 3. P. 643–653.
17. *Ahern M.J., Reid C., Gordon T.P. et al.* Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout // *Aust. N. Z. J. Med.* 1987. Vol. 17. № 3. P. 301–304.
18. *Wason S., Mount D., Faulkner R.* Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease // *Clin. Drug Investig.* 2014. Vol. 34. № 12. P. 845–855.
19. *Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А.* Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III – частота развития нежелательных реакций // *Научно-практическая ревматология.* 2009. Т. 47. № 2. С. 38–42.
20. *Елисеев М.С.* Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 6. С. 600–609.



21. Yang B.B., Baughman S., Sullivan J.T. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function // Clin. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 74. № 1. P. 85–94.
22. Chakraborty A., Tammenbaum S., Rordorf C. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody // Clin. Pharmacokinet. 2012. Vol. 51. № 6. P. 1–18.
23. Marotto D., De Santis A., Chessa D. et al. A Beacon in the dark: canakinumab. A new therapeutic perspective in chronic tophaceous gout // Rheumatol. Ther. 2018. Vol. 5. № 1. P. 303–310.
24. Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1) // Современная ревматология. 2020. Vol. 14. № 3. С. 117–124.
25. Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Jackson R.L. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials // Clin. Ther. 2010. Vol. 32. № 14. P. 2386–2397.
26. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) // Современная ревматология. 2021. Т. 15. № 2. С. 50–56.
27. Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Update on colchicine, 2017 // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. Suppl. 1. P. 4–11.
28. Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2014. Vol. 66. № 7. P. 990–997.
29. George M.D., Baker J.F., Winthrop K. et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study // Ann. Intern. Med. 2020. Vol. 173. № 11. P. 870–878.
30. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 2. P. 270–276.
31. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. British society for rheumatology standards, audit and guidelines working group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of gout // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56. № 7. P. 1–20.
32. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French society of rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy // Joint Bone Spine. 2020. Vol. 87. № 5. P. 395–404.
33. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
34. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M. et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial // Arthritis Res. Ther. 2017. Vol. 19. № 1. P. 283.
35. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M. et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 12. P. 2065–2070.
36. Yokose C., Lu N., Xie H. et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study // CMAJ. 2019. Vol. 191. № 39. P. 1070–1077.
37. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A. et al. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. № 8. P. 2035–2043.
38. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study // Rheumatology (Oxford). 2009. Vol. 48. № 2. P. 188–194.
39. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
40. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10264. P. 1745–1757.

Gout Treatment in Chronic Kidney Disease

M.S. Eliseev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maxim S. Eliseev, elicmax@rambler.ru

Gout in many patients is accompanied by chronic kidney disease (CKD), which significantly complicates the selection of therapy in these cases. Nevertheless, there are still no clear recommendations for the gout treatment in patients with CKD, based on the data of thorough researches. The currently available national and international management recommendations are contradictory and not specific. The article discusses the possibilities and prospects of using urate-lowering drugs (febuxostat and allopurinol), as well as drugs prescribed for the relief and prevention of gouty arthritis acute attacks (non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, glucocorticoids, interleukin-1 inhibitors).

Key words: gout, chronic kidney disease, febuxostat, allopurinol, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids

09-11 НОЯБРЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»

X ЮБИЛЕЙНАЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



2021



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ:

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве



Инновации в лечении вторичного гиперпаратиреоза

Как известно, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) широко распространен среди пациентов, получающих поддерживающий гемодиализ, и связан с неблагоприятными исходами. Обсуждению перспективных подходов к лечению ВГПТ при хронической болезни почек на примере нового кальцимитетика второго поколения этелкальцетид (Парсабива) был посвящен симпозиум «Инновации в лечении вторичного гиперпаратиреоза», организованный компанией «Амджен». Симпозиум состоялся 3 июня 2021 г. в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов.

Патогенетическая терапия вторичного гиперпаратиреоза этелкальцетидом

Как отметила д.м.н., профессор кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Галина Владимировна ВОЛГИНА, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является грозным осложнением минерально-костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП), клинические проявления которой системны и многообразны.

Установлено, что прогрессирование ХБП и снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождаются повышением уровня фосфора в крови. Для предотвращения развития гиперфосфатемии остеоциты секретируют фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), который связывается с FGF-рецептором первого типа (FGF-R1), функционирующим совместно с трансмембранным белком Клото. На сегодняшний день в ряде работ показано, что именно снижение белка Клото можно рассматривать в качестве первого признака начальной стадии развития минерально-костных нарушений.

Следует отметить, что ФРФ-23, стремясь нормализовать уровни фосфора в крови, сохраняет блокирующее влияние на фермент 1 α -гидроксилазу, что обеспечивает стойкое снижение уровня кальцитриола. Указанные события ассоциированы со снижением уровня активного витамина D и способствуют развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, снижение уровня кальцитриола и наличие гиперфос-

фатемии способствуют стойкому повышению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в силу активации околотитовидных желез (ОЦЖ).

В конечном итоге увеличение уровня фосфора и снижение уровня кальция в крови приводят к повышенной стимуляции ОЦЖ, способствуя их гиперплазии, повышенной выработке ПТГ и возникновению ВГПТ на фоне ХБП. Стратегия контроля ВГПТ основывается на серийных показателях основных маркеров нарушенного минерального обмена, рассматриваемых вместе. Следует отметить, что в последнее время в литературе все активнее обсуждается интегративный подход к коррекции МКН при ХБП, что согласуется с правилами российской школы¹. В качестве антипаратиреоидной терапии ВГПТ рекомендуется использовать кальцимитетики, кальцитриол или аналоги витамина D.

Среди кальцимитетиков различают препараты первого поколения (цинакальцет) и более современные кальцимитетики второго поколения (этелкальцетид), между которыми имеются определенные отличия. Так, например, цинакальцет, являющийся кальцимитетиком первого поколения второго типа, представляет собой малую органическую молекулу, в то время как этелкальцетид, относящийся к кальцимитетикам второго поколения второго типа, представляет собой октопептид, молекулярная масса которого в три раза больше, чем

таковая цинакальцета. Цинакальцет действует на кальцийчувствительный рецептор (CaSR) как аллостерический модулятор, а этелкальцетид – и как аллостерический модулятор, и как прямой агонист. Они также отличаются по локализации взаимодействия с CaSR: если цинакальцет – это трансмембранный домен, то этелкальцетид – внеклеточный домен.

Благодаря этому этелкальцетид имеет ряд преимуществ перед цинакальцетом. Этелкальцетид обладает более длительным периодом выведения, который составляет 3–5 суток против 30–40 часов у цинакальцета. Цинакальцет, выпускаемый в форме таблеток, необходимо принимать ежедневно. В отличие от него этелкальцетид, выпускаемый в форме раствора для внутривенного введения, применяется три раза в неделю после каждого сеанса диализа.

Эффективность и безопасность кальцимитетиков были подтверждены результатами серии экспериментальных и клинических исследований, позволяющих утверждать о наличии у кальцимитетиков системного эффекта. Доказано, что они оказывают влияние на ремоделирование миокарда, снижают артериальное давление и уровень ПТГ, уменьшают гиперплазию паращитовидных желез (ПЩЖ), воздействуют на гомеостаз фосфора и кальция и оказывают влияние на ремоделирование кости. Именно активация кальцийчувствительных рецепторов (CaSR) ведет к снижению уровня ПТГ и гиперплазии ПЩЖ, а также к воздействию на симптомы, связанные с минерально-костными нарушениями при ХБП.

¹ Scialla J. Evidence basis for integrated management of mineral metabolism in patients with end-stage renal disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2018. Vol. 27. № 4. P. 258–267.



Симпозиум компании «Амджен»

Солидной доказательной базой обладает этелкальцетид. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) этелкальцетид продемонстрировал снижение концентрации ПТГ независимо от исходного значения, продолжительности диализа, а также применения стероловых форм витамина D. Был сделан вывод о том, что этелкальцетид эффективен при всех уровнях тяжести ВГПТ у пациентов на гемодиализе. Немаловажно, что терапия этелкальцетидом в течение более одного года (391 день) позволяла одновременно достигать целевых значений ПТГ и фосфатов у 1/3 пациентов и всех ключевых показателей у 1/3–1/4 пациентов.

В рандомизированном контролируемом исследовании G. Block и соавт. (2017) сравнивали эффекты этелкальцетида и цинакальцета на уровень ПТГ и фосфатов у гемодиализных пациентов с ВГПТ². Согласно полученным данным, терапия этелкальцетидом привела к большему снижению уровня ПТГ и фосфатов по сравнению с цинакальцетом.

В многоцентровом открытом проспективном РКИ DUET Trial (2020) с участием 124 гемодиализных пациентов с ВГПТ терапия этелкальцетидом позволяла достигать целевых показателей ПТГ в 76% случаев. Добавление к этелкальцетиду активного метаболита витамина D или препарата кальция показало, что активный ви-

тамин D был полезен в коррекции гипокальциемии, а препарат кальция – в супрессии гиперфосфатемии.

Вторичный анализ 26-недельного РКИ с участием 509 диализных пациентов с ВГПТ продемонстрировал способность этелкальцетида значимо снижать уровень ФРФ-23 по сравнению с плацебо и цинакальцетом³. Этелкальцетид снижал уровень ФРФ-23 независимо от наличия сопутствующей терапии витамином D, а также при сопутствующем увеличении концентрации Са в диализате.

Установлено, что увеличение ФРФ-23 способствует увеличению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), то есть гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В исследовании было показано, что этелкальцетид, снижая уровень ФРФ-23 у диализных пациентов, ингибирует прогрессирование ГЛЖ по сравнению с альфакальцидолом. В исследовании G.A. Block и соавт. (2017) доказано преимущество этелкальцетида по сравнению с цинакальцетом в более выраженном снижении уровня ФРФ-23⁴. Также продемонстрировано, что этелкальцетид снижает гиперплазию ПЩЖ и поддерживает костный обмен.

В 2020 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ сравнительной эффективности кальцимиметиков в достижении целевых показателей ПТГ, согласно результатам которого этелкальцетид обладает

более высоким эффектом в достижении целевого уровня ПТГ по сравнению с цинакальцетом, эвакальцетом и другими препаратами.

Резюмируя вышесказанное, профессор Г.В. Волгина сформулировала следующие выводы:

- этелкальцетид (Парсабив) – новый кальцимиметик второй генерации, который эффективно снижает уровни ПТГ, кальция, фосфора, ФРФ-23 и других костных маркеров⁵;
- этелкальцетид (Парсабив) обладает более мощным действием по сравнению с цинакальцетом при недостаточном снижении ПТГ на фоне терапии витамином D с приемлемым профилем безопасности;
- внутривенное введение этелкальцетида в конце сеанса гемодиализа позволяет контролировать приверженность терапии, снижает лекарственную нагрузку пероральными препаратами и, таким образом, позволяет улучшить управление ВГПТ по сравнению с предыдущим стандартным лечением;
- улучшенный биохимический контроль минерального обмена с этелкальцетидом создает основу для изучения доступных преимуществ в контроле сердечно-сосудистых заболеваний, выживаемости и улучшении качества жизни пациентов.

Этелкальцетид в реальной клинической практике

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Наталья Алексеевна МИХАЙЛОВА в начале

выступления акцентировала внимание коллег на основных правилах замены цинакальцета на этелкальцетид, отметив, что после отмены цинакальцета должно пройти семь дней так называемого отмывочного периода.

Именно за это время измененная четвертичная структура домена VFT (Venus fly trap) CaSR приобретает нативный вид и будет готова к «правильному» присоединению молекулы этелкальцетида, являющегося прямым агонистом CaSR, то есть агентом, присоединяющимся именно к домену VFT. Этелкальцетид вводится внутривенно болюсно в венозную линию диализно-

² Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 2. P. 156–164.

³ Wolf M., Block G.A., Chertow G.M. et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis // Clin. Kidney J. 2020. Vol. 13. № 1. P. 75–84.

⁴ Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 2. P. 156–164.

⁵ Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy // Drug Des. Devel. Ther. 2018. Vol. 12. P. 1589–1598.



го контура в конце процедуры диализа, во время возврата крови или внутривенно после процедуры возврата. При введении этелкальцетид (Парсабив) позволяет осуществлять эффективный контроль лечения ВГПТ, а также индивидуальный подбор и гибкую коррекцию дозы. Начальная доза составляет 5 мг. Эту дозу можно изменять с шагом 2,5 или 5 мг с интервалом четыре недели до достижения максимальной дозы 15 мг три раза в неделю и целевого уровня ПТГ.

В наблюдательном когортном исследовании, включавшем 1255 пациентов, получавших терапию этелкальцетидом, оценивали необходимые дозы препарата для достижения целевого интервала в зависимости от исходного ПТГ в реальной клинической практике⁶. Для большинства пациентов дозы этелкальцетид от 7,5 до 15 мг в неделю позволяли поддерживать целевые интервалы всех необходимых показателей.

Безопасность этелкальцетид, которую оценивали в РКИ и в период пострегистрационного применения препарата, была сопоставимой с таковой цинакальцета, за исключением того, что на фоне приема этелкальцетид чаще и более выражено происходило снижение кальция в крови. Согласно разработанному алгоритму контроля кальция, этелкальцетид (Парсабив) рекомендуется назначать при уровне $\text{Ca} > 2,08$ ммоль/л. Естественно, симптоматическая гипокальциемия требует отмены препарата. Возобновление терапии этелкальцетидом возможно при достижении уровня $\text{Ca} > 2,08$ ммоль/л, при этом возобновленная доза должна быть на 5 мг ниже предыдущей (минимальная – 2,5 мг).

В проспективном наблюдательном исследовании было показано, что прекращение с цинакальцета на этелкальцетид способствовало улучшению контроля ВГПТ у пациентов на программном гемодиализе (ПГД)⁷. В исследовании M.D. Arenas и соавт. (2020) оценивали эффективность перевода приверженных и не приверженных терапии цинакальцетом пациентов на этелкальцетид⁸. В исследовании продемонстрировано, что лечение этелкальцетидом в конечном итоге способствует увеличению доли пациентов с целевым ПТГ с 28 до 58%, нормофосфатемии – с 40 до 65% на фоне роста бессимптомной гипокальциемии.

В 15-месячном исследовании R.D. Campilledjo и соавт. (2020) по применению этелкальцетид для терапии ВГПТ у пациентов с резистентностью или непереносимостью цинакальцета начальная доза препарата составляла 2,5 мг/диализ, конечная – 7,5 мг/диализ. Согласно полученным данным, терапия этелкальцетидом способствовала увеличению процента пациентов с целевым уровнем ПТГ с 8 до 63%, при этом большинство имели умеренную бессимптомную гипокальциемию. Безопасность и эффективность этелкальцетид в реальной клинической практике оценивали в 52-недельном проспективном исследовании, включившем 1210 пациентов из 282 центров гемодиализа в Японии⁹. Это были пациенты, прекратившие терапию цинакальцетом за 28 дней до начала приема этелкальцетид, с уровнем ПТГ < 240 пг/мл. Н.А. Михайлова отметила, что целевые уровни ПТГ, принятые в Японии, отличаются от европейских и российских. Начальная доза

этелкальцетид в среднем составила 5 мг/диализ, конечная – 5,1 мг/диализ. Не было жестких условий по частоте введения препарата и титрации дозы. Этелкальцетид продемонстрировал хороший уровень безопасности. Любые нежелательные явления (НЯ), которые проявлялись в течение первых 12 недель терапии, имели место в 14,1% случаев, гипокальциемия – в 8,7%. Тошнота и рвота были отмечены лишь у 1,6% пациентов. Подтверждена и высокая эффективность препарата, благодаря которой доля пациентов, достигших целевого интервала ПТГ, увеличилась с 19,5 до 64%.

Эффективность применения этелкальцетид в реальной клинической практике в качестве терапии тяжелого ВГПТ была подтверждена и результатами мультицентрового исследования¹⁰. Согласно исследованию, доля пациентов, достигших целевого ПТГ (150–300 пг/мл), выросла с 27 до 63%. Как уже отмечалось, в сравнительном РКИ оценивали влияние этелкальцетид и альфакальцидола на ФРФ-23 и гиперплазию миокарда ЛЖ¹¹. Была продемонстрирована достоверная разница в приросте массы миокарда ЛЖ, который имел место в группе терапии альфакальцидолом и отсутствовал в группе терапии этелкальцетидом ($p = 0,008$). Это обусловлено способностью этелкальцетид более эффективно снижать уровень ФРФ-23. Результаты исследования T. Shigematsu и соавт. (2018) продемонстрировали, что этелкальцетид эффективно снижает ФРФ-23 и улучшает костный обмен¹². Данные метаанализа свидетельствуют, что этелкальцетид – наиболее эффективный препарат

⁶ Danese M.D., Lubeck D., Belozeroff V. et al. Real world use and effects of calcimimetics in treating mineral and bone disorder in hemodialysis patients // Am. J. Nephrol. 2020. Vol. 51. № 10. P. 815–822.

⁷ Xipell M., Montagud-Marrahi E., Rubio M.V. et al. Improved control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients switching from oral cinacalcet to intravenous etelcalcetide, especially in nonadherent patients // Blood Purif. 2019. Vol. 48. № 2. P. 106–114.

⁸ Arenas M.D. et al. // Clin. Kidney J. 2020.

⁹ Yokoyama K., Yamamoto R., Isaka Y. Better remission rates in elderly Japanese patients with primary membranous nephropathy in nationwide real-world practice: The Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) // Clin. Exp. Nephrol. 2020. Vol. 24. P. 839–909.

¹⁰ Russo D., Tripepi R., Malberti F. et al. Etelcalcetide in patients on hemodialysis with severe secondary hyperparathyroidism. Multicenter study in "Real Life" // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8. № 7. P. 1066.

¹¹ Dorr K., Kammer M., Reindl-Schwaighofer R. et al. Randomized trial of Etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis // Circ. Res. 2021. Vol. 128. № 11. P. 1616–1625.

¹² Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K. et al. Effects of the intravenous calcimimetic etelcalcetide on bone turnover and serum fibroblast growth factor 23: post hoc analysis of an open-label study // Clin. Ther. 2018. Vol. 40. № 12. P. 2099–2111.



Симпозиум компании «Амджен»

в терапии ВГПТ и в пять раз реже цинакальцета вызывает тошноту¹³. Н.А. Михайлова представила три клинических случая эффективного применения этелкальцетида в рутинной практике.

Клинический случай лечения тяжелого ВГПТ во время и после беременности¹⁴. Женщина, 21 год, с терминальной почечной недостаточностью в исходе люпус-нефрита. Первая беременность через год ПГД протекала благополучно, родоразрешение произошло на сроке 32 недели. Уровень ПТГ составлял 150 пг/мл. Впоследствии у нее развился ВГПТ, однако в течение трех лет она отказывалась от какой-либо медикаментозной терапии. Уровень ПТГ вырос в 10 раз и составил 1500 пг/мл. Женщина забеременела во второй раз. Получала терапию холикальциферолом и кальцитриолом. ПТГ снизился до 500–800 пг/мл. Однако появились бурные опухоли в правой бедренной кости, вертлужной впадине, большом вертеле, сопровождающиеся болевым синдромом. Родоразрешение на 36-й неделе беременности осуществлялось методом кесарева сечения. Во время периода лактации в течение пяти недель она не принимала медикаменты, что привело к резкому росту уровня ПТГ до 2000 пг/мл. Пациентке было назначено лечение препаратом цинакальцет в возрастающей дозе (30–60–90 мг/сут) в комбинации с кальцитриолом 0,5 мкг/сут. Вновь было зафиксировано появление бурных опухолей в правой большеберцовой кости, лонном сочленении, нескольких ребрах, черепе, большом пальце правой кисти. Пациентку перевели на терапию этелкальцетидом в дозе 15–30 мг в неделю, что способствовало улучшению ее состояния и снижению уровня ПТГ до 200 пг/мл. Затем ей было проведено несколько хирургических вмешательств по удалению бурных опухолей, восстановивших мобильность.

Клинический случай драматического уменьшения аденомы паращитовидных желез после перехода с цинакальцета на этелкальцетид. Мужчина, 59 лет, с сахарным диабетом 2-го типа и терминальной ХБП. Продолжительность ПГД – 10 лет. При уровне ПТГ 783 пг/мл получал лечение максакальцитолом – без динамики. Замена максакальцитола на цинакальцет 75 мг/сут существенного эффекта не дала. У пациента через четыре года лечения были выявлены три аденомы ПЩЖ. Ему была начата терапия этелкальцетидом в дозе 30 мг/нед. Терапия этелкальцетидом в течение шести месяцев продемонстрировала свою эффективность и позволила значительно уменьшить размеры всех трех аденом ПЩЖ.

Клинический случай эктопической кальцификации легких на фоне оптимизации терапии ВГПТ с помощью этелкальцетида¹⁵. Пациентка, 52 лет, с терминальной ХБП в результате IgA-нефропатии, поступила на перитонеальный диализ 12 лет назад. При поступлении на перитонеальный диализ у нее был диагностирован ВГПТ. Назначение фосфат-связывающего препарата и аналога витамина D позволяло поддерживать уровень ПТГ 240 пг/мл. Однако через семь лет пребывания на перитонеальном диализе у пациентки развилась гиперкальциемия и неконтролируемое повышение ПТГ до 648 пг/мл. Обследование с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) шеи выявило наличие у пациентки кистозного образования позади щитовидной железы (25,7 × 12,7 × 17,9 мм). Аспирационная биопсия показала высокую активность аденомы: концентрация ПТГ составила 2502,4 пг/мл. Пациентке была настоятельно рекомендована паратиреоидэктомия, от которой она категорически отказалась. Ей было начато лечение цина-

кальцетом, однако приверженность к такому лечению оказалась низкой. Пациентка также отказалась от перехода на ПГД и от комбинированного лечения с помощью ПГД и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). Спустя два года она была госпитализирована с симптомами выраженной общей слабости и потерей аппетита.

После госпитализации ей было проведено обследование. Физикально: признаки дегидратации. Лабораторно: гемоглобин – 14,4 г/дл, Са – 3,7 ммоль/л, Р – 2,1 ммоль/л, ПТГ – 0,0152 пг/мл. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР): множественные очаги по типу «матовых стекол». Денситометрия легких: множественные билатеральные распространенные очаги кальцификации. Функция внешнего дыхания: рестриктивное нарушение умеренной выраженности. Пациентке было назначено сочетанное лечение ПГД + ПАПД, инфузионная гидратация и терапия комбинацией «максакальцитол + этелкальцетид». Через четыре месяца лечения было достигнуто значимое улучшение показателей: Са – 2,2 ммоль/л, Р – 1,65 ммоль/л, ПТГ – 229 пг/мл. По данным КТВР – полное исчезновение кальцификации легких.

Таким образом, у пациентки, длительно страдавшей ВГПТ, развилась аденома. Отказ от паратиреоидэктомии и отсутствие приверженности терапии цинакальцетом привели к эктопической кальцификации легких. Триггером развития гиперкальциемии, возможно, послужило обезвоживание вследствие снижения аппетита и тошноты на фоне приема цинакальцета. Гиперкальциемия подавила секрецию ПТГ, однако сочетанная терапия этелкальцетидом и максакальцитолом позволила в короткие сроки нормализовать функцию паращитовидной железы и привела к обратному развитию кальцификации легких.

¹³ Palmer S.C., Mavridis D., Johnson D.W. et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2020. Vol. 76. № 3. P. 321–330.

¹⁴ Sprenger-Mahr H., Zitt E., Kronbichler A. et al. A hemodialysis patient with bone disease after pregnancy: a case report // BMC Nephrol. 2019. Vol. 20. № 1. P. 425.

¹⁵ Kawase K., Takagi K., Mizuno M. et al. A case of temporary metastatic pulmonary calcification in a patient with hyperparathyroidism on peritoneal dialysis // Clin. Nephrol. 2021. Vol. 95. P. 161–165.

**Этелкальцетид через призму собственного опыта в клиниках Москвы**

Согласно исследованию DOPPS, в России по-прежнему отмечается высокая распространенность ВГПТ – более чем у 50% пациентов уровень ПТГ составляет более 300 пг/мл. По данным диализных клиник «Б. Браун Авитум» в РФ, представленных к.м.н., доцентом кафедры нефрологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Валерием Юрьевичем ШИЛО, в 68% случаев уровень ПТГ находится в «условно целевом» диапазоне, однако в регионах отмечается существенная вариабельность этого показателя, что дает основание предположить довольно широкую распространенность неконтролируемого ВГПТ в российской популяции. Исследованием DOPPS установлено, что в России 25% пациентов имели ПТГ > 600 пг/мл к моменту начала диализа¹⁶. В течение года пациенты, в зависимости от уровня ПТГ, получали терапию активными метаболитами витамина D и кальцимитетиками. Благодаря проводимому лечению большинству пациентов с исходным уровнем ПТГ > 600 пг/мл удалось его снизить, однако у 1/3 больных он оставался резко повышенным. В обновленных рекомендациях KDIGO 2021 г. указано, что у пациентов с гиперпаратиреозом, находящихся на диализе, для снижения уровня ПТГ предлагается использовать кальцимитетики, кальцитриол, аналоги витамина D либо комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогом витамина D. Одним из перспективных кальцимитетиков второго поколения является этелкальцетид (Парсабив). Важным достоинством препарата считается его доказанная эффективность у некомплаентных пациентов с ВГПТ в достижении целевого ПТГ, в отличие от цинакальцета [8]. На основании полученных в исследовании данных был сделан вывод о том, что этелкальцетид обеспечивает достижение целей лечения у пациентов, не комплаентных к терапии цинакальцетом.

В постмаркетинговом японском исследовании этелкальцетида в реальной практике были продемонстрированы высокая эффективность препарата и его хороший уровень безопасности [9]. Согласно исследованию, серьезные НЯ зафиксированы лишь в 2,3% случаев, несерьезные – в 12,6%, гипокальциемия – в 8% случаев.

Далее В.Ю. Шило представил данные лечения ВГПТ в сети диализных клиник «Б. Браун» в Москве. Конверсия на этелкальцетид проходила в течение 2020 г. в четырех диализных клиниках Москвы.

Согласно собственным данным, среди 515 пациентов терапии кальцимитетиками получали 174 (34%) больных, из них 136 (87%) больных постоянно получали этелкальцетид (Парсабив), 19 пациентов – цинакальцет. На фоне терапии этелкальцетидом (Парсабивом) в московских клиниках целевые значения ПТГ достигнуты у 82% пациентов. У пациентов с неконтролируемым ВГПТ (ПТГ > 800 пг/мл) уровень ПТГ в среднем удалось снизить более чем в два раза. Показатели кальция и фосфора у большинства больных находятся в целевом диапазоне.

Побочные эффекты, связанные с приемом этелкальцетида (Парсабива), были нечастыми и проявлялись в виде гипокальциемии (9%), которая в редких случаях требовала временной отмены препарата с последующим возобновлением после нормализации уровня кальция, а также тошноты, встречавшейся менее чем в 5% случаев. Был зарегистрирован лишь один случай полной отмены препарата, связанный с проявлением крапивницы. В целом накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что переносимость этелкальцетида лучше, чем при применении цинакальцета. В.Ю. Шило привел пример из клинической практики.

Пациентка В.А., 1945 г.р. Основной диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит; хронический пиелонефрит; терминальная стадия болезни почек N 18.5. Осложнения: ХБП 5Д; программный диализ с 17.01.2012, минерально-костные нарушения, анемия, ВГПТ, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4, многократные попытки формирования артериовенозной фистулы (АВФ). Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2-го функционального класса, атеросклеротический кардиосклероз, хронический бронхит, хронический гастродуоденит, остеоартроз мелких суставов кистей и стоп.

Анамнез. С декабря 2011 г. отмечалось нарастание уремической интоксикации. 9 декабря 2011 г. госпитализирована в ГКБ № 52 для подготовки к заместительной почечной терапии. 14 декабря 2011 г. выявлено формирование нативной АВФ на левом предплечье, осложнившееся тромбозом. 17.02.2012 в другом центре пациентке было начато лечение гемодиализом, на котором она находилась вплоть до 27.02.2018, когда была переведена в «Диализ МС». Со слов пациентки (в выписке данных не было), с 2012 по 2018 г. уровень ПТГ колебался в пределах 800–1000 пг/мл. Получала терапию альфакальцидолом в дозе 1 мкг, но препарат принимала нерегулярно, самостоятельно уменьшала и увеличивала дозу.

В июле 2018 г. у пациентки развился флеботромбоз фистульной вены, в связи с чем она была госпитализирована в ГВВ № 2, где 27.07.2018 ей была выполнена резекция аневризмы левого предплечья, реконструкция АВФ сегментами протеза Васкутек 6 мм. Пациентка была обследована. УЗИ ОЩЖ: не визуализируются. ЭХО сердца: кальциноз не определяется. **Лечение.** Пациентке была назначена стандартная программа заместительной почечной терапии методом гемодиализа – по четыре часа три раза в неделю. Переносимость процедур удовлетво-

¹⁶ Tabibzadeh N., Karoboyas A., Robinson B.M. et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation // Nephrol. Dial. Transplant. 2021. Vol. 36. № 1. P. 160–169.



Симпозиум компании «Амджен»

рительная. Сосудистый доступ – АВФ в средней трети правого предплечья. «Сухой» вес – 44 кг. Диализатор – Xevonta Hi. Антикоагуляция: гепарин 5000 ЕД/диализ. Состав диализирующего раствора: натрий – 140 ммоль/л, кальций – 1,5 ммоль/л, калий – 3 ммоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л. Температура диализного раствора – 36,3 °С.

Больная получала фармакотерапию препаратом Парсабив, который был ей назначен в марте 2019 г. в дозе 15 мг в неделю. Однако в сентябре он был временно отменен в связи с развитием гипокальциемии, которая клинически проявлялась легкими судорогами

в икроножных мышцах. Вместо него она получала пероральную терапию альфакальцидолом и карбонатом кальция. В декабре 2019 г., после нормализации уровня кальция, медикаментозное лечение препаратом Парсабив в дозе 7,5 мг в неделю было возобновлено. Благодаря такому терапевтическому подходу уровень ПТГ постепенно снижался и к июню 2020 г. достиг целевого показателя 317 пг/мл. «Фактически это лечение позволяет предотвратить у больной проведение паратиреоидэктомии», – уточнил докладчик.

В заключение В.Ю. Шило констатировал, что данные исследований и соб-

ственный опыт широкого применения препарата в диализных центрах Москвы дают основание утверждать: Парсабив эффективен и безопасен в лечении ВГПТ у пациентов на гемодиализе и превосходит цинакальцет в эффективности. Кроме того, Парсабив позволяет лучше контролировать ВГПТ вследствие более высокой комплаентности, обеспечивает нужный результат по контролю ПТГ, кальция и фосфора и уверенность в лечении гиперпаратиреоза, при этом требует тщательного мониторинга и контроля неблагоприятных эффектов.

Результаты сравнительного проспективного рандомизированного исследования этелкальцетида и цинакальцета при лечении больных с ВГПТ

По словам д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нефрологии РМАНПО и отделением гемодиализа Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Евгения Викторовича ШУТОВА, цель настоящего проспективного рандомизированного и активно контролируемого исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности и безопасности нового кальцимиметика этелкальцетида для внутривенного введения и цинакальцета для приема внутрь у пациентов с ВГПТ, находящихся на программном гемодиализе. Вторичные цели предусматривали оценку влияния этелкальцетида и цинакальцета на уровни фосфора, кальция, ФРФ-23, протеина Клото и склеростина и оценку безопасности этелкальцетида и цинакальцета у больных, получающих гемодиализ. Оценка безопасности включала число НЯ и серьезных НЯ, а также проявления случаев гипокальциемии ($< 2,1$ ммоль/л). Помимо этого, оценивались изменения уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), биохимического маркера костного метаболизма. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, независимо от пола, уровень ПТГ > 300 пг/мл, уровень скорректированного Са $> 2,2$ ммоль/л, стандартный режим гемодиализа – три раза в неделю, диализный Kt/V – более 1,2 за процедуру, отсутствие измене-

ния дозы фосфат-связывающих и других препаратов для коррекции МКН (активаторов рецепторов витамина D, кальцимиметиков) в течение не менее четырех недель до периода отмывания. Продолжительность исследования составила 26 недель. В первую фазу в течение 12 недель проводили титрацию дозы цинакальцета начиная с дозы 30 мг/сут и титрацию дозы этелкальцетида начиная с дозы 2,5 мг три раза в неделю. В дальнейшем, если уровень ПТГ оставался выше 300 пг/мл, дозу постепенно повышали. Максимальная доза цинакальцета могла достигать 120 мг/сут, этелкальцетида – 15 мг/сут. У больных с ПТГ > 1000 пг/мл начальная доза для цинакальцета составляла 60 мг/сут, для этелкальцетида – 15 мг в неделю.

Дозу препаратов уменьшали, если уровень ПТГ снижался менее 100 пг/мл, причем при ежедневной дозе цинакальцета 30 мг/сут больные переходили на прием цинакальцета через день. На фоне приема цинакальцета и этелкальцетида больным дополнительно назначали альфакальцидол преимущественно в ежедневной дозе 0,25 мкг/сут для предотвращения тяжелых случаев гипокальциемии.

Пациенты были рандомизированы на две группы терапии: группу этелкальцетида ($n = 25$) и группу цинакальцета ($n = 25$). Базовые характеристики исследуемых пациентов в обеих группах были сопоставимы. В группу этелкаль-

цетида были включены восемь женщин и 17 мужчин в среднем возрасте $52,9 \pm 16,3$ года с показателями: Са – $2,25 \pm 0,12$ ммоль/л; Р – $1,80 \pm 0,67$ ммоль/л; ЩФ – $170,3 \pm 115,7$; ПТГ – $718,2 \pm 272,3$ пг/мл; протеин Клото – $17,6 \pm 3,7$ пг/мл; ФРФ-23 – $42,7 \pm 12,2$ пг/мл; склеростин – $1,59 \pm 0,31$ нг/мл.

В группу цинакальцета были включены девять женщин и 16 мужчин в среднем возрасте $59,5 \pm 16,3$ года с показателями: Са – $2,23 \pm 0,17$ ммоль/л; Р – $1,89 \pm 0,47$ ммоль/л; ЩФ – $178,7 \pm 116,8$; ПТГ – $613,1 \pm 235,1$ пг/мл; протеин Клото – $17,9 \pm 5,0$ пг/мл; ФРФ-23 – $39,2 \pm 13,7$ пг/мл; склеростин – $1,4 \pm 0,48$ нг/мл.

Основным показателем эффективности терапии считалось изменение уровня интактного паратгормона в динамике, что было зафиксировано в обеих группах. Однако этелкальцетид продемонстрировал более высокую эффективность, снизив уровень интактного ПТГ на 55,4% по сравнению с цинакальцетом.

Было зарегистрировано значимое изменение уровня щелочной фосфатазы, который снизился более чем в три раза в группах терапии этелкальцетидом и цинакальцетом.

Оценка изменений таких ключевых факторов в развитии ВГПТ, как ФРФ-23 и протеин Клото, выявила преимущество этелкальцетида перед цинакальцетом. Было показано, что этелкальцетид (Парсабив) статистически достоверно ($p < 0,05$) более значимо снижает ФРФ-23 и повышает уровень протеина Клото в сравнении с цинакальцетом.



I Московский объединенный съезд нефрологов

На фоне терапии этелкальцетидом (Парсабивом) и цинакальцетом в обеих группах отмечалось повышение уровня склеростина. Однако повышение уровня склеростина достигло статистически значимых значений ($p < 0,05$) только в группе этелкальцетида, продемонстрировав его превосходство над цинакальцетом. Применение цинакальцета привело к достоверному снижению уровня интактного ПТГ на 50,2%, а применение этелкальцетида снизило уровень ПТГ на 55,4% к концу исследования. Дозы применяемых препаратов составили в среднем: для цинакальцета – $55,5 \pm 24,3$ мг через три месяца и $56,8 \pm 22,1$ мг через шесть месяцев; для Парсабива – $12,3 \pm 6,7$ и $13,8 \pm 8,2$ мг в неделю соответственно.

За время исследования два пациента в группе цинакальцета выбыли из-за симптомов диспепсии и один пациент в группе этелкальцетида – из-за гипокальциемии. Наиболее часто у больных встречалась гипокальциемия: у 48% пациентов в группе цинакальцета и у 56% больных в группе этелкальцетида. Коррекцию кальция в крови осуществляли с помощью увеличения дозы альфакальцидола и дозы карбоната кальция. Клинически значимых событий зафиксировано не было. Такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, отсутствовали в группе этелкальцетида, но в группе цинакальцета тошнота имела место в 16% случаев, рвота – в 4% случаев. Головная боль отмечалась в два раза реже в группе этелкальцетида по сравнению с группой цинакальцета – 4 против 8% соответственно.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

- этелкальцетид превосходит цинакальцет в снижении уровня ПТГ и у меньшего количества пациентов вызывает развитие тошноты и рвоты;

- лечение этелкальцетидом в отличие от цинакальцета сопровождалось значимым снижением ФРФ-23 и повышением уровня склеростина, протеина Клото, что может благотворно повлиять на исходы и требует дальнейшего изучения.

Далее профессор Е.В. Шутов остановился на значении склеростина как маркера минерально-костных нарушений, возможной кальцификации сосудов и дальнейшего исхода заболевания. Склеростин представляет собой белок массой 22 кДа и является известным негативным регулятором образования кости. Выработку склеростина вызывают низкий уровень ПТГ и дефицит эстрогена. Механизм действия склеростина в кости направлен на подавление минерализации, образования остеобластов и стимуляцию остеокластов.

Особую тревогу вызывает эктопический кальциноз, который может привести к клиническим симптомам, если возникает в сердечно-сосудистых тканях, артериях, сердечных клапанах¹⁷. В артериях кальцификация коррелирует с атеросклеротическими бляшками и повышенным риском инфаркта миокарда. Во время кальцификации сосудов гладкомышечные клетки сосудов теряют свои маркеры гладкомышечных клеток и приобретают характеристики костноподобных клеток – так называемая остеохондрогенная трансдифференцировка. Это сопровождается потерей ингибиторов минерализации, деградацией внеклеточного матрикса и гибелью гладкомышечных клеток. Склеростин влияет на активность сигнального пути Wnt – одного из ключевых внутриклеточных сигнальных путей¹⁸. Поскольку каноническая передача сигналов Wnt является критическим регулятором метаболизма костей, этот путь передачи сигналов может также участвовать в кальцифи-

кации сосудов¹⁹. Склеростин снижает экспрессию генов, участвовавших в деградации матрикса и кальцификации, тем самым ингибируя атеросклероз. Вполне вероятно, что склеростин может действовать как ингибитор кальцификации сосудов интимы.

Установлено, что сосудистая кальцификация ассоциируется с летальностью диализных пациентов²⁰. Поэтому, по мнению профессора Е.В. Шутова, способность склеростина тормозить кальцификацию сосудов требует дальнейшего исследования.

Заключение

Активная дискуссия, развернувшаяся после выступления экспертов, продемонстрировала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, профессор Г.В. Волгина констатировала, что проблема лечения ВГПТ у диализных больных еще не решена окончательно и требует дальнейших исследований. Сегодня в арсенале врачей появился новый кальцимиметик второго поколения – препарат Парсабив (этелкальцетид). Согласно клиническим исследованиям и результатам реальной практики, препарат Парсабив характеризуется повышенной приверженностью лечению и более высокой, чем у цинакальцета, эффективностью в снижении уровня ПТГ при внутривенном введении три раза в неделю. Он также демонстрирует такие дополнительные клинические эффекты, как снижение уровня фосфора, ФРФ-23 и благоприятное влияние на маркеры костного обмена. Таким образом, препарат Парсабив представляет собой перспективный терапевтический подход к лечению ВГПТ у пациентов на гемодиализе. ☺

¹⁷ Locker T.H., Schwartz R.S., Cotta C.W. et al. Fluoroscopic coronary artery calcification and associated coronary disease in asymptomatic young men // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. № 6. P. 1167–1172.

¹⁸ Brandenburg V.M., Verhulst A., Babler A. et al. Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! // Nephrol. Dial. Transplant. 2019. Vol. 34. № 3. P. 408–414.

¹⁹ Krishna S.M., Seto S.W., Jose R.J. et al. Wnt signaling pathway inhibitor sclerostin inhibits angiotensin II-induced aortic aneurysm and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017. Vol. 37. № 3. P. 553–556.

²⁰ Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease // Hypertension. 2001. Vol. 38. № 4. P. 938–942.

10
лет

РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ
УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

12–14 декабря 2021
Центр Международной Торговли

ЮБИЛЕЙНЫЙ
X Национальный конгресс
с международным участием
ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ,
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
И КОСМЕТОЛОГИЯ

16+ Реклама

Участие в мероприятии
БЕСПЛАТНОЕ!

Конгресс-оператор:
Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»
Телефоны: +7 (495) 174-70-07
Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru





Поражение почек при сахарном диабете: современное состояние проблемы

Хроническая болезнь почек (ХБП) является социально значимым заболеванием вследствие значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни и высокой смертности пациентов. Особую группу риска составляют больные сахарным диабетом (СД). Оценке фактического состояния ХБП при СД в российской популяции, приоритетным подходам к ведению больных СД 2 типа и ХБП, а также лекарственному обеспечению пациентов с хронической почечной недостаточностью было посвящено заседание, состоявшееся в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов (Москва, 3 июня 2021 г.).

Работу заседания открыла д.м.н., заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Минара Шамхаловна ШАМХАЛОВА, выступившая с докладом «Взгляд эндокринолога на ведение пациента с СД 2 типа и ХБП». Согласно данным регистра, в России за последние 20 лет (2000–2020) количество пациентов с СД выросло на 2,8 млн человек и в январе 2021 г. составило 4 799 552 больных. Практически каждый третий пациент с СД имеет почечную патологию: диабетической нефропатией и ХБП страдают 24% больных СД 1 типа и 18% больных СД 2 типа. Основной причиной смерти пациентов с СД считается сердечно-сосудистая патология, которая поражает 38% больных СД 1 типа и 53% больных СД 2 типа. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ХБП является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, повышающим сердечно-сосудистые риски уже на самых начальных стадиях патологии.

Таким образом, целью лечения больных СД становится не только поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и предупреждение развития сердечно-сосудистых катастроф. Исследования показали, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пепти-

да 1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) способны снижать риск сердечно-сосудистых событий, оказывать нефропротективные эффекты. Какие современные терапевтические подходы в связи с этим представлены в последних клинических рекомендациях?

Согласно обновленным клиническим рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2021 г., для пациентов с СД 2 типа и ХБП для снижения риска прогрессирования ХБП следует рассмотреть использование ингибиторов НГЛТ-2 при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин/1,73 м³ и особенно при соотношении альбумин/креатинин > 300 мг/г. Для пациентов с ХБП и высоким риском сердечно-сосудистых событий применение арГПП-1 поможет снизить риск прогрессирования ренальных и сердечно-сосудистых событий.

В обновленных рекомендациях международного консорциума KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2020 г. алгоритм контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа и ХБП помимо изменения образа жизни предусматривает в качестве первой линии терапии использование метформина (со снижением дозы при расчетной СКФ (рСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м³) в комбинации с ингибитором НГЛТ-2, а при отсутствии эффекта –

арГПП-1, в том числе и у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м³.

В завершение выступления М.Ш. Шамхалова констатировала, что наступила эра новых сахароснижающих препаратов для лечения диабетической болезни почек, нацеленных на долгосрочные клинические преимущества с учетом высокого кардиоваскулярного риска, представителями которых являются ингибиторы НГЛТ-2 и арГПП-1. «В будущем именно комбинация этих препаратов может стать очень перспективной для пациентов не только с сахарным диабетом, но и с первичной почечной патологией», – подчеркнула Минара Шамхаловна.

С анализом данных Московского сегмента Федерального регистра по распространенности нефропатии и ХБП у больных СД участников заседания ознакомил к.м.н., главный эндокринолог Троицкого и Новомосковского АО Москвы, руководитель Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета Николай Александрович ДЕМИДОВ. Прежде всего он отметил, что в Москве, как и во всех российских регионах, отмечается тенденция к росту заболеваемости СД. Согласно регистру, в настоящее время в Москве насчитывается 350 000 больных диабетом, из них 22 000 пациентов с СД 1 типа и 328 000 пациентов с СД 2 типа. Диабетическая нефропатия/ХБП является частым осложнением заболевания и присутствует у 25% пациен-



I Московский объединенный съезд нефрологов

тов с СД 1 типа и у 24,5% с СД 2 типа. Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют ХБП стадии 2 (58,5%) и ХБП стадии 3а (23,3%). Как показывает регистр, у больных СД 2 типа ХБП редко развивается до стадии 5 и в большей степени ассоциирована с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных регистра в отношении сахароснижающей терапии показывает постепенное улучшение ситуации с обеспечением инновационными препаратами: в настоящее время около 11% больных СД 2 типа с ХБП получают сахароснижающие препараты с нефропротективными свойствами. В продолжение темы врач-нефролог КДНО ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» Екатерина Григорьевна ДОРОФЕЕВА в своем докладе затронула проблему лекарственного обеспечения больных ХБП стадий 3а–5 (до заместительной почечной терапии). По словам докладчика, низкая выявляемость пациентов с ХБП и, как следствие, быстрое прогрессирование почечной

недостаточности с высоким уровнем экстренной госпитализации представляют значимую медико-социальную проблему, обусловленную высокими затратами на лечение поздних стадий ХБП пациентов и государства, ухудшением качества жизни больных. По данным отчетов Российского диализного общества, ежегодный темп прироста больных терминальной почечной недостаточностью превышает 12%. Как правило, у пациентов с ХБП стадии 3–5 развиваются такие осложнения, как белково-энергетическая недостаточность, артериальная гипертензия, анемия и минерально-костные нарушения.

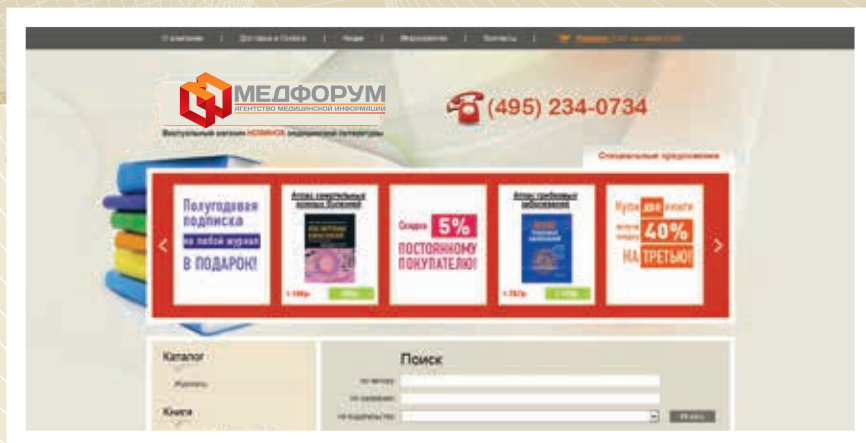
По данным регистра Московского центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, в настоящее время насчитывается 4036 пациентов с ХБП стадии 3–5 (без заместительной почечной терапии и аллотрансплантации почки). Повышенный уровень паратиреоидного гормона имеют 67 больных с ХБП стадии 3а, 63 пациента с ХБП стадии 3б, 329 –

с ХБП стадии 4 и 87 больных с ХБП стадии 5. Гиперфосфатемия выявлена у 15% больных ХБП стадии 3б, у 24% – ХБП стадии 4 и у 61% больных ХБП стадии 5. При этом только 19 пациентов получают лекарственное обеспечение по ДМО.

По мнению Е.Г. Дорофеевой, решить проблему низкой выявляемости болезни почек и снизить уровень ургентной госпитализации можно с помощью включения всех пациентов с ХБП в регистр, широкого внедрения определения концентрации креатинина в крови и диспансеризации, а также адекватной нефропротективной терапии и коррекции анемии, белково-энергетических и минерально-костных нарушений. Последовавшая вслед за выступлениями экспертов дискуссия продемонстрировала большую значимость затронутых в ходе работы заседания проблем и в очередной раз подтвердила востребованность мультидисциплинарного подхода к ведению коморбидных пациентов с ХБП. ☺

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ☞ Только **НОВИНКИ**
- ☞ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ☞ Ежедневное обновление
- ☞ Без регистрации
- ☞ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ☞ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ☞ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



COVID-19 в практике врача-нефролога

Несмотря на то что ранний почечный прогноз при COVID-19 благоприятный, почечные осложнения ассоциированы с более высокой смертностью. Рассмотрению клинико-патогенетических особенностей ведения больных с нефротическим синдромом, ANCA-ассоциированными гломерулонефритами, гипокплементарным уртикарным васкулитом при COVID-19 было посвящено заседание, состоявшееся 4 июня 2021 г. в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов.

Для того чтобы продемонстрировать оптимальную тактику лечения COVID-19 у больных с нефротическим синдромом, врач-нефролог отделения нефрологии № 2 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (ГКБ № 52) Василий Васильевич МАЙОРОВ представил два клинических случая из своей практики.

В первом клиническом случае у пациентки в возрасте 75 лет при поступлении 26 октября 2020 г. в больницу был установлен нефротический синдром с назначением консервативной диуретической терапии вследствие имевшейся у нее анасарки, а спустя пять дней при исследовании мазка из зева и носа методом ПЦР был выявлен положительный тест на COVID-19. В связи с диагностированной коронавирусной инфекцией пациентка была переведена на дальнейшее лечение во второе нефрологическое отделение ГКБ № 52. По данным компьютерной томографии (КТ) легких, у больной был выявлен двусторонний гидроторакс, ателектатические участки уплотнения легочной ткани с фиброзными изменениями. При осмотре обращали на себя внимание массивные отеки ног, рук, живота, груди. Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ), размеры почек соответствовали норме, паренхима сохранена. Лабораторно определялась картина развернутого нефротического синдрома (протеинурия более 8 г/л, альбумин – 17,4 г/л), сохранная азотовыделительная функция почек (креатинин – 105 мкмоль/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 28,8 мг/л. При повторном исследовании методом ПЦР-мазков из зева и носа вновь получен положительный результат. Исследования на выявление системных заболеваний дали отрицательные результаты, исключена моно-

клональная секреция. В результате онкопоиска данных за неопластический процесс не получено.

При поступлении у пациентки имела место легкая форма ковид-пневмонии (соответствовала КТ1), сатурация кислорода в крови составляла 96%, отмечалось умеренное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина (до 672), а также температуры до 38,7 °С. Больной была инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которая не дала должного эффекта. Была выполнена пассивная иммунизация путем трансфузии одной дозы COVREC-плазмы, для коррекции вторичного иммунодефицита – трансфузия 15 г иммуноглобулина, а также дополнительно введено 400 мг тоцилизумаба. С учетом того что попытки консервативной диуретической терапии оказались неэффективны, было принято решение об инициации процедуры раздельной ультрафильтрации. Несмотря на проводимую терапию, у пациентки отмечалось прогрессирование дыхательной недостаточности, что потребовало инфузионной поддержки со скоростью газопотока кислорода до 10 л/мин. Выявлено прогрессирование повреждения легких (КТ 2–3). С целью купирования активности нефротического синдрома была инициирована патогенетическая терапия кортикостероидами 30 мг/сут, в условиях отделения реанимации пациентке был проведен терапевтический плазмообмен с объемом плазмозамещения до 2 л с последующим введением 400 мг тоцилизумаба и 10 г IgE для коррекции вторичного иммунодефицита.

Суммарно было проведено шесть сеансов раздельной ультрафильтрации. На фоне проводимой терапии через

две недели отмечено появление самостоятельного диуреза, регресс дыхательной недостаточности. Через 2,5 недели ПЦР-тест на COVID-19 показал отрицательный результат, по данным контрольной КТ появилась положительная динамика в виде регресса объема поражения легких.

После окончания карантина пациентке в нефрологическом отделении была выполнена пункционная биопсия почки. При морфологическом исследовании получена интактная почечная ткань, что, с учетом клинической картины, позволило диагностировать болезнь минимальных изменений. В дальнейшем на фоне приема циклоспорина начато снижение дозы преднизолона до полной отмены. В настоящий момент у данной пациентки сохраняется полная ремиссия нефротического синдрома.

Во втором клиническом случае мужчина в возрасте 46 лет 1 декабря 2020 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение. При его обследовании была получена картина развернутого нефротического синдрома с протеинурией более 5 г/л, гиперхолестеринемией, нормальной азотовыделительной функцией почек, гипоальбуминемией 16 г/л. Пациенту 10 декабря 2020 г. была выполнена пункционная биопсия почки, морфологически верифицирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, начата патогенетическая терапия в объеме 60 мг преднизолона внутрь. Через 2,5 недели после госпитализации у пациента ПЦР-методом был получен положительный тест на COVID-19, а при мультиспиральной КТ определена двусторонняя пневмония второй степени тяжести, в связи с чем он был переведен в нефрологическое отделение № 2 ГКБ № 52.



I Московский объединенный съезд нефрологов

Пациенту было проведено комплексное обследование. По данным УЗИ: почки нормального размера, с сохранной паренхимой с обеих сторон. Лабораторно: протеинурия – более 8 г/л, с минимальным мочевым осадком, креатинин – 102 мкмоль/л, повышение СРБ до 99 мг/л, наличие гипоальбуминемии с гипопроотеинемией. Серологические исследования позволили исключить системные заболевания. Имелся выраженный иммунодефицит со снижением общего IgG до 373 мг/дл, наличие коронавирусной инфекции было вновь подтверждено положительным результатом мазка из носа и зева методом ПЦР. У пациента при поступлении сохранялись выраженные периферические отеки и дыхательная недостаточность – сатурация составляла 92%.

Терапия ГИБП эффекта не продемонстрировала: у пациента имели место лихорадка, прогрессирующее повышение ЛДГ и очень высокий уровень ферритина (до 1638). Резкое нарастание дыхательной недостаточности потребовало проведения инсуффляции кислорода со скоростью 15 л/мин и перевода в отделение реанимации, где с целью предупреждения развития тромботической микроангиопатии была осуществлена линейная инфузия гепарина, введено 128 мг олокизумаба. При контрольной КТ выявлено прогрессирование легочного повреждения до четвертой степени тяжести. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности пациент был переведен на высокопоточную оксигенацию, в рамках патогенетической терапии был проведен сеанс терапевтического плазмообмена с плазмозамещением до 2 л с последующим введением тоцилизумаба 400 мг, выполнено пульсовое введение циклофосфана 100 мг/с № 4.

На фоне проводимой терапии дыхательная недостаточность стала регрессировать, отмечалось нарастание уровня общего белка и альбумина в крови. После стабилизации состояния пациент был переведен в нефрологическое отделение № 2. После появления адекватного самостоятельного диуреза с целью усиления патогенетической терапии в схему лечения был добав-

лен циклоспорин. ПЦР-анализ мазков на COVID-19 из зева и носа показал отрицательный результат.

После выписки пациент продолжил постепенное снижение дозы преднизолона на фоне приема циклоспорина. В апреле 2021 г. он был госпитализирован в неврологическое отделение № 2 ГКБ № 52 для коррекции патогенетической терапии. При обследовании: суточная протеинурия – 2,67 г/л, альбумин – 27 г/л, общий белок – 59,6 г/л, креатинин – 132 мкмоль/л. Наличие у пациента высоких показателей артериального давления трактовалось как нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, в связи с чем циклоспорин был отменен и выполнено введение 500 мг ритуксимаба № 2 с интервалом в две недели. В результате терапии протеинурия составила менее 1 г/сут, что свидетельствовало о ремиссии нефротического синдрома.

Об особенностях лечения больных ANCA-ассоциированными васкулитами с поражением почек при COVID-19 рассказал в своем выступлении заведующий отделением нефрологии № 2 ГКБ № 52 Сергей Сергеевич УСАТЮК. Как известно, ANCA-ассоциированный васкулит представляет собой тяжелое системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов среднего и малого калибра. В 80–90% случаев заболевание протекает с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. В последнее время в патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита все большее значение придается активации альтернативного пути комплемента.

Принимая во внимание значение активации альтернативного пути комплемента в развитии ANCA-ассоциированного васкулита и роль активации комплемента в повреждении легких при COVID-19, специалистами отделения с целью одновременного воздействия на воспалительный процесс как в почках, так и в легких был использован терапевтический подход, предусматривающий применение при васкулите на фоне COVID-19 моноклональных антител C5 (экулизумаб). Наряду с этим в схему лечения были включены ингибиторы рецепторов к интерлейкину-6 (тоцилизумаб), иг-

рающему ключевую роль в цитокиновом шторме. Всего были пролечены 49 больных ANCA-ассоциированным васкулитом, из них 28 пациентов – с микроскопическим полиангиитом, 20 пациентов с гранулематозным полиангиитом, один пациент – с негативным малоиммунным гломерулонефритом. Дебют ANCA-ассоциированного васкулита был у 19 пациентов, 30 пациентов находились на поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Продолжительность COVID-19 до момента госпитализации составляла 5–12 дней, средний койко-день – 24 дня.

Помимо биологической терапии пациенты получали сеансы плазмообмена, низкомолекулярные гепарины, защищенные аминопенициллины для предотвращения развития менингококковой инфекции. Всего было зарегистрировано семь летальных исходов: скончались три пациента с дебютом васкулита и четыре пациента, находившихся на поддерживающей терапии. 26 пациентам требовалась заместительная почечная терапия, 23 пациента в ней не нуждались. Важно, что у шести пациентов с дебютом заболевания и почечной недостаточностью удалось стабилизировать функцию почек и прекратить лечение гемодиализом.

Возможность успешного применения терапии блокатором терминального каскада комплемента (моноклональное антитело C5) и ингибитором рецептора ИЛ-6 на фоне общепринятых алгоритмов лечения С.С. Усатюк продемонстрировал и на клиническом примере 78-летнего пациента с дебютом тяжелого гранулематоза с полиангиитом и коронавирусной инфекцией.

В завершение выступления он подчеркнул, что лечение пациентов с активным ANCA-ассоциированным васкулитом на фоне COVID-19 представляет значительные трудности в связи с ограниченной возможностью использовать общепринятую патогенетическую иммуносупрессивную терапию из-за угрозы увеличения риска фатальных инфекционных осложнений, а также из-за отсутствия адекватного антительного ответа при применении у пациентов с васкулитом анти-В-кле-



I Московский объединенный съезд нефрологов

точной терапии. Теоретически одним из подходов к лечению в такой ситуации может быть блокада терминального каскада комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза ANCA-ассоциированного васкулита. Другим подходом к лечению респираторного синдрома признается использование моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6, который не противопоказан для применения в индукцию с целью купирования активности ANCA-ассоциированного васкулита.

Ирина Леонидовна СЫСОЕВА, врач-нефролог отделения нефрологии № 2 ГКБ № 52, познакомила участников заседания с клиническим случаем гипокомплементарного уртикарного васкулита. Пациент, 1984 г.р., с нефротическим синдромом в анамнезе в мае 2017 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение № 2 ГКБ № 52 с жалобами на выраженную слабость, головные боли, нарушение зрения и боли в области левого глаза. При осмотре пациента обращали на себя внимание трофические изменения кожи голени, симметричная гиперпигментация кожи голени после трофических язв и высыпания на коже туловища и конечностей по типу крапивницы.

Пациент был комплексно обследован. Диагноз: гипокомплементарный уртикарный васкулит, уртикарная сыпь, конъюнктивит, синовит коленных суставов, фокальный пролиферативный гломерулонефрит с сопутствующим иммунокомплексным интерстициальным нефритом. Данный диагноз был поставлен на основании двух больших критериев в виде хронической уртикарной экзантемы, гипокомплементемии и пяти малых критериев в виде лейкоцитокластического васкулита, артралгии, поражения глаз, гломерулонефрита и наличия анти-S1q-антител.

Пациенту была проведена патогенетическая терапия в виде пульсового введения метилпреднизолона в дозе 1000 мг № 3, приема преднизолона 12 таб/сут в течение двух месяцев с последующим снижением дозы до 3 таб/сут, а также введения циклофосфана суммарно 5400 мг. Через год

терапии: гемоглобин – 131 г/л, СРБ – 4,8 мг/л, креатинин – 121 мкмоль/л, протеинурия – до 2,8 г/сут, гематурия полностью регрессировала. В дальнейшем пациент получал поддерживающую терапию преднизолоном 5 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут, а с ноября 2018 г. – еще и микофенолата мофетиллом с последующим снижением дозы преднизолона до одной таблетки в сутки. Однако на фоне длительного приема микофенолата мофетила была отмечена тенденция к лейкопении, в связи с чем препарат был отменен. В декабре 2019 г. произошел рецидив заболевания в виде появления высыпаний, выраженных болей в суставах и пациент был госпитализирован в стационар. Лабораторно: креатинин – 183 мкмоль/л, СРБ – 14,5 мг/л, АНФ-блот – отрицателен, снижен уровень С3-компонента комплемента до 57 мг/дл, имел место высокий титр антител к С1q. С целью купирования активности основного заболевания было выполнено усиление патогенетической терапии в объеме пульсового введения метилпреднизолона 500 мг и 1000 мг ритуксимаба с дальнейшим назначением 24 мг метилпреднизолона внутрь. В январе и октябре 2020 г. пациенту был повторно введен ритуксимаб 1000 мг внутривенно. В настоящий момент пациент принимает две таблетки преднизолона в сутки. Уровень креатинина – до 120 мкмоль/л, отмечается минимальный мочевого синдром: протеинурия – до 0,8 г/сут, эритроциты – до 10 клеток в мкр/л. Терапия метилпреднизолоном в поддерживающей дозе с дальнейшим контролем В-лимфоцитов будет продолжена с возможным последующим введением ритуксимаба.

Эффективности применения терапевтического плазмообмена в комплексном патогенетическом лечении пациентов с коронавирусной инфекцией был посвящен доклад врача-нефролога отделения интенсивной терапии № 2 ГКБ № 52 Карины Эдуардовны ЛОСС. Согласно статистике, несмотря на массовую вакцинацию населения, сохраняется рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и связанный с этим высокий уровень госпитализации

пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. На фоне массового использования генно-инженерной биологической терапии тяжесть и прогрессирование легочного процесса продолжают оставаться фатальными, особенно у пациентов с нарушением функции почек, так как у этой группы больных наблюдается более продолжительное сохранение высокой концентрации цитокинов в сыворотке крови.

Установлено, что ранняя инициация сеансов плазмообмена с целью ослабления цитокинового синдрома позволяет затормозить прогрессирование легочного процесса. Показаниями к проведению высокообъемного плазмообмена при лечении пациентов с COVID-19 являются прежде всего отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии (третьи-четвертые сутки течения болезни), а также состояние после цитокинового шторма с развитием ТМА-подобного синдрома (пятые – седьмые сутки). Представленный К.Э. Лосс анализ результатов лечения пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии с помощью высокообъемного плазмообмена в сочетании с ГИБП показал преимущество данной терапевтической опции перед стандартной биологической терапией за счет сокращения продолжительности госпитализации и значимого повышения выживаемости больных. «Эта процедура обладает множественными эффектами и позволяет быстро удалять патогенные цитокины, ослабляя развитие цитокинового синдрома, и останавливать прогрессирование легочного повреждения, что способствует улучшению выживаемости и сокращению продолжительности госпитализации», – пояснила докладчик. Терапевтический плазмообмен внесен в клинический протокол лечения больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (под редакцией А.И. Хрипуна) и при указании кода процедуры (49034) в соответствии со стандартами медицинской помощи оплачивается вне медико-экономического стандарта лечения коронавирусной инфекции COVID-19. 🌐

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST





Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов
на кафедре урологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2021 год

Наименование образовательной программы	Длительность, часы	Даты проведения
Современная клиническая урология	144	01.03 – 27.03.2021 06.09 – 02.10.2021
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	144	29.03 – 24.04.2021 01.11 – 27.11.2021
Эндоурология и лапароскопия	144	10.05 – 05.06.2021 29.11 – 25.12.2021
Клиническая андрология	144	04.10 – 30.10.2021
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	36	01.03 – 06.03.2021 13.09 – 18.09.2021
Современные аспекты клинической андрологии	36	04.10 – 09.10.2021
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	29.03 – 03.04.2021 01.11 – 06.11.2021
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	10.05 – 15.05.2021 06.12 – 11.12.2021

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Все циклы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Обучение проходит по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

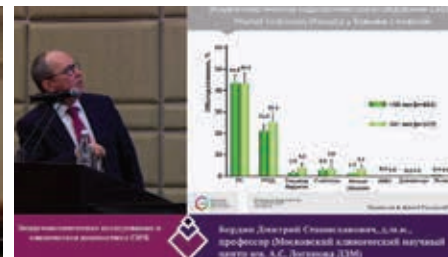


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

