

УРОЛОГИЯ



Программа «Урология» в Воронежской области

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в РФ в 2010-2011 годах

Ожирение и мочекаменная болезнь

Сравнительное исследование результатов лечения недержания мочи у женщин



da Vinci® Surgery



da Vinci® Si HD™ ХИРУРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

первая в мире роботизированная хирургическая система с 3D изображением высокой четкости:

- ◆ **Двойная консоль**
 - позволяет работать на одном операционном поле двум хирургам одновременно
 - упрощает взаимодействие между специалистами, помогает проводить обучение новых и действующих хирургов системы «da Vinci»
 - конфигурация с двойной консолью значительно расширяет возможности системы.
- ◆ **HD 3D-изображение**
 - возможность 10-кратного увеличения обеспечивает хирургу иммерсионный вид операционного поля, что по возможностям превосходит открытую хирургию и лапароскопию.
- ◆ **Стойка с четырьмя интерактивными роботизированными руками**
 - диапазон движения больше, чем у человеческой руки
 - сокращение тремора рук
- ◆ **Инструменты «ЭндоРист®» (EndoWrist®)**
 - имеют 7 степеней свободы и широкий спектр насадок для проведения различных операций диаметром 5 и 8 мм.
- ◆ **Движение «Интуитив®» (Intuitive®)**
 - регулировка в системе «глаз-рука-инструмент» позволяет интуитивно управлять инструментами преобразуя и перенося движения рук хирурга на руки и инструменты оперирующего робота.
- ◆ **Дополнительные функции**
 - обучающий симулятор (Skills Simulator™)
 - флуоресцентная визуализация (FireFly®Fluorescence imaging)
 - однопортовая хирургия (Single-Site™instrumentation)



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

тел.: (495) 921-30-88

www.mpamed.ru

INTUITIVE
SURGICAL®

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор*
Заместитель главного редактора **А.В. Сивков**, *к.м.н.*
Научный редактор **А.Г. Пугачев**, *д.м.н., профессор*
Ответственный секретарь **Д.А. Бешлиев**, *д.м.н.*
Редакторы **В.А. Комарова**, *к.м.н.,*
Н.Г. Москалева, *к.м.н.*
И.А. Шадеркин

С.А. Голованов, *д.м.н.*
В.В. Евдокимов, *д.м.н.*
Е.А. Ефремов, *д.м.н.*
Г.Д. Ефремов
Н.С. Игнашин, *д.м.н.*
А.В. Казаченко, *д.м.н.*
М.И. Катибов, *д.м.н.*

В.И. Кирпатовский, *д.м.н., профессор*
Д.С. Меринов, *к.м.н.*
Е.О. Осмоловский, *д.м.н.*
В.В. Ощепков, *к.м.н.*
Т.С. Перепанова, *д.м.н., профессор*
В.В. Ромих
Ю.Э. Рудин, *д.м.н.*

Р.М. Сафаров, *д.м.н., профессор*
В.Н. Синюхин, *д.м.н., профессор*
И.В. Чернышев, *д.м.н.*
Л.А. Ходырева, *д.м.н.*
Э.К. Яненко, *д.м.н., профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*
М.К. Алчинбаев, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*
С.Х. Аль-Шукри, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*
А.В. Амосов, *д.м.н., профессор (Москва)*
В.И. Вошула, *д.м.н., профессор (Республика Беларусь)*
А.В. Гудков, *д.м.н., профессор (Томск)*
А.А. Ерквич, *д.м.н., профессор (Новосибирск)*
В.Н. Журавлев, *д.м.н., профессор (Екатеринбург)*

Е.П. Какорина, *д.м.н., профессор (Москва)*
А.Д. Каприн, *д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН (Москва)*
В.Л. Медведев, *д.м.н., профессор (Краснодар)*
А.И. Неймарк, *д.м.н., профессор (Барнаул)*
В.Н. Павлов, *д.м.н., профессор (Уфа)*
Н.И. Тарасов, *д.м.н., профессор (Челябинск)*
А.Ч. Усупбаев, *д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)*
А.В. Шуляк, *д.м.н., профессор (Украина)*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Е.В. Болотова

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК
(№ 2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 № 22/49)

Тираж 5000 экз.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» 36563

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-38690 от 22 января 2010 г.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, М.И. Катибов, А.В. Щукин,
О.В. Золотухин, И.А. Шадеркин, Ю.Ю. Мадькин,
А.А. Кочеров, Е.В. Кочерова, В.А. Шадеркина,
М.В. Просьянников, Д.А. Войтко*

Программа «Урология» - комплексный подход к модернизации здравоохранения на примере Воронежской области. 4

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева,
Т.В. Солнцева, В.А. Комарова*

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010 - 2011 годах. 10

*В. И. Вошула, Д. М. Ниткин, В. Ю. Лелюк, А. Д. Гапоненко,
М. В. Щавелева, Т.М. Юрага, Т. Э. Владимирская*

Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. 18

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*Е.А. Ефремов, Г.Д. Ефремов, В.И. Кирпатовский,
А.С. Луговской, Л.Г. Раднаев, С.С. Красняк, А.О. Куликов*

Сравнительная морфологическая оценка сперматогенеза крыс после курсового воздействия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. 26

*В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.А. Кужанов,
А.Л. Семенов*

Сравнительное изучение протатотропных эффектов хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serenoa repens* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс. 30

В.Я. Хорощ, А.И. Мысак

Экспериментальное цитотоксическое поражение предстательной железы в моделировании хронического простатита. 35

АНДРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, К.Г. Мкртчян, Е.В. Фролова,
А.В. Казаченко*

Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. 38

К.П. Тевлин, Ю.Ф. Брук

Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность. 46

А.Е. Вишневыский, И.В. Лукьянов, А.В. Марков

Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. 51

А.И. Неймарк, И.С. Попов, А.В. Газаматов

Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией. 56

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Д.А. Гусакова, С.Ю. Калинин, А.А. Камалов, Ю.А. Тишова

Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. 61

*О.В. Константинова, М.И. Катибов, Э.К. Яненко,
Д.Н. Калинин, Т.К. Гецаев*

Ожирение и мочекаменная болезнь. 65

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE ORGANIZATION IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, M.I. Katibov,
A.V. Shchukin, O.V. Zolotuhin, I.A. Shaderkin,
Yu.Yu. Madikin, A.A. Kocherov, E.V. Kocherova,
V.A. Shaderkina, M.V. Prosyannikov, D.A. Voitko*

Program "Urology" – a complex approach to healthcare modernization, based on the example of Voronezh region. 4

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov,
N.G. Moskaleva, T.V. Solntseva, V.A. Komarova*

Analysis of morbidity and mortality from uronephrological diseases in the Russian Federation in 2010-2011. 10

*V.I. Voschula, D.M. Nitkin, V.Yu. Lelyuk, A.D. Gaponenko,
M.V. Schaveleva, T.M. Yuraga, T.E. Vladimirskaia*

Statistics and risk factors for urolithiasis in Belarus. 18

EXPERIMENTAL UROLOGY

*E.A. Efremov, G.D. Efremov, V.I. Kirpatovskiy,
A.S. Lugovskoi, L.G. Radnaev, S.S. Krasnyak, A.O. Kulikov*

Comparative study of the spermatogenesis in rats following a course of treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors. 26

*V.G. Bespalov, Ya.G. Murazov, A.A. Kuzhanov,
A.L. Semenov*

Comparative study of prostatotropic effects of coniferous provitamin concentrate and extract of *Serenoa repens*, based on the model of benign prostatic hyperplasia in rats. 30

V.J. Khorosh, A.I. Mysak

Experimental cytotoxic affection of the prostate in the modeling of chronic prostatitis. 35

ANDROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, K.G. Mkrтчян, E.V. Frolova,
A.V. Kazachenko*

The role of the hormonal factors and blood supply disturbances of the prostate in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia. 38

K.P. Tevlin, Yu.F. Bruk

The question of the PDE-5 inhibitor selection: efficacy and safety. 46

A.E. Vishnevsky, I.V. Lukianov, A.V. Markov

Preferences of the patients in terms of alpha-blocker choice during the treatment of BPH-induced voiding dysfunction. 51

A.I. Neymark, I.S. Popov, A.V. Gazamatov

The characteristics of the prostate and gonadal microcirculation in the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion. 56

UROLITHIASIS

D.A. Gusakova, S.Yu. Kalinchenko, A.A. Kamalov, Yu.A. Tishova

Risk factors for the development of the urolithiasis in patients with the metabolic syndrome. 61

*O.V. Konstantinova, M.I. Katibov, E.K. Janenko,
D.N. Kalinichenko, T.K. Getsaev*

Obesity and urolithiasis. 65

А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протошак, П.А. Бабкин, А.М. Гулько

Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни..... 68

И.В. Чернышев, Д.С. Меринов, Д.А. Павлов, Р.Р. Фатихов, В.А. Епишов, А.В. Артемов

Влияние индекса массы тела на результаты перкутанной нефролитолапаксии крупных и коралловидных камней почек..... 74

А.Г. Мартов, А.Ю. Гордиенко, С.А. Москаленко, И.В. Пенюкова

Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника..... 82

ОНКОУРОЛОГИЯ

А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков

Возможности неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы..... 86

А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин, И.В. Карпунин, А.Б. Пучкин, Д.В. Семенычев

Первый опыт эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии после трансуретральной энуклеации предстательной железы..... 96

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

Фокальная криоабляция предстательной железы..... 104

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, С.А. Голованов, И.В. Чернышев, Т.С. Перепанова

Прогностическое значение эозинофилов и лимфоцитов крови при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии..... 110

С.В. Попов

Комбинированная антимикробная терапия урогенитальных инфекций у мужчин..... 116

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

А.А. Качмазов, В.В. Ромих

Сравнительное исследование результатов лечения недержания мочи у женщин с применением сетчатых имплантов..... 122

ЛЕКЦИЯ

А.Е. Минин, И.М. Каганцов, И.А. Турабов

Лечение гидронефроза – от нефрэктомии до NOTES технологий..... 128

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

К.Н. Нурмухамедов, У.А. Раджабов

Длительное нахождение инородного тела (иглы) в уретре и мягких тканях промежности у мальчика 10 лет..... 137

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

К 80-летию Степанова Валерия Николаевича..... 139

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Памяти Бориса Матвеевича Кренделя..... 140

A.Yu. Shestaev, M.V. Paronnikov, V.V. Protoschak, P.A. Babkin, A.M. Gulko

Oxalate metabolism and the role of oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis..... 68

I.V. Chernishev, D.S. Merinov, D.A. Pavlov, R.R. Fatihov, V.A. Epishov, A.V. Artemov

Influence of the body mass index on the outcomes of the percutaneous nephrolithotripsy in patients with large and staghorn stones..... 74

A.G. Martov, A.Yu. Gordienko, S.A. Moskalenko, I.V. Penukova

Extracorporeal and contact ureterolithotripsy in the treatment of big stones in upper third of the ureter..... 82

ONCOUROLOGY

A.A. Gritskovich, S.V. Mishugin, I.G. Rusakov

Capabilities of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination treatment of the prostate cancer..... 86

A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, D.A. Sorokin, I.V. Karpunin, A.B. Puchkin, D.V. Semenichev

A first experience with the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after transurethral enucleation of the prostate..... 96

A.V. Govorov, A.O. Vasiliev, D.Yu. Pushkar

Focal cryoablation of the prostate..... 104

URINARY TRACT INFECTION

V.V. Ivashchenko, V.I. Kirpatovskiy, S.A. Golovanov, I.V. Chernishev, T.S. Perepanova

Predictive value of blood eosinophils and lymphocytes in the treatment of the urological infections..... 110

S.V. Popov

Combination therapy of the urogenital infections in men..... 116

UROGYNECOLOGY

A.A. Kachmasov, V.V. Romih

Comparative study of the treatment results using mesh prosthesis in women with urinary incontinence..... 122

LECTURE

A.E. Minin, I.M. Kagantsov, I.A. Turabov

Hydronephrosis treatment: from nephrectomy to NOTES technology..... 128

CLINICAL REPORTS

K.N. Nurmuhamedov, U.A. Radjabov

A longtime stay of a foreign body (needle) in the urethra and soft tissues of the perineum in a 10-year boy..... 137

ANNIVERSARIES

To the 80th anniversary of Valery Stepanov..... 139

IN MEMORY OF OUR COLLEAGUE

In memory of Boris Krendel..... 140

Программа «Урология» - комплексный подход к модернизации здравоохранения на примере Воронежской области

Program “Urology” – a complex approach to healthcare modernization, based on the example of Voronezh region

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, M.I. Katibov, A.V. Shchukin, O.V. Zolotuhin, I.A. Shaderkin, Yu.Yu. Madikin, A.A. Kocherov, E.V. Kocherova, V.A. Shaderkina, M.V. Prosyannikov, D.A. Voitko

Introduction. A modern state of the health care system in Russia could be characterized not only through the limitation of the financing, but also through the ineffective usage of the money. This problem was underlined in the message of the President of the Russian Federation V.V. Putin. He had precisely described the strategic directions of the health care reforming via the modernization. In the course of modernization in Voronezh region a program of the standardized effective urologic aid “Urology” was developed and integrated.

Materials and methods. Since 2011 “Urology” program was launched in Voronezh region. The essence of the program is the creation of the “multi-level landmark system of the specialized medical help, health-improving, rehabilitation and prophylaxis support”. The main principles of the program are: medical sorting of the patients, clarifying the aims, tasks and volume of the treatment, integration of the medical help, unifying the methodological algorithms, financing and quality control.

Results. In the bounds of the project the landmark structure of the urological help system was created using 3 levels of functioning. The results of the program could be seen in the fall of the quantity of the emergency admittances by 60%, decrease in the time-to-stay in urologic station in 15%, the increase in the proportion of the localized prostate tumors in 62% (with a mean of 45% at the country level), the 3.5-times increase in the observational group of the patients with BPH.

Conclusions. The conception of the prophylaxis health-care, incorporated in the “Urology” program, fully corresponds to the current challenges – it is simple, effective and doesn't require too much financing. This program allows to go away from the medical help application using the principle of appealability to the principle of the early detection.

О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, М.И. Катибов¹, А.В. Шукин², О.В. Золотухин², И.А. Шадеркин¹, Ю.Ю. Мадькин³, А.А. Кочеров³, Е.В. Кочерова³, В.А. Шадеркина¹, М.В. Просянников¹, Д.А. Войтко¹

¹ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

²Воронежская областная клиническая больница

³Воронежская государственная медицинская академия

Современное состояние системы здравоохранения в России связано не только с ограниченностью государственных средств, но с проблемами эффективности их использования. Негативные тенденции в отношении общественного здоровья, сложившиеся в течение последних десятилетий, определяют основные проблемы, стоящие перед системой охраны здоровья населения сегодня и в будущем [1].

Социально-экономические преобразования в обществе, связанные с изменением характера труда и структуры общественного производства, в частности, рост наукоемких, высокотехнологичных отраслей, компьютеризация рабочих мест и т.п., оказывают все большее влияние на заболеваемость населения - ожидается рост заболеваний, обусловленных нервно-психическими перегрузками, снижением иммунитета и пр. Данные факторы предъявляют все более высокие требования к здоровью граждан. В этих условиях управление здравоохранением должно быть приведено в соответствие с быстро меняющимися требованиями времени. На это обратил внимание в своем по-

слании Президент России Владимир Владимирович Путин, где он четко обозначил стратегические направления реформирования здравоохранения, центральное место среди которых занимает вектор повышения демографического потенциала страны посредством совершенствования охраны здоровья и профилактики [2].

Основная причина реформирования здравоохранения обусловлена произошедшим увеличением расходов на здравоохранение, превосходящим по интенсивности темпы экономического роста, что связано, прежде всего, с объективными факторами – старением населения, ростом заболеваемости хроническими болезнями и инвалидностью, появлением новых методов лечения и медицинских технологий, растущими ожиданиями населения [3]. Остро встал вопрос об эффективности использования имеющихся ресурсов. Начался процесс поиска альтернативных стратегий оказания медицинской помощи, ориентированных на снижение затрат при одновременном увеличении внимания к потребностям населения. Важным требованием является необходимость обеспечения такой системы охраны здоровья, которая вос-

принималась бы населением как главный элемент фундаментальных ценностей общества, при этом преобразования должны осуществляться таким образом, чтобы граждане не стали их заложниками.

Думая о развитии здравоохранения в каждом конкретном регионе, поднимаются вопросы: в какой мере регион обладает внутренними силами, потенциалом, как расставить приоритеты, как в условиях ограниченных ресурсов повысить эффективность их использования, как решать проблемы сегодня и в будущем? Решением данной проблемы является **внедрение комплексного экономически эффективного здравоохранения и методов управления здоровьем**. Здравоохранение – важная составляющая социальной и политической стабильности государства, а здоровье – большая личная ценность для каждого человека. Вместе с тем, здравоохранение является экономической системой, хотя и социально отягощенной, а также нестандартным производством здоровья, демографического потенциала, качества жизни [4].

Жизнь требует от нас адаптации и трансформации системы здравоохранения, а также воспитания населения, чтобы люди понимали, какие проблемы здоровья зависят от них самих, в какой степени здоровье зависит от государства и здравоохранения, а в чем мы должны нести солидарную ответственность. Основа такого подхода – профилактика и просвещение, формирование общественного дискурса с привлечением лидеров мнений и важнейших стейкхолдеров. Есть опыт прошлого, хорошо забытое старое – уникальная отечественная система здравоохранения, разработанная Н.А. Семашко, ставшая основой наиболее эффективных и сбалансированных мировых форматов здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На сегодняшний день Воронежская область имеет интересный опыт оптимизации профилактического подхода через внедрение концепции,

разработанной ФГБУ «НИИ урологии» на основе принципов Н.А. Семашко. Для чистоты эксперимента было решено взять урологическое направление, чтобы на этом примере на основе доказательной медицины оценить его эффективность. Таким образом, были минимизированы погрешности в оценке результатов эксперимента [4, 5].

Подпрограмма «Урология» стала одним из блоков «Областной целевой программы развития здравоохранения Воронежской области на 2011-2015 гг.». Ее пилотная апробация началась в 2011 году и продолжается по настоящее время [6].

Суть подпрограммы заключается в организации медицинской урологической помощи согласно принципам профилактики и стандартизации, перевод медицинской помощи от принципа «обращаемости» к принципу «выявляемости», организации контроля качества медицинской помощи и оптимизации финансовых затрат государства на здравоохранение [7].

Основными целями подпрограммы являются: снижение заболеваемости, осложнений и инвалидизации больных урологического профиля, улучшение качества и доступности урологической помощи населению Воронежской области [7].

Речь идет о создании так называемой «многоуровневой системы оказания медицинской помощи», которая предполагает увеличение количества и повышение объема услуг на амбулаторно-поликлиническом этапе, а также расслоение универсальной стационарной помощи по трехуровневому технологическому принципу.

Основными принципами работы системы являются:

- медицинская сортировка и определение индивидуальных маршрутов пациентов на всех этапах необходимой медицинской, оздоровительной, реабилитационной и профилактической помощи;

- регламентация целей, задач, объемов и технического уровня медицинского обслуживания на каждом последовательном этапе лечения в соответствии с государственными ме-

дикотехнологическими и экономическими стандартами;

- интеграция отдельных элементов первичной (лечебно-профилактической), парагоспитальной («скорой» и патронажной), госпитальной (стационарной) и иных видов медицинской и оздоровительно-профилактической помощи в единый медикотехнологический комплекс, в наиболее рациональной форме обеспечивающий преемственность, непрерывность, адекватность и своевременность всех необходимых процедур и манипуляций;

- единые подходы в методологии и технологии лечебного процесса, условиях обслуживания пациентов, системе финансирования, контроля качества и пр. на всех уровнях и этапах оказания помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Для выполнения поставленных задач в рамках проекта урологическая служба региона претерпела организационные изменения. Было создано 7 межрайонных урологических центров (МУЦ), на базе БУЗ ВО ВОКБ №1 открылся региональный урологический центр. Налажено четкое взаимодействие между первичным звеном (первый уровень), межрайонными урологическими центрами (второй уровень), региональным урологическим центром (третий уровень) [8].

ФГБУ «НИИ урологии» взяло на себя роль центра высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по урологическому профилю, а также эксперта, который оценивал качество оказания помощи в регионе, осуществлял лечебно-консультативную и организационно-методическую помощь воронежским коллегам. С этой целью, сотрудниками ФГБУ «НИИ урологии» был разработан консультативный портал «Nethealth.ru», который позволяет как проводить дистанционные консилиумы с воронежскими коллегами, так и отвечать на вопросы пациентам. ■

ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ

С целью обучения специалистов-урологов для участия в проекте была разработана программа для всех уровней (первичное звено, МУЦ, региональный уровень) с привлечением к этому процессу местных образовательных учреждений и ресурсов НИИ урологии.

Процесс обучения непрерывен, активно применяются дистанционные технологии образования, в частности, скайп. Для проведения оценки хода выполнения подпрограммы и проведения непрерывного образовательного процесса проводятся "Школы урологии", которые собирают более 70% всех урологов области. Эти мероприятия "синхронизированы" с этапами реализации подпрограммы, т.е. предшествуют вводу каждого нового модуля. Для обеспечения высококачественного образовательного процесса на базе НИИ урологии был разработан и внедрен дистанционный медицинский образовательный портал «Uroedu.ru», что позволило значительно повысить качество образования [9].

ФИНАНСИРОВАНИЕ ПОДПРОГРАММЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

За период реализации проекта из средств областного бюджета выделено 50 млн. рублей, что позволило оснастить межрайонные урологические центры оборудованием для трансуретральных вмешательств на нижних мочевых путях и нижних отделах мочеточников, УЗ-аппаратами

с возможностью трансректального сканирования для скрининга и выполнения биопсии предстательной железы под УЗ-контролем. Региональный урологический центр получил аппаратуру для дистанционной и перкутанной нефролитотрипсии, оборудование для эндоскопических вмешательств [10].

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

За время реализации подпрограммы получены результаты, которые говорят о практической и экономической состоятельности предложенной модели:

- Количество пациентов, доставленных в стационар скорой помощью, уменьшилось на 60%;
- Повысилась экономическая эффективность работы урологической койки: увеличилось количество пролеченных пациентов, уменьшилось количество дней проведенных в стационаре и как следствие среднее пребывание в стационаре снизилось на 15%;
- Количество больных с впервые выявленным раком предстательной железы по сравнению с 2008 годом увеличилось на 47% и составило 536 случаев, при этом количество пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ), которым возможно проведение радикального лечения (I, II стадия) составило 62%, в то время как в РФ этот процент составил 45%.
- Диспансерная группа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) увеличилась в 3,5 раза [11].

Приобретенное в рамках проекта оборудование работает с полной отдачей. Общее количество оперативных пособий по поводу ДГПЖ увеличилось на 75%: количество «малоинвазивных» пособий возросло в 3 раза, открытых аденомэктомий – увеличилось на 35%.

Благодаря подпрограмме «Урология» проведена модернизация урологической службы без серьезных финансовых вливаний и увеличения штатов. Изменения внедрены посредством организации трехуровневой системы оказания медицинской помощи, основанной на профилактике, раннем выявлении заболеваний, стандартизации всех этапов лечебно-диагностического процесса, что позволило перейти на качественно новый уровень оказания урологической помощи в регионе. Еще одно неоспоримое достоинство данной программы в том, что она позволяет провести расчет затрат на лечение, необходимых штатов специалистов и т.д.

После начала реализации программы количество пациентов, которые нуждаются в оперативном лечении увеличилось на 105%, а затраты возросли лишь на 70%, соотношение оперативных пособий «открытые»/ТУР при ДГПЖ составило 1/1 [12].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный анализ демографической ситуации в Воронежской области позволил сделать прогноз заболеваемости предстательной железой (РПЖ и ДГПЖ), он оказался следующим:

1. Количество мужчин в возрасте

Таблица 1. Расчет стоимости лечения пациентов с ДГПЖ

	2009 г.	2011 г.	прогноз на 2015 г.
Общее количество оперативных вмешательств	538	1105	2000
ТУР предстательной железы % (абс.)	30% (161)	51% (564)	100 (2000)
АЭ % (абс.)	70% (377)	49% (541)	–
Сумма на лечение пациентов при выполнении ТУР	3 271 000 руб.	11 461 000 руб.	40 645 000 руб.
Сумма на лечение пациентов при выполнении АЭ	19 736 000 руб.	28 321 000 руб.	–
Итого	23 007 000 руб.	39 783 000 руб.	40 645 000 руб.

- старше 50 лет – 299 047 человек
- 2. Страдает ДГПЖ (расчетное значение) – 119 618
- 3. Нуждаются в хирургическом лечении (расчетное значение) – 11 961
- 4. Ежегодно выявляется новых случаев РПЖ – 650–700 человек
- 5. Нуждаются в оперативном лечении – 560 человек.

Усредненная стоимость лечения пациента с ранней формой доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которому выполнялся ТУР предстательной железы, составляет – 20322,6 руб., в то время как при осложненной форме заболевания выполняется открытая аденомэктомия (АЭ) и стоимость увеличивается до 52 350,4 руб.

Таким образом, в 2009 году в Воронежской области выполнено 538 радикальных оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ, при этом соотношение оперативных пособий «открытые»/ТУР составило 2/1, на это потрачено 23 млн. рублей (табл. 1) [13].

Усредненная стоимость лечения одного пациента с локализованным раком предстательной железы (I-II стадия) составляет - 43612,1 руб., стоимость лечения пациента с III – IV стадией процесса – 1569507,5 руб. Исходя из полученных статистических данных, можно рассчитать затраты на лечение больных РПЖ в Воронежской области (табл. 2) [14].

Таким образом, на лечение пациентов РПЖ, выявленных в 2009 году, потрачено 336 млн. рублей. Примерно половина больных была выявлена в запущенной стадии заболевания. К 2011 году количество пациентов увеличилось на 35%. Всего

37% пациентов выявлены в запущенной стадии. Причем общая сумма затрат снизилась за счет возрастания количества пациентов с ранними формами заболевания. Прогноз на 2015 год говорит о том, что при условии активного раннего выявления рака предстательной железы количество больных увеличится еще на 25%, а сумма на лечение данной категории пациентов снизится на 25% за счет локализованных форм заболевания [15].

Учитывая то, что рак предстательной железы является самым распространенным заболеванием мужчин пожилого возраста, данная ситуация может повлиять на продолжительность жизни мужчин данной возрастной категории. В то же время, зная прогнозируемое количество пациентов, которым потребуется хирургическое или иное лечение, можно обоснованно говорить о целесообразности увеличения или уменьшения количества профильных урологических коек в лечебных учреждениях.

В ходе реализации программы достигнуты результаты, которые позволяют:

- Реформировать систему оказания медицинской помощи без существенных финансовых затрат, начиная с первичной медико-санитарной помощи и заканчивая ВМП.
- Увеличить эффективность первичной профилактики и раннего выявления заболеваний.
- Прогнозировать объемы оказания медицинской помощи на всех этапах ее оказания: ЦРБ, межрайонный урологический центр, региональный урологический центр, центр ВМП.
- Планировать затраты на здравоохра-

нение, начиная с первичного звена и заканчивая ВМП.

Таким образом, правительством Воронежской области совместно с ФГБУ «НИИ урологии» на базе доказательной медицины, экономического анализа и с учетом потребности региона внедрена и успешно функционирует трехуровневая система оказания урологической медицинской помощи, основанная на принципах профилактики, активного раннего выявления заболеваний, стандартизированного подхода к диагностике и лечению [16].

ВЫВОДЫ

Концепция профилактического здравоохранения, реализованная в подпрограмме «Урология», в полной мере соответствует требованиям времени – простота, эффективность, отсутствие больших затрат. Результат достигается за счет правильной организации процессов раннего выявления урологических заболеваний, диагностики, лечения. Основной принцип это – системный и комплексный подход. Рациональное научно-обоснованное управление может внести необходимую простоту в работу даже такой сложной многокомпонентной системы, как здравоохранение.

Опираясь на репрезентативные результаты подпрограммы «Урология», можно сказать, что она имеет большие перспективы развития. Одновременно с этим необходимо отметить, что требуются дальнейшие научные исследования в данной области, которые позволят обосновать

Таблица 2. Расчет стоимости лечения больных раком предстательной железы

	2009 г.	2011 г.	прогноз на 2015 г.
Впервые выявленные пациенты	407 (факт.)	536 (факт.)	700 (прогноз)
I – II стадия % (абс.)	50% (203)	62% (332)	80% (560)
III – IV стадия % (абс.)	50% (203)	37% (204)	20% (140)
Сумма на лечение пациентов с I – II стадией	8 853 000 руб.	141 479 000 руб.	24 422 000 руб.
Сумма на лечение пациентов с III – IV стадией	327 392 000 руб.	320 179 000 руб.	219 731 000 руб.
Итого	336 245 000 руб.	334 658 000 руб.	244 153 000 руб.

эффективность стандартизованного комплексного подхода на основе принципов доказательной медицины. В настоящее время происходит реализация программы и в ряде других субъектов Российской Федерации.

Внедрение подобной системы

позволит перевести медицинскую помощь на новый уровень – перейти от оказания помощи «по обращаемости», к принципу «по выявляемости», т.е. к плановой медицинской помощи. Это позволит более уверенно планировать государственное задание на каждый конкретный вид

помощи и, как следствие, расходы на медицинскую помощь. Это позволит повысить рациональность использования финансовых средств в сфере здравоохранения, улучшит качество и доступность специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. ■

Ключевые слова: модернизация здравоохранения, урологическая служба Воронежской области, программа «Урология».

Key words: modernization of health care system, urological care of Voronezh region, «Urology» program.

ЛИТЕРАТУРА

- 12.05.2009: Национальный проект «Здоровье». [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://ria.ru/society/20090512/170852739.html>
- Послание президента Российской Федерации Путина В.В. «О бюджетной политике в 2013-2015 годах» от 26 июня 2013 года.
- 2007 - 2011: Национальный проект «Здоровье»: снижение уровня заболеваемости хроническими болезнями и инвалидности. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.minzdravsoc>.
- Конституция РФ, ст. 7 п. 2. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.constitution.ru/>
- «Программа социально-экономического развития Российской Федерации на среднесрочную перспективу (2006—2008 годы)». Проект по итогам заседания Правительства РФ 29 декабря 2005 г.
- Сайт «Урология в Воронежской области». [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vrnurology.ru/>
- Правительство Воронежской области постановление от 5 октября 2010 г. N 825 «Об утверждении долгосрочной областной целевой программы «развитие здравоохранения Воронежской области на 2011 - 2015 годы»
- Сайт «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011 – 2015 годы» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://доступное-здравоохранение.рф>
- Сайт «Реализация областной целевой программы "Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011–2015 годы" подпрограммы "Урология" в БУЗ ВО ВОКБ №1». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.oblzdrav.vrn>
- Образование в урологии. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://uroedu.ru>
- Сайт «Состояние урологической службы Воронежской области» [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://vrnurology.ru/voronezh/sostoyanie-urologicheskoy-sluzhby>
- Сайт «Реализация областной целевой программы "Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011–2015 годы" подпрограммы "Урология" в БУЗ ВО ВОКБ 1» [Электронный ресурс].-Режим доступа: <http://voronej.bezformata.ru/listnews/2015-godi-podprogrammi-urologiya/3922371/>
- Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ№1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с ДГПЖ». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
- Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ№1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
- Доклад д.м.н проф. Чернышева И.В. на региональной научно-практической инновационной конференции "Современные подходы к профилактике урологических заболеваний" [Электронный ресурс].- <http://uro.ru/news/20729.html>
- Доклад главного уролога Воронежской области к.м.н Золотухина О.В. на региональной научно-практической инновационной конференции "Результаты внедрения стандартизированных лечебно-диагностических этапов при ДГПЖ в Воронежской области" [Электронный ресурс].- <http://uro.ru/news/20729.html>

U+ Первое русскоязычное
Приложение для урологов!



ДОСТУПНО ДЛЯ ЗАГРУЗКИ
из Google play

Новости, статьи, информация об образовательных курсах,
мероприятиях в урологии - теперь в Вашем мобильном!

**Непрерывный доступ
к профессиональным интернет-ресурсам!**

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010 - 2011 годах

Analysis of morbidity and mortality from uronephrological diseases in the Russian Federation in 2010-2011

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, N.G. Moskaleva, T.V. Solntseva, V.A. Komarova

This study is devoted to the investigation of the urological morbidity according to the official medical statistics in Russian Federation and its regions. The analysis was made for the urogenital diseases, including glomerular and tubulointerstitial kidney diseases, other kidney and ureter diseases, renal insufficiency, urolithiasis, prostate diseases, malignant diseases of the urinary bladder, prostate and kidneys. We have investigated the frequency of the malignant diseases of the bladder, prostate and kidney in Russia in years 2010-2011 and the parameters of the mortality linked to the urogenital diseases including malignancies.

It was shown, that maximal primary morbidity for the urogenital diseases for 100 000 persons of population was registered in the Privoljsky Federal District (5832.9). Maximal morbidity for the urological malignancies was marked in the South and Dalnevostochny Federal Districts (10.02 pro 100 000), for the prostate tumors – in Central Federal District (51.45), for the kidney tumors – in Dalnevostochny Federal District (15.73). The mortality linked to the bladder cancer have increased since year 2010 at 1.48%, to the prostate cancer at 2.24% and to the kidney cancer at 0.33%.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова
ФГБУ «НИИ урологии Минздрава» России, Москва

5 октября 2012 г. в Москве состоялся Первый национальный съезд врачей Российской Федерации. С докладом на съезде выступила министр здравоохранения России Вероника Скворцова. Участники съезда обсудили важнейшие вопросы, касающиеся повышения доступности и качества медицинской помощи, развития здравоохранения в малых городах и сельской местности, охраны здоровья детей, профессиональной подготовки врачей и кадровой политики в здравоохранении [1].

В Резолюции съезда отмечено, что важнейшую роль в улучшении здоровья населения, увеличении продолжительности жизни должен играть приоритет профилактического подхода, т.е. переход от системы здравоохранения, направленной, преимущественно, на лечение заболеваний, к системе, основанной на формировании здорового образа жизни и предупреждение развития заболеваний.

Высокой оценки были удостоены начатые в регионах страны программы модернизации здравоохранения и реализация мер по инфраструктурному обновлению, переоснащению, информатизации медицинских организаций. Сделан акцент на необходимость продолжения начатой работы.

Съезд признал особую важность разработки и осуществления мероприятий, обеспечивающих инновационное развитие здравоохранения: внедрение в медицинскую практику высокотехнологичных методов прогнозирования, диагностики, лечения и реабилитации больных.

Активная реализация начатого в 2006 году приоритетного национального проекта «Здоровье», а в 2011 году – региональных программ модернизации здравоохранения, привели к существенным позитивным изменениям: за шесть лет продолжительность жизни россиян увеличилась почти на четыре года, общая смертность снизилась на 16%, младенческая – на 33%, материнская – на 36%. Отмечено снижение смертности от всех основных социально значимых заболеваний.

Для успешного решения стоящих перед здравоохранением задач необходимы новые подходы к организации работы участковой службы, тарифной политики, новые материальные стимулы оценки работы врача по конечному результату – состоянию здоровья прикрепленного населения, проценту заболеваний, выявленных на самой ранней, излечимой стадии. Предстоит вернуться к ежегодной диспансеризации детей и подростков, регулярным профилактическим осмотрам и диспансеризации взрослого населения.

В течение пяти месяцев подряд в 2012 году был зафиксирован естественный прирост населения, и рождаемость, наконец, стала превышать смертность. Продолжительность жизни в России за последнее четырехлетие превысила 70 лет. Однако уровень смертности в нашей стране еще очень высок, особенно среди мужчин среднего возраста. Нашему обществу следует преодолеть безответственное отношение к вопросам здорового образа жизни. Создается система публичного мониторинга качества медицины с привлечением к этой работе профессионалов с лучшим международным опытом [2].

В целях совершенствования статистической отчетности для более полного отражения показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями и состояния онкологической помощи Министерство здравоохранения РФ инициировало расширение отчетных форм. Сдача годовых отчетов за 2011 г. впервые производилась по новым отчетным формам, утвержденным Постановлением Росстата № 520 от 27.12.2011 г.

В новых формах расширен перечень локализаций патологических процессов, в частности в таблицу по заболеваемости включены некоторые отсутствовавшие ранее локализации, увеличен объем собираемых данных по первично-множественным опухолям и раку *in situ*, разделены опухоли I и II стадии, четче и полнее представлена информация по лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим урологические, в том числе и онкоурологические заболевания в РФ в период 2010 - 2011 гг. на основании данных официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения [3, 4, 5, 6].

Аналізу подвергались данные о заболеваниях мочеполовой системы, в том числе гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезнях почек, других болезнях почки и мочеточника, почечной недостаточности, мочекаменной болезни, болезнях предстательной железы (ПЖ), злокачественных новообразованиях мочевого пузыря, ПЖ и почки. Изучалась распространенность этих заболеваний в России в 2011 году по сравнению с 2010 годом, а также показатели смертности населения от болезней мочеполовой системы и онкоурологических заболеваний. Определялись максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости урологических заболеваний на 100 000 населения по федеральным округам Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания мочеполовой системы.

В 2011 году в Российской Федерации всего выявлено 7 050 187 человек с

впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы. В 2010 году их было 6 841 850, годовой прирост составил +3,05%. Наибольшее число таких больных было выявлено в 2011 году в Приволжском федеральном округе – 1 742 844, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 293 188. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы в 2011 году на 100 000 всего населения в среднем по Российской Федерации составил 4 934,8. Максимального значения этот показатель достиг в Приволжском федеральном округе (5 832,9), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (3 782,9). Значения данного показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 1.

Всего в 2011 году в РФ зарегистрировано 16 337 742 человека с заболеваниями мочеполовой системы. В 2010 году таких больных было 15 775 855, а годовой прирост составил +3,56%. Наибольшее число пациентов с заболеваниями мочеполовой системы зарегистрировано в 2011 году в Центральном федеральном округе – 3 942 514, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 654 065. Распределение пациентов с заболеваниями мочеполовой системы по федеральным округам в 2011 году представлено на рис. 2. Показатель количества пациентов с заболеваниями мочеполовой системы на 100 000 всего населения

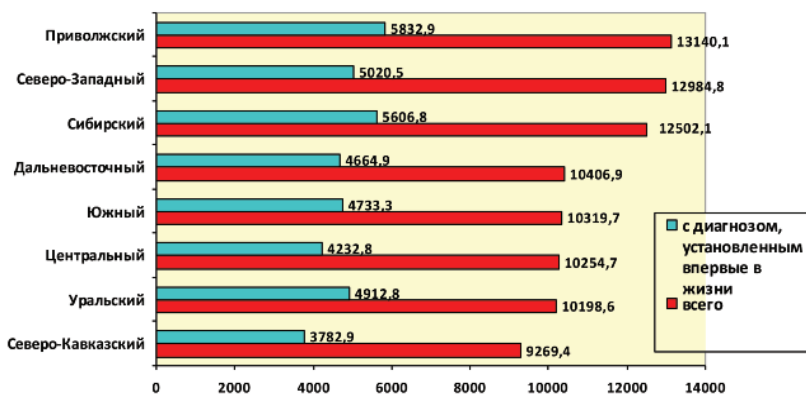


Рис. 1. Показатель числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы на 100 000 всего населения федеральных округов

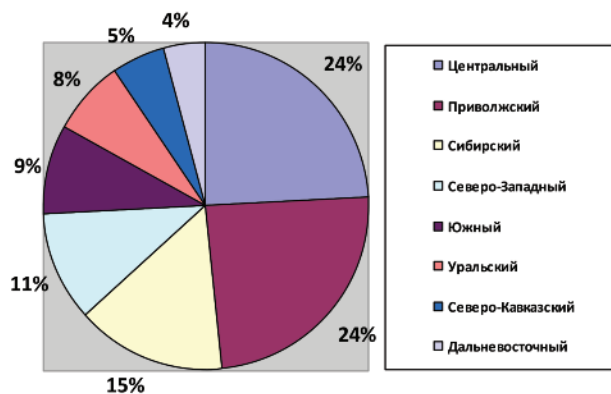


Рис. 2. Распределение пациентов с заболеваниями мочеполовой системы по федеральным округам

в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 11 435,8. Максимального значения этот показатель достиг в Приволжском федеральном округе (13 140,1), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (9 269,4). Значения этого показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 1.

Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек и другие болезни почки и мочеточника.

В 2011 году в Российской Федерации всего было выявлено 417 961 человек с впервые в жизни установленным диагнозом гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника. В 2010 году их было 432 781, а годовая динамика – отрицательна и составила минус 3,42%. Наибольшее число таких больных было выявлено в 2011 году в Приволжском федеральном округе – 90 944, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 20 023. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника в 2011 году в среднем по Российской Федерации составил 292,6 на 100 000 всего населения. Максимального значения этот показатель достиг в Северо-Кавказском федеральном округе (534,0), а минимального – в Центральном федеральном округе (202,5). Данные по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 3.

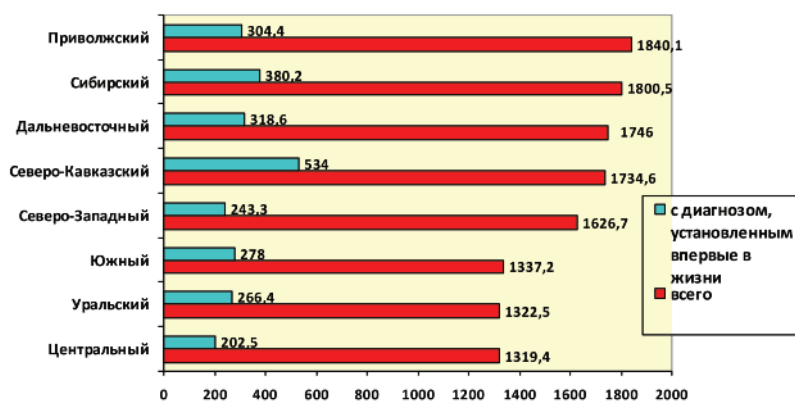


Рис. 3. Показатель числа пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника на 100 000 всего населения федеральных округов

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника в РФ в 2011 году составило 2 260 307 человек. В 2010 году их было 2 307 635, а годовой динамика была отрицательной и составила минус 2,05%. Наибольшее число таких больных выявлено в 2011 году в Приволжском федеральном округе – 549 827, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 109 735. Распределение пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника по федеральным округам в 2011 году представлено на рис. 4.

Показатель числа пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника на 100 000 всего населения в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 1 582,1. Максимального значения этот показатель достиг в Приволжском федеральном округе (1 840,1), а минимального – в Центральном федеральном округе (1 319,4). Значения этого показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 3.

Мочекаменная болезнь (МКБ).

В 2011 году в Российской Федерации всего было 198 413 человек с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ. В 2010 году их было 196 627, годовой прирост составил +0,9%. Наибольшее число таких боль-

ных выявлено в 2011 году в Центральном федеральном округе – 47 652, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 8 993. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ в 2011 году в среднем по Российской Федерации составил 138,9 на 100 000 всего населения. Максимального значения он достиг в Сибирском федеральном округе (165,8), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (108,6). Значения данного показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 5.

Всего в 2011 году в Российской Федерации зарегистрировано 770 762 пациента с МКБ. В 2010 году таких больных было 760 237, а годовой прирост оказался положительным и составил +1,38%. Наибольшее число пациентов с МКБ зарегистрировано в 2011 году в Центральном федеральном округе – 214 528, а наименьшее – в Северо-Кавказском федеральном округе – 37 261. Распределение пациентов с мочекаменной болезнью по федеральным округам в 2011 году представлено на рис. 6.

Показатель количества пациентов с мочекаменной болезнью на 100 000 всего населения в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 539,5. Максимального значения он достиг в Дальневосточном федеральном округе (607,0), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (394,8). Значения этого показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 5.

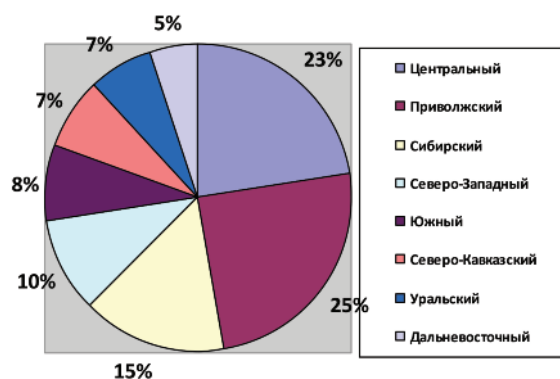


Рис. 4. Распределение пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника по федеральным округам

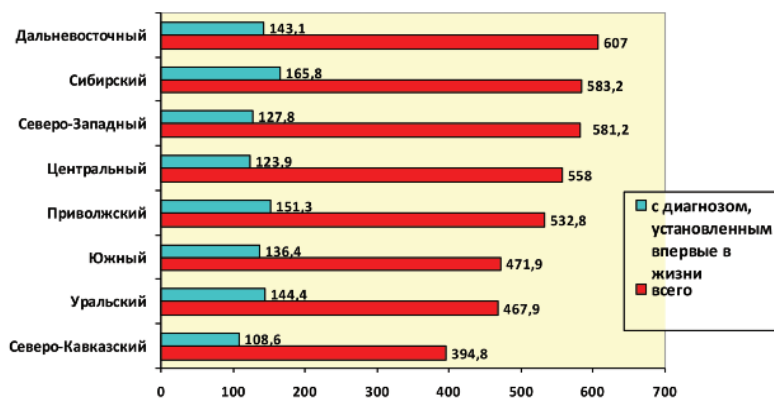


Рис. 5. Показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100 000 всего населения федеральных округов

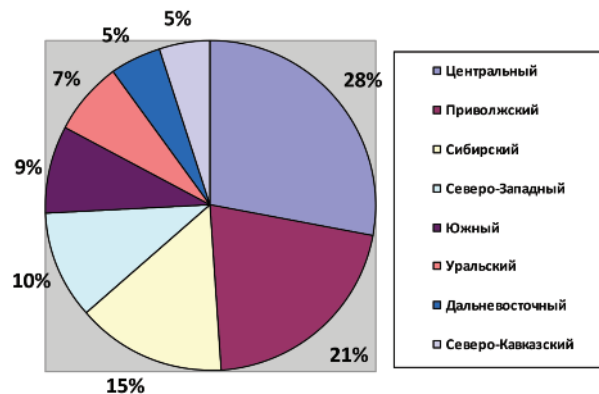


Рис. 6. Распределение пациентов с мочекаменной болезнью по федеральным округам

Почечная недостаточность.

В 2011 году в Российской Федерации выявлено 8 157 человек с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности. В 2010 году их было 7 853, годовой прирост положительный и составил +3,87%. Наибольшее число таких больных было выявлено в 2011 году в Сибирском федеральном округе – 1 858, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 259. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности в 2011 году в среднем по Российской Федерации составил 5,7 на 100 000 всего населения. Максимального значения этот показатель достигал в Сибирском федеральном округе (9,7), а минимального – в Северо-Западном федеральном округе (2,9). Данные по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 7.

Всего в 2011 году в Российской Федерации зарегистрировано 57 626

пациентов с почечной недостаточностью. В 2010 году таких больных было 52 985, а годовой прирост оказался положительным и составил +8,76%. Наибольшее число пациентов с почечной недостаточностью зарегистрировано в 2011 году в Приволжском федеральном округе – 13 938, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 2 206. Распределение пациентов с почечной недостаточностью по федеральным округам в 2011 году представлено на рис. 8.

Показатель числа пациентов с почечной недостаточностью на 100 000 всего населения в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 40,3. Максимального значения этот показатель достиг в Северо-Кавказском федеральном округе (63,1), а минимального – в Северо-Западном федеральном округе (20,3). Значения этого показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 7.

Другие болезни мочевой системы.

В 2011 году в Российской Федерации всего выявлено 712 334 человека с впервые в жизни установленным диагнозом других болезней мочевой системы. В 2010 году их было 711 019, годовой прирост оказался практически неизменным и составил +0,18%. Наибольшее число таких больных было выявлено в 2011 году в Центральном федеральном округе – 164 845, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 28 334. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом других болезней мочевой системы в 2011 году в среднем по Российской Федерации составил 498,6 на 100 000 всего населения. Максимального значения этот показатель достигал в Северо-Западном федеральном округе (628,0), а минимального – в Южном федеральном округе (399,4). Значения данного показателя по

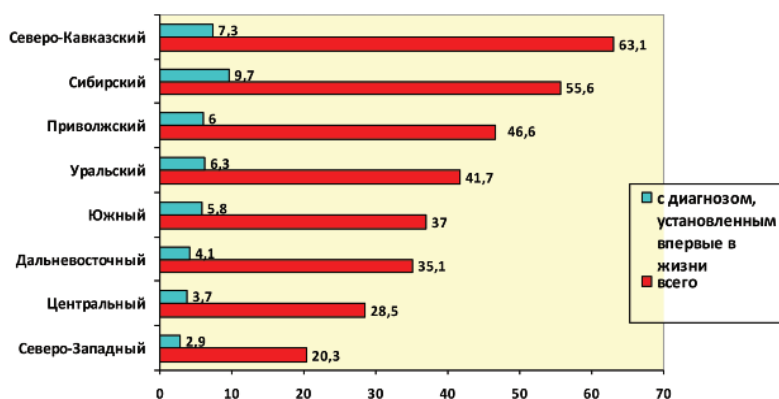


Рис. 7. Показатель числа пациентов с почечной недостаточностью на 100 000 всего населения федеральных округов

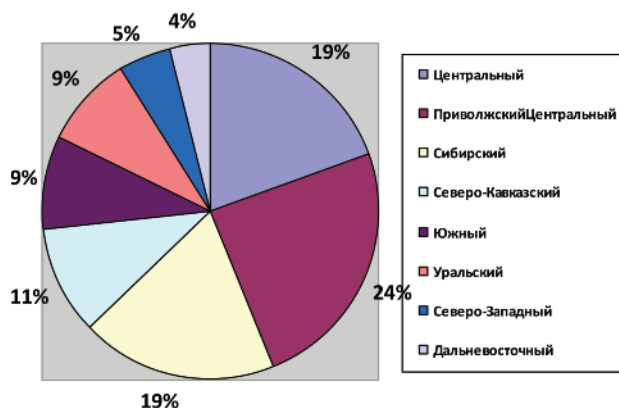


Рис. 8. Распределение пациентов с почечной недостаточностью по федеральным округам

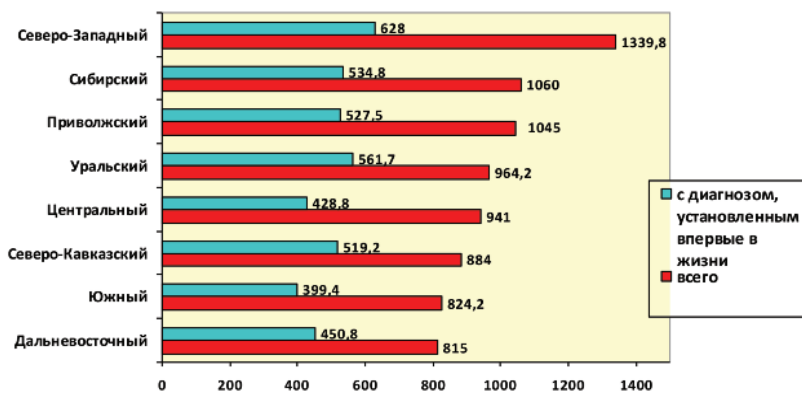


Рис. 9. Показатель числа пациентов с другими болезнями мочевой системы на 100 000 всего населения федеральных округов

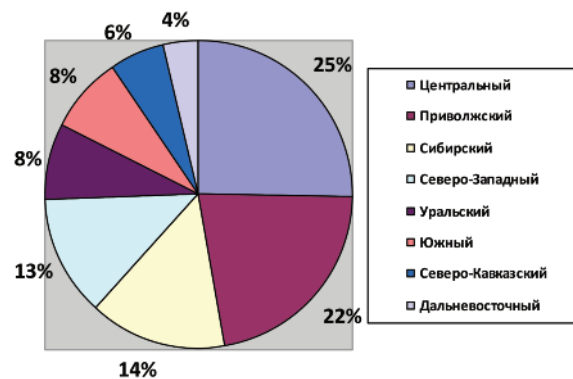


Рис. 10. Распределение пациентов с другими болезнями мочевой системы по федеральным округам

федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис.9.

Всего в 2011 году в Российской Федерации зарегистрировано 1 429 622 пациента с другими болезнями мочевой системы. В 2010 году таких больных было 1 406 560, а годовой прирост составил +1,64%. Наибольшее число пациентов с другими болезнями мочевой системы зарегистрировано в 2011 году в Центральном федеральном округе – 361 765, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 51 222. Распределение пациентов с другими болезнями мочевой системы по федеральным округам в 2011 году представлено на рис.10.

Показатель количества пациентов с другими болезнями мочевой системы на 100 000 всего населения в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 1 000,7. Максимального значения он достиг в Северо-Западном федеральном округе (1 339,8), а минимального – в Дальневосточном федеральном округе (815,0). Данные по федеральным

округам РФ в 2011 году представлены на рис. 9.

Болезни предстательной железы.

В 2011 году в Российской Федерации всего выявлено 270 789 человек с впервые в жизни установленным диагнозом болезней ПЖ. В 2010 году их выявлялось 266 425, годовой прирост составил +1,64%. Наибольшее число таких больных было выявлено в 2011 году в Центральном федеральном округе – 71 606, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 7 256. Показатель выявляемости больных с впервые в жизни установленным диагнозом болезней предстательной железы в 2011 году в среднем по Российской Федерации составил 514,7 на 100 000 взрослого мужского населения. Максимального значения этот показатель достигал в Уральском федеральном округе (711,7), а минимального – в Дальневосточном федеральном округе (304,4). Данные по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 11.

Всего в 2011 году в Российской Федерации зарегистрировано 1 279 246 пациентов с болезнями ПЖ. В 2010 году таких больных было 1 266 037, а годовой прирост оказался положительным и составил +1,04%. Наибольшее число пациентов с болезнями ПЖ зарегистрировано в 2011 году в Центральном федеральном округе – 421 895, а наименьшее – в Дальневосточном федеральном округе – 31 783. Распределение пациентов с болезнями ПЖ по федеральным округам в 2011 году представлено на рис. 12. Показатель числа пациентов с болезнями предстательной железы на 100 000 взрослого мужского населения в среднем по Российской Федерации в 2011 году составил 2 431,6. Максимального значения этот показатель достиг в Центральном федеральном округе (2 914,6), а минимального – в Дальневосточном федеральном округе (1 333,5). Значения этого показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 11.

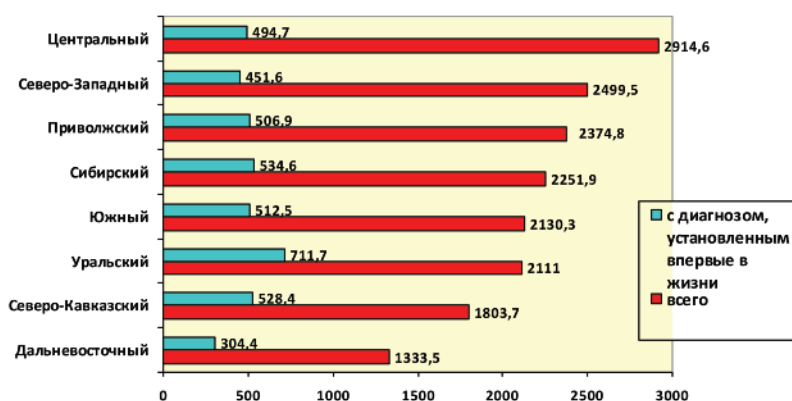


Рис. 11. Показатель числа пациентов с болезнями предстательной железы на 100 000 взрослого мужского населения федеральных округов

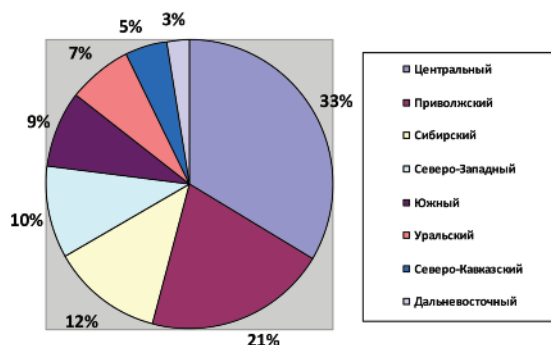


Рис. 12. Распределение пациентов с болезнями предстательной железы по федеральным округам

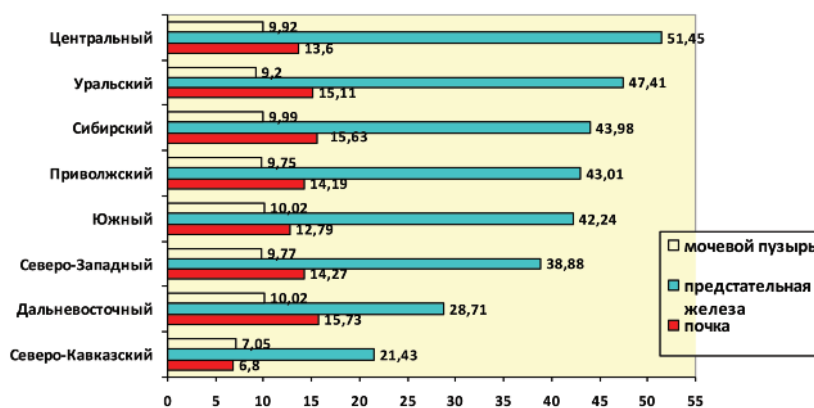


Рис. 13. Показатель числа больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, предстательной железы и почки на 100 000 населения федеральных округов

Злокачественные новообразования мочевого пузыря.

В 2011 году в РФ заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря составила 13 784 случая (10 752 у мужчин и 3 032 у женщин). «Грубый» показатель заболеваемости в среднем по РФ составил 9,64 на 100 000 населения. Максимальные его значения были отмечены в Южном и Дальневосточном федеральных округах (10,02), а минимальный уровень – в Северо-Кавказском федеральном округе (7,05). Данные по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 13.

Без учтенных посмертно в 2011 году в РФ зарегистрировано 13 395 пациентов со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря. У них диагноз был подтвержден морфологически в 87,6% случаев, тогда как в 2010 году морфологически подтвержденных диагнозов было 86,6%. Максимальное значение этот показатель в 2011 году имел в Центральном федеральном округе (93,3%), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (79,2%).

Среди зарегистрированных случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря без учтенных посмертно в 2011 году I стадию заболевания имели 33,6% пациентов, II – 33,3%, III – 19,4%, IV – 9,6%, а у 4,2% пациентов стадия заболевания установлена не была.

Летальность на первом году с момента установления диагноза в среднем по РФ составила в 2011 году 19,5%, тогда как в 2010 году она была

равна 21,3%. Самая высокая летальность на первом году с момента установления диагноза в 2011 году отмечена в Уральском и Сибирском федеральных округах (20,4%), а самая низкая – в Северо-Кавказском федеральном округе (15,7%).

На учет в онкологических учреждениях в 2011 году взято 12 623 пациента с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря, 6,2% из них были выявлены активно. Максимальная доля активно выявленных пациентов отмечена в Центральном федеральном округе (8,7%), а минимальная – в Южном федеральном округе (1,9%).

Находились на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года 83 478 человек со злокачественными заболеваниями мочевого пузыря, или в среднем по РФ – 58,8 на 100 000 населения. Максимального значения этот показатель достиг в Южном федеральном округе (73,8), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (39,4). Из находившихся на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года пациентов 40 812 человек состояли на учете 5 лет и более, что составило 48,9%. Максимальным (50,9%) этот показатель был в Центральном федеральном округе, а минимальным (39,7%) – в Дальневосточном федеральном округе.

Индекс накопления контингентов в 2011 году в среднем по РФ составил 6,6, тогда как в 2010 году он равнялся 6,3. Максимальным в 2011 году он был в Южном федераль-

ном округе (7,7), а минимальным – в Дальневосточном федеральном округе (5,1).

Летальность среди больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, находившихся на учете в онкологических учреждениях, в среднем по Российской Федерации составила 6,7%. Самой высокой она была в Северо-Кавказском федеральном округе (7,9%), а самой низкой – в Южном федеральном округе (5,6%).

У 61,7% впервые выявленных в 2011 году больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря радикальное лечение было закончено в этом же году, а у 10,5% было продолжено в дальнейшем. Только хирургический метод лечения применялся у 62,6% больных, только лучевой – у 1,2% больных, комбинированный или комплексный (кроме химиолучевого) – у 36,0% больных, а химиолучевой – у 0,2% пациентов.

Злокачественные новообразования предстательной железы.

В 2011 году в РФ зарегистрировано 28 552 новых случая злокачественных новообразований ПЖ. «Грубый» показатель заболеваемости в среднем по РФ составил 43,19 на 100 000 населения. Максимальное значение этого показателя отмечено в Центральном федеральном округе (51,45), а минимальное – в Северо-Кавказском федеральном округе (21,43). Данные по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рис. 13.

Без учтенных посмертно в 2011 году в РФ зарегистрировано 28 027 пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ. Из них диагноз был подтвержден морфологически в 92,0% случаев, тогда как в 2010 году – в 90,2%. Максимальное значение этот показатель в 2011 году имел в Центральном федеральном округе (94,1%), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (81,7%). Среди зарегистрированных случаев злокачественных новообразований предстательной железы без учтенных посмертно в 2011 году I стадию

заболевания имели 8,5% пациентов, II – 39,2%, III – 32,8%, IV – 17,4%, а у 2,2% пациентов стадия заболевания установлена не была. Летальность на первом году с момента установления у этих больных диагноза в среднем по РФ составила в 2011 году 11,2%, тогда как в 2010 году она равнялась 12,2%. Самая высокая летальность на первом году с момента установления диагноза в 2011 году отмечена в Сибирском федеральном округе (13,9%), а самая низкая – в Центральном федеральном округе (8,8%).

На учет в онкологических учреждениях в 2011 году взято 26 795 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования ПЖ. Показательно, что 20,7% из них были выявлены активно. Максимальная доля активно выявленных больных отмечена в Центральном федеральном округе (29,4%), а минимальная – в Южном федеральном округе (5,8%).

Находились на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года 120 976 человек со злокачественными заболеваниями ПЖ, или в среднем по РФ 85,2 на 100 000 населения. Максимального значения этот показатель достиг в Центральном федеральном округе (116,7), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (43,1). Из находившихся на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года пациентов 37 761 человек состоял на учете 5 лет и более, что составило 31,2%. Максимальным (35,5%) этот показатель был в Северо-Западном федеральном округе, а минимальным (24,5%) – в Дальневосточном федеральном округе. Индекс накопления контингентов в 2011 году в среднем по РФ составил 4,5, тогда как в 2010 году – 4,4. Максимальным в 2011 году он был в Южном федеральном округе (5,4), а минимальным – в Уральском федеральном округе (3,3).

Летальность среди больных со злокачественными новообразованиями ПЖ, находившихся на учете в онкологических учреждениях, в среднем по Российской Федерации составила 7,6%. Самой высокой она была в

Дальневосточном федеральном округе (9,7%), а самой низкой – в Центральном федеральном округе (6,6%).

У 31,8% впервые выявленных в 2011 году больных со злокачественными новообразованиями ПЖ радикальное лечение было закончено в этом же году, а у 18,6% оно в отчетном году не закончено и было продолжено в дальнейшем. Только хирургический метод лечения применяли у 42,4% больных, только лучевой – у 10,5%, комбинированный или комплексный (кроме химиолучевого) – у 43,6%, а химиолучевой – у 3,4%.

Злокачественные новообразования почки.

В 2011 году в РФ зарегистрировано 19 657 случаев злокачественных новообразований почки (10 872 у мужчин и 8 785 у женщин). «Грубый» показатель заболеваемости в среднем по РФ составил 13,75 на 100 000 населения. Максимальное значение этого показателя было отмечено в Дальневосточном федеральном округе (15,73), а минимальный уровень – в Северо-Кавказском федеральном округе (6,80). Значения данного показателя по федеральным округам РФ в 2011 году представлены на рисунке 13.

Без учтенных посмертно в 2011 году в РФ зарегистрировано 19 116 пациентов обоего пола со злокачественными новообразованиями почки, из них диагноз был подтвержден морфологически в 75,5% случаев. Максимальное значение этот показатель имел в Центральном федеральном округе (83,7%), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (69,1%). Среди зарегистрированных случаев злокачественных новообразований почки без учтенных посмертно в 2011 году I стадию заболевания имели 31,9% пациентов, II – 22,3%, III – 21,2%, IV – 21,6%, а у 2,9% пациентов стадия заболевания установлена не была.

На учет в онкологических учреждениях в 2011 году взято 18 170 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки, 9,6% из них были вы-

явлены активно. Максимальная доля активно выявленных пациентов отмечена в Уральском федеральном округе (13,6%), а минимальная – в Южном федеральном округе (4,1%).

Находились на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года 112 171 человек со злокачественными новообразованиями почки, или в среднем по РФ 79,0 на 100 000 населения. Максимального значения этот показатель достиг в Центральном федеральном округе (91,5), а минимального – в Северо-Кавказском федеральном округе (31,1). Из находившихся на учете в онкологических учреждениях на конец 2011 года пациентов 56 465 человек со злокачественными опухолями почки состояли на учете 5 лет и более, что составило 50,3%. Максимальным (54,9%) этот показатель был в Северо-Западном федеральном округе, а минимальным (42,8%) – в Северо-Кавказском федеральном округе. Индекс накопления контингентов в 2011 году в среднем по РФ составил 6,2. Максимальным он был в Центральном федеральном округе (6,9), а минимальным – в Северо-Кавказском федеральном округе (4,7).

Летальность среди больных со злокачественными новообразованиями почки, находившихся на учете в онкологических учреждениях, в среднем по Российской Федерации составила 6,3%. Самой высокой она была в Северо-Кавказском федеральном округе (7,8%), а самой низкой – в Центральном и Уральском федеральных округах (5,7%).

У 56,3% впервые выявленных в 2011 году больных со злокачественными новообразованиями почки радикальное лечение было закончено в этом же году, а у 6,3% радикальное лечение в отчетном году было продолжено в дальнейшем. Только хирургический метод лечения применили у 87,2% больных, только лучевой – у 0,2%, комбинированный или комплексный (кроме химиолучевого) – у 12,5%, а химиолучевой – у 0,1% пациентов.

Смертность от урологических заболеваний.

От болезней органов мочеполовой системы в РФ в 2011 году умерло 11 135 человек или 7,8 на 100 000 всего населения, что составило 0,6% от всех умерших в стране. По сравнению с 2010 г. смертность уменьшилась на 5,24% [7].

От злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2011 году в Российской Федерации умерло 6 845 человек (5 426 мужчин и 1 419 женщин). «Грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2011 году составил 4,79 на 100 000 населения, по сравнению с 2010 г. он увеличился на 1,48%. Максимального значения (5,53) данный показатель в 2011 году достиг в Центральном федеральном округе, а минимальным он был в Северо-Кавказском федеральном округе – 3,21.

От злокачественных новообразований почки в 2011 году в Российской Федерации умер 8 561 человек (5 305 мужчин и 3 256 женщин). «Грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований почки в 2011 году составил 5,99 на 100 000 населения, по сравнению с 2010 г. он уменьшился на 0,33%. Максимального значения (7,26) данный показатель в 2011 году достиг в Северо-Западном федеральном округе, а минимальным (2,31) он был в Северо-Кавказском федеральном округе.

От злокачественных новообразований ПЖ в 2011 году в Российской Федерации умерло 10 555 человек. «Грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований ПЖ в 2011 году составил 15,97 на 100 000 населения, а по сравнению с 2010 г. он увеличился на 2,24%. Максимального значения (18,53) данный показатель в 2011 году достиг в Центральном федеральном округе, а минимальным (8,02) он был в Северо-Кавказском федеральном округе [5].

ВЫВОДЫ

1. В 2011 году в Российской Федерации отмечено увеличение как общего числа больных с заболеваниями мочеполовой системы, так и с впервые установленным диагнозом. При этом зафиксирована тенденция к увеличению числа больных с МКБ, почечной недостаточностью, заболеваниями ПЖ. Наибольшая заболеваемость болезнями мочеполовой системы на 100 000 населения отмечена в Приволжском и Северо-Кавказском федеральных округах.

2. В 2011 году отмечено уменьшение смертности от болезней органов мочеполовой системы.

3. В 2011 году абсолютное число больных, находящихся на онкологическом учете по поводу злокачественных заболеваний мочевого пузыря составило 83 478 человек, ПЖ – 120 976 и почки – 56 465 человек. Максималь-

ный уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями мочевого пузыря отмечен в Южном и Дальневосточном федеральных округах, злокачественными новообразованиями ПЖ – в Центральном ФО, злокачественными заболеваниями почки – в Дальневосточном ФО.

4. В 2011 году отмечено увеличение смертности от злокачественных новообразований мочевого пузыря и злокачественных новообразований ПЖ, и уменьшение смертности от злокачественных новообразований почки. При этом уменьшилась летальность на первом году с момента установления диагноза у пациентов со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и злокачественными новообразованиями ПЖ.

5. Отмечено увеличение в 2011 г. доли морфологически подтвержденных диагнозов в случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря и ПЖ.

6. В 2011 году среди взятых на учет в онкологических учреждениях отмечено увеличение доли активно выявленных больных со злокачественными онкоурологическими новообразованиями мочевого пузыря, ПЖ и почки.

7. В 2011 году отмечен рост индекса накопления контингентов среди больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и злокачественными новообразованиями предстательной железы. ■

Ключевые слова: организация урологической службы, нефроурологическая заболеваемость, смертность, болезни почек, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы.

Key words: urologic services organization, urological morbidity, mortality, kidney diseases, renal insufficiency, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, prostate cancer.

ЛИТЕРАТУРА

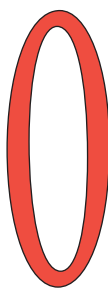
1. Первый национальный съезд врачей Российской Федерации, Москва, 5 октября 2012 г. // URL: www.rosminzdrav.ru/
2. Ежегодное Послание Президента Российской Федерации Федеральному Собранию. Москва, Кремль, 12 декабря 2012 года // URL: президент.рф/news/17118.
3. Заболеваемость населения России: Статистические данные, 2011 год: в VI ч.- М.; 2012 г. (электронная версия МЗ РФ, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава // URL: www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 2. С. 4 – 12.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) [Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России», 2013. 289 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. [Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 240 с.
7. Бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации – 2011г.» Федеральной службы государственной статистики (электронная версия: URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_106/Main.htm).

Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси

Statistics and risk factors for urolithiasis in Belarus

V.I. Voschula, D.M. Nitkin,
V.Yu. Lelyuk, A.D. Gaponenko,
M.V. Schaveleva, T.M. Yuraga,
T.E. Vladimirskaia

The article examines the main risk factors for kidney stones from the standpoint of modern ideas about the etiology and pathogenesis of this disease. The authors present the full review of the causes of possible recurrence of urolithiasis after disintegration and elimination of the stone that must be considered in the complex prevention and metaphylaxis urolithiasis. The authors used the official statistics of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and the available published data on the incidence of urolithiasis in the Russian Federation. The authors divided the risk factors of the recurrence of urolithiasis into three main groups: demographic, environmental factors and pathophysiological, which are examined in detail based on the literature and their data. The ethnicity, geographic location, age and gender are considered among the demographic risk factors. The impact of climate change, water intake, diet and profession are considered as the environmental factors. Among the pathophysiological risk factors - various pathological syndromes and diseases associated with metabolic disorders and increased excretion of lithogenic substances in urine. The authors analyze the morphological changes in the kidney in urolithiasis in terms of modern theories of stone formation. According to the variety of risk factors for kidney stone formation the authors come to the conclusion that there is a necessity of personalization of treatment and recommendations based on the data of detailed biochemical studies of serum and urine, as well as the results of the stone analysis.



Одно из ведущих мест в структуре урологической заболеваемости занимает мочекаменная болезнь (МКБ) или уролитиаз (от англ. urolithiasis). По литературным данным, около 5% – 9% всего населения Европы, 13% – Северной Америки, 5%-9% – Азии и до 20% – Саудовской Аравии страдают уролитиазом. По тем же данным, в индустриально развитых странах ежегодно выявляется 1 500 – 2 000 случаев первичного камнеобразования в мочевыводящих путях на 1 млн. населения [1-6].

Затраты на лечение МКБ значительны. Они обусловлены как ростом заболеваемости, так и внедрением новых высокоэффективных, но нередко дорогостоящих технологий лечения мочекаменной болезни. К примеру, в Италии на лечение больных, страдающих уролитиазом, тратится около 150 млн. евро в год, не включая расходов, связанных с потерей трудоспособности. Аналогичная сумма (до 150 млн. евро в год) расходуется на лечение МКБ в Англии. В Германии отмечен рост заболеваемости МКБ с 0,54% в 1979 году до 1,47% в 2000 году: первичной заболеваемости - от 0,12% до 0,72%; рецидивного камнеобразования - от 0,42% до 0,75% [7]. Затраты только на стационарное лечение пациентов с уролитиазом в этой стране достигают 600 млн. евро в год. В целом в Западной Европе лечение пациентов с МКБ обходится примерно в 2 миллиарда евро в год [7, 8]. Согласно дан-

В. И. Вошула¹, Д. М. Ниткин¹, В. Ю. Лелюк², А. Д. Гапоненко¹,
М. В. Щавелева¹, Т. М. Юрага¹, Т. Э. Владимирская¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

ным различных источников в странах уровень заболеваемости мочекаменной болезнью неуклонно растет и колеблется в пределах 100-200 случаев на 100 000 населения в Российской Федерации и 214-285 случаев на 100 000 населения в Украине [5, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные официальной статистики Министерства здравоохранения Республики Беларусь и доступные литературные данные по заболеваемости МКБ в РФ.

Обследование пациентов с МКБ проводили согласно Инструкции “Лабораторные методы диагностики метаболических нарушений при мочекаменной болезни” [9]. Определение в моче концентраций меди и цинка выполнено на атомно-абсорбционном спектрометре “SectraAA-220FS”, фирмы “Varian” (Австралия).

Парафиновые срезы биоптатов почек окрашивали гематоксилином и эозином и импрегнировали серебром по Коссу для идентификации отложений солей кальция. Изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа DM LS с программным обеспечением и компьютером ИВА (производитель «Leica», Германия).

Анализ камня проводился согласно разработанному нами способу и алгоритму, представленному на рис. 1 [10].

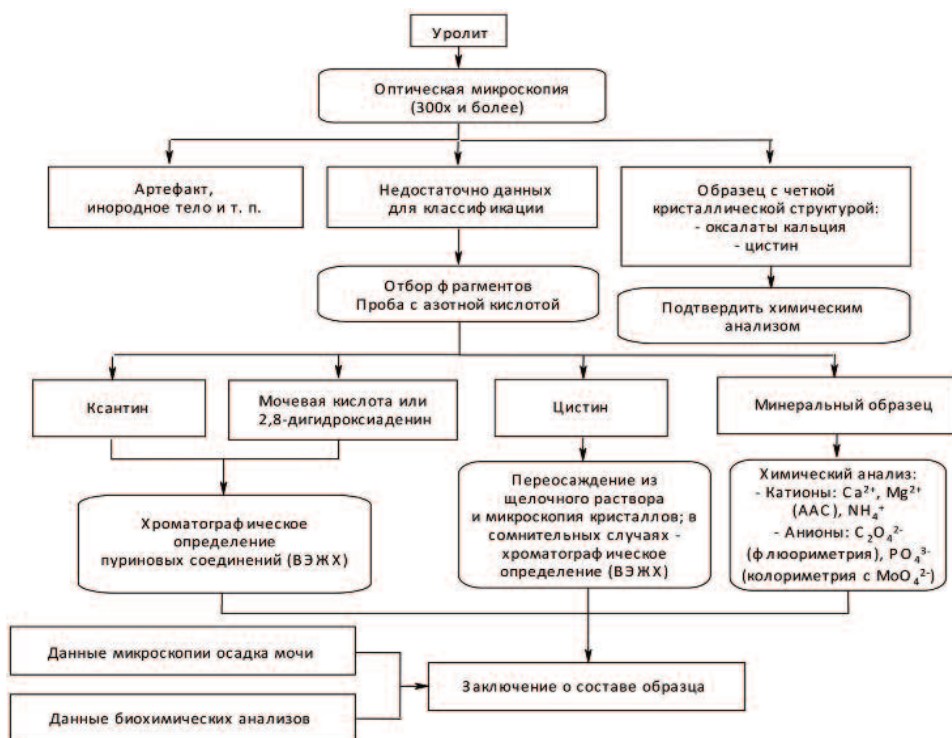


Рис.1. Схема анализа уролитов

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность проблемы МКБ для Республики Беларусь следует рассматривать в аспекте тотального роста заболеваемости. Так по официальным статистическим данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь показатель общей заболеваемости в республике вырос

с 120 945,9 на 100 000 населения в 2005 году до 141 604,4 - в 2011г. (прирост + 17%) [11].

На этом фоне болезни мочеполовой системы также имели тенденцию роста с 7 552,1 в 2005г до 8 797,3 - в 2011 году (прирост + 16%), что в абсолютных числах составило 588 468 пациентов в 2005 году и 681 248 пациентов в 2011г (численность постоянного населения

РБ на 01.01.2006 – 9 750 500 чел. и на 01.01.2012 - 9 465 150 чел.) [11, 12].

В Республике Беларусь и Российской Федерации отмечаются примерно одинаковые цифры общей и первичной заболеваемости МКБ (рис. 2).

Однако только за последние 6 лет (2005 – 2011гг.) прирост общей заболеваемости МКБ в нашей стране составил +67%, первичной – +76% (рис. 3) [11-13]. За аналогичный период в Российской Федерации прирост общей заболеваемости МКБ составил только 15,7% [14]. В целом за последние 17 лет (1994 – 2011 гг.) заболеваемость населения Республики Беларусь мочекаменной болезнью увеличилась более чем в два раза: прирост общей заболеваемости составил +136%, а первичной – +134% (рис. 3).

Следует отметить, что рост заболеваемости происходит непрерывно на протяжении последних лет (рис. 4).

В течение анализируемого периода (1994-2011гг.) наиболее высокий уровень общей заболеваемости МКБ отмечался в г. Минске в 2005 и в 2011гг. этот показатель был достоверно выше, чем по республике в целом (p < 0,001), а наиболее значительные темпы прироста отмечены в Брестской (313%), Гродненской (291%) и Минской (262%) областях (рис. 5). ■

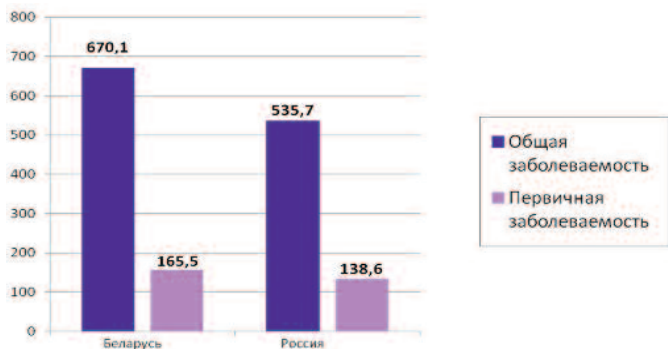


Рис. 2. Заболеваемость МКБ в Республике Беларусь и Российской Федерации в 2010г. (на 100 000 чел.)

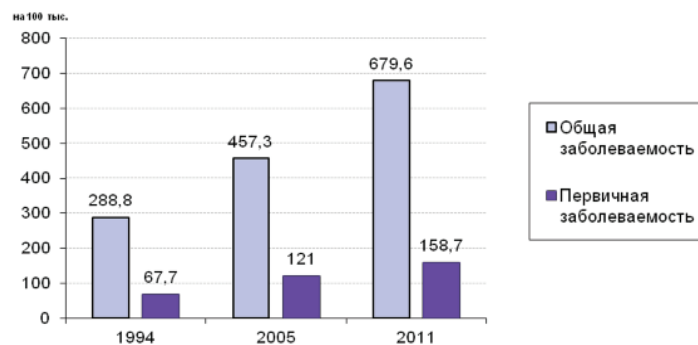


Рис. 3. Заболеваемость населения Республики Беларусь МКБ (у взрослых на 100 000 чел.)

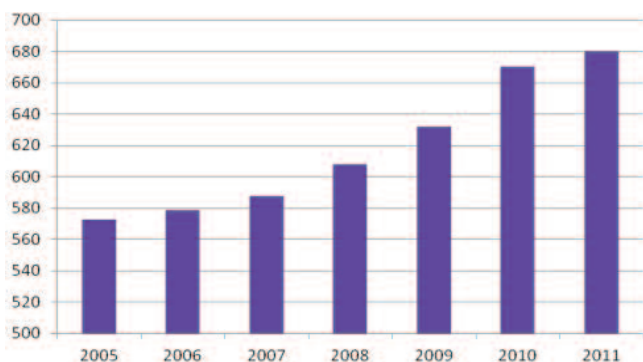


Рис. 4. Динамика роста общей заболеваемости МКБ в Республике Беларусь с 2005 по 2011г. (на 100 000 чел.)

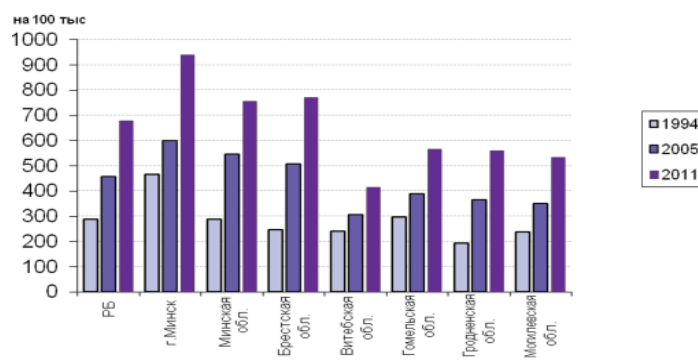


Рис. 5. Общая заболеваемость МКБ по регионам Республики Беларусь в 1994 и 2011 гг. (на 100 000 чел.)

На этом фоне отмечается определенная положительная динамика заболеваемости мочекаменной болезнью детей и подростков (0-17 лет). Если в 2005 г. по сравнению с 1994 г. зарегистрирован прирост как общей, так и первичной заболеваемости МКБ данного контингента +69% и +95% соответственно, то в 2011г по сравнению с 2005 г. прирост общей заболеваемости составил -55%, а первичной -60% (рис. 6). В 2011 году диагноз МКБ был впервые установлен 117 ребенку (34,4% от общего числа детей с этим заболеванием).

Заболеваемость детей и подростков увеличивается с возрастом (рис. 7). Из 190 детей с уролитиазом в возрасте 15-17 лет большую часть 59% (112 человек) составляли девочки.

По литературным данным, вследствие значительной распространенности МКБ около 40 % госпитализаций в урологические отделения приходится на данное заболевание [5]. С 2000 г. отмечается значительное увеличение числа больных (с абсолютным максимумом в 2005 г.), прошедших лечение по поводу МКБ в стационарах республики (рис. 8).

Высокий уровень заболеваемо-

сти и соответственно затрат на диагностику и лечение МКБ актуализируют задачу поиска эффективного лечения, а главное, метафилактики данного заболевания. По сути, методы дезинтеграции камня, сколь эффективны они бы не были, не решают проблему МКБ в целом. По данным Strohmaier WL после деструкции и элиминации камня рецидив камнеобразования наблюдается примерно у 50 % пациентов [15]. Согласно исследованиям Vahlensieck W et al. из 1 185 больных уролитиазом, больше половины пациентов в течение жизни имели один эпизод рецидивирования МКБ и до 14% пациентов – более 3-х [16]. Объясняется это полиэтиологичностью и многофакторностью заболевания.

Факторы риска развития МКБ, описание которых можно найти еще в трудах Гиппократы, в настоящее время подразделяются на три основные группы – демографические, факторы внешней среды и патофизиологические [17, 18].

К демографическим факторам риска уролитиаза относятся расовая принадлежность, географическое положение страны, возраст и пол.

Мочекаменной болезни свойственна эндемичность распространения; территория Республики Беларусь еще в начале прошлого века признана эндемичной для данного заболевания.

В 2008 г. мы провели углубленный анализ различных характеристик 1182 пациентов с МКБ, обратившихся к нам в течение года. Цель анализа: проследить влияние факторов риска на данную когорту пациентов. Средний возраст пациентов составил $49,8 \pm 14,1$ года (от 11 до 89 лет). Распределение пациентов с МКБ в зависимости от возраста представлено на рис. 9.

В группе обследованных пациентов мужчин было 572 (48,4%), женщин – 610 (51,6%). Средний возраст больных в мужской подгруппе составил $49 \pm 4,2$ года и в женской подгруппе – $50,1 \pm 13,9$ лет (рис. 10).

Данные о составе камней у пациентов с МКБ, прошедших лечение в нашей клинике, получены нами на основании их анализа согласно представленному выше алгоритму.

Нами за период 2005-2012 гг. выполнен качественный анализ 494 образцов мочевых камней пациентов из различных регионов Республики Беларусь. Суммарное распределение по

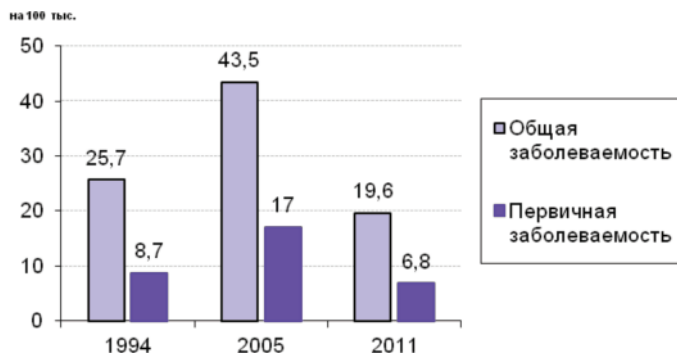


Рис. 6. Заболеваемость МКБ подростков в Республике Беларусь в 1994, 2005 и 2011 гг. (на 100 000 детей 0-17 лет)

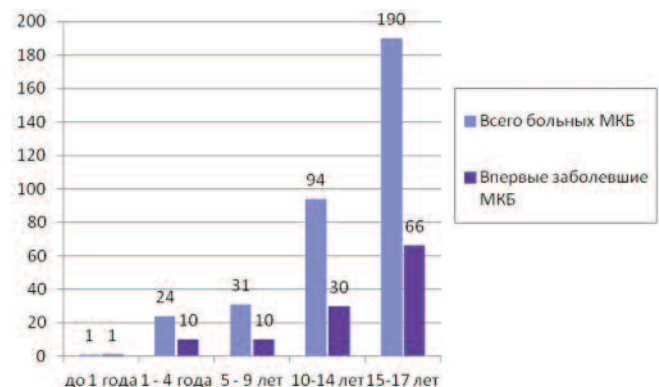


Рис. 7. Абсолютное число детей и подростков (0-17 лет) с МКБ в Республике Беларусь в 2011 г

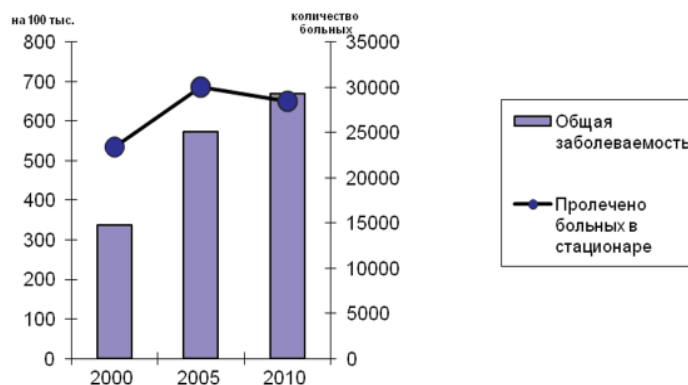


Рис. 8. Динамика общей заболеваемости МКБ в Республике Беларусь и количества пролеченных больных с МКБ в стационарах республики в 2000 – 2010 гг.

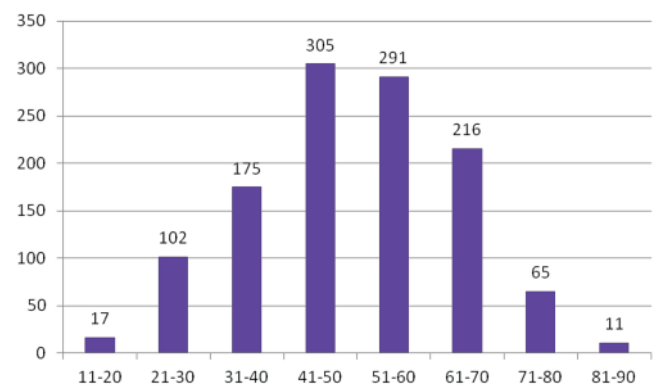


Рис. 9. Число больных МКБ (по обращаемости) по разным возрастным группам в 2008 (n=1182)

составу камней представлено на рисунке 11.

К факторам риска внешней среды относятся - влияние климата и его сезонные колебания, питьевой режим и диета, особенности профессии. В этой категории наблюдается достаточно много уровней интерференции факторов [19, 20]. Питьевой режим существенно влияет на камнеобразование. Низкий уровень диуреза (менее 1 л/сут) создает угрозу камнеобразованию. Наиболее частая причина этого явления – употребление недостаточных объемов жидкости, потеря жидкости с потом, диарея. В то же время диурез более 2-2,5 л/сут предупреждает образование камней.

В свою очередь, уровень гидратации организма косвенно может быть оценен по плотности мочи. Среди 1 182 обследованных нами пациентов с МКБ 969 (82%) имели плотность мочи более 1,015 г/л.

К патофизиологическим факторам риска уролитиаза относится значительное количество патологических синдромов и болезней: первичный гиперпаратиреоз, болезнь Кушинга, нарушение метаболизма витамина D,

длительная иммобилизация и многие другие [13, 21].

Наряду с патофизиологическими факторами риска развития МКБ следует учитывать такую патофизиологическую особенность уролитиаза как способность к рецидивированию. Значительно чаще рецидивы МКБ наблюдаются при оксалатном, цистиновом и мочекишлом уролитиазе [2, 16].

Гипоцитратурия как возможный причинный фактор нефролитиаза присутствует в 19% - 63% случаев МКБ [22]. Известно, что цитрат является ингибитором кристаллизации оксалата и фосфата кальция. В нашем исследовании гипоцитратурия выявлена у 253 пациентов, что составило 21,5% по отношению ко всем обследованным. В двух случаях (0,2%) причиной гипоцитратурии был почечно-канальцевый ацидоз. В остальных случаях установить причину гипоцитратурии не удалось, и состояние было оценено нами как идиопатическая гипоцитратурия (21,3% - 251 пациент). Как мононарушение гипоцитратурия выявлена в нашем исследовании в 5,0 % случаев (58 пациентов). Комбинированные нарушения присутствовали у 195 пациентов – 16,5% от общего числа обследованных.

Различия средних значений содержания лимонной кислоты у здоровых лиц и пациентов с различными типами камней отсутствовали ($p < 0,1$), за исключением группы пациентов с ксантиновыми камнями, где эти изменения различались, возможно, из-за немногочисленности группы (рис. 12). Большой частью, это обусловлено широким колебанием нормальных значений. С целью более детального анализа мы сравнили распределение признака по процентному количеству пациентов, имеющих низкие значения концентрации лимонной кислоты в моче по каждой группе (рис. 13).

Нами выявлено достоверное различие (критерий Даннета) по концентрации лимонной кислоты в моче между здоровыми пациентами и в группах пациентов с кальциевыми камнями в целом ($p < 0,05$), а также кальциевыми оксалатными камнями ($p < 0,1$) и кальциевыми камнями при высоком уровне мочевой кислоты в моче ($p < 0,05$). Среди других групп отличия имели место при ксантиновом ($p < 0,1$) и 2,8-дигидроксиадениновом литиазе ($p < 0,05$). При сопоставлении результатов исследования и, учитывая различную распространенность

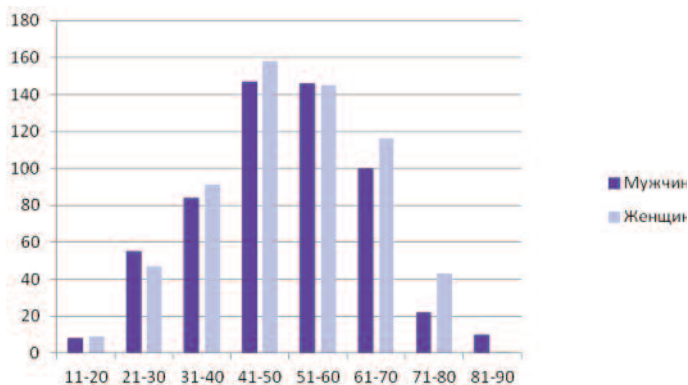


Рис. 10. Распределение мужчин и женщин с МКБ по разным возрастным группам в 2008 г. (n=1182)

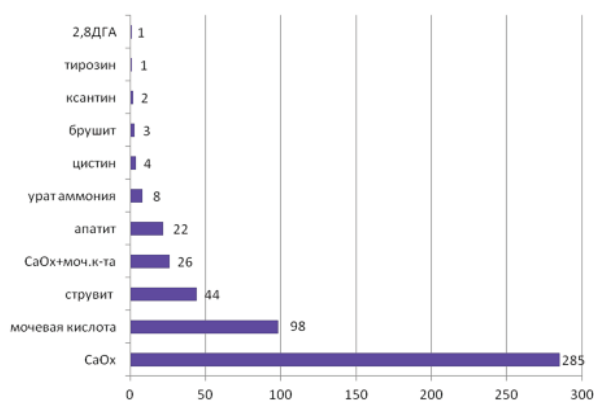


Рис. 11. Распределение камней по химическому составу (n=494)

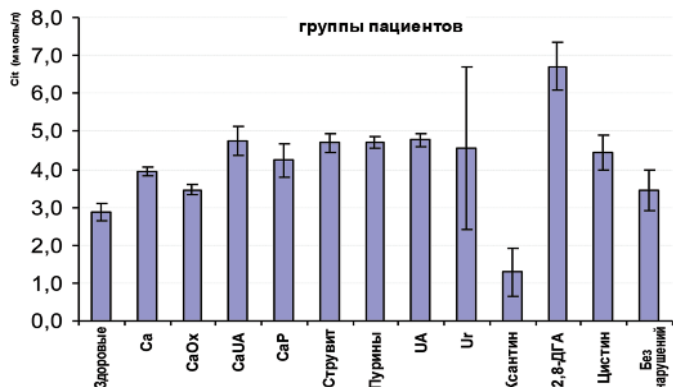


Рис. 12. Средние значения концентрации лимонной кислоты по группам больных МКБ и здоровых

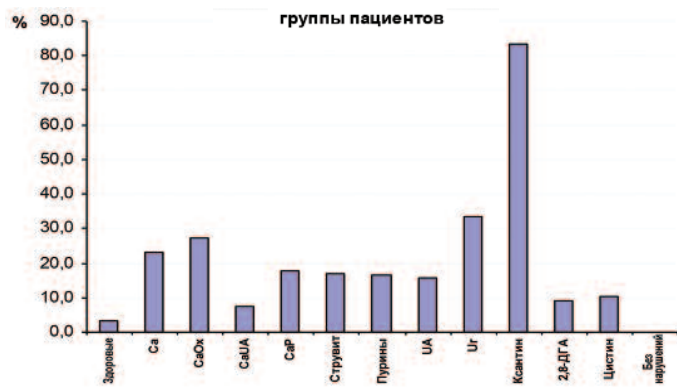


Рис. 13. Процент пациентов со снижением уровня лимонной кислоты в моче по группам больных МКБ и здоровых

этих видов камнеобразования, следует отметить, что гипоцитратурия является патогенетическим фактором преимущественно в группе кальциевых камней.

Гипомагниурия выявлена в нашем исследовании у 115 пациентов (9,7%). Мононарушения отмечены в 12 случаях (1,0%); комбинированные нарушения наблюдались в 103 случаях (8,7%).

Распределение средних величин концентрации магния представлено на рис. 14.

Как и в случае с цитратом, в распределении не выявлено снижения средних значений концентрации магния у больных МКБ по сравнению со здоровыми (рис. 14).

Мы также сравнили распределение признака по процентному количеству пациентов, имеющих низкие значения магния в каждой группе (рис. 15).

Нами выявлено достоверное различие (критерий Даннета) по концентрации магния в моче между здоровыми в подгруппах пациентов с кальциевыми камнями в целом ($p < 0,05$), кальция фосфатными камнями ($p < 0,05$) и кальциевыми камнями при высоком уровне мочевой кислоты в моче ($p < 0,05$). Из групп с некальцевыми камнями различия имели место в подгруппах струвитных камней ($p < 0,05$) и камней из мочевой кислоты ($p < 0,05$). Нет различий по этому показателю в подгруппе кальция оксалатных камней ($p > 0,1$), цистиновых ($p > 0,1$), подгруппе пуринов в целом ($p > 0,1$), а также ксантиновых ($p > 0,1$) уратных и 2,8-дигидроксиадениновых камней ($p > 0,1$).

Гипомагниурия имеет место в подгруппе пациентов без биохимических нарушений и, возможно, является доминирующим фактором. Следует отметить, что гипомагниурия наблюдается преимущественно в подгруппах

Таблица 1. Статистические показатели сравнения концентрации меди и цинка в группе больных МКБ и здоровых лиц

Показатель	Медь		Цинк	
	здоровые	больные	здоровые	больные
Среднее	0,05	0,05	0,30	0,43
Медиана	0,05	0,04	0,24	0,35
Мода	0,01	0,03	0,24	0,11
Стандартное отклонение	0,03	0,03	0,23	0,32
p (между здоровыми и больными)	>0,1		>0,1	

пациентов с нарушением пуринового обмена.

Определение концентраций меди и цинка выполнено нами у 14 здоровых лиц и 86 больных МКБ. При этом не выявлено достоверных различий в содержании данных микроэлементов между больными МКБ и здоровыми людьми (табл. 1).

Мочекислый диатез (идиопатический) наблюдается у пациентов, которые имеют нормальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, но хронически низкие значения рН мочи без нормальной вариации.

Нарушение кислотообразующей функции почек и высокая плотность мочи являются наиболее часто встречающимися нарушениями, сопутствующими камнеобразованию в мочевыводящих органах. Мочекислый диатез, при котором мочевая кислота находится в состоянии суперсатурации, даже при нормальной концентрации, выявлен нами при суточном мониторинге рН мочи у 529 пациентов (44,7% случаев), при этом как мононарушение - у 181 пациента (15,3%

случаев) и как комбинированные - у 383 (32,4% случаев). Нарушение рН мочи у больных МКБ выявлено у 941 человека, что составляет 79,6% случаев. В том числе снижение рН менее 6,0 - у 896 человек (75,8% от общего числа обследованных больных). Повышение рН (более 6,5) отмечено у 45 пациентов, что составило 3,8% от всех больных.

Неразрешенным вопросом в патофизиологическом плане является проблема первичности поражения эпителия почечных канальцев. Что первично? Изменения в канальцах, которые приводят к адгезии солей кальция на стенках почечных канальцев или агрессивное поведение кристаллов кальция оксалата, оказывающего повреждающее действие на клетки. Еще в 1971 году Вайнберг З. С. установил, что в 85% случаев в почках при мочекаменной болезни развивается интерстициальный склероз, сопровождающийся лейкоцитарной инфильтрацией, и выявил сдвиги в обмене кислых мукополисахаридов (гиалуриновой кислоты). Он отметил, что при мочекаменной болезни имеет

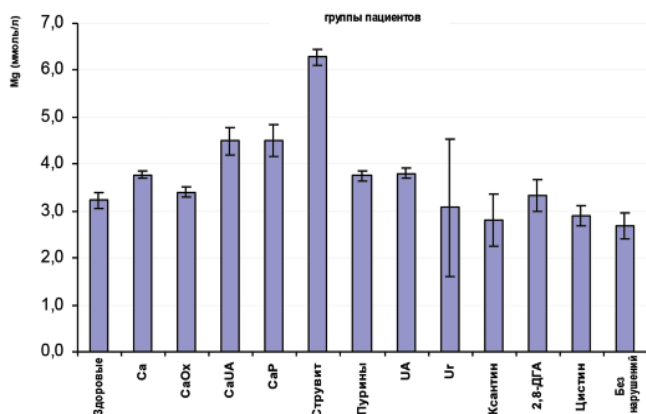


Рис. 14. Среднее значение концентрации магния по группам больных МКБ и здоровых

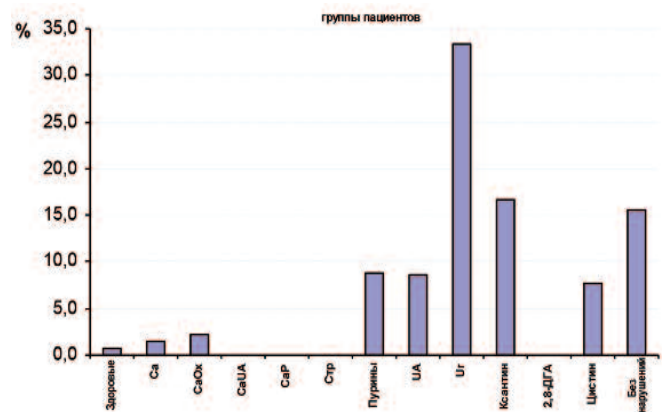


Рис. 15. Процент пациентов со снижением уровня магния в моче по группам больных МКБ и здоровых

место диффузное поражение органа, т. к. не выявлено разницы при сравнительном изучении пунктатов, взятых из различных мест одной почки. Важным является наблюдение, свидетельствующее о том, что при различной локализации камня почки имеется диффузное поражение всего органа [23].

Во время открытых оперативных вмешательств по поводу МКБ мы выполнили пункционную биопсию почки у 32 больных (13 мужчин и 19 женщин). Все пациенты имели рентген-контрастные камни в почках. При анализе удаленных камней у этих пациентов выявлены следующие их виды:

- кальция оксалат – 17 (53,1%);
- кальция фосфат (брушит) – 3 (9,4%);
- струвит – 12 (37,5%).

Результаты морфологического исследования биоптатов почек свидетельствуют, что уже на ранних стадиях мочекаменной болезни обнаруживаются отложения солей кальция (микролиты) в паренхиме и изменения канальцев и клубочков. Нефрокальциноз относится к типичным почечным повреждениям при нарушении обмена кальция с увеличением его выделения. Петрификаты определяются, прежде всего, в базальных мембранах и эпителии преимущественно дистальных канальцев и собирательных трубочек (рис. 16, 17), а также в интерстициальных пространствах, в просветах канальцев в составе гиалиновых и зернистых цилиндров (рис. 18). Вне- и внутриклеточные петрификаты представлены гомогенными интенсивно базофильными (при окраске гематоксилином и эозином) (рис. 19, 20) либо черными (при окраске по Коссу) (рис. 21, 22) полиморфных размеров глыбками и их скоплениями.

Изменения почечных канальцев также характеризуются расширением просвета (рис. 16), уплощением эпителиальной выстилки, белковой дистрофией эпителиоцитов.

Наряду с изменениями в канальцевом эпителии отмечается разрастание межклеточной соединительной ткани, в т. ч. перитубулярный и периваскулярный фиброз (рис. 23). Фиброз развивается как в участках отложения кальция, так и вне этих зон.

В части наблюдений по ходу канальцев отмечается воспалительная инфильтрация. Процесс распространяется на корковое и мозговое вещество. Как правило, поражаются дистальные

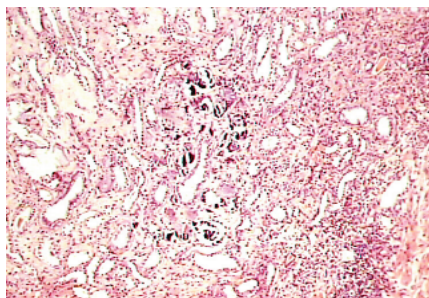


Рис. 16. Множественные петрификаты в стенках собирательных трубочек, расширение собирательных трубочек (окраска гематоксилином и эозином, x100)

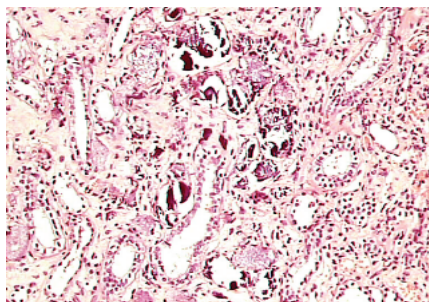


Рис. 17. Множественные петрификаты в стенках собирательных трубочек (окраска гематоксилином и эозином, x200)

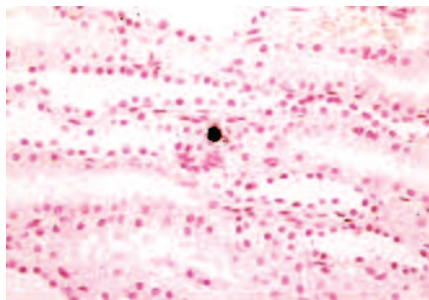


Рис. 18. Отложение солей кальция в стенке и просвете канальца (окраска по Коссу, x400)

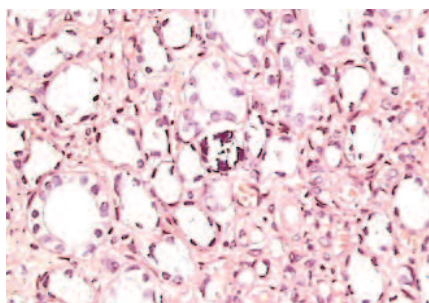


Рис. 19. Отложение солей кальция в стенке канальца (окраска гематоксилином и эозином, x400)

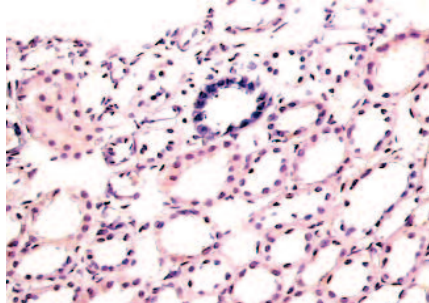


Рис. 20. Отложение солей кальция в стенке собирательной трубочки – инкрустация эпителия (окраска по Коссу, x400)



Рис. 21. Отложение солей кальция в стенке и просвете канальца (окраска по Коссу, x400)

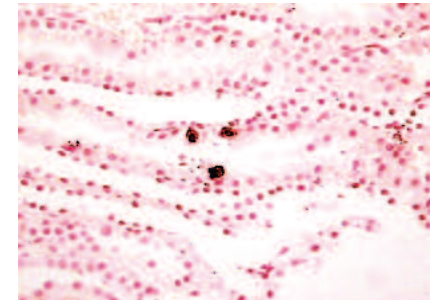


Рис. 22. Отложение солей кальция в стенке собирательной трубочки – инкрустация отдельных эпителиальных клеток (окраска по Коссу, x400)

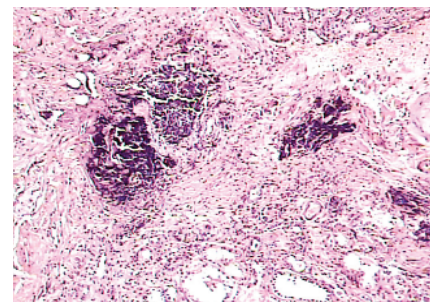


Рис. 23. Очаговое отложение солей кальция в участках воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки чашечек. Фиброз интерстиция, расширение собирательных трубочек (окраска гематоксилином и эозином, x100)

почечные канальцы и собирательные трубочки. Вокруг кальциевых отложений в ряде случаев наблюдается выраженная в различной степени лимфо-плазмоцитарная реакция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение, что проблема МКБ продолжает оставаться чрезвычайно актуальной для многих государств, особенно тех, территория которых является эндемичной для данного заболевания. К числу последних относится и Республика Беларусь, где в течение 1994 – 2011 гг. уровень заболеваемости населения увеличился более чем в два раза: прирост общей заболеваемости составил +136%, первичной – +134%. ■

Анализ морфологических изменений в почках позволяет утверждать, что кристаллы солей кальция являются субстанцией, способной индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. Воспалительные изменения, возникающие в дистальных почечных канальцах и собирательных трубочках, являются результатом воздействий кристаллов кальция оксалата и кальция фосфата. В дальнейшем, после развития этих изменений создаются условия для адгезии к эпителиальным клеткам кристаллов солей и формирования очага кристаллизации с последующим увеличением его размеров и отделением от стенки канальца или собирательной трубочки. Продолжение роста и увеличение камня продолжается уже в просвете чашечно-лоханочной системы до клинически значимых размеров.

В правильном выборе методов и средств метафилактики мочекаменной болезни необходимо основываться на результатах детального обследования пациента, включая анализ камня и факторы риска уролитиаза.

Факторы риска развития МКБ достаточно разнообразны и персонализация лечебных и метафилактических рекомендаций возможна после детального биохимического исследования сыворотки крови и мочи, а также в результатах исследования камня. При качественном анализе 494 образцов мочевых камней мы выявили, что каль-

ция оксалат встречается в 58% и мочевая кислота в 20% случаев. Однако эти данные подлежат лишь сравнению с аналогичными результатами в разных странах. Ответ на вопрос какое значение результаты анализа камня имеют для персонализации лечебной тактики достаточно интересен. Во-первых, есть виды нарушений, которые невозможно определить, не зная химический состав камня. К данным видам могут быть отнесены: струвит, 2,8-дигидроксиадеин, брусит. Во-вторых, невозможно оценить роль метаболических нарушений в полном объеме и определить лечебную тактику. В-третьих, невозможно оценить роль инфекции в этиологии мочекаменной болезни, т.к. в последнее время число микроорганизмов, продуцирующих уреазу, непрерывно увеличивается.

Универсальной рекомендацией при любом виде уролитиаза является увеличение количества употребляемой жидкости. Ориентиром достаточной гидратации служит увеличение суточного диуреза до 2-2,5 л, однако из-за особенностей конституции не всегда удается четко отрегулировать этот показатель, особенно у пациентов с избыточной массой тела. Более четким ориентиром является показатель плотности мочи, который у пациентов с МКБ не должен превышать 1,015 г/л.

Гипоцитратурия у больных МКБ в нашем исследовании встречалась у 21,5% пациентов, и этот фактор риска является

важным патогенетическим моментом, особенно в случаях образования кальциевых камней. К сожалению, способов увеличить уровень лимонной кислоты в моче нет. Принятый внутрь цитрат метаболизируется до бикарбоната, поэтому используется как средство, подщелачивающее мочу. Доза цитратной смеси для увеличения концентрации цитрата в моче оказывается достаточно большой и происходит на фоне сдвига мочи в щелочную сторону, что не всегда допустимо с позиций длительного приема с целью метафилактики.

Гипомагниурия является фактором риска МКБ в 9,7% случаев по всем формам метаболических нарушений, приводящих к уролитиазу, и имеет возможности увеличения концентрации этого иона при пероральном приеме препаратов. Концентрации меди и цинка в моче не имеют достоверных различий между больными МКБ и здоровыми людьми.

Пожалуй, наиболее частым фактором риска является мочекишлый диатез, выявленный у 44,7% пациентов с МКБ, причем как мононарушение в 15,3% случаев. Это свидетельствует о том, что рекомендации по ограничению употребления белковой пищи, нормализации массы тела и увеличению диуреза являются наиболее актуальными, а при недостаточности этих мер возможно употребление цитратных смесей в дозе, приводящей к увеличению рН мочи до 6,5. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, заболеваемость, профилактика, метафилактика, факторы риска.

Key words: urolithiasis, morbidity, prevention, metaphylaxis, risk factors.

ЛИТЕРАТУРА

- Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. // J Nephrol. 2000. Vol.13, Suppl.3. P.45-50.
- Schneider HJ. Epidemiology of urolithiasis. // Urolithiasis: etiology, diagnosis [Ed. Schneider HJ]. Berlin: Springer; 1985. P. 137-84.
- Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. //BJU Int. 2003. Vol.91, N8. P.758-767.
- Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №3. С. 33-40.
- Полиенко А.К., Севостьянова О.А., Мосеев В.А. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире. // Урология. 2005. №1. С. 74-78.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических нарушений мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №3. С. 27-32.
- Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. // Eur Urol. 2003. Vol.44, N6. P.709-713.
- Gambaro G, Reis-Santos J.M, Rao N. Nephrolithiasis: why doesn't our "Learning" progress? // Eur Urol. 2004. Vol. 45, N5. P.547-556.
- Рыбина И.Л., Камышников В.С., Зубовская Е.Т., Вошула В. И. Лабораторные методы диагностики метаболических нарушений при мочекаменной болезни: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.09.2005, № 61-6505. – Минск, БелМАПО. 2005. 8 с.
- Вошула В.И., Пашковский В.В., Юрага Т.М. Значение результатов анализа мочевых камней в консультировании пациентов с мочекаменной болезнью. // Медицинские новости. 2007. №10. С. 73-79.
- Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2005 г. Минск: ГУ РНМБ, 2006. 276 с.
- Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2004 г. Минск: РУ РНМБ, 2005. 520 с.
- Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2010 г. Минск: РУ РНМБ, 2011. 304 с.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости Российской Федерации в 2005-2010 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №2. С. 4-12.
- Strohmaier W L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? // Eur Urol. 2000. Vol. 37, N3. P.339-344.
- Vahlensieck W, Hesse A, Bach D. Zur Prävalenz des Harnsteinleidens in der Bundesrepublik Deutschland. // Urologe B. 1980. Vol.20, N2. P.273-276.
- Hesse A, Tiselius HG., Jähnen A. Urinary stones – Treatment and prevention of recurrence. New York: Karger, 1996. P. 52.
- Densted J, Khoury S. Stone disease. Health Publications, 2008. 328 p.
- Полиенко А.К., Севостьянова О. А., Мосеев В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни. // Урология. 2005. №5. С. 68-71.
- Kaelin A, Casez JP, Jaeger P. Vitamin B6 metabolites in idiopathic calcium stone formers: no evidens for a link to hyperoxaluria. // Urol Res. 2004. Vol.32, N1. P. 61-68.
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C., Straub M. Guidelines on urolithiasis. Eur. Association of Urol. 2012. 101c.
- Tiselius HG. Metabolic Evaluation of patients with urolithiasis. // Urol Int. 1997. Vol.59, N3. P. 131-141.
- Вайнберг З.С. Камни почек. М.: Медицина, 1971. 198 с.

Вода натуральная минеральная природная



CERELIA – ВОДА РИМСКИХ ИМПЕРАТОРОВ

Обладает уникальным лечебным
и профилактическим эффектом



Лечебные свойства минеральной воды Черелия (Cerelia):

- Снижает кислотность мочи
- Уменьшает концентрацию солей в моче
- Приводит к уменьшению размера камней почек
- Усиливает диурез
- Способствует выведению мелких камней из мочевыводящей системы (почке, мочеточников, мочевого пузыря).
- Усиливает процесс отхождения фрагментов конкрементов после их разрушения методом ДЛТ и КЛТ
- Тормозит и предотвращает развитие рецидивного нефролитиаза
- Способствует выведению бактерий и продуктов их жизнедеятельности из мочевыводящих путей
- Снижает вероятность воспалительных осложнений при нефролитиазе

Химический состав, мг/л

Ионы Кальция Ca ⁺⁺	120 - 130
Ионы Магния Mg	10 - 15
Ионы Хлорида Cl ⁻	менее 5
Ионы Кремния Si	17 - 20
Ионы Сульфата SO ₄	7 - 10
Ионы Гидрокарбоната HCO ₃ ...	395 - 415
Ионы Натрия и Калия Na ⁺ K	менее 10
Уровень минерализации, г/л: .	0,45-0,50



Официальный
дистрибьютор

127051, Москва,
Петровский бул., 13
+7(495)708-4769

www.cerelia.ru



Wellness
Philosophy

Сравнительная морфологическая оценка сперматогенеза крыс после курсового воздействия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа

Comparative study of the spermatogenesis in rats following a course of treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors

E.A. Efremov, G.D. Efremov, V.I. Kirpatovskiy, A.S. Lugovskoi, L.G. Radnaev, S.S. Krasnyak, A.O. Kulikov

The inhibitors of the phosphodiesterase type 5 (iPDE-5) are today the first line agents for the therapy of the erectile dysfunction (ED). The data regarding their effect on the male fertility is controversial.

We have analyzed the influence of the iPDE-5 on the spermatogenesis in rats. 45 rats were included into the experiment. They were divided by 4 main groups and 1 control group. Into the control group 5 rats on a standard diet were included. In each of 4 experimental groups were 10 rats, which were standard fed with the inclusion of the iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil).

In the beginning of the experiment in all rats a median laparotomy with subsequent one-side orchietomy was made. Next to the operation all the rats received the iPDE-5 according to the randomization plan. In all the rats by the end of the 71st day of the beginning of the experiment orchietomy on the contralateral side was performed with subsequent histological analysis of the testicular tissues. Morphological investigation showed, that spermatogenesis index was insignificantly lower in the group of rats, who received vardenafil, and it was shown, that this index was significantly lower in the rats of udenafil group. In the sildenafil and tadalafil groups no changes of the index

Е.А. Ефремов, Г.Д. Ефремов, В.И. Курпатовский, А.С. Луговской, Л.Г. Раднаев, С.С. Красняк, А.О. Куликов

ФГБУ НИИ урологии Минздрава России, Москва

В настоящее время препаратами первой линии терапии эректильной дисфункции (ЭД) являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) [1, 2]. Данные лекарственные препараты имеют относительно высокую селективность к ФДЭ-5, но, несмотря на это, все иФДЭ-5 воздействуют также и на другие изоферменты фосфодиэстеразы, расположенные в различных тканях организма человека. Относительно влияния препаратов иФДЭ-5 на фертильность спермы в мировой литературе приведены достаточно противоречивые данные [3-7].

Известно, что именно ФДЭ-11 принимает участие в регуляции процессов сперматогенеза. В ряде исследований проведен анализ роли ФДЭ-11 в сперматогенезе и рассмотрены возможные механизмы ее воздействия. Сперматогенез включает в себя дифференциацию сперматогоний в сперматиды в течение первого и второго мейотического деления. Существуют доказательства того, что этот процесс регулируется по ЦАМФ-зависимому механизму. Во-первых, в сперматогониях была выявлена экспрессия аденилил-циклазы, ее пик приходится на ранний мейоз [8]. Во-вторых, CREM-

ген (ЦАМФ-ответственный элемент) - это фактор транскрипции, который связывается с ЦАМФ и индуцирует транскрипцию нескольких генов, вовлеченных в сперматогенез. Нокаутированные по CREM-гену мыши бесплодны по причине полного блокирования сперматогенеза [9]. Это может быть предотвращено имплантацией сперматогоний дикого типа, и этот факт свидетельствует о том, что проблема специфична для сперматогоний и не является системной гормональной проблемой [9]. Предположение о том, что ФДЭ-11 контролирует уровни ЦАМФ посредством его разрушения, объясняет важную роль этого изоэнзима в регулировании сперматогенеза [10]. Это доказывают экспериментальные и клинические исследования тадалафила [11, 12], а также опыты на мышах, нокаутированных по ФДЭ-11 [9]. Экспериментальная работа на мышах с моделированным подавлением ФДЭ-11 показала достоверное уменьшение концентрации сперматозоидов, количества активно подвижных и жизнеспособных форм [13]. Также в хроническом эксперименте на животных было продемонстрировано, что ежедневное назначение высоких доз тадалафила (>10 мг/кг/сутки) собакам вызывает

атрофию герминогенного эпителия у 20-100% животных с последующей олигоспермией в 40-75% [12]. Этот эффект был необратимым после отмены препарата, что дает основание предполагать повреждение популяции герминогенных стволовых клеток. Является ли этот эффект следствием ингибирования ФДЭ-11 или другим неспецифическим эффектом тадалафила, до сих пор остается неясным. Интересно, что это негативное влияние на сперматогенез не наблюдалось при назначении сходных высоких доз тадалафила мышам [12, 14]. К сожалению, интерпретация всех экспериментальных исследований представляет некоторые трудности, так как существуют различия в видовой принадлежности изучаемого объекта (люди, крысы, мыши, собаки) и специфических изоформах фермента (ФДЭ-11A1, ФДЭ-11A2, ФДЭ-11A3 и ФДЭ-11A4).

Несмотря на то, что экспрессия ФДЭ-11 в тканях яичка до сих пор остается дискуссионным вопросом, есть все основания полагать, что именно этот изоэнзим и его подтипы играют важную роль в регуляции сперматогенеза.

Целью нашего исследования была оценка состояния сперматогенеза у крыс с помощью проведения сравнительного морфологического анализа после длительного воздействия иФДЭ5.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа проведена на 45 белых беспородных крысах-самцах. Все животные выращены в виварии ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России и получали до начала экспериментальной работы стандартный пищевой/питьевой рацион, в который входил комбикорм и вода в неограниченном количестве. Средний вес животных составил 290-350 гр. Все крысы были в возрасте 8-12 месяцев, что соответствует активному половозрелому состоянию. Животные содержались в клетках объемом 6 литров по 5 крыс в каждой клетке.

Все крысы были разделены на 5 групп. В контрольной группе находились 5 крыс, содержащихся на стандартной диете. В четырех экспе-

риментальных группах было по 10 крыс, которые находились на стандартной диете, но с добавлением в течение 1 месяца раствора соответствующего иФДЭ5 (силденафила, тадалафила, варденафила и уденафила).

Всем 45 крысам в начале эксперимента под эфирным наркозом была произведена срединная лапаротомия с последующей односторонней орхэктомией. Все крысы маркировались так, чтобы при повторной орхэктомии оба яичка, подвергнутые гистологическому исследованию, были от одной и той же особи. Гистологическое исследование яичек осуществляли по стандартной методике с окрашиванием парафиновых срезов гематоксилином и эозином. При морфологическом исследовании микропрепарата индекс сперматогенеза оценивался как соотношение sustentocyты/клетки сперматогенной ткани.

Через 71 сутки после начала приема лекарственного препарата крысам всех групп была проведена повторная орхэктомия. Именно такой срок был выбран не случайно. Необходимо было получить яичко при повторной орхэктомии, в котором гарантированно завершился хотя бы один цикл сперматогенеза. Известно, что полный цикл развития сперматозоида крысы происходит за 34-35 суток [15]. К 70 суткам заканчивается второй полный цикл развития сперматозоидов.

Таким образом, по истечении почти 2 месяцев после первичной проведенной операции все экспериментальные животные были подвергнуты повторной орхэктомии с последующим гистологическим исследованием тканей яичка.

Расчет дозы препарата, получаемого экспериментальными животными, исходил из того, что крысы принимали иФДЭ5 ежедневно. Это соответствовало курсовому режиму приема лекарственных препаратов у людей. Как следует из инструкции данных лекарственных препаратов, максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз/сутки для всех иФДЭ5. При этом максимальная суточная дозировка силденафила составляет 100 мг, тадалафила- 20 мг, варденафила-20 мг, уденафила- 100 мг.

По нашим расчетам, для того, чтобы на одну крысу (весом в среднем 330 г) приходилась ежедневная эквивалентная людям доза, необходимо разбавить в 5-6 л воды 25 мг силденафила, 5 мг тадалафила, 5 мг варденафила, 25 мг уденафила на 1 неделю. Для того чтобы не происходило возможного распада действующего вещества в воде за неделю, было принято решение разбить дозы и, соответственно, количество воды для разведения на две части. Были использованы максимально допустимые терапевтические дозы препаратов для получения выраженных изменений в ткани яичка, обусловленных воздействием иФДЭ-5 на сперматогенез.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении эксперимента во время эфирного наркоза в ходе оперативного вмешательства и в последующем послеоперационном периоде погибло 9 крыс, из которых одна крыса - в контрольной группе, две - в группе варденафила, одна - в группе силденафила, три - в группе тадалафила, две - в группе уденафила. Причинами смерти животных явились передозировка эфира во время наркоза и гнойные осложнения после операции.

При гистологическом исследовании в группе силденафила индекс сперматогенеза у каждой крысы до операции составил 3,2. После 2-х месяцев эксперимента этот индекс был таким же (3,2), и морфологическая картина ткани яичек у крыс осталась без изменения после курса приема препарата (рис. 1). В группе тадалафила индекс сперматогенеза у крыс до и после приема препарата составил 3,3. В группе варденафила индекс сперматогенеза снизился с 3,3 до 3,1. ■

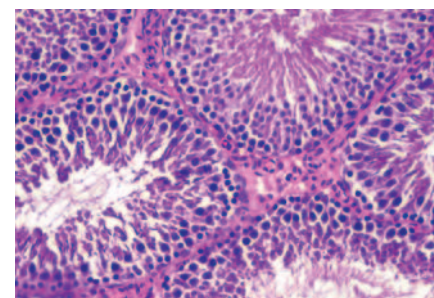


Рис. 1. Нормальная гистологическая картина ткани яичек крыс

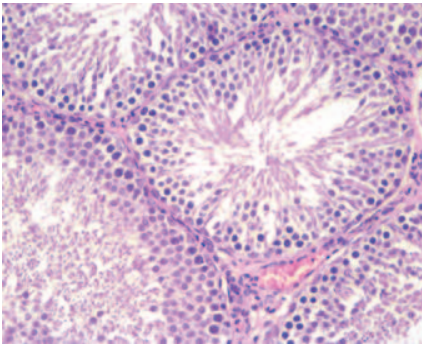


Рис. 2. Гистологическая картина ткани яичек крысы после приема варденафила

Гистологическая картина ткани яичек после приема варденафила представлена на рис. 2 и 3. В одном из препаратов наблюдалась атрофия сперматогенного эпителия – стенка части канальцев состояла только из клеток Сертоли, клетки сперматоген-

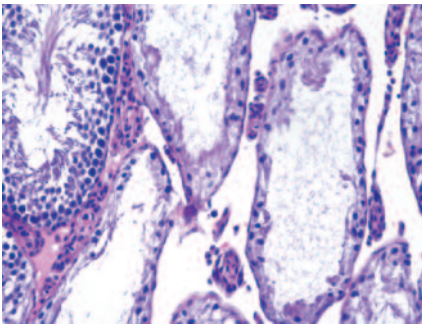


Рис. 3. Гистологическая картина ткани яичек крысы после приема варденафила. Атрофии сперматогенного эпителия

неза отсутствовали (рис. 3). В группе уденафила произошло значительное снижение индекса сперматогенеза у крыс с 3,2 до 2,3. При этом отмечена различная гистологическая картина ткани яичек. В одном из препаратов наблюдалась гипотрофия сперматогенного эпителия – уменьшение

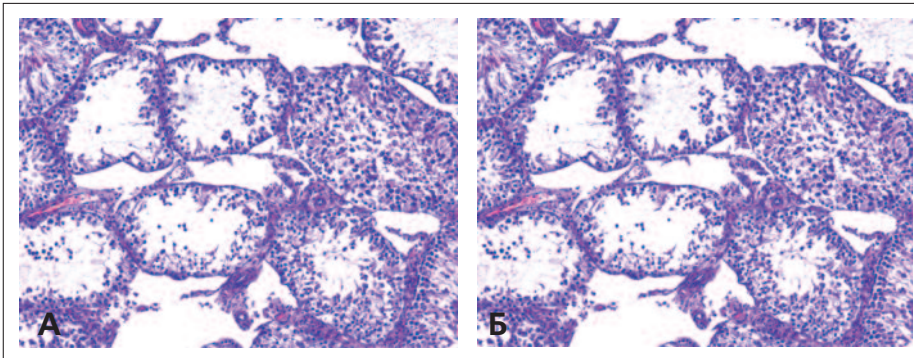


Рис. 4. Гистологические картины ткани яичек крыс после приема уденафила

А – отмечается угнетение сперматогенеза

Б – отмечается наличие дегенеративных форм сперматогенных клеток (отмечено стрелкой) на фоне гипотрофии сперматогенного эпителия

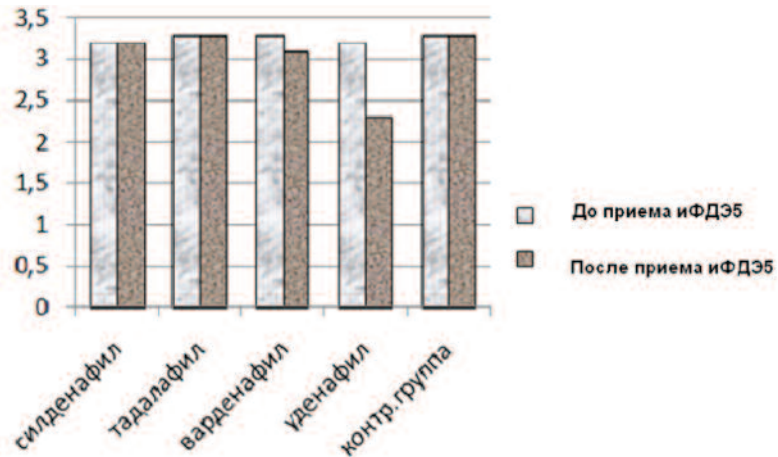


Рис. 5. Индекс сперматогенеза у крыс до и после приема иФДЭ

количества его слоев (рис. 4А), в другом препарате наблюдалась гипотрофия сперматогенного эпителия и дегенеративные формы сперматогенных клеток – крупные клетки с полиморфными гиперхромными ядрами, часть клеток с двумя и более ядрами (рис. 4Б). В третьем препарате произошла остановка сперматогенеза на уровне сперматогоний – стенка канальцев состояла только из сперматогоний, другие более зрелые формы сперматогенных клеток отсутствовали.

При гипотрофии ткани яичек присутствуют все формы сперматогенных клеток, но в меньшем количестве, а при атрофии все формы сперматогенных клеток отсутствуют, есть только клетки Сертоли.

У крыс контрольной группы индекс сперматогенеза остался неизменным: был 3,3 до и через 71 день эксперимента. Данные об изменении индекса сперматогенеза у крыс при приеме различных иФДЭ представлены на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЯ И ВЫВОДЫ

В данном исследовании изучалось влияние на сперматогенез всех иФДЭ5, реализуемых на территории России. Как показала наша экспериментальная работа, индекс сперматогенеза значительно снизился только у крыс в группе уденафила, там же происходили выраженные дегенеративные изменения форм сперматогенных клеток. И только в данной группе произошла полная остановка сперматогенеза на уровне сперматогоний. Необходимо отметить, что изменения сперматогенеза у крыс в группе уденафила носили не столько угнетающий характер, сколько искажающий («извращенный» сперматогенез). Незначительное снижение индекса сперматогенеза произошло в группе варденафила. Таким образом, можно однозначно утверждать, что иФДЭ5 по-разному воздействуют на сперматогенез крысы: от полного отсутствия какого-либо влияния (силденафил, тадалафил) до выраженных атрофических и дегенеративных изменений (уденафил).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, нельзя ставить знак равенства между сперматогенезом крысы и человека, и, соответственно, полной аналогии воздействия на него различных иФДЭ5 (как и любых других лекарственных средств) добиться невозможно. Однако следует отметить, что именно лабораторные крысы и мыши являются животными, наиболее часто используемыми в качестве экс-

периментальной модели для изучения сперматогенеза.

На данный момент однозначного ответа, насколько клинически значимо полученные нами данные коррелируют с фертильностью спермы человека, дать довольно сложно. Только после сравнительного

анализа результатов экспериментов, как *in vitro*, так и *in vivo*, на животных, а также клинического наблюдения на большой выборке людей может быть составлена комплексная картина, дающая понимание не только влияния того или иного ИФДЭ5 на сперматогенез (включая механизм действия),

но и дальнейшего совершенствования экспериментальных моделей, используемых для изучения профиля безопасности. Интегральная оценка полученных данных позволит рекомендовать тот или иной ИФДЭ5 мужчинам с ЭД, планирующим зачатие ребенка. ■

Ключевые слова: сперматогенез, морфология яичек, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, экспериментальное исследование.

Key words: spermatogenesis, testicular morphology, phosphodiesterase type 5 inhibitors, experimental study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacological management of erectile dysfunction. // BJU Int. 2003. Vol.91, №5. P. 446-454.
2. Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2001. 37 с.
3. Ali ST, Rakkah NI. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy. // Pak J Pharm Sci. 2007. Vol.20, №1. P. 36-42.
4. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A, Saikali K, Shen W, Beasley CM, Watkins VS. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. // J Urol. 2003. Vol.170, №3. P. 887-891.
5. Bauer RJ, Rohde G. A single dose of Vardenafil had no acute effect on sperm motility in healthy males. // 27th annual meeting of the American Society of Andrology. 2002 Seattle. Washington, USA. J Andr. Vol. 23, Suppl.1. P. 26
6. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Int Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. // J Impot Res. Vol.8, №2. P. 47-52.
7. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, Fernández A, Moncada I, Allona A, Lledó E, Körschen HG, Niewöhner U, Haning H, Pages E, Bischoff E. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the *in vitro* and *in vivo* potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. // Int J Impot Res. 2001. Vol.13, №5. P. 282-290.
8. Sinclair ML, Wang XY, Mattia M, Conti M, Buck J, Wolgemuth DJ, Levin LR. Specific expression of soluble adenylyl cyclase in male germ cells. // Mol Reprod Dev. 2000. Vol.56, №1. P. 6-11.
9. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. // Nature. 1996. Vol.380, №6570. P. 159-162.
10. Baxendale RW, Fraser LR. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation. // Mol Reprod Dev. 2005. Vol.71, №4. P. 495-508.
11. Pomara G, Morelli G, Canale D, Turchi P, Caglieresi C, Moschini C, Liguori G, Selli C, Macchia E, Martino E, Francesca F. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. // Fertil Steril. 2007. Vol.88, №4. P. 860-865.
12. Cialis® (Tadalafil) label insert. Australia. 2011
13. Wayman C, Philips S, Lunny C, Webb T, Fawcett L, Baxendale RW, Burgess G. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. // Int J Impot Res. 2005. Vol.17, №3. P. 216-223.
14. Sausen PJ, Reams RY, Morford LL, Dietsch GN. Tadalafil has no effect on testes in rodents. // Int J Impot Res, 2002. Vol.14, №4. P.82.
15. Ковалевский К.Л., Метелкин А.И. Лабораторное животноводство. Практическое руководство по разведению, содержанию и применению лабораторных животных. Изд. АМН СССР, М., 1951. 309 с.

Сравнительное изучение простатотропных эффектов хвойного провитамина концентрата и экстракта *Serenoa repens* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс

Comparative study of prostatic effects of coniferous provitamin concentrate and extract of *Serenoa repens* based on the model of benign prostatic hyperplasia in rats

V.G. Bespalov, Ya.G. Murazov, A.A. Kuzhanov, A.L. Semenov

Effect of a coniferous provitamin concentrate (CPC) on the development of benign prostatic hyperplasia (BPH) in comparison with extract of *Serenoa repens* fruits was studied. BPH was induced by daily intraperitoneal administrations of sulphiride at a dose of 40 mg/kg of body weight for 40 days in male Wistar rats. CPC or extract of *Serenoa repens* at doses of 400 and 200 mg/kg of body weight, accordingly, were given to rats by intragastric tube simultaneously with the administration of sulphiride. In comparison with the control animals received sulphiride alone CPC significantly decreased the mean relative weight of the dorsolateral, ventral, and anterior prostate as well as of the whole prostate on 28.9%, 31.8%, 32.7% and 29.7%, accordingly. Therapeutic effect of CPC on BPH was more expressed compared with extract of *Serenoa repens*. It is reasonable to continue further studying of CPC as promising replacing import phytomedicine for the treatment of early stages of BPH in men.

В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.А. Кужанов, А.Л. Семенов
ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России,
Санкт-Петербург

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее частая патология предстательной железы (ПЖ). Основные цели лечения ДГПЖ – улучшение качества жизни больных, страдающих от расстройств мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей, СНМП) и предотвращение прогрессирования заболевания [1]. Медикаментозная терапия ДГПЖ должна проводиться длительно, иногда в течение всей жизни пациента. Поэтому одним из требований, предъявляемых к фармакологическим средствам для лечения ДГПЖ, является низкая токсичность и отсутствие серьезных побочных эффектов. В настоящее время препаратами выбора для лечения ДГПЖ являются $\alpha 1$ -адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы; применяется комбинация $\alpha 1$ -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы, которая является более эффективной по сравнению с приемом этих препаратов по отдельности [1, 2]. Указанные группы лекарственных препаратов имеют ряд значимых побочных эффектов,

обусловленных их механизмом действия, тропностью к рецепторам, а также возрастными особенностями организма мужчины. Антиандрогенный эффект ингибиторов 5 α -редуктазы проявляется в виде нарушения сексуальной функции у мужчин; нежелательные побочные эффекты $\alpha 1$ -адреноблокаторов обусловлены их гипотензивными эффектами, также необходимо учитывать возможное хирургическое лечение катаракты у пациентов с ДГПЖ и в связи с этим необходимость отложить назначение $\alpha 1$ -адреноблокаторов [2]. Новый селективный $\alpha 1A$ -адреноблокатор силодозин является наиболее эффективным препаратом данной группы. Однако возникновение ретроградной эякуляции при приеме силодозина заставляет еще раз провести анализ соотношения "риск-польза" для этого препарата [3].

Фитотерапия является одной из неотъемлемых частей медикаментозной терапии ДГПЖ на ранних стадиях заболевания. Фитопрепараты, применяемые сегодня для лечения ДГПЖ, практически лишены значимых побочных эффектов, однако при

их назначении имеется определенный субъективизм, связанный с тем, что препараты из растительного сырья сложнее подвергаются стандартизации и контролю качества, а разные серии одного препарата могут отличаться по количественному составу действующих веществ. Однако именно фитотерапия способна ингибировать прогрессию ДГПЖ, а также уменьшать выраженность симптомов, связанных с ДГПЖ, на ранних стадиях при отсутствии значимых побочных эффектов. В настоящее время широкое распространение получили растительные препараты, представляющие собой экстракты из плодов пальмы ползучей *Serenoa repens* (Простамол Уно, Пермиксон, Простаплант и др.) [4]. Лекарственное растительное сырье для получения этих препаратов произрастает в основном в США. На отечественном фармацевтическом рынке данная группа препаратов представлена препаратами, производимыми за рубежом (Франция, Германия), что, безусловно, отражается на их цене.

Учитывая несомненную актуальность разработки импортозамещающих конкурентоспособных фитопрепаратов для лечения ДГПЖ, целью представленной работы явилась сравнительная доклиническая оценка эффективности комплекса биологически активных веществ, выделенных из древесной зелени хвойных пород (хвойный провитаминный концентрат, ХПК), в сравнении с экстрактом *Serenoa repens*, на модели ДГПЖ, индуцированной сульпиридом. Выбор ХПК в качестве объекта исследования был сделан, исходя из данных о биологической активности компонентов, входящих в его состав, широкой доступности сырья для производства, а также наличия действующих предприятий по производству ХПК на территории Российской Федерации.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 44 половозрелых крысах самцах Вистар с начальной массой 250–300 г разводки питомника "Рапполово" РАМН (Ленинградская область). Животные содержались в виварии барьерного типа в стандартных условиях. Содержание и все манипуляции с животными проводились в соответ-

ствии с требованиями действующих стандартов по содержанию и использованию лабораторных животных. Индукция ДГПЖ проводилась ежедневным введением сульпирида согласно методическим рекомендациям, принятым в России [5].

После 14-дневного карантина животные были рандомизированы и распределены на 4 группы:

1-я группа – интактный контроль, 10 крыс не получали никаких воздействий до конца эксперимента;

2-я группа – ДГПЖ-контроль, 12 крысам ежедневно вводили сульпирид в физиологическом растворе (ООО "Органика", Россия) внутривентрально в дозе 40 мг/кг массы тела в течение 40 дней и носитель (растительное масло) внутривентрально зондом перорально по 0,5 мл на крысу;

3-я группа – ДГПЖ-ХПК, 12 крысам ежедневно вводили сульпирид, так же как во 2-й группе, и ХПК (ООО "Тихвинский лесхимзавод", Россия) в растительном масле внутривентрально зондом перорально в дозе 400 мг/кг массы тела;

4-я группа – ДГПЖ-*Serenoa repens*, 10 крысам ежедневно вводили сульпирид, так же как во 2-й группе, и спиртовой экстракт плодов *Serenoa repens* (Простамол Уно, Берлин-Хеми АГ, Германия), предварительно смешанный с растительным маслом, внутривентрально зондом перорально в дозе 200 мг/кг массы тела.

Выбор дозы ХПК был сделан, исходя из результатов предварительных доклинических испытаний его эффективности на модели ДГПЖ и оценки токсикологического профиля. Выбор дозы экстракта *Serenoa repens* основывался на литературных данных [6]. Длительность эксперимента составила 40 дней. По окончании эксперимента животные подвергались эвтаназии и взвешивались. При аутопсии ПЖ крыс извлекалась в виде комплекса дорсолатерального отдела (ДЛО), двух вентральных долей (ВЛ), двух семенных пузырьков с тесно прилегающими к ним передними долями или коагуляционными железами (ПП) (рис.1). Вычисляли объем дорсолатерального отдела ПЖ по формуле: $V = a \times b^2$, где a – больший линейный размер ПЖ; b – меньший линейный размер ПЖ. Отделы ПЖ взвешивались, для каждого из отделов и для всей ПЖ рассчитывали

простатический индекс (ПИ) как отношение массы отдела ПЖ или всей ПЖ (в мг) к 100 г массы тела животного. Весь материал фиксировался в 10% забуференном растворе формальдегида и подвергался стандартной гистологической обработке с окраской гематоксилин/эозином; анализ гистологических препаратов проводился при световой микроскопии.

Результаты подвергались статистической обработке с использованием стандартного набора функций программы Microsoft Excel. Числовые данные приводятся в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка среднего арифметического. Для оценки статистической достоверности использовали критерий Стьюдента и Фишера с 95% уровнем значимости.

Результаты

На рис. 2 представлен макроскопический вид ПЖ крыс контрольных и экспериментальных групп. Во 2-й, 3-й и 4-й группах животных, подвергавшихся воздействию сульпирида, ДЛО и ВЛ в результате гиперплазии имели большие размеры по сравнению с группой интактного контроля. При гистологическом исследовании во всех отделах ПЖ крыс в результате действия сульпирида диагностирована гиперплазия преимущественно железистого типа. ■

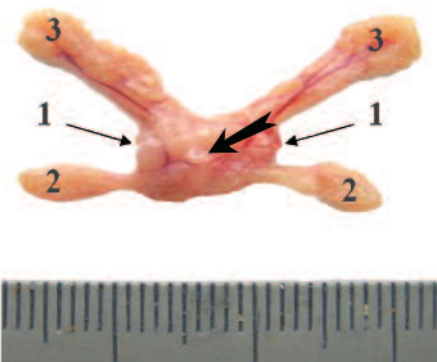


Рис. 1. Макроскопический вид нормальной предстательной железы крысы.

1 – дорсолатеральный отдел, 2 – вентральный отдел в виде двух вентральных долей, 3 – передний отдел в виде двух передних долей, прилегающих к семенным пузырькам. Большой жирной стрелкой обозначена простатическая часть уретры

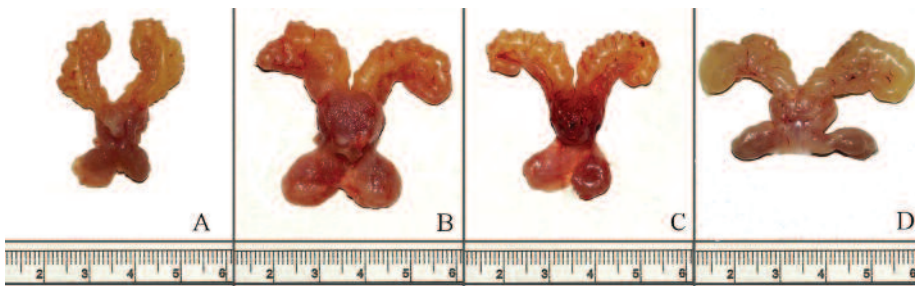


Рис. 2. Макроскопический вид предстательных желез крыс из разных групп. А – интактный контроль; В – ДГПЖ-контроль; С – ДГПЖ-ХПК; D – ДГПЖ-Serenoa repens

Объем дорсолатерального отдела предстательной железы

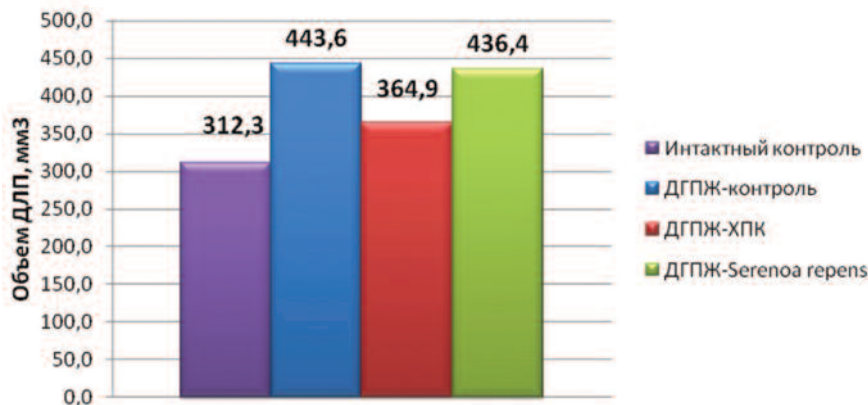


Рис. 3. Влияние ХПК и экстракта *Serenoa repens* на объем дорсолатерального отдела ПЖ у крыс с экспериментальной ДГПЖ

В таблице 1 приведены данные о влиянии тестируемых средств на величину ПИ различных отделов и всей ПЖ крыс.

Как видно из таблицы, субхроническое внутрибрюшинное введение сульфпирида вызывает увеличение массы отделов ПЖ по сравнению с интактными животными. По сравнению с интактным контролем, у крыс из группы "ДГПЖ-контроль" наблюдали достоверное увеличение

ПИ ДЛП (на 44,7%), ВП (на 36,4%) и для всех отделов ПЖ (на 34,5%); увеличение ПИ ПП на 6,9% было недостоверным.

По сравнению с ДГПЖ-контролем, экстракт *Serenoa repens* достоверно снижал ПИ ВП, ПП и всей ПЖ соответственно на 27,9%, 40,5% и 24,2%; уменьшение ПИ ДЛП на 19,6% было статистически недостоверным (табл. 1). ХПК, в отличие от экстракта *Serenoa repens*, достоверно

снижал ПИ всех отделов ПЖ и ПЖ в целом. По сравнению с ДГПЖ-контролем, ХПК достоверно снижал ПИ ДЛП, ВП, ПП и всей ПЖ соответственно на 28,9%, 31,8%, 32,7% и 29,7%. Лечебные эффекты ХПК на ДГПЖ, особенно на гиперплазию ДЛП, были более выраженными, чем у экстракта *Serenoa repens* (таб. 1).

На рисунке 3 представлены данные о влиянии тестируемых средств на объем ДЛП крыс.

Длительное введение сульфпирида вызвало увеличение и объема ДЛП. По сравнению с интактной группой, в группе "ДГПЖ-контроль" объем ДЛП был достоверно выше на 42%. По сравнению с ДГПЖ-контролем, ХПК и экстракт *Serenoa repens* проявили лишь тенденцию к снижению данного показателя. При этом более выраженным было уменьшение объема ДЛП в группе животных, получавших ХПК (на 17,7%), в то время как экстракт *Serenoa repens* снижал объем ДЛП лишь на 1,6% (рис. 3).

Обсуждение

Субхроническое внутрибрюшинное введение раствора сульфпирида крысам вызывает у животных гиперпролактинемия, на фоне которой происходит увеличение массы отделов ПЖ и развивается ацинарная гиперплазия, причем показан синергический эффект пролактина и тестостерона на рост ПЖ [7]. Пролактин способен увеличивать число андрогеновых рецепторов в цитозоле и ядерных элементах клеток

Таблица 1. Влияние ХПК и экстракта *Serenoa repens* на величину простатического индекса у крыс с экспериментальной ДГПЖ

Группа	Масса тела в день забоя, г	Простатический индекс (мг/100 г массы тела)			
		ДЛП	ВП	ПП	Вся ПЖ
Интактный контроль	318,5±12,6	162,9±9,31	118,9±11,65	50,9±2,82	332,7±22,02
ДГПЖ-контроль	319,0±13,0	235,7±18,5*	162,1±14,6*	54,4±3,5	447,5±34,6*
ДГПЖ-ХПК	366,2±13,7**	167,6±7,6**	110,5±6,7**	36,6±3,4**	314,8±14,2**
ДГПЖ-Serenoa repens	321,1±14,8	189,9±13,6	116,9±6,6**	32,4±3,6**	339,2±18,1**

* – разница с группой интактного контроля статистически достоверна (p<0.05)

** – разница с группой "ДГПЖ-контроль" статистически достоверна (p<0.05)

ПЖ у крыс [8]. Кроме того, пролактин продуцируется клетками ПЖ, где, вероятно, способен оказывать аутокринные или паракринные эффекты через модуляцию андрогенных воздействий [9].

Экстракт *Serenoa repens* получил в последние годы широкое распространение в качестве средства фитотерапии ДГПЖ в Европе и Америке. Фармакологические эффекты экстракта *Serenoa repens* на ПЖ весьма разнообразны и до конца не изучены. Это объясняется мультикомпонентным составом экстракта. Однако можно выделить основные эффекты, имеющие отношение к ПЖ: антиандрогенный, антипролиферативный, противовоспалительный, противовоспалительный [1, 4]. Лечебное действие экстракта *Serenoa repens* на ДГПЖ доказано в экспериментах на модели ДГПЖ, индуцированной как сульпиридом [10], так и тестостероном [11]. Результаты клинических исследований экстракта *Serenoa repens* у больных ДГПЖ противоречивые. Метаанализы, проведенные в 2004 г., показали эффективность экстракта *Serenoa repens* в отношении СНМП, ассоциированных с ДГПЖ [12, 13]. Однако метаанализ 17 рандомизированных клинических исследований, опубликованный в 2012 г., свидетельствует об отсутствии у экстракта *Serenoa repens*, применяемого в режиме монотерапии, эффектов в отношении СНМП по сравнению с плацебо [14].

В нашей работе простатотропные эффекты экстракта *Serenoa repens* проявились в виде достоверного снижения величины ПИ ВП, ПП и всей ПЖ. На ПИ ДЛП экстракт проявил лишь тенденцию к снижению, а на объем ДЛП практически не влиял. Учитывая тот факт, что экстракт *Serenoa repens* (препарат Простамол Уно) был выбран в качестве препарата сравнения, для тестируемого ХПК необходимо было получить сравнимые или более выраженные фармакологические эффекты. В целом, лечебное действие ХПК на ДГПЖ было более выраженным, чем у экстракта *Serenoa repens*.

Сырьем для получения ХПК служит хвоя ели европейской (*Picea*

abies L.), которая фактически является отходом в лесоперерабатывающей промышленности. ХПК производят по специальной технологии путем выделения нейтральной фракции из хвои [15]. Широкий ареал распространения ели европейской на территории России делает сырье для получения ХПК дешевым и легкодоступным по сравнению с зарубежными фитопрепаратами, содержащими экстракт плодов *Serenoa repens*. Наиболее ценными биологически активными веществами в составе ХПК являются фитостерины (β -ситостерин, кампестерин, стигмастерин), витамин Е (α -токоферол, бета-, гамма-, дельта-токоферолы, альфа-, бета-, гамма-, дельта-токотриенолы), каротиноиды (β -каротин, α -каротин, лютеин, ксантофиллы), полипренолы, фитол, сквален, витамин К [15]. Влияние ХПК на развитие экспериментальной ДГПЖ объясняется комплексными разнонаправленными механизмами действия входящих в его состав веществ. Среди всего комплекса биологически активных веществ ХПК следует выделить пять основных: фитостерины, фитол, β -каротин, витамин Е и полипренолы. Рассмотрим их возможные эффекты в отношении ДГПЖ.

Анализ результатов четырех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, включавших в общей сложности 519 мужчин, показал, что β -ситостерин (основной представитель фитостеринов) вызывает регрессию СНМП у пациентов с ДГПЖ, хотя и не влияет на размеры ПЖ [16]. При анализе результатов семи контролируемых и неконтролируемых клинических исследований выявлено положительное влияние фитостеринов на качество жизни пациентов с ДГПЖ в шести исследованиях [17].

Фитол представляет собой длинноцепочечный алифатический спирт и входит в химическую структуру молекул токоферолов, хлорофилла, витамина К. Влияние самого фитола на развитие ДГПЖ в настоящее время не изучено. Фитол является лигандом для клеточных ядерных ре-

цепторов PPAR (proliferator-activated receptor) и активирует данные рецепторы. Активация рецепторов PPAR в клетках является антипролиферативным и антиангиогенным сигналом [18], что может уменьшать гиперплазию ткани ПЖ.

β -каротин – соединение с известными антиоксидантными свойствами. ПЖ чувствительна к оксидативному стрессу ввиду того, что последний играет важную роль в развитии хронического интрапростатического воспаления [19]. Потребление β -каротина ассоциируется со снижением риска развития ДГПЖ и ее симптоматики [20, 21]. Еще одним известным антиоксидантом является витамин Е, что может объяснять его положительное влияние на ДГПЖ и СНМП. Комплекс препаратов, в состав которого входил витамин Е, у 144 пациентов с ДГПЖ уменьшал ноктурию и частоту мочеиспускания по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [22].

О влиянии полипренолов на развитие ДГПЖ литературных данных в настоящее время нет. Однако у полипренолов и их 2,3-дигидропроизводных (долихолов) выявлены многообразные эффекты, которые могут положительно влиять на ДГПЖ. Полипренолы, попадая в животный организм, метаболизируются в печени в активные долихолы. Функции полипренолов и долихоллов связаны с транспортом гидрофильных молекулярных фрагментов через мембраны клеток в процессе синтеза полисахаридов, глюкопротеинов и других биополимеров; долихолы стереохимически взаимодействуют с витамином Е, образуя транспортные цепи по удалению свободных радикалов; полипренолы стимулируют синтез коэнзима Q, который является сильным антиоксидантом, нормализуют липидный обмен, стимулируют репарацию клеток [23].

Заключение

Впервые на модели ДГПЖ, индуцированной сульпиридом у крыс самцов, изучены простатотропные эффекты ХПК в сравнении с известным

фитопрепаратом для лечения ДГПЖ – экстрактом *Serenoa repens*. ХПК уменьшал относительную массу всех отделов ПЖ и ПЖ в целом. Лечебные эффекты ХПК были более выра-

женными, чем у экстракта *Serenoa repens*. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о перспективах дальнейшего изучения ХПК, а также о возможности созда-

ния на его основе отечественного импортозамещающего лекарственного препарата растительного происхождения для лечения ранних стадий ДГПЖ у мужчин. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фитотерапия, хвойный провитаминный концентрат, экстракт *Serenoa repens*.

Key words: benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, coniferous provitamin concentrate, extract of *Serenoa repens*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая урология. Руководство для врачей [под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева]. М.: Медфорум, 2012. 352 с.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. М.: ООО "ИД АБВ-пресс", 2011. С. 8–35.
3. Rossi M., Roumeguère T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Drug Des. Devel. Ther.* 2010. Vol. 4. P. 291–297.
4. Болезни предстательной железы [Под ред. Ю.Г. Аляева]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 126–152.
5. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Дурнев А.Д., Удут В.В., Пахомова А.В., Юрмазов З.А. Дыгай А.И. Методические рекомендации по доклиническому изучению простатотропной активности лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая [Под общей ред. А.Н. Миронова]. М.: ФГБУ "НЦЭСМП" Минздравсоцразвития России, 2012. С. 727–739.
6. Duborija-Kovacevic N., Jakovljevic V., Sabo A., Tomic Z., Rajovic B., Perovic D. Tolerability and toxicity of lipidosterolic extract of American dwarf palm *Serenoa repens* in Wistar rats: well-known extract, new insight // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. P. 1311–1317.
7. Van Coppenolle F., Slomianny C., Carpentier F., Le Bourhis X., Ahidouch A., Croix D., Legrand G., Dewailly E., Fournier S., Cousse H., Authie D., Raynaud J.P., Beauvillain J.C., Dupouy J.P., Prevarskaya N. Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 280. P. 120–129.
8. Prins G. Prolactin influence of cytosol and nuclear androgen receptors in the ventral, dorsal and lateral lobes of the rat prostate // *Endocrinology.* 1987. Vol. 120. P. 1457–1464.
9. Nevalainen M., Valve E., Ingleton P., Nurmi M., Martikainen P., Harkonen P. Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 618–627.
10. Van Coppenolle F., Le Bourhis X., Carpentier F., Delaby G., Cousse H., Raynaud J.P., Dupouy J.P., Prevarskaya N. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride // *Prostate.* 2000. Vol. 43. P. 49–58.
11. Talpur N., Echard B., Bagchi D., Bagchi M., Preuss H.G. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats // *Mol. Cell. Biochem.* 2003. Vol. 250. P. 21–26.
12. Boyle P., Robertson C., Lowe F., Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. P. 751–756.
13. Gerber G.S., Fitzpatrick J.M. The role of a lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia // *BJU Int.* 2004. Vol. 94. P. 338–344.
14. MacDonald R., Tacklind J.W., Rutks I., Wilt T.J. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review // *BJU Int.* 2012. Vol. 109. P. 1756–1761.
15. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Шевченко И.А., Вершинин А.С. Провитам – биоактивный комплекс из хвой сосны и ели. СПб.: Нордмедиздат, 2012. 52 с.
16. Wilt T., Ishani A., MacDonald R., Mulrow C., Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. No. 2. CD001043.
17. Coleman C.I., Hebert J.H., Reddy P. The effect of phytosterols on quality of life in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Pharmacotherapy.* 2002. Vol. 22. P. 1426–1432.
18. Ondrey F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway targeting in carcinogenesis: implications for chemoprevention // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. P. 2–8.
19. De Marzo A.M., Coffey D.S., Nelson W.G. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 1999. Vol. 53. P. 29–42.
20. Rohrmann S., Giovannucci E., Willett W.C., Platz E.A. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 523–529.
21. Tavani A., Longoni E., Bosetti C. et al. Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. P. 549–554.
22. Preuss H.G., Marcusen C., Regan J., Klimberg I.W., Welebir T.A., Jones W.A. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Int. Urol. Nephrol.* 2001. Vol. 33. P. 217–225.
23. Surmacz L., Swiezewska E. Polyisoprenoids – secondary metabolites or physiologically important superlipids? // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 22. P. 627–632.

Экспериментальное цитотоксическое поражение предстательной железы в моделировании хронического простатита

Experimental cytotoxic affection prostate in the modeling of chronic prostatitis

V.J. Khorosh, A.I. Mysak

The goal of this work was to reveal the participation of toxic decomposition products of tissues and induced cytotoxic mechanism of prostate lesion in the experiment. Pathological process in the prostate was formed on the model of HP in male albino rats. An experimental part was held on 78 adult male rats, 16 of which were control group (intact). HP were initiated by castration of male rats with simultaneous introduction of testosterone in a dose of 0,1 mg/kg subcutaneously once a day for 21 days. Besides that twice with an interval of 3 days animals were injected subcutaneously with toxic standardized extract head-treated swine xenoskin in a dose of 1 ml/kg. Experimental animals were observed daily. In this case, we estimated their general condition, mobility. On 2nd, 7th and 14th day of the experiment samples were taken for the study and animals were deduced from the experiment under anesthesia. In order re-establishing the experimental model came up with the conclusion that was made from the criteria of depth of morphological changes in the tissue of the prostate gland, accordance to their level of leucocytolysis and polarized fluorescence of gland juice of crystals in print on a glass slide. It was proved that the use of the toxic termodenaturated substrate of xenogenetic skin as inductor of HP provides high reproducibility and standardization of the pathological process's simulated model. Features of polarized fluorescence of components prostate juice are highly informative test for structural and functional state of prostate gland and can be used as its clinical diagnostic and prognostic criteria.

В.Я. Хорош, А.И. Мысак

Тернопольская университетская больница, Тернопольский государственный медицинский университет, Украина

Моделирование хронического простатита (ХП) занимает важное место как в решении задач разработки информативных методов диагностики, так и высокоэффективного лечения. Исходя из понимания особенностей формирования патологии предстательной железы (ПЖ) как следствия сложных фазовых процессов в организме на всех уровнях его структурной организации, становится совершенно очевидной необходимость изучения указанной патологии с системных позиций и использование достижений фундаментальных наук, в частности, физики поверхностей и жидких кристаллов. Тем более что именно соединениям со свойствами жидких кристаллов, входящих в состав лецитиновых зерен сока ПЖ, присуща высокая оптическая активность, в частности, в виде способности к двойному лучепреломлению в виде высвечивания как основе метода поляризованной флуоресценции.

Цитотоксическое повреждение отдельных органов и тканей обычно связывают с протеолизом, как одним из проявлений патохимической фазы иммунопатологического процесса. При этом в поврежденных клетках происходит процесс биохимической деградациии органических веществ (белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот и тому подобное) с образованием многочисленных, токсичных для живого организма, продуктов, так на-

зываемых DAMPs (damage-associated molecular patterns) [1-3]. К ним относятся молекулы мышечного белка миозина, цитокины, органические кислоты, в частности, молочная, пировиноградная, мочевиная, аминокислоты, фенольные соединения, например, индол, скатол, крезол, фенол, токсичные амины (кадаверин, путресцин), свободные радикалы и продукты липопероксидации. Протеолитическая активность нейтрофильных гранулоцитов при этом существенно усиливает сложный многокомпонентный механизм воспаления: лейкоцитоз, появление в крови С-реактивного белка, увеличение содержания серкогликоидов, программируемая смерть клеток и тому подобное — все это проявления реакции на избыточное образование DAMPs [4-6]. Неслучайно отмечается повышенный интерес исследователей к изучению патогенного действия токсичных продуктов распада тканей, которое относят к генетически детерминированным механизмам адаптации высокоорганизованного многоклеточного организма к повреждению как таковому. Учитывая вышеизложенное, большой интерес вызывает роль цитотоксических факторов в формировании ХП, учитывая связь между возникновением данного заболевания и токсичным влиянием на организм.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние токсичных продуктов распада тканей и

индуцируемых ими цитотоксических механизмов в развитии поражения ПЖ в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы была выполнена на 78 половозрелых крысах-самцах, 16 из которых были контрольной группой (интактные). Масса тела животных составляла от 190 до 245 г. ХП вызывался кастрацией и последующим подкожным введением тестостерона в течение 21 дня в дозе 0,1 мг/кг. Дважды с интервалом в 3 дня им подкожно вводили стандартизированный токсичный экстракт (ТЭ) термически обработанной ксенокожи свиньи в дозе 1мл/кг [8, 9].



Рис. 1. Измельченный субстрат криолиофилизованной кожи свиньи

Вышеуказанную токсичную субстанцию получали следующим образом. Измельченный субстрат ксенокожи свиньи (рис. 1) выдерживали в сушильном шкафу при 350°C в течение 90 мин, в результате чего субстрат приобретал своеобразный светлоричный цвет (рис.2). Токсичность его возникала в результате декарбоксилирования α-аминокислот и разрушения всех пептидных связей белковых макромолекул при высокотермической обработке с образованием первичных алифатических аминов. К 10 г термически обработанного субстрата добавляли 60 мл дистиллированной воды и



Рис. 2. Ксенокожа свиньи после термической обработки

выдерживали при 20°C на протяжении 4 ч, после чего центрифугировали при 1500 об.мин⁻¹ в течение 30 мин. Полученную в сверхосадке токсичную субстанцию стандартизировали по содержанию аминов до уровня 10 г/л.

Экспериментальные животные наблюдались ежедневно: оценивалось их общее состояние, двигательная активность. Все исследуемые животные содержались на общепринятом рационе вивария Тернопольского государственного медицинского университета. После завершения экспериментальной части подопытных животных под эфирным наркозом выводили с эксперимента (согласно регламентированным Правилам использования лабораторных животных), отбирая в качестве материала для исследования периферическую кровь и ткань ПЖ.

Спектральный анализ поляризуемой флуоресценции нативного биоматериала от животных (изолированные лейкоциты крови и кристаллы сока ПЖ) осуществляли с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ 8-3М, оснащенного фотоэлектронной насадкой ФМЭЛ-1, которая содержит набор интерференционных светофильтров для выявления узких спектральных диапазонов, а также поляризационного микроскопа МС-200 с программным обеспечением ("Sumy Electron Optics", Украина).

О развитии экспериментальной модели ХП судили по критериям глубины морфологических изменений в ткани ПЖ: уровню лейкоцитоза и характеру поляризуемой флуоресценции кристаллов сока железы в отпечатке на предметном стекле [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате инкубации изолированных лейкоцитов периферической крови интактных крыс с ТЭ *in vitro* отмечена выраженная реакция лейкоци-

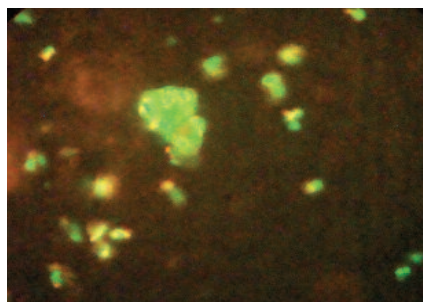


Рис. 3. Реакция лейкоцитоза *in vitro* под воздействием токсичного экстракта у интактных крыс

толиза с деструкцией клеток, кариолизис в лимфоцитах (рис. 3).

При исследовании нативной крови подопытных животных на фоне воспроизведенного в эксперименте ХП (рис. 4) были выявлены аналогичные процессы лейкоцитоза с той лишь разницей, что спектр вторичной люминесценции лейкоцитов в данном случае характеризовался большей длиной волны с одновременным снижением интенсивности свечения.

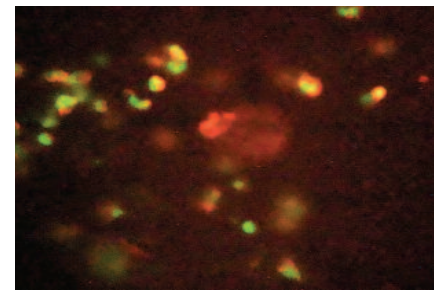


Рис. 4. Реакция лейкоцитоза *in vitro* после повторного введения токсичного экстракта у кастрированных крыс

Последнее, на наш взгляд, является достаточно убедительным свидетельством интоксикации организма, связанной с влиянием ТЭ, в условиях экспериментального воспроизведения патологического процесса в предстательной железе.

Доказательством этого является и картина патогистологических изменений в предстательной железе. Проведенные гистологические исследования установили перидуктальную и периацинозную лейкоцитарную инфильтрацию стромальной междолевой ткани простаты. Наблюдается значительное уменьшение просветов части выводных протоков, деструктивные изменения выстилающего их эпителия (рис. 5). Нарушение оттока простатического секрета приводит к увеличению размеров и деформации ПЖ,

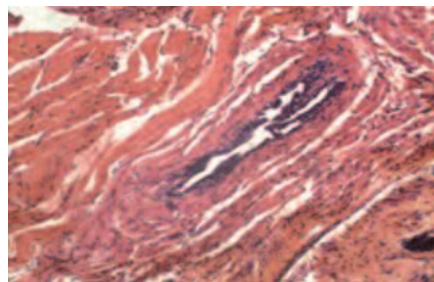


Рис. 5. Гистологические изменения предстательной железы при моделировании ХП в эксперименте. Склеротические изменения выводных протоков. Значительная лейкоцитарная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином x 200

изменениям формы ацинусов секреторных отделов со значительным накоплением секрета в их просвете. Отмечается плоскоклеточная метаплазия секреторного эпителия ацинусов (рис. 6).

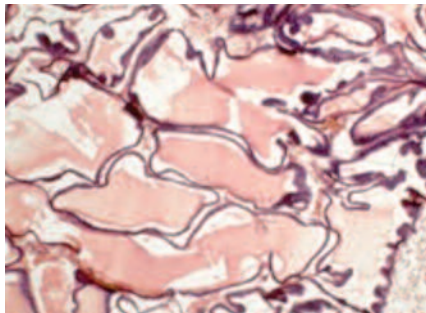


Рис. 6. Гистологические изменения предстательной железы при моделировании ХП в эксперименте. Гипертрофированные конечные секреторные отделы заполнены секретом, уплотненный железистый эпителий. Окраска гематоксилином и эозином x 200

Также выявлен фиброз некоторых отделов предстательной железы и дистрофичные изменения ацинусов. Разрастание соединительной ткани сопровождалось значительными изменениями сосудистой системы органа. Отмечено утолщение стенки артерий и артериол, кровенаполнение просветов всех сосудов и, особенно, венул и вен (рис. 7).

Кроме того, убедительным доказательством токсического действия ТЭ на ПЖ и развитие ХП являются результаты исследования поляризуемой флуоресценции кристаллов сока предстательной железы. Относительно мелкие неправильной формы кристаллы сока ПЖ при развитии ХП в условиях избыточной концентрации тестостерона (рис. 8) заметно увеличиваются в размере в условиях потенцирования экспериментального патологического процесса в железе токсичным факто-

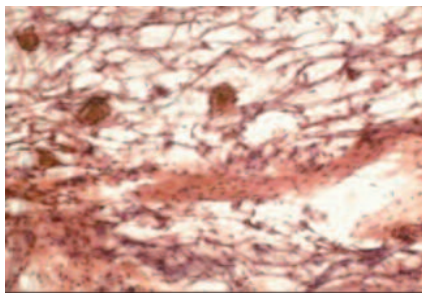


Рис. 7. Гистологические изменения предстательной железы при моделировании ХП в эксперименте. Разрастание соединительной ткани, измененные сосуды микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином x 200

ром (рис. 9). Для сока предстательной железы интактного животного характерными являются лецитиновые зерна примерно одинакового размера (в пределах 2-3 мкм), в то время как в условиях хронического воспаления размеры зерен увеличиваются до 5-6 мкм с характерными изменениями формы кристаллов преимущественно в виде мальтийского креста. Учитывая анизотропные свойства липидных компонентов сока предстательной железы, являющиеся физической основой их жидкокристаллических характеристик, изменение размеров кристаллов и характера их поляризуемой флуоресценции доказывает

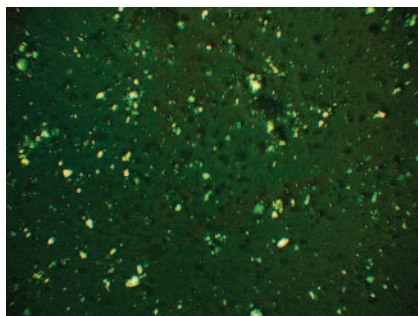


Рис. 8. Поляризованная флуоресценция кристаллов сока предстательной железы при ХП без дополнительного введения ТЭ

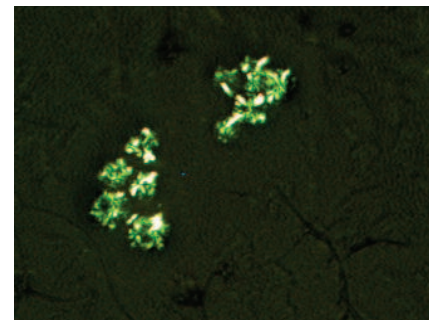


Рис. 9. Увеличенные кристаллы сока предстательной железы при ХП и ДГПЖ у животных с введенным ТЭ

системный характер формирования указанного патологического процесса, реализация которого осуществляется как на уровне целостного организма, так и на клеточно-молекулярном и субмолекулярном уровнях. Вышеописанный феномен приобретает роль высокочувствительного информативного теста для решения задач диагностически-прогностического направления, а также для оценки эффективности новых средств и способов лечения хронического воспалительного процесса в предстательной железе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение термоденатурированного токсического субстрата ксеногенной кожи свиньи в качестве индуктора хронического простатита показало высокую воспроизводимость и стандартизацию моделируемого патологического процесса.

Особенности поляризованной флуоресценции компонентов сока ПЖ являются высокоинформативным тестом для оценки ее структурно-функционального состояния и могут быть использованы в качестве клинико-диагностического и прогностического критерия. ■

Ключевые слова: хронический простатит, лейкоцитоз, поляризованная флуоресценция кристаллов сока предстательной железы.

Key words: chronic prostatitis, leucocytolysis, polarized fluorescence of crystals prostate juice.

ЛИТЕРАТУРА

1. Majno G, La Gattuta M, Thompson TE. Cellular death and necrosis: chemical, physical and morphologic changes in rat liver. // Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1960. Vol. 333. P. 421-465.
2. Romson J L, Hook BG, Kunkel SL. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. // Circulation. 1983. Vol. 67. P. 1016-1023.
3. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. // Liver Int. 2006. Vol. 26. P. 912-919.
4. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. // Nat Rev Immunol. 2008. Vol. 8. P. 279-289.
5. Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. // Annu Rev Pathol. 2008. Vol. 3. P. 99-126.
6. Lotze MT. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. // Immunol Rev. 2007. Vol. 220. P. 60-81.
7. Kos FJ, Engleman EG. Requirement for natural killer cells in the induction of cytotoxic Tails. // J Immunol. 1995. Vol. 155. P. 578-584.
8. Пат. 63156 U. Способ моделирования хронического простатита с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Хорош В.Я. - № U200103758; 30.08.2010; опубл. 25.02.2011, Бюл. № 4/2011.
9. Пат. 62894 U. Способ моделирования цитотоксического действия термически поврежденной биологической ткани / Хорош В.Я., Подручная С.Р. - № U200100052; 04.01.2011; опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18/2011.
10. Пат. 57466 U. Способ люминесцентного анализа / Хорош В.Я., Демяненко В.В. - № U201010471; 04.01.2011; опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18/2011.

Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ

The role of the hormonal factors and blood supply disturbances of the prostate in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia

V.I. Kirpatovskiy, K.G. Mkrтчan, E. V. Frolova, A. V. Kazachenko

The scientific data of the last years shows that increased level of the testosterone in the blood is not a main factor of the development of benign prostatic hyperplasia (BPH), though the exogenous supply in big doses is used for the induction of BPH in the experimental animals. Moreover the growth of the frequency of the BPH is linked to the low level of the testosterone, which is a part of the ageing and a consequence of the pathological conditions, such as metabolic syndrome or diabetes. The increased conversion into dihydrotestosterone is a compensatory way in the state of androgen deficiency, which is more active and can induce cell proliferation in prostate due to 5-alpha-reductase activation. The increase in the activity of this enzyme could be linked with the alterations in the blood supply to the prostate and consequent tissue hypoxia. Importantly, the main factor leading to BPH is the increased transformation of the testosterone into the 17-beta-estradiol, as a result of which a increased proportion of the testosterone/estradiole could be seen, which is typical for the patients with BPH. Nevertheless, the action of the estrogens in terms of the proliferation of the prostate cells is controversial and depends on the proportion of the alpha- and beta-receptors activity and androgen/estrogen proportion. The patients with the metabolic syndrome and androgen deficiency and disturbances of the carbohydrates metabolism have another important factor, which leads to the development of the BPH – hyperproduction of the insulin and insulin-like growth factor.

В.И. Кирпатовский, К.Г. Мкртчян, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого возраста, причем частота ее выявления в последние годы все возрастает [1-4]. Несмотря на многолетние исследования, патогенез ДГПЖ остается не до конца ясным, в связи с чем до настоящего времени не имеется возможности четко описать последовательность и взаимосвязь изменений метаболизма, ведущих к пролиферации клеток предстательной железы (ПЖ) и развитию ДГПЖ.

Основную роль в индукции пролиферации ткани ПЖ отводят возрастным изменениям гормонального фона мужского организма и, в первую очередь, метаболизма тестостерона. Роль тестостерона в формировании мужских половых органов, в том числе ПЖ, считается основополагающей, и его действие связано с индукцией через андрогенные рецепторы пролиферации стромальных и железистых клеток ПЖ. Именно это свойство используется в экспериментальных исследованиях для индукции гиперплазии ПЖ у различных экспериментальных животных (мыши, крысы, кролики) в качестве моделей ДГПЖ, развивающейся у человека [5-7]. Введение тестостерона спонтанно гипертензивным крысам усиливало предсу-

ществующие нарушения мочеиспускания (увеличение частоты мочеиспусканий с уменьшением объема каждого мочеиспускания и учащение спонтанных сокращений мочевого пузыря вне фазы мочеиспускания), что сопровождалось увеличением массы предстательной железы [8]. Установлено также, что ДГПЖ не развивается у мужчин, кастрированных до пубертатного периода, и лишь эпизодически возникает у мужчин, подвергнутых кастрации после пубертатного периода [9]. В настоящее время накоплены неоспоримые данные, что снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови с помощью ингибиторов его синтеза или медикаментозных средств с антиандрогенным действием у больных ДГПЖ ведет к уменьшению размеров увеличенной предстательной железы [10-15].

С другой стороны, выявляется явное несоответствие с выявляемым демографическими исследованиями прогрессивным увеличением частоты развития ДГПЖ с увеличением возраста мужчин и возрастным снижением у них концентрации тестостерона [16-18]. Дополнительную сложность в анализе роли тестостерона в развитии ДГПЖ создает тот факт, что пока неизвестно, насколько изменение концентрации тестостерона в крови соответствует изменению его концентрации в ПЖ, а также связано ли увеличение кон-

центрации тестостерона в ПЖ с инициацией или прогрессированием ДГПЖ и рака. Эти данные заставили признать, что наличие тестостерона необходимо для формирования ДГПЖ, но, по всей видимости, он не является основополагающим фактором в развитии этого заболевания [19, 20].

Хотя развитие ДГПЖ и расстройств мочеиспускания, вызванных ею, связаны между собой, они не находятся в прямой причинно-следственной связи, поэтому имеет смысл отдельно оценить влияние тестостерона на развитие дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ, что обозначается как «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Данные литературы последних лет свидетельствуют, что возрастной дефицит тестостерона способствует усилению СНМП. Kim M.K. et al. [21] показали, что выраженность расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ, оцененная по IPSS, достоверно коррелировала с возрастом больных и концентрацией общего тестостерона в крови. Уровень общего тестостерона был достоверно ниже у больных с четырьмя и более эпизодами ноктурии. При более тяжелой симптоматике концентрация тестостерона была также ниже. К аналогичным выводам пришли Berges R et al. [18], которые на основании обследования 1763 мужчин разного возраста установили, что с увеличением возраста наряду с ростом уровня ПСА в крови с 0,8 до 1,9 нг/мл происходило уменьшение Q_{max} с 22,1 до 13,7 мл/сек и среднего объема мочеиспускания с 329 до 193 мл, что коррелировало с увеличением объема ПЖ. Koritsiadis G. et al. [22], изучая взаимоотношения уровня тестостерона в крови больных ДГПЖ с выраженностью инфравезикальной обструкции и СНМП, Shigehara K. et al. выявили достоверную негативную корреляцию между уровнем свободного тестостерона и детрузорного давления при максимальном потоке мочи ($P_{det}Q_{max}$) и детрузорного давления при закрытой уретре ($P_{det}Cl$). Выявили достоверно более высокие значения этих показателей у больных с уровнем свободного тестостерона менее 72 пг/мл по сравнению с пациентами, имеющими более вы-

сокий уровень свободного тестостерона. Все больные с признаками гиперактивности мочевого пузыря имели уровень свободного тестостерона менее 60 пг/мл. Заместительная терапия тестостероном энантатом (250 мг каждые 4 недели) у больных ДГПЖ через 1 год привела к уменьшению выраженности СНМП с $15,7 \pm 8,7$ до $12,5 \pm 9,5$ баллов IPSS, увеличению Q_{max} и среднего объема мочеиспускания, но не повлияла на объем остаточной мочи [23].

Таким образом, анализ вышеприведенных данных выявляет существенные противоречия в наших представлениях о действии тестостерона на предстательную железу. С одной стороны, экспериментальные исследования показывают, что его избыток (при экзогенном введении препаратов тестостерона) вызывает пролиферативные изменения в ткани ПЖ и соответствующие нарушения мочеиспускания, а недостаток тестостерона, обусловленный кастрацией животных, ведет к инволюции ПЖ, что подтверждается клиническими наблюдениями. С другой стороны, снижение концентрации тестостерона в крови, обусловленное возрастными изменениями его синтеза в яичках, сопровождается увеличением частоты выявления ДГПЖ с увеличением возраста и, следовательно, нарастания андрогенного дефицита и выраженности расстройств мочеиспускания, причем, терапия препаратами тестостерона уменьшает дизурическую симптоматику. Такое видимое противоречие может быть связано с действием других патогенетических факторов, существенно моделирующих влияние тестостерона на предстательную железу.

Такими факторами в настоящее время считаются:

- увеличение активности фермента 5- α -редуктазы (5-AP), приводящей к избыточной трансформации тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон,
- хроническое нарушение кровоснабжения предстательной железы.
- изменение соотношения андрогены/эстрогены в сторону преобладания эстрогенов,
- избыточное пролиферативное

влияние других гормонов и факторов роста (инсулин, инсулиноподобный фактор роста).

ДГПЖ И УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ 5-AP

Фермент 5-AP выявляется не только в половых органах мужчины, но и в других тканях организма (кожа, поперечно-полосатая мускулатура, головной мозг и др.). Этот фермент катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, обладающий в несколько раз большей пролиферативной активностью, чем тестостерон. Именно дигидротестостерон отвечает за формирование мужского фенотипа – формирование скелета, мышечной массы, оволосения по мужскому типу, психологических особенностей. Выявление повышенной активности 5-AP в гиперплазированной предстательной железе дало основание полагать, что развитие ДГПЖ связано с избыточной трансформацией тестостерона в дигидротестостерон [9].

В ПЖ выявляют 3 изофермента 5-AP (1-го, 2-го и 3-го типа), кодируемых генами SRD5A1, SRD5A2 и SRD5A3 соответственно. Андрогены регулируют экспрессию мРНК разных изоферментов 5-AP специфически в различных типах клеток ПЖ с участием рецепторов андрогенов. Эти рецепторы участвуют в негативном влиянии андрогенов на ген SRD5A3 [24]. Если в норме в ткани ПЖ преобладает изофермент 5-AP 2-го типа, то при ее заболевании (особенно при раке ПЖ) начинает преобладать 5-AP 1-го типа, который может катализировать синтез дигидротестостерона не из тестостерона, а путем метаболизации андростендиона в андростандион и последующим превращением в дигидротестостерон [25]. Именно с этим метаболическим путем связывают прогрессирование рака ПЖ после кастрации или антиандрогенной терапии. Имеются также данные о способности 5-AP 3-го типа восстанавливать не только тестостерон, но и андростендион и прогестерон как в культуре клеток, так и в образцах ткани, полученной из гиперплазированной или пораженной раком ПЖ человека [9]. Синтез и клиническое внедрение специфических

ингибиторов 5-AP (финастерид, дутастерид и др.) позволили добиться существенных успехов в лечении больных ДГПЖ [9-12, 14, 26].

Важным доказательством, что не тестостерон, а его метаболит – дигидротестостерон играет ключевую роль в развитии ДГПЖ, явились исследования, в которых было показано, что введение самцам крыс дутастерида в дозе 0,3 или 1 мг/кг/сутки в течение 14 дней наряду с уменьшением веса ПЖ на 34,9% и 37,0% соответственно приводило к уменьшению интрапростатической концентрации дигидротестостерона, но в 20-40 раз увеличивало интрапростатическую концентрацию тестостерона [13]. То есть, значительное повышение тканевой концентрации тестостерона не мешало атрофии ПЖ, вызванной уменьшением тканевой концентрации дигидротестостерона. Более того, введение тестостерона неполовозрелым собакам в течение месяца приводило к достоверному снижению индекса пролиферации в клетках ПЖ, что сопровождалось снижением экспрессии мРНК, кодирующей синтез 5-AP и CYP7B1, и резким увеличением экспрессии мРНК рецепторов эстрогенов β , также опосредующих антипролиферативные эффекты гормонов, тогда как экспрессия мРНК рецепторов андрогенов достоверно не менялась [27].

Данные Kumar R. et al. также свидетельствуют, что финастерид у крыс уменьшает концентрацию дигидротестостерона, но увеличивает концентрацию тестостерона и эстрадиола, а также отношения эстрогены/тестостерон+дигидротестостерон [28].

Безусловно мы признаем тот факт, что избыточное образование дигидротестостерона в ПЖ ведет к ее гиперплазии, тем не менее, пока не имеется четких научных данных о причинах увеличения активности 5-AP, приводящих к этому феномену. С точки зрения физиологической целесообразности причину повышения активности 5-AP объясняют включением компенсаторного механизма, направленного на восстановление андрогенного дефицита у стареющих мужчин [14]. Предполагается, что дигидротестостерон участвует в механизме, усиливающим действие тестостерона, что может

быть механизмом адаптации организма мужчины при снижении уровня циркулирующего тестостерона. Однако, конкретно молекулярные механизмы, меняющие активность 5-AP в ПЖ стареющего организма, пока не установлены.

Одно из возможных объяснений может быть связано с изменением тканевой концентрации кофактора 5-AP NADPH, необходимого для протекания реакции. Молекула 5-AP с одного конца имеет NH₂-терминаль, ответственную за присоединение к субстрату (тестостерон или другой стероидный гормон), а с другого конца – COOH-окончание, связывающее NADPH. В процессе реакции разрывается двойная связь между 4-м и 5-м углеродными атомами субстрата, с присоединением двух атомов водорода от NADPH, после чего кофактор-фермент-субстратный комплекс распадается на компоненты, готовые к дальнейшим циклам. Доступность кофактора NADPH может определять скорость реакции, то есть, активность фермента. Действие основных ингибиторов 5-AP (финастерид, дутастерид) основано как раз на связывании NADPH-ферментного комплекса, что и блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [9]. Увеличение доступности NADPH может вести к активации этой реакции.

Причиной возрастания тканевой концентрации NADPH может быть хроническая гипоксия ПЖ, развивающаяся вследствие ухудшения ее кровоснабжения как из-за возрастных изменений сосудов малого таза, так и в связи с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися сосудистыми заболеваниями. Известно, что при дефиците кислорода активизируются резервные пути синтеза АТФ, в том числе пентозомонофосфатный шунт, в реакциях которого происходит накопление NADPH, а также гликолиза, способствующего накоплению NADH с последующим переносом H⁺ на NADP с образованием NADPH [29].

ДГПЖ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ухудшение кровоснабжения гиперплазированной ПЖ зарегистри-

ровано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. При обследовании собак со спонтанно развившейся ДГПЖ выявили достоверное увеличение систолической, диастолической и усредненной линейной скорости кровотока в простатических артериях по сравнению со здоровыми животными, что при неизменном АД может указывать на их сужение [30]. У больных ДГПЖ индекс резистивности простатических артерий, определенный при доплерографии ПЖ, был достоверно выше, чем у мужчин с неизменной ПЖ ($0,72 \pm 0,06$ и $0,64 \pm 0,04$ соответственно), что свидетельствовало о более высоком сопротивлении простатических артерий и, следовательно, об ухудшении кровотока в железе. Этот индекс был также выше у больных с инфравезикальной обструкцией (ИВО) по сравнению с пациентами без обструкции мочевых путей ($0,74 \pm 0,06$ и $0,70 \pm 0,05$ соответственно). Увеличение индекса резистивности коррелировало с ухудшением уродинамических параметров при исследовании зависимости «поток/давление» [31]. В исследованиях [32-34] также выявили достоверную корреляцию между индексом резистивности капсулярных артерий правой и левой долей ПЖ, а также уретральных артерий и степенью инфравезикальной обструкции, выраженностью СНМП и объемом ПЖ.

Ухудшение кровоснабжения ПЖ у больных ДГПЖ приводит к ее хронической гипоксии. Данные Vaupel P. et al. свидетельствуют, что хотя в патологически измененной ПЖ объемный кровоток может несколько возрасть (у здоровых мужчин – 0,21 мл/мин/г ткани, а при ДГПЖ – 0,28 мл/мин/г), но парциальное давление кислорода в ткани измененной ПЖ составляет всего 6 мм рт. ст., тогда как в неизменной железе – 26 мм рт.ст. [35]. Vignozzi L. et al. в опытах на кроликах показали, что при содержании на жировой диете в течение 12 недель у них развивался гипогонадизм, сочетающийся с основными нарушениями метаболизма, характерными для метаболического синдрома – гипергликемия, резистентность к инсулину, дислипидемия, гипертония и абдоминальное ожирение [36]. При ги-

стологическом исследовании ПЖ выявили признаки ее гипоксии, воспаления и фиброобразования, что проявлялось в повышении экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8 и 1β , а также фактора некроза опухолей), инфильтрацией ткани ПЖ клетками воспаления (активированные Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), увеличением активности циклооксигеназы-2 и экспрессии трансформирующего фактора роста β , α -актина гладкомышечных клеток и других маркеров активации мифибробластов и фиброобразования. Терапия этих кроликов тестостероном уменьшала метаболические нарушения, характерные для метаболического синдрома, и патологические изменения в ПЖ. Авторы также установили, что отношение концентраций тестостерон/эстрадиол в плазме крови негативно коррелирует с высокой степенью достоверности с активностью маркеров воспаления и фиброза ткани ПЖ. Эти данные свидетельствуют, что дефицит тестостерона сопровождается развитием гипоксии ПЖ, сопровождающейся асептическим воспалением и склерозированием, а терапия этим гормоном защищает этот орган от гипоксии.

Состояние гипоксии гиперплазированной ПЖ подтверждают данные Vaurel P. et al., выявившие усиление экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α), относящегося к провоспалительным цитокинам, в ткани гиперплазированной предстательной железы [35]. Полагают, что цитокины, секретлируемые макрофагами, инфильтрирующими ПЖ при ее воспалении, стимулируют образование HIF-1 α , что ведет к пролиферации клеток ПЖ и увеличению ее размеров [21]. Эти авторы установили, что инъекция липополисахарида в ткань ПЖ, вызывающая ее воспаление, ведет к увеличению экспрессии в ее ткани HIF-1 α и выраженной пролиферации железистого эпителия. В культуре макрофагов, стимулированных липополисахаридом, добавление интерлейкинов 1β и 6, а также фактора некроза опухолей ведет к секреции HIF-1 α . Авторы полагают, что HIF-1 α опосредует гиперплазию ПЖ в условиях ее воспаления.

Воспалительные изменения в ПЖ кроликов с метаболическим синдромом, проявляющиеся в повышении экспрессии генов, связанных с воспалением, лейкоцитарной инфильтрацией и активацией фибробластов, а также склерозировании органа, обнаружили Morelli A. et al. [37]. У этих животных выявляли также увеличение экспрессии в ткани ПЖ фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), регулирующей сигнальный путь цГМФ-NO, ответственный за тонус сосудов. Терапия этих животных ингибитором ФДЭ-5 тадалафиллом в течение 1-2 недель приводила к уменьшению признаков гипоксии ПЖ, ее инфильтрации CD45+-лейкоцитами и степени склерозирования.

Индекс резистивности простатических артерий может служить не только индикатором значимости сосудистого фактора в развитии ДГПЖ и СНМП, но и служить прогностическим показателем выраженности развившихся нарушений и эффективности оперативного лечения этих больных. При обследовании 560 мужчин с ДГПЖ до и после оперативного лечения Shinbo H. et al. [38] установили, что высокий индекс резистивности простатических артерий может быть важным прогностическим параметром, указывающим на риск сохранения нарушений мочеиспускания после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ. В исследовании Mitterberger M. et al. [39] показано, что у 15 из 50 больных ДГПЖ (30%) после ТУР ПЖ сохранились симптомы гиперактивности мочевого пузыря, значительно ухудшающие качество жизни этих пациентов, несмотря на полную ликвидацию обструктивных симптомов. У этих больных выявили достоверно более высокий индекс резистивности сосудов мочевого пузыря по сравнению с больными, у которых операция привела к хорошему функциональному эффекту ($0,86 \pm 0,07$ по сравнению с $0,68 \pm 0,06$). Авторы делают вывод, что сохранение симптомов гиперактивности мочевого пузыря связано с оставшимся нарушением кровообращения в этом органе, приводящем к тканевой гипоксии.

Дополнительным подтверждением взаимосвязи нарушения кровотока в ПЖ и развитием ДГПЖ

являются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие, что искусственно вызванное или развившееся в результате каких-либо заболеваний ухудшение кровоснабжения тазовых органов ведет к гистологическим изменениям в ПЖ, характерным для ДГПЖ. При моделировании хронической ишемии ПЖ у кроликов, вызванной стойким нарушением кровотока по подвздошным артериям (вызывали повреждением эндотелия подвздошных артерий баллончиковым катетером с последующей диетой, обогащенной 0,5% холестерина – имитация атеросклеротического поражения артерии), выявили достоверно снижение кровотока как в подвздошной артерии, так и в ПЖ. Гистологическое исследование ПЖ у этих животных выявило увеличение массы железы, утолщение и склероз стромы при атрофии железистого эпителия [40].

В клинических исследованиях было замечено, что у мужчин с заболеваниями, ведущими к нарушению кровотока в сосудах таза (артериальная гипертензия, атеросклероз аорты и магистральных сосудов, сахарный диабет 2-го типа), частота развития ДГПЖ превышает таковую в популяции мужчин, не страдающих этими заболеваниями [32, 41]. При этом, по данным ультразвуковой доплерографии и цветового доплеровского картирования ПЖ, у этих больных достоверно ухудшается ее кровоснабжение. При обследовании 130 больных с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и кардиологический анамнез) Chen I.H. et al. выявили достоверную положительную корреляцию между количеством этих факторов у больных и значением резистивного индекса периуретральных артерий и правого сосудисто-нервного пучка, который также коррелировал с увеличением объема ПЖ и ее переходной зоны [42].

Ряд исследований свидетельствует, что действие фармакологических препаратов, используемых для консервативной терапии ДГПЖ, по крайней мере, частично связано с улучшением кровотока в ПЖ и мочевом пузыре. В настоящее время

«золотым стандартом» медикаментозной терапии ДГПЖ является использование альфа1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-АР, хотя перспективными методами считают применение антихолинэргических средств в качестве монотерапии или в комбинации с альфа-блокаторами, а также ингибитора 5-ФДЭ. Yono et al. сравнивали действие $\alpha 1$ -адреноблокаторов с различной селективностью нафтопидила (блокатор $\alpha 1$ A/D рецепторов), циклозазина (блокатор $\alpha 1$ В-рецепторов) и неселективного блокатора празозина на кровяное давление в тазовых органах и активность синтазы оксида азота у спонтанно гипертензивных крыс, сравнивая эти данные с группой нормальных крыс Wistar-Kyoto [43]. Результаты показали, что у спонтанно гипертензивных крыс до начала терапии адреноблокаторами кровяное давление в вентральном и дорзолатеральном отделах ПЖ, мочевом пузыре и половом члене было достоверно снижено по сравнению с крысами Wistar-Kyoto. Терапия нафтопидилом не оказывала влияния на кровяное давление в этих органах, тогда как празозин и циклозазин способствовали увеличению кровотока. С использованием методики флуоресцирующих микросфер было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс введение доксазозина приводило к возрастанию ранее сниженного, по сравнению с нормой, кровотока в предстательной железе, мочевом пузыре и половом члене, а также к увеличению исходно сниженной активности нейронального изофермента синтазы оксида азота в этих органах [44].

В обзоре Giuliano F. et al. показано, что в сосудистом русле и ткани мочевого пузыря и ПЖ гистохимически выявляется высокая активность изоферментов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), которая катализирует деградацию цГМФ и таким образом регулирует активность сигнального пути NO/цГМФ, участвующего в регуляции тонуса гладкомышечных клеток этих органов и кровоснабжающих их артерий [45]. В экспериментах на животных установлено, что при искусственно вызванной ишемии/гипоксии органов мочеполовой системы, терапия ингибиторами ФДЭ-5 приводила к увеличению степени оксигенации ткани

мочевого пузыря и ПЖ, что сопровождалось уменьшением спонтанных сокращений, не связанных с мочеиспусканием, а также импульсации афферентных нервов. Ингибиторы ФДЭ-5 также уменьшали активность механочувствительных А δ - и С-волокон в экспериментах с гиперактивным или перерастянутым мочевым пузырем.

Таким образом, при хронической ишемии тазовых органов в ПЖ формируются структурные и функциональные изменения, схожие с ДГПЖ, а улучшение их кровоснабжения при терапии тестостероном, α -адреноблокаторами, ингибиторами ФДЭ-5 уменьшает признаки ДГПЖ и СНМП. Учитывая эти факты, Berger A.D. et al. вообще ставят вопрос: не является ли ДГПЖ сосудистым заболеванием? [32].

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ

Неоднозначное влияние тестостерона на пролиферацию клеток ПЖ и развитие ДГПЖ может быть связано с выраженным моделирующим процессом пролиферации действием эстрогенов, содержание которых в крови мужчин с возрастом увеличивается. Увеличение относительного и абсолютного содержания эстрогенов с возрастом может быть связано с тем, что тестостерон, основной циркулирующий андроген в крови мужчин, может метаболизироваться через путь СYP19/ароматаза в эстрадиол-17 β , обладающий эстрогенным действием [46].

В отношении влияния эстрогенов на развитие ДГПЖ также имеются разноречивые данные, как и в отношении тестостерона. С одной стороны, эти гормоны являются как бы антагонистами андрогенов в отношении влияния на мужские половые органы. Показано, что эстрогены (эстрадиол бензоат, этинил эстрадиол или диэтилстильбэстрол) блокируют расслабляющее сосуды действие тестостерона [47]. Имплантация крысам капсул с медленно высвобождающимися эстрогенами приводила к уменьшению массы вентральной ПЖ и к увеличению концентрации как эстрогенов, так и 5 α -дигидротестостерона, но отношение этих гормонов оставалось неизменным [48].

В то же время имеется ряд публикаций, демонстрирующих, что действие эстрогенов может усиливать действие тестостерона на ПЖ, способствуя усилению процессов пролиферации и нарушению мочеиспускания, причем наличие и выраженность этого эффекта зависит не только от концентраций этих гормонов, но и от их соотношения.

При исследовании динамики половых гормонов у 320 мужчин с ДГПЖ в течение 12 лет Roberts R.O. et al. установили, что концентрация биодоступного тестостерона в крови больных с возрастом прогрессивно снижается с 53,8 нг/дл у мужчин моложе 60 лет до 50,2 нг/дл в возрасте 60-69 лет и до 41,2 нг/дл старше 69 лет [16]. При этом отношение эстрадиол/свободный тестостерон увеличивалось с 0,042 до 0,044 и 0,050 соответственно. При высоких значениях биодоступного тестостерона (выше среднего уровня) выявили дозо-зависимую корреляцию между уровнем эстрадиола и размерами предстательной железы, тогда как при более низких значениях такой зависимости не было выявлено.

На модели индукции ДГПЖ у крыс введением тестостерона показали, что введение им эстрадиола 17 β наряду со снижением концентрации тестостерона в крови приводило к увеличению массы вентральной и дорзолатеральных отделов ПЖ и увеличению уровня ПСА [49]. Имплантация самцам мышей капсул с тестостероном и эстрадиолом, обеспечивающих длительное постоянное выделение этих гормонов, усиливала формирование ДГПЖ и через 2-4 недели приводила к выраженной ИВО, проявляющейся в значительной гипертрофии мочевого пузыря с образованием его дивертикулов и мочевых камней, а в ряде случаев – выраженному гидронефрозу. Инфравезикальная обструкция (ИВО) вызывалась значительным увеличением объема ПЖ, приводящим к сужению просвета уретры. У этих животных происходило значительное уменьшение объема мочеиспусканий, уменьшение их длительности, часто наблюдалось мочеиспускание по каплям [50]. Изучая значение отношения тестостерон/эстрадиол для развития ДГПЖ у крыс, вводя им эти

гормоны в разных концентрациях, Xiang-Yun et al. установили, что при низких (0,15 мг/кг) или при высоких (3,7-92,6 мг/кг) дозах вводимого тестостерона выраженность гиперплазии ПЖ не зависела от концентрации вводимого эстрадиола [51]. При концентрации тестостерона 0,74 мг/кг выраженность гиперплазии ПЖ возрастала с увеличением дозы вводимого эстрадиола. Эти данные свидетельствуют о сложных взаимоотношениях андрогенов и эстрогенов в отношении их влияния на пролиферацию клеток ПЖ и развития ДГПЖ. Неоднозначность эффектов эстрогенов может быть связана с тем, что рецепторы эстрогенов α и β обладают пролиферативным и антипролиферативным действием соответственно, и итоговый результат является следствием соотношений функциональных активностей этих рецепторов [52]. Возможно, что пролиферативный ответ на эстрогены связан с их влиянием на резидентные простатические стволовые клетки. Hu W.Y. et al. выделили из ПЖ человека стволовые/прогениторные клетки и выявили наличие на них рецепторов эстрогенов α и β , а также рецепторы G-белка [53]. Воздействие на эти клетки эстрадиолом 17β в трехмерной культуре вызывало увеличение числа и размеров клеточных агрегатов, то есть способствовало их пролиферации.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, УХУДШЕНИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ДГПЖ

Важным является вопрос о взаимоотношениях изменения интраорганного кровотока и уровня половых гормонов. Сосудорасширяющий эффект тестостерона широко известен, и именно с его недостаточной концентрацией в крови у пожилых больных и пациентов с андрогенным дефицитом, вызванным системными заболеваниями (сахарный диабет, метаболический синдром), связывают более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт). В то же время в отношении простатических артерий данные экспериментальных и клинических исследований довольно ограничены, но и они позво-

ляют сделать вывод о выраженной взаимосвязи между изменением уровня половых гормонов и состоянием кровотока в предстательной железе, что может играть важную роль в развитии ДГПЖ.

В экспериментальных исследованиях выявлено прямое вазоактивное действие тестостерона на артерии предстательной железы. Navarro-Dorado J. et al. [54] в исследованиях на кольцевых фрагментах мелких артерий предстательной железы свиньи, проведенных на стендовой установке, выявили сосудорасширяющий эффект тестостерона и его метаболита дигидротестостерона и установили, что он обусловлен прямым вазодилатирующим эффектом, предположительно связанным с блокадой вольтаж-зависимых Ca^{2+} -селективных каналов. Сосудорасширяющий эффект этих гормонов не был связан с факторами, выделяемыми эндотелием, оксидом азота, простаноидами, K^+ -каналами, а также активностью андрогенных рецепторов, ароматазы и 5- α -редуктазы.

Снижение концентрации тестостерона в крови самцов крыс, вызванное кастрацией, ведет к ухудшению кровотока в предстательной железе: уже через 24 часа он уменьшался до 30% от нормы, а через 48 и 72 часа – до 23 и 21% от нормы [55]. Схожие результаты представлены в публикации Оно Y. et al., где было показано, что через 2 суток после кастрации кровотока в ПЖ, по данным лазерной доплерографии, уменьшался с 40,5 до 27,7 мл/мин/100 г, а просвет капилляров уменьшался с 13,5 до 4,5 мкм² [56]. Восполнение андрогенного дефицита инъекцией тестостерона уменьшало нарушение интраорганного кровотока, восстанавливая его до 74-98% от нормального уровня.

Кастрация крыс приводила не только к уменьшению кровотока в ПЖ, но и вызывала инволюцию сосудистого русла, что сопровождалось уменьшением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Введение тестостерона кастрированным животным стимулировало пролиферацию железистого эпителия и восстановление микрососудов, что предшествовало увеличению массы железы [57].

Учитывая действие тестостерона на сосудистое русло ПЖ, Navarro-Dorado J. et al. полагают, что терапия препаратами тестостерона может предотвращать состояние гипоксии предстательной железы, имеющее место при ДГПЖ [54].

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ДГПЖ

Развитие метаболического синдрома у мужчин часто сопровождается ДГПЖ, несмотря на то, что одним из наиболее важных компонентов этого синдрома является снижение уровня тестостерона [58]. Современные исследования свидетельствуют, что в этой ситуации важную роль играет развитие инсулинорезистентности с компенсаторным увеличением продукции инсулина и его концентрации в крови.

В экспериментах на крысах и кроликах показано, что индукция метаболического синдрома высококалорийной диетой, ведущей к развитию гиперинсулинемии, сопровождается увеличением массы ПЖ и гистологическими изменениями, характерными для ДГПЖ, как и после терапии препаратами тестостерона (несмотря на снижение его концентрации в крови животных), тогда как индукция диабета введением крысам стрептозотоцина сопровождается уменьшением массы ПЖ в такой же степени, как и после кастрации (более чем на 80%) [37,59]. Клинические наблюдения также свидетельствуют, что увеличение уровня инсулина в крови ведет к усилению процессов пролиферации в ткани ПЖ, способствуя развитию ДГПЖ и даже рака ПЖ [59-61]. Гиперинсулинемия стимулирует также синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося митогеном с антиапоптотическим действием, который также ведет к увеличению размеров ПЖ. Уровни инсулиноподобного фактора роста и белка, его связывающего, в ткани ПЖ и в крови коррелируют с риском развития ДГПЖ [61].

Некоторые данные свидетельствуют, что пролиферативное действие инсулина может опосредоваться действием других гормонов. Так, по мнению Vikram A. et al.,

гиперинсулинемия усиливает пролиферативное действие тестостерона на ПЖ, так как у кастрированных крыс индукция метаболического синдрома с гиперинсулинемией не вызывает гиперплазии [59]. У крыс с метаболическим синдромом, наряду с ожирением, отмечалось уменьшение концентрации тестостерона в крови на 70%, что сопровождалось атрофией железистого эпителия в промежуточной зоне ПЖ и расширением просвета желез, но в то же время выявляли относительное увеличение частоты выявления α -актина гладкомышечных клеток в клетках ПЖ на 67%, экспрессии фактора роста фибробластов-2, жировую дистрофию железистого эпителия и утолщение подлежащего фибромускулярного слоя. Терапия этих крыс ингибитором ароматазы (препарат «летрозоль») уменьшала выраженность этих нарушений в ПЖ [62]. Авторы делают вывод, что ожирение провоцирует структурные изменения в ПЖ и способствует гиперплазии эпителиальных и гладкомышечных клеток с участием эстрогенов, что может объяснить высокую частоту развития ДГПЖ у мужчин с инсулинорезистентностью.

Среди больных диабетом частота выявления ДГПЖ и СНМП на 37% выше, чем в популяции мужчин такого же возраста, не страдающих

диабетом, причем у диабетиков, не получавших противодиабетической терапии, эти состояния выявлялись еще чаще [63]. Авторы делают вывод, что недостаточный контроль уровня гликемии влияет на рост ПЖ и в большей степени на динамический компонент нарушения мочеиспускания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы, представленной в этом обзоре, свидетельствует, что уровень тестостерона в крови не является основополагающим фактором развития ДГПЖ, хотя искусственное его повышение за счет экзогенного введения больших доз гормона используется для индукции у экспериментальных животных изменений состояния ПЖ, характерных для этого заболевания. Более того, возрастание частоты развития ДГПЖ связано со снижением уровня тестостерона в крови, обусловленным возрастными изменениями или сопутствующими патологическими состояниями, такими как метаболический синдром, сахарный диабет. Более существенную роль играет увеличение трансформации тестостерона в дигидротестостерон, обладающий значительно более выраженной способностью усиливать клеточную пролиферацию, что вызвано увеличением активности 5-

AR в ткани ПЖ. Наряду с гормональными факторами развитие ДГПЖ сопровождается ухудшением кровоснабжения ПЖ, и возможна причинно-следственная связь между развивающейся при этом тканевой гипоксией и возрастанием активности 5-AR. Важным фактором, ведущим к ДГПЖ, является усиление трансформации тестостерона в 17- β эстрадиол, и это ведет к увеличению отношения тестостерон/эстрадиол, что является характерным для больных ДГПЖ. Однако действие эстрогенов на пролиферацию клеток предстательной железы неоднозначно и зависит как от соотношения активностей α - и β -рецепторов, так и соотношения андрогены/эстрогены. У больных с метаболическим синдромом с андрогенной недостаточностью и нарушением углеводного обмена дополнительным фактором, способствующим развитию ДГПЖ, может быть гиперпродукция инсулина и инсулиноподобного фактора роста.

Интересны данные литературы о способности экзогенно введенного тестостерона больным ДГПЖ с андрогенным дефицитом и СНМП уменьшать выраженность дизурической симптоматики, что может быть связано с улучшением нарушенного кровоснабжения ПЖ. Однако этот вопрос требует дополнительных исследований. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патогенез, метаболический синдром, андрогенный дефицит, тестостерон, кровоснабжение.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pathogenesis, metabolic syndrome, androgen deficiency, testosterone, blood supply.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999, 216 с.
2. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Этиология и патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. С.21-36.
3. Kirby R. Improving lower urinary tract symptoms in BPH. // Practitioner. 2011 Vol. 255, N 1739. P. 15-19.
4. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 1. P. 84-87.
5. Jang H, Ha US, Kim SJ, Yoon BI, Han DS, Yuk SM, Kim SW. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model. // J Agric Food Chem. 2010. Vol. 58, N 24. P.12686-12691.
6. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK. Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. // BMC Complement Altern Med. 2012. Vol. 12. P. 48.
7. Nahata A, Dixit VK. Ganoderma lucidum is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. // Andrologia. 2012. Vol. 44, Suppl 1. P. 160-174.
8. Oudot A, Oger S, Behr-Roussel D, Caisey S, Bernabé J, Alexandre L, Giuliano F. A new experimental rat model of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: the testosterone-supplemented spontaneously hypertensive rat. // BJU Int. 2012. Mar 27. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11085.
9. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. // Adv Urol. 2012;2012:530121.
10. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. С. 91-116.
11. Лопаткин Н.А., Ройланс П.Д., Стонер Э. Длительное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы проscarом. // Урология и нефрология. 1996. № 1. С. 2-4.
12. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии больных с доброкачественной гиперплазией простаты финастеридом и альфузозином. // Урология. 2002. №1. С. 1-4.
13. Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A, Suzuki K. Suppressing effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 61, N 9. P. 515-520.
14. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2004. Vol. 172, N 4, Pt 1. P. 1399-1403.

15. Rick FG, Szalontay L, Schally AV, Block NL, Nadji M, Szepeshazi K, Vidaurre I, Zarandi M, Kovacs M, Rekasi Z. Combining growth hormone-releasing hormone antagonist with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist greatly augments benign prostatic hyperplasia shrinkage. // *J Urol*. 2012. Vol. 187, N 4. P. 1498-1504.
16. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leibler MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. // *Prostate*. 2004. Vol. 61, N 2. P. 124-131.
17. Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. // *BJU Int*. 2010. Vol. 106, N 11. P.1700-1703.
18. Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. // *World J Urol*. 2011. Vol. 29, N 2. P.171-178.
19. van der Sluis TM, Meuleman EJ, van Moorselaar RJ, Bui HN, Blankenstein MA, Heijboer AC, Vis AN. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part II: concentrations after androgen hormonal manipulation in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. // *BJU Int*. 2012. Vol. 109, N 2. P.183-188.
20. Jannini EA, Gravina GL, Morgentaler A, Morales A, Incrocci L, Hellstrom WJ. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? // *J Sex Med*. 2011. Vol. 8, N 4. P. 946-955.
21. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. // *Aging Male*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 90-95.
22. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, Doumanis G, Fokitis I, Koritsiadis S, Constantinides C. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // *BJU Int*. 2008. Vol. 101, N 12. P. 1542-1546.
23. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y, Mizo-kami A, Koh E, Origasa H, Iwamoto T, Namiki M. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. // *Aging Male*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 53-58.
24. Li J, Ding Z, Wang Z, Lu JF, Maity SN, Navone NM, Logothetis CJ, Mills GB, Kim J. Androgen regulation of 5 α -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 12. P. 28840.
25. Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. Vol.108, N 33. P. 13728-13733.
26. Вишнеvский А.Е. Роль нарушений энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование его медикаментозного лечения: Дисс. ... д-ра мед.наук. М., 2006. 240 с.
27. Shidaifat F, Lin YC. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. // *Life Sci*. 2012. Vol. 91, N 5-6. P. 194-198.
28. Kumar R, Verma V, Sarawat A, Maikhuri JP, Jain A, Jain RK, Sharma VL, Dalela D, Gupta G. Selective estrogen receptor modulators regulate stromal proliferation in human benign prostatic hyperplasia by multiple beneficial mechanisms--action of two new agents. // *Invest New Drugs*. 2012. Vol. 30, N 2. P. 582-593.
29. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М., «Мир». 1974. С. 417-422.
30. Günzel-Apel AR, Möhrke C, Poulsen Nautrup C. Colour-coded and pulsed Doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: physiological and pathological findings. // *Reprod Domest Anim*. 2001. Vol. 36, N 5. P. 236-240.
31. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Okihara K, Ukimura O, Miki T. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: correlation with ultrasonic appearance of the prostate and infravesical obstruction. // *Eur Urol*. 2000. Vol. 37, N 4. P. 436-442.
32. Berger AP, Horninger W, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Bartsch G, Frauscher F. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? // *BJU Int*. 2006. Vol. 98, N 3. P.587-590.
33. Abdelwahab O, El-Barky E, Khalil M.M, Kamar A. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia. // *Int. Braz. J. Urol*. 2012. Vol. 38, N 2. P. 250-255.
34. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hypertrophy. // *Int J Urol*. 2002. Vol. 9, N 8. P. 427-430.
35. Vaupel P, Kelleher DK. Blood flow and oxygenation status of prostate cancers. // *Adv Exp Med Biol*. 2013. Vol. 765. P. 299-305.
36. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, Maneschi E, Serni S, Gacci M, Carini M, Piccinini MP, Saad F, Adorini L, Vannelli GB, Maggi M. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. // *J Endocrinol*. 2012. Vol. 212, N 1. P. 71-84.
37. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, Cellai I, Gacci M, Lenzi A, Vannelli GB, Maggi M. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: An experimental study in the rabbit. // *Prostate*. 2013. Vol.73, N 4. P. 347-362.
38. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urology*. 2010. Vol. 75, N 1. P. 143-147.
39. Mitterberger M, Pallwein L, Grall J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera GM. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, N 4. P. 831-835.
40. Azadzi K.M. Effect of chronic ischemia on bladder structure and function. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539 (Pt A): 271-280.
41. Ghafar MA, Puchner PJ, Anastasiadis AG, Cabelin MA, Buttyan R. Does the prostatic vascular system contribute to the development of benign prostatic hyperplasia? // *Curr Urol Rep*. 2002. Vol. 3, N 4. P.292-296.
42. Chen IH, Tsai YS, Tong YC. Correlations among cardiovascular risk factors, prostate blood flow, and prostate volume in patients with clinical benign prostatic hyperplasia. // *Urology*. 2012. Vol. 79, N 2. P. 409-414.
43. Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J, J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. // *Recept Signal Transduct Res*. 2008. Vol. 28, N 4. P. 403-412.
44. Yono M, Yamamoto Y, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Effects of doxazosin on blood flow and mRNA expression of nitric oxide synthase in the spontaneously hypertensive rat genitourinary tract. // *Life Sci*. 2007. Vol. 81, N 3. P. 218-222.
45. Giuliano F, Uckert S., Maggi M., Birder L., Kissel J., Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. // *Eur Urol*. 2012. Sep 11. pii: S0302-2838(12)01029-9. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.006.
46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 184-199.
47. Daehlin L, Damber JE, Selstam G, Bergman B. Testosterone-induced decrement of prostatic vascular resistance in rats is reversed by estrogens. // *Prostate*. 1985. Vol. 6, N 4. P. 351-359.
48. Kusljic S, Exintaris B. The effect of estrogen supplementation on cell proliferation and expression of c-kit positive cells in the rat prostate. // *Prostate*. 2010. Vol. 70, N 14. P. 1555-1562.
49. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. // *Toxicol Ind Health*. 2011. Vol. 27, N 9. P. 810-819.
50. Nicholson TM, Ricke EA, Marker PC, Miano JM, Mayer RD, Timms BG, Vom Saal FS, Wood RW, Ricke WA. Testosterone and 17 β -Estradiol Induce Glandular Prostatic Growth, Bladder Outlet Obstruction, and Voiding Dysfunction in Male Mice. // *Endocrinology*. 2012. Sep 4. [Epub ahead of print].
51. Xiang-Yun L, Ying-Wen X, Chen-Jing X, Jiu-Jiu W, Qi P, Bo G, Zu-Yue S. Possible mechanism of benign prostatic hyperplasia induced by androgen-estrogen ratios in castrated rats. // *Indian J Pharmacol*. 2010. Vol. 42, N 5. P. 312-317.
52. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. // *Nat Rev Urol*. 2011. Vol. 8, N1. P.29-41.
53. Hu WY, Shi GB, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, Kajdacsy-Balla A, Prins GS. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, N 6. P. 2150-2163.
54. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedetto S, Martínez AC, García-Sacristán A, Prieto D, Hernández M. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. // *Life Sci*. 2008. Vol. 83, N 15-16. P. 569-573.
55. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. // *Urol Res*. 2004. Vol. 32, N 1. P. 44-48.
56. Ono Y, Suzuki K, Kashiwagi B, Shibata Y, Ito K, Fukabori Y, Yamanaka H. Androgen-dependent blood flow control and morphological changes of the capillaries in rat prostate. // *Int J Androl*. 2004. Vol. 27, N 1. P. 50-56.
57. Häggström S, Lissbrant IF, Bergh A, Damber JE. Testosterone induces vascular endothelial growth factor synthesis in the ventral prostate in castrated rats. // *J Urol*. 1999. Vol. 161, N 5. P. 1620-1625.
58. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. // *Eur Urol*. 2012. Vol. 61, N 3. P.560-570.
59. Vikram A, Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? // *Med Hypotheses*. 2011. Vol. 76, N 4. P. 474-478.
60. Hammarsten J, Pecker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. // *Nat Rev Urol*. 2011. Vol. 8, N 9. P. 483-494.
61. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 261-271.
62. Ribeiro DL, Pinto ME, Maeda SY, Taboga SR, Góes RM. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. // *Cell Tissue Res*. 2012. Vol. 349, N 2. P. 577-588.
63. Sarma AV, St Sauver JL, Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, Lieber MM, Jacobsen S. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men. // *Urology*. 2012. Vol. 79, N 1. P. 102-108.

Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность

The question of the PDE-5 inhibitors selection: efficacy and safety

K.P. Tevlin, Yu.F. Bruk

Both patients and physicians are considering the possibility of using PDE-5 inhibitors (iPDE-5) for erectile dysfunction (ED) very carefully. We can now even witness the situation, when only 36.9% patients, who were referred to a physician, receive a proper ED treatment. The concerns are related more to a safety than to an efficacy. It is being told that these medications have severe cardiovascular consequences and carry a risk of addiction. In this work authors have analyzed the usage of the most popular PDE-5 inhibitors, namely sildenafil, vardenafil and tadalafil. Published studies show high efficacy of iPDE-5: intake of the medication improves erectile function to a mean increment of 75% estimated by IIEF scale, which is enough in two thirds of the patients to successfully carry out the sexual contact. The duration of the effect is 3-4 hours for sildenafil, up to 18 hours for tadalafil. Among the side effects which refer to iPDE-5 group are critical: headache, blood flushes to a face and digestion disturbances. All of them are well tolerated and warrant no additional treatment. The duration of the side effects is dependent on the duration of the main effect, so it is minimal for sildenafil and vardenafil. Also it is important to disclaim the risk of the development of more serious side effects, for example, cardiovascular, and the effect of the medication cancellation. As the most evaluated and safe medication comes sildenafil. Dinamico is a sildenafil medication with the special modified release system, showing high efficacy and minimal side effects profile, similar to other medications of this group.

К.П. Тевлин, Ю.Ф. Брук

Кафедра урологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эректильная дисфункция (ЭД) – распространенная проблема мужского населения. В мире каждый шестой мужчина страдает от ЭД разной степени тяжести.

Среди лиц старше 40 лет частота ЭД еще выше [1]. Хотя ЭД не является тяжелым нарушением здоровья, она способна существенно ухудшать психический статус мужчины, существенно снижая качество жизни, препятствовать репродуктивному здоровью. Помимо этого, на фоне ЭД часто развиваются тревожно-депрессивные состояния, повышается нервозность и раздражительность. До середины 90-х годов XX века лечение ЭД представляло собой трудно решаемую задачу. Но после открытия ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) появился мощный и достаточно безопасный инструмент в борьбе с этой болезнью [2]. Тем не менее, для значительной части населения этот факт остается неизвестным, поскольку пациенты редко жалуются врачу на ЭД. Это может быть связано как с тем, что мужчины стесняются своей проблемы и не готовы обсуждать ее с посторонними людьми, так и с убеждением, что ЭД – неизбежная возрастная проблема. Данная ситуация усугубляется тем, что среди мужчин существует мнение, что ингибиторы ФДЭ-5 приводят к серьезным побочным эффектам, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, и вызывают привыкание. В итоге сформировалась ситуация: только 22% опрошенных мужчин с ЭД обращаются за помощью к врачу. Но и среди пациентов, обратившихся к врачу, только

36,9% получают лечение по поводу ЭД [3]. Таким образом, подавляющее большинство мужчин, страдающих ЭД (более 90%) лишаются оправданного лечения.

Причина невысокого назначения лечения видится в том, что врачи, в том числе врачи общей практики, недостаточно осведомлены о возможностях коррекции эректильной функции с использованием ингибиторов ФДЭ-5, а также низкой информированностью о профиле безопасности препаратов этой группы. Поэтому представляется целесообразным четко обозначить все существующие побочные эффекты приема ингибиторов ФДЭ-5 и описать противопоказания. Кроме того, важен диалог врача и пациента при обсуждении коррекции ЭД, что позволит врачу и его пациенту не только осознать реальные пользу и риски лечения, но и отбросить необоснованные предрассудки пациента относительно их безопасности.

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В механизм эрекции вовлечен сигнальный метаболит – циклический гуанозин монофосфат (цГМФ). В организме он разрушается с помощью фермента ФДЭ. В пещеристом теле полового члена действует его отдельная изоформа – ФДЭ-5, которая отсутствует в других органах. Препараты-ингибиторы ФДЭ-5 замедляют деградацию цГМФ, что значительно усиливает эрекцию. Эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции.

В противном случае выделение цГМФ в пещеристом теле не происходит и прием ингибиторов ФДЭ-5 не сопровождается эрекцией.

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 зависит от природы ЭД. Психогенная ЭД наиболее восприимчива к терапии, органическая ЭД – в несколько меньшей степени. Около 10% случаев ЭД не поддаются лечению. Среди соматических причин органической ЭД наиболее благоприятны для лечения сосудистые заболевания.

Среди ингибиторов ФДЭ-5 в России наиболее используются следующие: Силденафил (Виагра, Динамико), Варденафил (Левитра), Тадалафил (Сиалис), Уденафил (Зидена).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Качественно эффективность ингибиторов ФДЭ-5 описывают следующие данные, собранные в различных, но близких по дизайну экспериментах. Все они были рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями, включавшими более 200 пациентов и длившимися 4 недели. В течение этого срока пациенты должны были хотя бы 6 раз испытать препарат. Среди пациентов, принимавших силденафил, 74% сообщили об улучшении эректильной функции (при 16% – в плацебо-группе). Среди пациентов, принимавших варденафил, об улучшении сообщили 81% (при 39% – в плацебо-группе). Среди пациентов, принимавших тадалафил, 84% сообщили об улучшении (при 33% – в плацебо-группе). Однако подобные данные носят очень субъективный характер. Более объективная характеристика – это частота успешных половых актов. Для силденафила (25-100 мг) она составила 65% (при 20% – в плацебо-группе), для варденафила (20 мг) – 65% (при 32% в плацебо-группе), для тадалафила (20 мг) – 68% (при 31% – в плацебо-группе) [4].

Количественно эффективность ингибиторов ФДЭ-5 удобно измерять по шкале ПЕФ (Международный индекс эректильной функции). Ингибиторы ФДЭ-5 оказывают сходную высокую эффективность. Так прием одного из веществ: силденафила (100 мг), тадалафила (20 мг) или варденафила (20 мг) увеличивает эректиль-

ную функцию в среднем на 74% (с 17 до 29 баллов ПЕФ). Различия в количественной эффективности между препаратами при указанных дозировках не существенны [2]. Следует упомянуть также новый ингибитор ФДЭ-5 – уденафил. Сведений о нем еще очень немного, поэтому дать подробную оценку его эффективности не представляется возможным. Согласно пилотным данным – она сопоставима с эффективностью описанных выше препаратов [5].

Приведенные данные не могут быть использованы для сравнения препаратов, поскольку условия экспериментов, выбор пациентов и степень тяжести ЭД в них различалась. Поэтому можно сделать вывод, что все три ингибитора ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) высоко эффективны. Прием препарата на фоне ЭД позволяет достичь успешного полового акта в двух третях случаев, и достичь субъективного улучшения эрекции в трех четвертях случаев. Эти цифры существенны, если принять во внимание, что нефармакологическими средствами (изменение образа жизни, психологическая помощь и др.) удается добиться улучшения в 20-30% случаев, что приблизительно соответствует плацебо-эффекту в вышеприведенных исследованиях.

Важно отметить, что эффективность препарата ингибиторов ФДЭ-5 нельзя оценивать по одному приему. Следует сделать несколько попыток и довести дозировку до максимально рекомендованной. Поэтому исследования по эффективности этих препаратов

длятся несколько недель и предусматривают несколько попыток половых актов. Это не означает, что допустимо в особых случаях принимать сверхдозы препаратов. Превышение максимальной дозировки (для силденафила – свыше 200 мг) не ведет к увеличению эффективности, зато приводит к дозозависимому усилению побочных эффектов [4]. Этот факт следует обязательно доносить до пациентов.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ингибиторы ФДЭ-5 не обладают абсолютной селективностью в отношении ФДЭ-5 и частично подавляют активность других изоформ этого фермента: ФДЭ-1, ФДЭ-6, ФДЭ-11. Это приводит к накоплению цГМФ не только в половом члене, но и в других органах. Именно с этим связано проявление различных побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 [1]. Циклический ГМФ участвует в самых разнообразных сигнальных путях, выполняя роль активатора протеинкиназ. Поэтому и побочные эффекты, связанные с избытком цГМФ в разных органах очень вариабельны.

В целом, все препараты ингибиторов ФДЭ-5 имеют хороший профиль безопасности. По спектрам побочных эффектов препараты ингибиторов ФДЭ-5 сходны, но и имеют некоторые отличия. Частота наиболее характерных и статистически значимых побочных эффектов приведена в табл. 1. ■

Таблица 1. Частота побочных эффектов (%) при применении ингибиторов ФДЭ-5 [16, 17].

Побочный эффект	Силденафил		Тадалафил	Варденафил
	Виагра	Динамико [16]		
Головная боль	12,8	10	14,5	16
Приливы крови	10,4	5	4,1	12
Диспепсия	4,6	не зафиксировано	12,3	4
Заложенность носа	1,1	1	4,3	10
Головокружение	1,2	не зафиксировано	2,3	2
Нарушение зрения, цветового восприятия	1,9	не зафиксировано		<2
Боль в спине	-	-	6,5	-
Миалгия	-	-	5,7	-

Подчеркнем, что в таблице указана доля пациентов, жаловавшихся на конкретный побочный эффект хотя бы один раз. При этом в половине случаев пациенты его ощущали не каждый раз, а лишь в единственном случае [6]. Абсолютная частота тех или иных побочных эффектов сильно варьирует от эксперимента к эксперименту. В плацебо-группе, как правило, отмечаются все те же побочные эффекты, что и в опытной группе, кроме нарушения цветового восприятия. Частота побочных эффектов в плацебо-группе обычно в 2-3 раза меньше, чем в опытной группе, но все равно составляет значительную величину. Чаще всего при приеме ингибиторов ФДЭ-5 наблюдается головная боль, приливы крови к лицу и расстройства пищеварения [7]. Все эти побочные эффекты довольно легко переносятся и не требуют лечения. Абсолютное большинство пациентов не считает их существенными и не отказывается от дальнейшего приема препарата.

На российском рынке с недавних пор присутствует генерик силденафила под торговым названием Динамико (ООО «Тева», Израиль). Препарат зарекомендовал себя как эффективный для коррекции эректильной функции и имеющий минимальное количество побочных эффектов, в целом сопоставимое с группой препаратов ингибиторов ФДЭ-5 [16].

Качественные отличия в спектре побочных эффектов силденафила и варденафила практически отсутствуют. А тадалафил несколько от них отличается. Так у силденафила и варденафила имеется специфический побочный эффект: нарушение зрения и цветового восприятия. Это связано с частичным ингибированием ФДЭ-6, находящегося в сетчатке. Для тадалафила это нехарактерно. Зато для тадалафила отмечен существенный побочный эффект: боли в мышцах и спине, связанные, вероятно, с ингибированием ФДЭ-11. Эти боли могут требовать купирования с помощью НПВП и являются причиной отмены препарата [7]. Помимо качественных отличий существуют и различия в длительности побочных эффектов. Самая большая длительность – у тадалафила. Она практически в 2-4 раза превосходит этот показатель для силденафила и варденафила. Порядка 30% побочных эффектов тадалафила длятся 12

и более часов. Что ожидаемо, поскольку препарат позиционируется как средство длительного действия [8]. Видится необходимым донесение этой информации до пациента с целью предоставления возможности выбора пациентом между удобством приема и тяжестью (длительностью) побочных эффектов.

Среди препаратов группы ингибиторов ФДЭ-5 дольше всего используется и наиболее полно изучен силденафил. На примере силденафила можно утверждать, что ингибиторы ФДЭ-5 не приводят к развитию (обострению) сердечно-сосудистых заболеваний. Исключительно большая статистическая база позволяет утверждать, что частота наблюдаемых сердечно-сосудистых явлений (инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, приступы стенокардии, внезапная смерть) полностью совпадает с возрастными нормами (или с частотой в плацебо-группе для клинических исследований) [11]. Сам факт подобных событий у пациентов довольно ожидаем, поскольку целевая группа – это мужчины старше 45 лет, для которых сердечно-сосудистые заболевания не редкость. Таким образом, при назначении ингибиторов ФДЭ-5 (как минимум – силденафила) можно быть уверенным в их полной безопасности для сердечно-сосудистой системы.

Среди мужчин, имеющих эректильную дисфункцию, распространено заблуждение, что ингибиторы ФДЭ-5 вызывают зависимость. Под этим подразумевается невозможность достижения эрекции после отмены препарата – в той мере, в которой она достигалась до назначения препарата. Однако данные препараты – это конкурентные ингибиторы фермента, не влияющие на его экспрессию. В свою очередь, избыток цГМФ напрямую активирует и ФДЭ и протеинкиназы, что опять же исключает избыточную экспрессию ФДЭ и протеинкиназ. Поэтому привыкание к ингибиторам ФДЭ-5 маловероятно. Однако достоверный ответ могут дать только многолетние клинические исследования. Наиболее длительные исследования были проведены опять же для силденафила. Можно утверждать, что силденафил в течение длительного (4 и более лет) и регулярного приема не вызывает привыкания [12]. Косвенным подтверждением служит тот факт, что большинство пациентов

в течение нескольких лет не повышало эффективную дозировку: в случае развития привыкания дозировка должна была бы постоянно увеличиваться. Однако нельзя не отметить, что часть пациентов (около 5%) через несколько лет отказывались от приема силденафила по причине потери эффективности. Но в случае физиологически детерминированной зависимости число пациентов никак не могло бы быть ограничено пятью процентами. Однако оценить эректильную функцию до назначения препарата и после отмены препарата довольно затруднительно (в обоих случаях будет иметь место дисфункция). Поэтому стоит привести данные исследований, проведенных на здоровых добровольцах (с нормальной эрекцией). Длительность этих исследований была гораздо меньше и изучение проблемы привыкания не являлась целью этих исследований. Однако, следует отметить, что в этом случае привыкание также не было зафиксировано [13,14].

Несколько иначе обстоит дело с психологической зависимостью. Под психологической зависимостью понимается невозможность достижения эрекции после отмены препарата по психосоматическим причинам. Она наблюдается в том или ином виде в 0,8% наблюдений после отмены препарата [9]. В ситуации, когда ЭД носит умеренный или тяжелый характер, риском психологической зависимости можно пренебречь.

Таким образом, риска физиологического привыкания для силденафила не существует, а риск психологического привыкания несущественен. Мы полагаем, что это распространяется и на остальные препараты ингибиторов ФДЭ-5, которые не имеют столь длительной истории наблюдений, как силденафил. Хотя некоторые авторы считают, что для других препаратов (особенно с длительным периодом действия) требуются дополнительные эксперименты [12].

Отдельно стоит остановиться на противопоказаниях для ингибиторов ФДЭ-5. Некоторые специалисты полагают, что этот список так широк, что всегда есть риск некорректного назначения. Противопоказаниями для приема ингибиторов ФДЭ-5 являются гиперчувствительность и терапия нитратами. Менее категоричные ограниче-

ДИНАМИКА МУЖСКОЙ СИЛЫ

Как улучшить эректильную функцию:

WWW.DINAMIKO.RU

18+



Пожалуй, единственный побочный эффект — это ремонт квартиры.
И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!



Новая голубая таблетка с модифицированной формой высвобождения:

- дает качественную эрекцию¹;
- обеспечивает минимум побочных эффектов (включая головную боль)²;
- не вызывает привыкания³.

ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36

¹ Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.

² Камалов А. А., Охоботов Д. А., Осмоловский Б. Е., Тахирзаде А. М., Геворкян А. Р. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. Естественные и технические науки. - 2013.-№1

³ F. Giuliano, G. Jackson, F. Montorsi, A. Martin-Morales, P. Raillard "Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database", The International Journal of Clinical Practice, Blackwell Publishing Ltd, Jan. 2010, 64, 2, 240-255.

ния связаны, в основном, с вазодилатационным эффектом ингибиторов ФДЭ-5. Поэтому, стоит избегать назначения препаратов пациентам, недавно (в последние 6-8 недель) перенесшим инсульт, инфаркт миокарда, страдающим нестабильной стенокардией, грубыми отклонениями артериального давления, тяжелой формой сердечной недостаточности. Как и большинство ксенобиотиков, их не следует назначать при серьезной печеночной и почечной недостаточности. Кроме того, важно оценить состояние полового члена. Не следует назначать препарат при анатомических деформациях полового члена (искривление полового члена, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), а также заболеваниях, способствующих развитию приапизма. Препарат не следует принимать при пигментном ретините [7].

Итак, если по эффективности различные ингибиторы ФДЭ-5 практически не различаются, то выбор препарата будет определяться риском побочных эффектов. Нам кажется, что

наиболее изученное и наиболее безопасное средство – это силденафил. Не стоит забывать об удобстве длительного эффекта тадалафила, но оно может оборачиваться более продолжительными побочными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты и некоторые врачи с осторожностью относятся к использованию ингибиторов ФДЭ-5. Основные опасения связаны не столько с эффективностью препарата, сколько с его безопасностью. Обсуждаются подозрения о возможных сердечно-сосудистых побочных эффектах, а также синдроме отмены (развития привыкания к препарату).

Ингибиторы ФДЭ-5 являются эффективным средством в борьбе с ЭД. Прием препаратов повышает эректильную функцию в среднем на 75% по шкале ПЕФ, что обычно достаточно для успешного полового акта в двух третях случаев. Эффект силденафила длится порядка 4 часов, варденафила – до 8

часов, в то время как эффект тадалафила продолжается существенно дольше – порядка 36 часов. Ингибиторы ФДЭ-5 – хорошо переносимые, безопасные средства. Необоснованными являются опасения о тяжелых побочных эффектах, таких как сердечно-сосудистые события, в том числе инфаркт миокарда. Длительные клинические и постмаркетинговые исследования по силденафилу позволяют исключить возможность таких рисков. Частота сердечно-сосудистых событий не изменяется при использовании препаратов. На примере силденафила показано, что и опасения в развитии привыкания или толерантности к препарату также не обоснованы. В плане безопасности нам представляются предпочтительными препараты с коротким сроком действия. Препараты с продолжительным действием могут быть удобны в некоторых случаях, но это оборачивается более длительными побочными эффектами. Среди препаратов с коротким сроком действия наиболее изучен и безопасен силденафил. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил.

Key words: erectile dysfunction, treatment, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil - review of the literature. // Eur J Med Res. 2002. Vol. 7, N 10. P. 435-446.
2. Berner MM, Kriston L, Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. // Int J Imp Res. 2006. Vol. 18, N 3. P. 229-235.
3. Costa P. et al., 2003 цит. по: А. Л. Верткин, Д. Ю. Пушкарь, А. В. Тополянский, А. С. Сегал. Эректильная дисфункция. // Лечащий врач. 2003. N 7. С. 54-60
4. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. // Int J Clin Prac. 2006. Vol. 60, Issue 8. P. 967-975
5. Kang SG, Kim JJ. Udenafil: efficacy and tolerability in the management of erectile dysfunction. // Ther Adv Urol. 2013/ Vol. 5, N 2. P. 101-110.
6. Tolrà JR, Campaña JM, Ciutat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. // J Sex Med. 2006. Vol. 3, N 5. P. 901-909.
7. Регистр лекарственных средств России. РЛС 2012.
8. Taylor J, Baldo OB, Storey A, Cartledge J, Eardley I. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. // BJU Int. 2009. Vol.103, N 10. P. 1392-1395.
9. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. // Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64, N 2. P. 240-255.
10. New York, NY: Pfizer Inc; IMS commissioned report and 2.7.4. Summary of Clinical Safety. Data on File.
11. Giuliano F, Porst H, Hedelin H, Martin-Morales A, Sobel R, Reynolds R, Glasser D. Cardiovascular safety of Viagra®: results of the international men's health study. // XXth Congress of EAU 16-19 March, 2005. Eur Urol. 2005. Vol. 4, N 3. P. 137. Abstr. 540
12. McMurray JG, Feldman RA, Auerbach SM, Deriesthal H, Wilson N. Long-term safety and effectiveness of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. // Ther Clin Risk Manag. 2007. Vol. 3, N 6. P. 975-981
13. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Охоботов Д.А. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа в терапии эректильной дисфункции: внедрение новых препаратов. // Cons Medicum. 2003. Т. 5, N 7. С. 422-426.
14. Bechara A, Casabé A, De Bonis W, Helien A, Bertolino MV. Recreational use of phosphodiesterase type 5 inhibitors by healthy young men. // J Sex Med. 2010. Vol.7, N 11. P. 3736-3742.
15. Korkes F, Costa-Matos A, Gasperini R, Reginato PV, Perez MD. Recreational use of PDE5 inhibitors by young healthy men: recognizing this issue among medical students. // J Sex Med. 2008. Vol. 5, N 10. P. 2414-2418.
16. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Осмоловский Б.Е., Тахирзаде А.М., Геворкян А.Р. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией// Естественные и технические науки. 2013. N 1. С. 105-113
17. Clinical practice guidelines. Management of BPH (revised, 2010).// URL:www.eau.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines.cfm?sub=bph.

Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ

Preferences of the patients in terms of alpha-blocker choice during the treatment of BPH-induced voiding dysfunction

A.E. Vishnevsky, I.V. Lukianov, A.V. Markov

We present a study, which included the patients with voiding dysfunction due to the confirmed diagnosis of the benign prostatic hyperplasia (BPH). They were treated using 2 types of alpha-blockers – tamsulosin (T) and doxazosin (D). The preferences were analyzed.

The study was randomized, cross, comparative and open. All patients were randomized in two groups with 17 men in each: T-D group (tamsulosin 0.4 mg once per day during 6 weeks, then doxazosin 2 mg once per day during 1 week following by 4 mg of doxazosin during weeks 2 and 3 and 6 mg for the weeks 4-6) and D-T group (doxazosin 2 mg once per day during 1 week following by 4 mg of doxazosin during weeks 2 and 3 and 6 mg for the weeks 4-6, then tamsulosin 0.4 mg once per day for 6 weeks). The efficacy was similar for both medications when controlled for urodynamic criteria with a small non-significant trend in favor of tamsulosin.

Side effects were more often during doxazosin intake (32.4% vs. 23.5% for tamsulosin). Seven out of 8 cases of side effects for tamsulosin were related to the sexual dysfunction (retrograde ejaculation, erectile dysfunction).

The preferences analysis showed that patients with the age more than 65 years were prone to choose tamsulosin for further treatment. More young, sexually active patients preferred more often to use doxazosin.

А.Е. Вишневский, И.В. Лукьянов, А.В. Марков
*Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО,
ГКБ им С.П. Боткина*

По данным международного общества по изучению расстройств мочеиспускания (ICS), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин старше 60 лет. Ведущим в консервативном лечении ДГПЖ, по-прежнему остается медикаментозная терапия [1]. На сегодняшний день в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ, наиболее широко используются альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, препараты растительного происхождения и М-холиноблокаторы. Стандарты медикаментозной терапии ДГПЖ были приняты на основе результатов крупномасштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Наиболее эффективными препаратами зарекомендовали себя α -адреноблокаторы, их широкое использование позволяет отсрочить, а в ряде наблюдений и предотвратить оперативное лечение ДГПЖ [2].

Принято считать, что клиническая эффективность всех α 1-адреноблокаторов в отношении СНМП

примерно сопоставима, а выбор того или иного препарата в рутинной практике зачастую зависит от предпочтения пациента [3, 4, 5, 6]. Критериями выбора пациентами того или иного препарата могут являться: удобство применения, экономическая эффективность и выраженность побочных эффектов. При этом выбор конкретного препарата зависит от предпочтения врача, а также от информированности пациента. Если говорить об эволюции α 1-адреноблокаторов в целом, то приоритетным направлением является создание суперселективных препаратов пролонгированного действия с минимальным количеством возможных побочных эффектов. При этом улучшение качества жизни пациента – важный аспект лечения и основная цель [7, 8, 9, 10].

Оценка предпочтений пациентов, страдающих ДГПЖ, привлекает внимание исследователей недавно. В данном сравнительном исследовании участвовали пациенты, получавшие в течение определенного периода времени наиболее широко применяемый α 1-адреноблокатор – тамсулозин, и α 1-адреноблокатор – доксазозин, как наиболее долго применяемый препарат в РФ. Оценивались

долговременные предпочтения участников (какой препарат пациент желал бы принимать после окончания исследования).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, обратившиеся в клинику урологии и хирургической андрологии Российской медицинской Академии последипломного образования на базе ГКБ им. С.П. Боткина в период с февраля 2012 года по декабрь 2012 года, не получавшие лечения ранее. У всех участников исследования имелись расстройства мочеиспускания, ассоциированные с ДГПЖ; средний балл по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) был > 15 , балл по шкале IPSS-QoL > 3 .

Каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование являлось рандомизированным, перекрестным, сравнительным и открытым. Пациенты были рандомизированы в две группы:

- группа Т-Д (тамсулозин 0,4 мг один раз в день в течение 6 недель, затем доксазозин 2 мг один раз в день в течение 1-й недели, 4 мг один раз в день в течение 2-й - 3-й недели, 6 мг в день - с 4-й по 6-ю неделю),
- группа Д-Т (доксазозин 2 мг один раз в день в течение 1 недели, 4 мг один раз в день 2-ю - 3-ю недели, 6 мг в день с 4-й по 6-ю неделю, затем тамсулозин 0,4 мг - один раз в день в течение 6 недель).

Исследуемые группы сравнивались при помощи перекрестного метода. Период «вымывания» препарата отсутствовал, поскольку прерывание лечения было признано неблагоприятным для пациентов.

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте старше 50 лет с симптомами нарушения мочеиспускания, обусловленные ДГПЖ, диагноз подтвержден результатами пальцевого ректального исследования не менее чем за 6 месяцев; максимальная скорость мочеиспускания 6-12 мл/с; объем мочеиспускания не менее 125 мл; объем остаточной мочи при трансабдоминальном сканировании не

более 200 мл; сумма баллов по шкале IPSS более 12; объем предстательной железы при ТРУЗИ более 30 см³.

Критериями оценки результатов лечения являлись: сумма баллов по IPSS и IPSS-QoL; максимальная (Q_{max}) и средняя скорости (Q_{ave}) потока мочи; а также объем остаточной мочи после мочеиспускания (PVR). Перечисленные показатели оценивались исходно и через 6 и 12 недель. Отдельно были оценены результаты для двух возрастных подгрупп: пациенты > 65 лет и ≤ 65 лет.

Для определения предпочтений в отношении исследуемых препаратов все пациенты по окончании срока наблюдения (12 недель) подвергались открытому опросу. Пациентам предлагалось ответить на вопрос: «Каким препаратом он бы хотел продолжить лечение?», а так же объяснить причины выбора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 34 пациента (по 17 человек в каждой группе). Средний возраст составил $67,3 \pm 6,3$ лет (от 50 до 81 года). Анализ эффективности проводился для всех пациентов из

групп Т-Д и Д-Т, завершивших исследование (выбывших не было). Обе группы были сравнимы по исходным характеристикам (табл.1).

На фоне лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение исходных показателей к 6-й и 12-й неделям исследования (сумма баллов по IPSS, $p < 0,01$, IPSS-QoL, $p < 0,05$; обструктивные ($p < 0,05$) и ирритативные ($p < 0,05$) симптомы) (табл. 2). В обеих группах имело место статистически значимое увеличение Q_{max} по сравнению с исходным параметром ($p < 0,01$), сравнение же данных 6-й и 12-й недель, значимой разницы не выявило. При сравнении групп на 6-й неделе наблюдения было отмечено лучшие уродинамические показатели в группе тамсулозина, однако разница не была статистически достоверной ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась к 12-й неделе после смены препарата в группах пациентов. Отмечалось незначительное улучшение уродинамических характеристик при переходе с доксазозина на тамсулозин, и некоторое их снижение в группе, перешедшей с тамсулозина на доксазозин. Однако, как и на рубеже 6 недель наблюдения, эти различия не были статистически достоверными.

Таблица 1. Исходные характеристики больных ДГПЖ, имеющих СНМП

ПОКАЗАТЕЛЬ	Группа Т-Д	Группа Д-Т	Статистическая значимость
Возраст (лет)	67,4 + 6,2	67,3 + 6,1	NS
IPSS			
Сумма баллов по шкале IPSS	18,1 ± 5,2	17,4 ± 5,9	NS
Сумма баллов - обструктивные симптомы	7,1 ± 4,1	6,9 ± 3,1	NS
Сумма баллов - ирритативные симптомы	8,2 ± 2,5	7,6 ± 3,7	NS
Сумма баллов по шкале QoL	4,1 ± 1,0	3,9 ± 0,7	NS
Q _{max} (мл/с)	9,2 ± 5,1	8,9 ± 5,3	NS
Q _{ave} (мл/с)	4,2 ± 2,1	4,1 ± 2,3	NS
Объем остаточной мочи (мл)	39,7 ± 31,8	41,1 ± 40,2	NS
Объем предстательной железы (см ³)	43,1 ± 13,0	39,1 ± 14,3	NS

Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»
NS-отсутствие статистически значимых различий ($p < 0,05$)

Артезин®

ДОКСАЗОЗИН

УЛУЧШАЕТ
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ
И ХРОНИЧЕСКИМ
ПРОСТАТИТОМ

ДОКАЗАННО
УЛУЧШАЕТ
УРОДИНАМИКУ

ГАРАНТИРУЕТ
БЫСТРОЕ
НАСТУПЛЕНИЕ
ЭФФЕКТА

НОРМАЛИЗУЕТ
ЛИПИДНЫЙ
ПРОФИЛЬ

ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ
ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАСНОСТИ

СНИЖАЕТ
РИСК РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ
И ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕШЕНИЯ МУЖСКИХ ПРОБЛЕМ

ОАО «ВАЛЕНТА ФАРМ»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2
Тел.: (495) 933 60 80. Факс: (495) 933 60 81



PN 001615/01 от 08.08.2008

Таблица 2. Изменение основных уродинамических характеристик у больных ДГПЖ, имеющих СНМП, при приеме тамсулозина и доксазазина

		Группа Т-Д	Группа Д-Т
Сумма баллов IPSS $p < 0,01$	До лечения	18,1 ± 5,2	17,4 ± 5,9
	6-я неделя	13,7 ± 4,3	13,9 ± 4,7
	12-я неделя	13,9 ± 5,0	13,8 ± 4,2
Сумма баллов IPSS - обструктивная симптоматика $p < 0,05$	До лечения	7,1 ± 4,1	6,9 ± 3,1
	6-я неделя	5,8 ± 2,6	5,7 ± 3,4
	12-я неделя	5,6 ± 3,1	5,7 ± 3,2
Сумма баллов IPSS - ирритативная симптоматика $p < 0,05$	До лечения	8,2 ± 2,5	7,6 ± 3,7
	6-я неделя	6,0 ± 4,2	5,9 ± 3,9
	12-я неделя	5,8 ± 3,2	5,9 ± 2,7
Сумма баллов по шкале QoI $p < 0,05$	До лечения	4,1 ± 1,0	3,9 ± 0,7
	6-я неделя	3,0 ± 1,2	3,1 ± 0,9
	12-я неделя	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,1
Количество остаточной мочи (мл) $p < 0,05$	До лечения	39,7 ± 31,8	41,1 ± 40,2
	6-я неделя	16,7 ± 22,1	18,2 ± 21,5
	12-я неделя	13,4 ± 14,3	16,1 ± 22,1
Максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) $p < 0,01$	До лечения	9,2 ± 5,1	8,9 ± 5,3
	6-я неделя	14,8 ± 3,4	14,2 ± 4,1
	12-я неделя	15,1 ± 3,9	14,8 ± 3,6

Показатели количества остаточной мочи к 6-й и 12-й неделям достоверно улучшались в обеих группах по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время проведения исследования, перечислены в табл. 3. Как было сказано выше, встречавшиеся нежелательные реакции не

повлекли за собой отказ от приема препаратов и все пациенты закончили программу наблюдения. Общая частота нежелательных реакций во время приема тамсулозина была несколько ниже, чем во время приема доксазазина (23,5% и 32,4%, соответственно; $p < 0,05$), однако побочные эффекты тамсулозина у ряда пациентов существенно повлияли на выбор

препарата для дальнейшего лечения. У 5 (14,7%) пациентов была отмечена ретроградная эякуляция. Это были мужчины в возрасте до 60 лет, с достаточной сексуальной активностью. Нарушения эякуляции проявлялись у них строго на фоне приема тамсулозина и не отмечались при переходе на доксазозин. Отдельно заслуживают комментария два случая эректильной дисфункции. Они так же были отмечены у двух из пяти пациентов, у которых имела место ретроградная эякуляция и высокая степень тревожности в связи с этим. По нашему мнению здесь имела место психогенная форма эректильной дисфункции на фоне тревожности и обеспокоенности данных мужчин расстройствами эякуляции. Это подтверждается дальнейшей информацией от пациентов, которые после завершения приема тамсулозина не отмечали ни ретроградной эякуляции, ни нарушений эрекции. Ни один из 34 пациентов не отметил за время наблюдения ухудшения качества мочеиспускания. Влияние на системное артериальное давление отметили 5 пациентов, что выражалось в кратковременных головокружениях. В 4-х случаях эти симптомы наблюдались при лечении доксазозинем на фоне дозы 6мг/сут. Симптомы головокружения были нивелированы при снижении дозы до 4мг/сут. У одного пациента, отметившего эпизоды головокружения на фоне терапии тамсулозином, этот эффект был временным, не приведшим к отказу от приема препарата.

Таблица 3. Нежелательные реакции у больных ДГПЖ, имеющих СНМП, при приеме тамсулозина и доксазазина

Нежелательная реакция	Тамсулозин n (%)	Доксазозин n (%)
Ретроградная эякуляция	5 (14,7)	0
Диарея	0	0
Заложенность носа	0	1 (2,9)
Головокружение	1 (2,9)	4 (11,8)
Затрудненное мочеиспускание	0	0
Учащенное мочеиспускание	0	0
Эректильная дисфункция	2 (5,8)	0
Сонливость	0	3 (8,8)
Крапивница	0	1 (2,9)
Сухость во рту	0	2 (5,8)
Всего	8 (23,5)	11 (32,4)

АНАЛИЗ ПО ВОЗРАСТНЫМ ПОДГРУППАМ

Отдельно были оценены результаты эффективности и безопасности препаратов для двух возрастных подгрупп: ≤ 65 лет (n = 18) и > 65 лет (n=16).

Динамика уродинамических характеристик, количество остаточной мочи, снижение баллов по опросникам IPSS и QoI в обеих группах достоверно не отличались между собой. В обеих возрастных подгруппах, вне зависимости от порядка приема препаратов (Т-Д или Д-Т) к 6-й неделе достоверно улучшались следующие показатели: суммарный балл по IPSS ($p < 0,01$), Q_{max} ($p < 0,01$), количество остаточной мочи ($p < 0,05$).

Таблица 4. Критерии выбора больным альфа-адреноблокатора для дальнейшего лечения

Критерий выбора	Тамсулозин, n (%)	Доксазозин, n (%)	Ни один из указанных препаратов, n (%)
Затрудняюсь ответить	1 (2,9)	2 (5,8)	–
Эффективность	10 (29,4)	3 (8,8)	–
Отсутствие/небольшое количество побочных эффектов	4 (11,8)	8 (23,5)	–
Преимущество режима дозирования	5 (14,7)	0	–
Всего	20 (58,8)	13 (38,3)	1(2,9)

Частота нежелательных реакций у больных ≤ 65 лет была ниже, чем в старшей возрастной группе – 7 против 12. Однако все 7 случаев нежелательных реакций у молодых пациентов были связаны с расстройствами сексуальной функции и наблюдались на фоне приема тамсулозина. Остальные 12 эпизодов побочных реакций, приведенные в табл. 3, были отмечены в старшей возрастной группе.

По окончании 12 недель наблюдения пациенты ответили на вопрос: «Каким препаратом Вы бы хотели продолжить лечение?». Большинство пациентов – 20 (58,8%) выбрали тамсулозин, а в пользу доксазозина высказалось 13 (38,3%), один пациент отказался использовать в дальнейшем оба препарата. Причины, по которым пациенты предпочли тот или иной препарат отражены в табл. 4.

Все 13 пациентов отдавших предпочтение доксазозину были мужчинами из возрастной подгруппы ≤ 65 лет.

Несмотря на разные критерии выбора, побудившие пациентов отдать предпочтение одному из двух препара-

тов, главным общим критерием являлось - качество жизни, подразумевающее не только эффективность препарата в отношении симптомов нижних мочевых путей, но минимизацию возможных нежелательных реакций препарата. Для молодых, сексуально активных пациентов, отсутствие негативного влияния на сексуальную функцию стало определяющим критерием при выборе препарата доксазозин, хотя большинство из них субъективно отмечало несколько более высокую эффективность тамсулозина в отношении лечения расстройств мочеиспускания. В старшей возрастной подгруппе главными критериями выбора препарата стали преимущества режима дозирования и отсутствие/небольшое количество побочных эффектов, при этом возможное негативное влияние на половую функцию имело минимальное значение. Критерий «высокая эффективность», независимо от возрастной группы, оказался ведущим у пациентов, не имевших в процессе наблюдения побочных эффектов от приема препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует сказать, что, поскольку ДГПЖ оказывает влияние на качество жизни пациента, при подборе терапии необходимо учитывать как индивидуальные особенности больного, так и преимущества того или иного препарата. В настоящем исследовании продемонстрировано, что даже среди $\alpha 1$ -адреноблокаторов, специально разработанных для лечения ДГПЖ, имеются выраженные различия в отношении предпочтений пациентов. Мы считаем, что выбор пациента определяется эффективностью препарата, нежелательными реакциями, а также простотой и удобством применения. Данные литературы и результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют некоторые различия между тамсулозином и доксазозинном. Несмотря на небольшую выборку пациентов, можно говорить о сравнимой эффективности тамсулозина и доксазозина в отношении симптомов нижних мочевых путей при суммарно несколько меньшем количестве побочных эффектов на фоне приема тамсулозина. Однако характер нежелательных явлений, их огромное значение для качества жизни многих пациентов, позволяет делать выбор в пользу некоторых давно известных $\alpha 1$ -адреноблокаторов, в частности доксазозина, без особой потери в эффективности лечения симптомов нижних мочевых путей. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, лечение, альфа1-адреноблокаторы, тамсулозин, доксазозин.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, treatment, alpha adrenoblockers, tamsulosin, doxazosin.

ЛИТЕРАТУРА

- Holtgrewe HL. The medical management of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. // UrolClin North Am. 1998. Vol. 25. P. 555 - 569.
- Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. // BJU Int. 2011. Vol. 107, N 9. P. 1426-1431.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia 2005. // BJU. 1995. Vol. 95, N 7. P. 1006-10012.
- Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A, Alexander R, Jacobs SC. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 1998. Vol. 159, N 6. P. 1810 -1815.
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha-Adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. // J Urol. 1982. Vol. 128, N 4. P. 836-839.
- Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты адреноблокаторами. М., 1998. 124 с.
- Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. // Rev Urol. 2006. Vol. 8, Suppl 4. P.3-9.
- Abrams P, Schulman CC, Vaage S, and the European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin a selective alpha1-adrenoreceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic "obstruction" (symptomatic BPH). // Br J Urol. 1995. Vol. 76. P. 325-336.
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1-adrenoreceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled multi-centre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). // Eur Urol. 1996. Vol. 29, N 2. P. 155-167.
- Narayan P, Tewari A, and the Members of United States 93-01 Study Group. A second phase III multi-centre placebo-controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with of benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 1998. Vol. 160. P. 1701- 1706.

Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией

The characteristics of the prostate and gonadal microcirculation in the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion

*A.I. Neymark, I.S. Popov,
A.V. Gazamatov*

Varicocele is one of the frequent diagnosis in the adolescents, which carries a high risk of the infertility.

Aim of the investigation: to evaluate the characteristics of the microcirculation in the prostate and gonads of the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion using laser Doppler flowmetry (LDF).

Materials and methods: 60 adolescents was included in the analysis who had left-side varicocele; in the first group – 30 patients with isolated varicocele, in the second group – 30 patients with combination of the varicocele and the venous congestion in the periprostatic plexus of the small pelvis. Control group included 15 volunteers without andrological diseases. The status of the prostate and gonads were estimated using LDF-derived microcirculation state analysis.

Results: the significant differences could be observed in the microcirculation state of the left testis in all groups in comparison with the control group in form of the reduce in the mean flow and increase of the shunting index (SI). In the second group the decrease in mean flow, low index of the microcirculation efficacy (IME) and increase in SI were present. Prostate hemodynamics was similar in the group 1 and control group and was statistically significant different between group 2 and control group.

Conclusions: isolated varicocele is linked to the alterations in the microcirculation predominately in the left testis with the minimal alterations in the right testis and without the alterations of the prostate flow. Varicocele with the pelvic congestion involve in the pathologic process not only the left testis, but also the contralateral testis and prostate.

А.И. Неймарк¹, И.С. Попов^{1,2}, А.В. Газаматов²

¹Алтайский Государственный Медицинский Университет,

²Городской андрологический центр реабилитации детей и подростков г. Барнаул.

Варикоцеле на протяжении достаточно долгого времени остается темой жарких споров и дискуссий [1-8]. Являясь агрессивной формой орхопатии, варикозное расширение вен левого яичка в подростковом возрасте имеет высокую степень риска развития нарушения сперматогенеза с последующим исходом в инфертильность [9, 10]. Основной причиной развития осложнений в репродуктивной сфере называют нарушение гемодинамики гонад [11, 12]. Однако качество эякулята зависит не только от состояния семенников, но и от функции добавочных половых желез, основная из которых – предстательная железа (ПЖ) [4, 6, 13-15]. Секрет ПЖ, являясь основной частью спермоплазмы, выполняет трофическую и защитную для сперматозоидов функцию, определяя их двигательную активность и предотвращая агглютинацию. По результатам наших наблюдений [16], конгестивные расстройства ПЖ выявляются у 60,3% юношей, страдающих сочетанным расширением вен гроздевидного и простатического сплетения, что из общего числа больных варикоцеле составляет 41,4%. Данные нарушения тазовой венозной гемодинамики, вполне вероятно, приводят к нарушению ткане-

вого кровотока в предстательной железе [13] и, как итог, к резкому снижению обменных процессов в ней, что проявляется нарушением барьерной, секреторной, инкреторной и моторной функций. Следствием данных нарушений может быть стойкий воспалительный процесс в железе и/или снижение качества сока предстательной железы и, как следствие, нарушение качественных показателей эякулята, что на фоне основного заболевания – варикоцеле – ведет к более высокому проценту репродуктивных нарушений [4, 5, 13, 15, 17-19].

Целью исследования стало выявление особенностей микроциркуляции в предстательной железе и яичках у лиц, страдающих изолированным варикоцеле слева и варикоцеле в сочетании с конгестивными расстройствами в малом тазу, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали 60 юношей 16-18 лет, страдающих варикоцеле слева 2 степени (по Нечипоренко). Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биомеди-

цинских исследований на людях [20]. Все подростки и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациентам проводились общий осмотр, лабораторные исследования – спермограмма, гормонаграмма: ЛГ, ФСГ, тестостерон, антиспермальные антитела крови, УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ предстательной железы с доплерографией сосудов. По наличию тазовой конгестии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=30): изолированное варикоцеле, т.е. нарушение венозного оттока, наблюдалось только в коллекторе внутренней семенной вены; 2-я группа (n=30): сочетанное варикоцеле, т.е. венозное полнокровие помимо гроздьевидного сплетения слева наблюдалось и в перипростатическом сплетении малого таза.

Критерием включения пациента в исследование и выбора дальнейшей тактики ведения варикоцеле было наличие патоспермии. Основными нарушениями параметров спермы явились подвижность (А+В), количество морфологически нормальных форм и, в меньшей степени, жизнеспособность сперматозоидов.

Из исследования исключались юноши, которые, помимо варикоцеле, имели другие заболевания репродуктивной системы и/или гормональные нарушения, что проявлялось запаздыванием сроков наступления полового созревания.

Состояние предстательной железы и гонад у юношей с изолированным и сочетанным варикоцеле

оценивали по состоянию микроциркуляции в этих органах по данным лазерной доплеровской флоуметрии [21]. Измерения проводились на аппарате ЛААК-02. Был использован светопроводимый зонд с длиной волны 1,15 мкм в инфракрасном волновом диапазоне. В связи с тем, что анатомическое расположение предстательной железы и яичек исключает прямое неинвазивное исследование, было принято решение оценивать микроциркуляцию в биологически активных точках (БАТ), отражающих состояние данного органа. Для их определения был использован опыт рефлексотерапии и гирудотерапии [22], применяемый при лечении заболеваний предстательной железы и яичек: V-25 да-чан-шу – позвоночная область, на уровне промежутка между остистыми отростками L4-L5, на 1,5 пропорциональных отрезка кнаружи от задней срединной линии (первая боковая линия спины) и CV-6 ци-хай – пупочная область, ниже пупка на 1,5 пропорциональных отрезка (передняя срединная линия). Каждому исследуемому запись ЛДФ-грамм начинали с точки CV-6 (предстательная железа), затем – V-25 слева (левое яичко) и закачивали точкой V-25 справа (правое яичко). После наложения зонда на точку проводили и регистрировали запись показаний кровотока в течение 2 минут.

Для систематизации микроциркуляторных характеристик предстательной железы и яичек было проведено исследование у 30 добровольцев, не имеющих каких-либо андрологических заболеваний (контрольная группа).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [23, 24]. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для оценки формы распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до $+2$. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни и T -критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для сравнения качественных признаков в независимых выборках использовали критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При сравнении связанных выборок использовали Q -критерий Кохрена. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние

Таблица 1. Показатели базального кровотока предстательной железы (CV – 6)

№	Группы		M, пф.ед	СКО, пф.ед	Kv, %	ИЭМ, у.е.	MT, отн.ед.	HT, отн.ед.	ПШ, у.е.
1	Контроль (n=30)	M±m	17,43±0,78	4,47±0,27	29,49±1,41	1,79±0,02	0,69±0,02	0,69±0,03	0,97±0,02
2	1 группа. Варикоцеле изолированное (n=30)	M±m	17,81±0,76	4,21±0,31	29,50±3,90	1,81±0,05	0,70±0,05	0,70±0,03	1,01±0,01
		P₁₋₂	0,979	0,892	0,999	0,991	0,993	0,998	0,229
3	2 группа. Варикоцеле сочетанное (n=30)	M±m	11,20±0,50	2,73±0,29	25,50±2,74	1,29±0,06	0,66±0,04	0,61±0,03	1,08±0,02
		p₁₋₃	<0,001	<0,001	0,505	<0,001	0,953	0,099	0,001
		p₂₋₃	<0,001	0,005	0,792	<0,001	0,934	0,134	0,017

Примечания: P₁₋₂ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и контрольной группой; P₁₋₃ – статистическая значимость различий между группой с варикоцеле+конгестия и контрольной группой; P₂₋₃ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и группой с сочетанным варикоцеле

Таблица 2. Показатели базального кровотока левого яичка (V – 25 слева)

№	Группы		М, пф.ед	СКО, пф.ед	Кv, %	ИЭМ, у.е.	МТ, отн.ед.	НТ, отн.ед.	ПШ, у.е.
1	Контроль (n=30)	M±m	15,51±0,29	3,34±0,11	26,81±1,15	2,41±0,08	0,68±0,01	0,71±0,02	0,93±0,02
2	1 группа. Варикоцеле изолированное (n=30)	M±m	12,21±0,54	2,95±0,29	27,75±2,29	1,95±0,18	0,73±0,06	0,68±0,04	1,15±0,06
		P₁₋₂	<0,001	0,538	0,977	0,088	0,842	0,793	0,007
3	2 группа. Варикоцеле сочетанное (n=30)	M±m	10,55±0,39	2,31±0,20	22,19±2,06	1,20±0,09	0,74±0,04	0,69±0,04	1,12±0,05
		P₁₋₃	<0,001	<0,001	0,177	<0,001	0,512	0,959	0,007
		P₂₋₃	0,054	0,216	0,225	0,004	0,997	0,992	0,963

Примечания: P₁₋₂ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и контрольной группой; P₁₋₃ – статистическая значимость различий между группой с варикоцеле+конгестия и контрольной группой; P₂₋₃ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и группой с сочетанным варикоцеле

Таблица 3. Показатели базального кровотока правого яичка (V – 25 справа)

№	Группы		М, пф.ед	СКО, пф.ед	Кv, %	ИЭМ, у.е.	МТ, отн.ед.	НТ, отн.ед.	ПШ, у.е.
1	Контроль (n=30)	M±m	14,62±0,28	2,69±0,11	27,35±1,45	1,60±0,05	0,83±0,02	0,77±0,03	0,93±0,01
2	1 группа. Варикоцеле изолированное (n=30)	M±m	13,04±0,42	2,91±0,34	26,88±2,20	1,23±0,05	0,80±0,03	0,88±0,04	0,93±0,03
		P₁₋₂	0,012	0,900	0,997	<0,001	0,804	0,111	0,999
3	2 группа. Варикоцеле сочетанное (n=30)	M±m	11,63±0,69	3,10±0,52	26,06±3,76	1,15±0,06	0,72±0,03	0,66±0,03	1,08±0,03
		P₁₋₃	0,002	0,828	0,985	<0,001	0,028	0,069	<0,001
		P₂₋₃	0,252	0,986	0,997	0,674	0,243	<0,001	0,001

Примечания: P₁₋₂ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и контрольной группой; P₁₋₃ – статистическая значимость различий между группой с варикоцеле+конгестия и контрольной группой; P₂₋₃ – статистическая значимость различий между группой с изолированным варикоцеле и группой с сочетанным варикоцеле

варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.1 и Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что функциональное состояние органа зависит от уровня кровотока в нем. В связи с этим изучение показателей микроциркуляции в органе является важным диагностическим критерием, отражающим особенность течения заболевания с возможностью прогнозирования развития заболевания и осложнений [21].

При анализе показателей микроциркуляции в 1-ой группе (изоли-

рованное варикоцеле) обращает внимание отсутствие различий состояния кровотока в предстательной железе (БАТ CV-6) с пациентами группы контроля (табл. 1), что говорит об интактности этого органа при изолированном варикозном процессе внутренней семенной вены. Имеются достоверные различия в параметрах ЛДФ левого яичка, V-25 слева (табл. 2), в виде снижения среднего потока крови (М) 12,21±0,54 (p<0,001) и увеличения показателя шунтирования (ПШ) 1,15±0,06 (p=0,007) в сравнении с параметрами здорового яичка (15,51±0,29 и 0,93±0,02 соответственно). Данные изменения нами были расценены как проявление тканевой ишемии в результате снижения артериального притока к органу и активации артерио-венулярного шунтирования крови, как компенсаторная реакция

на венозную гипертензию в гроздь-видном сплетении. Микроциркуляция в правом яичке 1-й группы (табл. 3) также имеет достоверные отличия от группы контроля в параметрах снижения среднего потока крови (М) 13,04±0,42 (p=0,012) и снижении индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) 1,23±0,05 (p<0,001). Однако при сравнении М в левом и правом яичках (табл. 4) достоверных различий нет (p=0,548). Различия между семенниками наблюдаются в параметрах ИЭМ (p=0,004), нейрогенном тонусе (НТ) (p=0,004) и ПШ (p=0,007). Более эффективная микроциркуляция наблюдается в правом яичке, поскольку имеет место более низкий показатель шунтирования и более высокий показатель среднего потока крови, что объясняется отсутствием патологического сосудистого феномена в пра-

Таблица 4. Сравнение показателей базального кровотока левого и правого яичек внутри групп исследования

Сравнение левого и правого яичек		М, пф.ед	СКО, пф.ед	Kv, %	ИЭМ, у.е.	МТ, отн.ед.	НТ, отн.ед.	ПШ, у.е.	
1 группа. Варикоцеле Изолированное (n=30)	Слева	M±m	12,21±0,54	2,95±0,29	27,75±2,29	1,95±0,18	0,73±0,06	0,68±0,04	1,15±0,06
	Справа	M±m	13,04±0,42	2,91±0,34	26,88±2,20	1,23±0,05	0,80±0,03	0,88±0,04	0,93±0,03
	P _{слева-справа}		0,548	0,999	0,990	0,004	0,620	0,004	0,007
1 группа. Варикоцеле Сочетанное (n=30)	Слева	M±m	10,55±0,39	2,31±0,20	22,19±2,06	1,20±0,09	0,74±0,04	0,69±0,04	1,12±0,05
	Справа	M±m	11,63±0,69	3,10±0,52	26,06±3,76	1,15±0,06	0,72±0,03	0,66±0,03	1,08±0,03
	P _{слева-справа}		0,457	0,429	0,755	0,939	0,970	0,913	0,909

Примечания: P_{слева-справа} – статистическая значимость различий между левым и правым яичками.

вой половине мошонки.

При сравнении параметров микроциркуляции в предстательной железе (БАТ CV-6) во 2-й группе (варикоцеле в сочетании с тазовой congestией) и группе контроля (табл. 1) обращает на себя внимание достоверное различие значений кровотока: снижение на 35,7% показателя среднего потока крови - 11,20 против 17,43 в норме (p<0,001), на 38,9% – среднего квадратичного отклонения (СКО) 2,27 пф.ед против 4,47 пф.ед в группе контроля (p<0,001). На 27,9% снижен индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) - 1,29 и 1,79 во 2-ой группе и группе контроля соответственно (p<0,001). Увеличился параметр шунтирования (ПШ) на 11,3% - 1,08 против 0,97 в норме (p=0,001). Выявленные изменения демонстрируют обеднение артериального кровоснабжения ткани предстательной железы, ухудшение внутриорганной микроциркуляции как результат рефлекторной реакции приносящих сосудов на наличие венозной гипертензии в перипростатическом сплетении и активацию артериовенулярного шунтирования, что вызывает более выраженную тканевую ишемию органа (увеличение ПШ и снижение ИЭМ). Микроциркуляция в ткани левого яичка во 2-ой группе (табл. 2) также достоверно отличалась от группы контроля (нормы) по многим показателям. Отмечался более низкий результат среднего потока крови - 10,55±0,39 пф.ед. против 15,51±0,29 пф.ед (p<0,001), разница составила 31,9%, низкий показатель индекса эффективности микроциркуляции - 1,20 у.е. против 2,41 у.е.

(p<0,001), с разницей 50%. Выделялся более высокий индекс параметров шунтирования 1,12 у.е. (p=0,007), что больше, чем в группе контроля на 20,4%. Данные изменения параметров микроциркуляции ткани левого яичка в группе сочетанного варикоцеле нами были расценены как ухудшение тканевой перфузии на уровне приносящих артериол, открытия и активного функционирования артериовенулярных шунтов, что усугубляло ухудшение эффективности микроциркуляции. Показатели базального кровотока правого яичка имели отличие от группы контроля (нормы) по показателям среднего потока крови, ИЭМ, миогенного тонуса (МТ) и параметров шунтирования (ПШ) (табл. 3). Так, параметр М был снижен на 20,4%, p=0,002 (11,63 пф.ед. в 2-ой группе и 14,62 пф.ед. в группе контроля), ИЭМ снижен на 28,1%, p<0,001 (1,15 пф.ед против 1,60 пф.ед), МТ снижен на 13,2% p=0,028 (0,72 отн.ед. против 0,83 отн.ед. в группе контроля), ПШ увеличен на 16,1% p<0,001 (1,08 у.е. во 2-й группе и 0,93 у.е. в группе контроля). Данные изменения демонстрировали наличие тканевой ишемии, снижение артериального притока к ткани правого яичка, компенсаторную вазодилатацию приносящих артериол и активацию артериовенулярных шунтов, что в дальнейшем может ухудшать состояние правого яичка. Наличие подобных изменений свидетельствует о том, что нарушение гемодинамики носит диффузный, распространенный характер и не ограничивается лишь яичком на стороне варикозного процесса, что, несомненно, несет более

высокую степень негативного влияния на сперматогенную функцию семенника.

При сравнении значений ЛДФ-грамм в исследуемых группах изолированного и сочетанного варикоцеле между собой, в точках заинтересованных органов, обращает на себя внимание значимое различие микроциркуляции в предстательной железе (табл. 1). Значение среднего потока крови, средне квадратичного отклонения и индекса эффективности микроциркуляции достоверно ниже (p<0,001; p=0,005 и p<0,001 соответственно) в группе сочетанного варикоцеле. Параметр шунтирования выше в группе 2, чем в группе 1 (p=0,017). Показатели базального кровотока левого яичка (табл. 2) значимо хуже в группе сочетанного варикоцеле, чем у пациентов, страдающих изолированным варикоцеле. Так, параметр среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции в группе 2 (сочетанное варикоцеле) ниже, чем в группе 1 (изолированное варикоцеле) p=0,054 и p=0,004, что демонстрирует более выраженную тканевую ишемию левого семенника и более высокий риск трофических нарушений. Отличие показателей гемодинамики правого яичка в группах исследования заключается в более низком показателе нейрогенного тонуса p<0,001 и более высоком параметре шунтирования p=0,001 (табл. 3).

Выводы

1. Варикоцеле, как сосудистый феномен, достоверно изменяет состояние микроциркуляции в яичке

на стороне поражения при сравнении с юношами из группы контроля (норма).

2. При изолированном варикоцеле ухудшение микроциркуляции в виде обеднения артериального притока, тканевой ишемии, артерио-венулярного шунтирования наблюдается, главным образом, в левом яичке с минимальными нарушениями гемодинамики в правом семеннике, без вовлечения в патологический процесс предстательной железы.

3. При варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией нарушения

гемодинамики носят более выраженный, глубокий и распространенный характер, что затрагивает не только левое яичко, но и контрлатеральный семенник и предстательную железу. Данные особенности лежат в основе развития орхопатии и простатопатии с последующим нарушением функции репродуктивных органов. Таким образом, созаинтересованность органов мошонки и предстательной железы в развитии микроциркуляторных нарушений при сочетанном варикоцеле имеет более высокую степень риска репродук-

тивных нарушений, чем изолированный процесс.

4. Лазерная доплеровская флоуметрия может быть использована в диагностике микроциркуляторных нарушений органов репродуктивной системы с последующим прогнозированием развития трофических осложнений.

5. Лазерная доплеровская флоуметрия не инвазивна, безболезненна, не вызывает негативных реакций при проведении обследования, поэтому может без ограничений проводиться у подростков. ■

Ключевые слова: варикоцеле, тазовая конгестия, подросток, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

Key words: varicocele, pelvic congestion, teenager, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Обозначения:

М – средний поток крови

СКО – средне-квадратичное значение величины перфузии

KV – коэффициент вариации

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

МТ – миогенный тонус

НТ – нейрогенный тонус

ПШ – показатель шунтирования

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондаков В. Т., Пыков М.И. Варикоцеле. М.: Видар-М., 2000. С. 99.
2. Кадыров З.А.. Варикоцеле. Душанбе: Изд-во «Шарки озод».- 2006.- С. 269.
3. Руководство по клинической андрологии. / Капто А.А., И.В. Виноградов, Е.С. Дендеберов, Г.М. Амирханян. М.: Медпрактика, 2008. С. 63-117.
4. Тарусин Д.И. Факторы риска репродуктивных расстройств у мальчиков и юношей подростков: Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2005. 372 с.
5. Тарусин Д.И. Ранняя диагностика и дифференцированная тактика лечения идиопатического левостороннего варикоцеле у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. С. 42.
6. Клинические рекомендации по андрологии. [Под ред П.А. Щеплева и О.И. Аполихина]. М.: Медпрактика, 2007. 164 с.
7. Menchini-Fabris GF, Canale D, Basile-Fasolo C, Di Coscio M, Izzo PL, Giannotti P, Marino P, Servadio L, Baldassari S, Fratta M. Varicocele and male subfertility: prognostical criteria in the surgical treatment. // *Andrologia*. 1985. Vol.17, N1. P.16-21.
8. Seibel MM. Infertility. Appleton and Lange, 1990. 608 p.
9. Виноградов И.В., Пикалов Э.А., Алексеев Р.А. Лечение варикоцеле, осложненного патоспермией и бесплодием. // *Андрология и генитальная хирургия*. 2010. N 2. С. 80-81.
10. Кондаков В.Т., Щитинин В.Е., Годлевский Д.Н. Андрологические аспекты варикоцеле у детей и подростков. // *Детская хирургия*. 2000. N 3. С. 27-30.
11. Пыков М.И., Кондаков В.Т., Спориус Р.М., Лаврова Т.Р., Филиппова Е.А., Поварнин О.Я., Мамедова Ф.Ш., Попов М.А., Годлевский Д.Н. Органное и регионарное кровообращение гонад при варикоцеле у детей. // *Детская больница: научно-практический журнал*. 2004. N 2. С. 32-35.
12. Теодорович О.В., Кадыров З.А., Алхасов Г.М. Гемодинамика органов мошонки у больных двусторонним варикоцеле. // *Андрология и генитальная хирургия*. 2003. N 1. С. 42-45.
13. Тазовая конгестия: патогенетическое значение при урогенитальных заболеваниях у мужчин. [Под ред. Ю.В. Васильева]. Иркутск: Изд-во «Макаров», 2004. 264 с.
14. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита. // *Русский медицинский журнал*. 2003. Том 11, N 4. С. 229-234.
15. Чанаканов З.И., Володько Е.А., Окулов А.Б., Годлевский Д.Н., Коваль В.М. Заболевания предстательной железы у детей с варикоцеле. // *Андрология и генитальная хирургия*. 2010. N 2. С. 78-79.
16. Попов И.С., Неймарк А.И., Газаматов А.В. Роль предстательной железы в развитии патоспермии при варикоцеле у подростков. // *Сибирский медицинский журнал*. 2012. N 1. С. 44-48.
17. Аристангалиев М.Т. Синдром рецидивирующих болей внизу живота у мальчиков и подростков (клиническое значение эхографических признаков для дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 88 с.
18. Мартынович Н.Н., Васильев Ю.В. Роль конгестии в патогенезе инфекции мочевых путей у детей. // *Сибирский медицинский журнал*. 2006. N 1. С.44-47.
19. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. // *J Sex Med*. 2009 Vol. 6, N 10. P. 2878-2887.
20. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей – подростков. // *Информационное письмо МЗ РФ*. М., 1999. 49 с.
21. Куропаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 256 с.
22. Пишель Я.В., Шапиро М.И., Шапиро И.И. Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии. М.: Медицина, 1991. 140 с.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998. 459 с.
24. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с.

Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом

Risk factors for the development of the urolithiasis in patients with the metabolic syndrome

*D.A. Gusakova,
S.Yu. Kalinchenko,
A.A. Kamalov, Yu.A. Tishova*

The frequency of the urolithiasis in the world according to some cross-sectional studies stays at the level of 3.5-9.6%. In the last 10 years the urolithiasis in many countries shows a tendency for growth. Metabolic syndrome (MS) is a pathologic complex of the symptoms, which includes different metabolic and hormonal disturbances. The frequency of the MS in the population is rather high, and according to scientific data is at the level of 14-39%. Recently it was supposed, that urolithiasis and MS share common entities. More often patients with MS have uric acid stones. It was shown in the scientific investigations, that three pathophysiologic mechanisms lie in the basis of the uric acid stones formation: 1) very low pH of the urine; 2) low diuresis because of low water intake; 3) hyperuricosuria. At that, it is considered that the most important factor is a low pH of the urine ($\text{pH} \leq 5.5$). Among the causes of the high urine acidity are disturbances in the excretion of the ammonium ions (NH_4^+) and excessive excretion of the acids (net acid excretion - NAE). Besides uric acid stones MS-patients have also the other types of the stones. More often they have Ca-oxalate stones or mixed stones (uric acid/Ca-oxalate). It is being widely discussed over the role of the hyperinsulinemia and insulin resistance (as a background for MS) in the stone formation, so as over the connection between different components of the MS (such as arterial hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, etc.) and risk factors for the urolithiasis.

Д.А. Гусакова¹, С.Ю. Калинин², А.А. Камалов³, Ю.А. Тишова²

¹ФГБУ «НИИ Урологии» Минздрава России

²Кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН

³Кафедра урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Проблема мочекаменной болезни (МКБ) в настоящее время является одной из наиболее актуальных в современной урологии и медицине в целом. Это связано, в первую очередь, с высокой распространенностью этого заболевания. По данным нескольких популяционных исследований, распространенность мочекаменной болезни в мире составляет от 3,5 до 9,6% [1]. При этом, доля мочекаменной болезни среди всех урологических заболеваний достигает 40% [2].

Актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что в 65 – 70% случаев болезнь диагностируется у лиц в возрасте 20 – 60 лет, то есть в наиболее активном трудоспособном периоде жизни. Кроме того, в 35 – 38% случаев болезнь носит рецидивирующий характер, поэтому особое значение с медико-экономической точки зрения приобретают длительные сроки реабилитации и потеря трудоспособности этими больными [3].

В течение последних 10 лет во многих странах все чаще отмечается тенденция к росту заболеваемости мочекаменной болезнью. Опубликованные в 2003 году результаты американского популяционного исследования состояния здоровья и питания (NHANS III) демонстрируют значительное увеличение распространенно-

сти МКБ у взрослого населения США в период с 1988 по 1994 гг. по сравнению в более ранний период с 1976 по 1980 гг. (5,2% по сравнению с 3,8% соответственно) [4]. Подобная тенденция отмечается также в Российской Федерации. Так, абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в РФ в 2008 году составило 713397, что на 13,3% больше чем в 2006 году [5].

Единой концепции этиопатогенеза мочекаменной болезни до сих пор не существует. Развитие заболевания связано с рядом сложных физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом, так и в почке и мочевыводящих путях в частности [6]. Появление новых оперативных методов лечения камней почек и мочеточников несколько уменьшило интерес к изучению этиологии, патогенеза и консервативного лечения МКБ [7]. На протяжении долгого времени традиционный подход к лечению МКБ определял развитие техники оперативных вмешательств и разработку новых технологий удаления камня, что к настоящему времени позволило практически полностью отказаться от открытых оперативных вмешательств на почке по поводу этого заболевания. Необходимость существования и совершенствования малоинвазивных эндоскопических методов избавления от камня не подвергается

сомнению, однако это не избавляет пациента от возможности появления новых конкрементов, так как причины образования камней, как правило, не устраняются. Именно поэтому в настоящее время вновь возрос интерес к исследованиям в области этиологии и патогенеза МКБ, так как только на основании знаний этиопатогенеза возможна разработка оптимальных методов консервативного лечения и профилактики заболевания.

Сравнительно недавно было впервые обращено внимание на взаимосвязь МКБ и метаболического синдрома (МС). Опубликованные в мае 2008 года результаты исследования состояния здоровья и питания (NHANS III), проведенного в США с 1988 по 1994 гг. и охватившего 8814 мужчин и женщин, продемонстрировали тесную корреляцию между МС и случаями мочекаменной болезни. Наличие одновременно 4-х и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP), увеличивает риск развития МКБ примерно в 2 раза [8]. Отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия и сахарный диабет (СД) 2 типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза [8].

Метаболический синдром – это патологический симптомокомплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. Согласно диагностической модели, предложенной Международной Федерацией Диабета (International Diabetes Federation) в 2005 году [9], диагноз МС выставляется при наличии абдоминального ожирения (которое определяется при окружности талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см) и, как минимум, двух из нижеперечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.) или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами;
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.

Распространенность метаболического синдрома в общей популяции довольно высока и, по данным разных исследований, колеблется от 14 до 39% [10]. Лидируют в этом отношении Соединенные Штаты Америки [11]. Количество пациентов с МС с каждым годом увеличивается.

Наиболее часто у пациентов с МС обнаруживаются камни мочевыводящих путей, состоящие из мочевой кислоты [12]. В исследовании Pak C.Y. и соавт. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота встречаемости уратного нефролитиаза была в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции [13]. Сообщалось о более высокой распространенности компонентов МС, таких как ожирение, СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и гипертриглицеридемия у пациентов с мочекаменным уролитиазом [14-16]. По данным исследования Losito A. и соавт., АГ также была независимым фактором риска формирования мочекаменных конкрементов [17]. При этом, по данным Taylor E.N. и соавт., у пациентов с АГ при увеличении индекса массы тела (ИМТ) повышалась концентрация и экскреция мочевой кислоты [18].

По данным различных исследований, в основе формирования мочекаменных конкрементов выделяют три патофизиологических механизма: 1) резко кислую рН мочи; 2) низкий диурез, связанный с недостаточным количеством употребляемой жидкости; 3) гиперурикозурию [19-21]. При этом высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$) считается наиболее важным патогенетическим фактором. Известно, что в резко кислой среде растворимость мочевой кислоты падает. Слабораствораемая мочевая кислота кристаллизуется в мочевых путях и преобразуется в мочевые камни [22].

Впервые связь между высокой кислотностью мочи и риском формирования мочекаменных конкрементов была описана еще около 40 лет назад [23]. Однако о достоверной лабораторной и клинической связи между низкой рН мочи и МС стало известно относительно недавно. Предполагается роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (основных звеньев патогенеза МС) в повышенной кислотности мочи и формировании мочекаменных конкрементов [24, 25].

Описываются две причины, способствующие повышенной ацидифи-

кации мочи. К ним относятся нарушение экскреции иона аммония (NH_4^+) и избыточная экскреция кислот (net acid excretion – NAE) [20, 21]. В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак (NH_3), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода (H^+) в почечных канальцах, образуя ион аммония (NH_4^+). Некоторыми исследователями было показано снижение экскреции аммония у пациентов с МС [25, 26]. Впервые связь между инсулинорезистентностью, рН мочи и аммониегенезом была продемонстрирована при использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у пациентов с мочекаменным уролитиазом [24]. Эти исследования показали потенциальную роль инсулинорезистентности в нарушении экскреции иона аммония (NH_4^+) и, таким образом, снижении рН мочи. Известно, что инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона [27, 28]. При исследовании на животной модели (крысы, собаки) инсулин показал себя как стимулятор почечного аммониегенеза [29, 30]. Соответственно, при инсулинорезистентном состоянии нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ . Еще одним механизмом, помимо нарушения работы аммониевого буфера, способствующим повышению кислотности мочи, является избыточная экскреция кислот (NAE). По данным исследования Maalouf N.M. и соавт., у пациентов с МС отмечалась достоверно более высокая экскреция кислот по сравнению с контрольной группой [25]. Известно, что избыточная экскреция кислот (NAE) может быть как следствием чрезмерного употребления с пищей продуктов с низким рН и низким употреблением щелочных продуктов, так и эндогенной гиперпродукцией кислотных валентностей [20]. При сравнении пациентов с мочекаменным уролитиазом с контрольной группой (без уролитиаза) экскреция кислот была достоверно выше в первой группе [31]. В данном исследовании обе группы пациентов получали одинаковое по кислотности питание, что позволило исключить влияние употребляемой пищи на экскрецию кислот и предположить эндогенную гиперэкскрецию кислот у

пациентов с уратными камнями. В своем исследовании Sakhaee K. и соавт. предположили, что повышенная эндогенная экскреция кислот (NAE) и нарушение экскреции NH_4^+ у пациентов с уратным нефролитиазом могут быть связаны с инсулинорезистентностью и развитием СД 2 типа [22]. Однако нарушение кислотности мочи было выявлено как у пациентов с гиперинсулинемией и МКБ, так и у пациентов без МКБ при наличии гиперинсулинемии. Таким образом, остается открытым вопрос, почему у одних пациентов с МС и гиперинсулинемией повышенная кислотность мочи приводит к формированию конкрементов в мочевых путях, а у других пациентов, при сходных условиях, МКБ не развивается.

Помимо мочекислых конкрементов у пациентов с МС встречаются также камни с альтернативным химическим составом. Чаще всего это камни из оксалата кальция или смешанные камни (мочевая кислота/кальций оксалат). Кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [16, 32]. В исследовании, проведенном Cupisti A. и соавт., в котором изучалось влияние инсулинорезистентности на состав мочи у пациентов с кальциевыми камнями, была найдена взаимосвязь между компонентами МС и риском кальциевого нефролитиаза [33]. В этом исследовании уровень инсулинорезистентности (определенный при помощи индекса НОМА) обратно коррелировал с экскрецией цитрата (основного солюбилизатора мочи, препятствующего формированию кальций-оксалатных камней). Интересно также исследование DeFronzo R.A. и соавт., которые при обследовании здоровых молодых добровольцев, используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации [34]. Несколько исследований сообщают о наличии положительной корреляции между ИМТ и экскрецией кальция и оксалатов и отрица-

тельной - между ИМТ и экскрецией цитрата [18, 35-37]. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 109 человек без МКБ и 128 пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом, было показано, что в первой группе обследуемых экскреция кальция была выше у лиц с МС и увеличивалась по мере увеличения компонентов МС ($3,6 \pm 1,8$ ммоль/сут при отсутствии МС до $6,0 \pm 2,9$ ммоль/сут у лиц, имеющих одновременно 4 компонента МС, $p = 0,0003$). У пациентов из второй группы (с кальций-оксалатным нефролитиазом) факторы риска формирования конкрементов (гиперкальциурия, гипероксалурия) были выражены в большей степени, но, при этом, не были связаны с наличием или отсутствием МС и степенью его выраженности [38].

Данные большинства исследований свидетельствуют о большей распространенности МС среди мужчин европейского населения (примерно 15% мужчин старше 40 лет) [39, 40]. Так, в исследовании DECODE, при участии 4715 мужчин и 5554 женщин, оценивалась распространенность МС согласно 4 предложенным определениям МС: ВОЗ, Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP, АТР-III), Пересмотра Рекомендаций Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP, АТР-III-R) и Международной Федерации Диабета (IDF). Согласно предложенным определениям, МС был выявлен у 27,0%, 25,9%, 32,2% и 35,9% мужчин и у 19,7%, 23,4%, 28,5% и 34,1% женщин соответственно [41].

В США в последнее время имеется тенденция к выравниванию гендерной разницы встречаемости МС, однако, это связано, в первую очередь, с высокой распространенностью МС среди женского латиноамериканского населения [10]. Европейская же тенденция преобладания МС в мужской популяции остается прежней.

Несомненно, клиническое значение МС у мужчин более серьезно, чем у женщин. Это обусловлено не только большей распространенностью МС, но и большей «злокачественностью» МС у мужчин. Так, абдоминальный тип ожирения, который считается наиболее неблагопри-

ятным и является основным диагностическим критерием МС, характерен именно для мужчин (мужской тип распределения жировой ткани) [42]. Bjorntorp P. и Kissebah A.H. с соавт. показали, что при одинаковом показателе ИМТ абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем периферическое ожирение [43, 44]. Именно поэтому выраженность последствий и осложнений ожирения является более высокой у мужчин по сравнению с женщинами. По данным некоторых исследователей, зависимость осложнений ожирения от распределения жира выражена сильнее, чем зависимость от степени ожирения [45, 46]. Именно поэтому некоторые исследователи говорят об основополагающей роли МС у мужчин, в отличие от женщин, в качестве предиктора сердечно-сосудистой смертности [39, 47, 48].

МКБ, так же как и МС, больше распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США в последние годы, среди всех пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, на долю мужчин приходится 62% [49, 50]. Сходные данные были получены при исследовании основных типов МКБ в Московском регионе. При этом среди мужчин отмечается тенденция роста заболеваемости МКБ. Так, процент страдающих уролитиазом мужчин увеличился с 52,2% в период с 1990 по 2000 гг. до 57,2% (с 2005 по 2009 гг.) [51].

Учитывая наличие корреляции между МС и риском МКБ, а также высокую распространенность и социальную значимость этих заболеваний, изучение факторов риска МКБ у пациентов с МС представляет собой важную междисциплинарную задачу с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития МКБ и ее метафилактики. В связи с более высокой распространенностью практически всех компонентов МС в мужской популяции представляется наиболее актуальным изучение различных факторов литогенеза именно у пациентов мужского пола с метаболическим синдромом. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, мочекаменная болезнь, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия, сахарный диабет 2 типа, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

Key words: metabolic syndrome, urolithiasis, abdominal obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, diabetes mellitus type 2, hyperinsulinemia, insulin resistance.

ЛИТЕРАТУРА

- Curhan G, Goldfarb D, A. T. "Epidemiology of Stone Disease". 2-nd International Consultation on Stone Disease // 2007. № 9. P.11-20.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №1. С. 4 - 11.
- Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. // М.: Оврелей, 2007. С.296.
- Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. // *Kidney Int.* 2003. № 5. P. 1817-23.
- Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. М. 2003. С. 5 - 25.
- Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Консервативная литокинетическая терапия камней почек и мочеточников. // М.: Оврелей, 2006. С. 56.
- Татевосян А.С. Этиологические и патогенетические основы нефролитиаза. // Краснодар: Советская Кубань, 1997. 150 с.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. // *Am J Kidney Dis.* 2008. № 5. P. 741-7.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. // *Diabet Med.* 2006. № 5. P. 469-80.
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. № 6. P. 1853-78.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром. // В кн. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. // М.: МИА, 2004. С.44-78.
- Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. // *Nephrol Dial Transplant.* 2005. № 2. P. 468-9.
- Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. // *Urology.* 2003. № 3. P. 523-7.
- Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008. № 5. P. 304-9.
- Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. // *Semin Nephrol.* 2008. № 3. P. 174-80.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. // *JAMA.* 2005. № 1. P. 455-62.
- Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. // *Nephrol Dial Transplant.* 2009. № 1. P. 137-41.
- Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. // *Am J Kidney Dis.* 2006. № 5. P. 780-9.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004. № 3. P. 181-9.
- Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. // *Kidney Int.* 2009. № 3. P. 585-95.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 6. P. 1847-60.
- Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. // *Kidney Int.* 2002. № 6. P. 971-9.
- Henneman PH, Wallach S, Dempsey EF. The metabolism defect responsible for uric acid stone formation. // *J Clin Invest.* 1962. № 3. P. 537-42.
- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Jr., Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. // *Kidney Int.* 2004. № 2. P. 386-92.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007. № 9. P. 883-8.
- Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. // *Q J Med.* 1986. № 12. P. 1081-90.
- Meezan E, Freychet P. Specific insulin receptors in rat renal glomeruli. // *Ren Physiol.* 1980. № 3. P. 72-8.
- Nakamura R, Emmanouel DS, Katz AI. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron. // *J Clin Invest.* 1983. № 7. P. 388-92.
- Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. // *Physiol Res.* 1998. № 3. P. 177-83.
- Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. // *Am J Physiol.* 1987. № 12. P. 1171-7.
- Asplin JR. Uric acid stones. // *Semin Nephrol.* 1996. № 9. P. 412-24.
- Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002. № 12. P. 885-93.
- Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, Bernabini G, Pasquali E, Carpi A, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. // *Bio-med Pharmacother.* 2007. № 12. P. 86-90.
- DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. // *J Clin Invest.* 1975. № 4. P. 845-55.
- Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. // *J Urol.* 2004. № 7. P. 159-63.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. // *Obes Res.* 2004. № 1. P. 106-13.
- Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1453-60.
- Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, Pasch A, Moe OW, Poindexter J, et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. № 8. P. 3201-9.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. // *Arch Intern Med.* 2004. № 5. P. 1066-76.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. // *Diabetes Care.* 2001. № 4. P. 683-9.
- Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. // *Diabetologia.* 2006. № 12. P. 2837-46.
- Тишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин. // Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М.: 2009. 98 с.
- Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // *J Intern Med.* 1991. № 9. P. 195-201.
- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. // *Physiol Rev.* 1994. № 10. P. 761-811.
- Bjorntorp P. Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease. A review. // *Infusionstherapie.* 1990. № 2. P. 24-7.
- Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. // *Arteriosclerosis.* 1990. № 7-8. P. 497-511.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. // *JAMA.* 2002. № 12. P. 2709-16.
- Arderin CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Church TS, Blair SN. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. // *Circulation.* 2005. № 9. P. 1478-85.
- Strope SA, Wolf JS, Jr., Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. // *Urology.* 2010. № 3. P. 543-6.
- Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. // *J Urol.* 2005. № 3. P. 848-57.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: исследование II "Сравнительный анализ за период с 2005 по 2009 гг.". // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 34-8.

Ожирение и мочекаменная болезнь

Obesity and urolithiasis

*O. V. Konstantinova,
M. I. Katibov, E. K. Janenko,
D. N. Kalinichenko,
T. K. Getsaev*

In this study we have investigated 54 patients with urolithiasis, 21 female and 33 male patients with the age range of 21-74 year. Sixteen women had calcium-oxalate stones, five – mixed stones with calcium-phosphate component – carbonapathite. Twenty five male patients had calcium-oxalate stones, eight – mixed with the presence of carbonapathite. The investigation included the measurement of the waist circumference and the assessment of the 8 biochemical parameters: serum concentration of the urea, creatinine, uric acid, glucose, endogen creatinine clearance and renal 24-hour uric acid excretion, total calcium, non-organic phosphates. Functional state of the kidneys and serum concentration of the glucose were in normal ranges for all patients. Mean concentration of the total cholesterol in female patients was 5.49 mmol/l, in male patients – 5.66 mmol/l. The patient set was divided in 2 groups according to the normal and increased waist circumference. In women with calcium urolithiasis the correlation was present between the waist circumference and serum uric acid concentration. The correlation was also present between the waist circumference and 24-hour excretion of the uric acid, total calcium and non-organic phosphates in male patients.

The results led to a conclusion regarding the presence of the relationship between the abdominal obesity and the state of purines metabolism in female patients and purines, phosphatecalcium metabolism in male patients with calcium involved urolithiasis.

*О.В. Константинова, М.И. Катибов, Э.К. Яненко,
Д.Н. Калинин, Т.К. Гецаев*
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

В изучении мочекаменной болезни (МКБ) отмечены неоспоримые успехи. Это касается не только методов диагностики, удаления мочевых камней, медикаментозного лечения и профилактики уролитиаза, но и вопросов этиологии и патогенеза заболевания [1, 2, 3]. Однако тенденция к увеличению заболеваемости МКБ указывает на возрастную актуальность проблемы и, следовательно, необходимость поиска новых путей воздействия [4, 5, 6]. Наряду с этим, увеличилась медико-социальная значимость сахарного диабета и избыточной массы тела населения, особенно в молодом возрасте [7, 8]. Пристальное внимание уделяется метаболическому синдрому, пусковыми факторами которого, в настоящее время, считают абдоминальное ожирение и гиперинсулинемию [9]. Междисциплинарный комплексный подход к исследованию уролитиаза позволил рассматривать его патогенез во взаимосвязи с вышеуказанными патологическими состояниями и отнести метаболический синдром не только к факторам риска мочекаменной формы заболевания, но и предложить считать мочекаменную болезнь новым его компонентом [10, 11, 12, 13]. Поскольку для высокоэффективной профилактики камнеобразования наиболее важны его ранняя диагностика и прогнозирование, представляется обоснованным исследование зависимости между уролитиазом и абдоминальным ожирением, показателем степени которого является величина окружности талии [14]. В связи с этим, а также учитывая существующий гендерный подход к изучению метаболического синдрома и ожирения,

была предпринята данная работа в двух группах пациентов.

Цель - выявить возможную связь между абдоминальным ожирением и метаболическими факторами риска мочекаменной болезни у больных женского и мужского пола с кальциевыми формами уролитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 54 больных уролитиазом, 21 женщину и 33 мужчину в возрасте от 21 до 74 лет. У 16 пациентов были диагностированы кальций-оксалатные камни, у 5 – смешанные с кальций-фосфатным компонентом – карбонатапатитом. Из 33 больных мужского пола кальций-оксалатные камни были выявлены у 25 человек, смешанные с карбонатапатитом – у 8 пациентов. Химический состав конкрементов, удаленных или самостоятельно отошедших, определяли методом инфракрасной спектрофотометрии на аппарате Thermo scientific (США). Обследование включало измерение окружности талии и определение следующих показателей: сывороточных концентраций мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, клиренса эндогенного креатинина, почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция, неорганических фосфатов. Биохимические тесты проводили с помощью автоматического анализатора «Advia-1200». Функциональное состояние почек по оценке биохимических показателей и сывороточная концентрация глюкозы были в пределах нормы у всех больных. При ретроспективном изучении показателей содержания общего холестерина в сыворотке крови установлено, что его средняя

Таблица 1. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями обмена камнеобразующих веществ и окружностью талии у пациентов женского пола с кальциевым уролитиазом

Биохимический показатель / окружность талии	Значение коэф. r (число больных – N=21)	Значимость r
Сывороточная концентрация мочевой кислоты (ммоль/л)	0,507	p < 0,01
Суточная почечная экскреция мочевой кислоты (ммоль/сутки)	0,246	p > 0,05
Суточная почечная экскреция общего кальция (ммоль/сутки)	-0,019	p > 0,05
Суточная почечная экскреция неорганических фосфатов (ммоль/сутки)	0,181	p > 0,05

Таблица 2. Сравнительная оценка состояния обмена веществ у пациентов женского пола с кальциевым уролитиазом в зависимости от величины окружности талии

Биохимические показатели	Среднее значение показателя		Достоверность различия между I и II гр.
	I группа (n=9) талия = 72,2±1,6см	II группа (n=9) талия = 89,4±3,2см	
Сывороточная концентрация мочевины (ммоль/л)	5,036±0,511	5,240±0,062	p > 0,05
Сывороточная концентрация креатинина (ммоль/л)	0,087±0,013	0,092±0,019	p > 0,05
Клиренс эндогенного креатинина (мл/мин)	88,4±7,2	82,6 ±6,3	p > 0,05
Сывороточная концентрация мочевой кислоты (ммоль/л)	0,241±0,010	0,302±0,044	p < 0,05
Суточная экскреция мочевой кислоты (ммоль/сутки)	3,269±0,183	3,578±0,462	p > 0,05
Суточная экскреция общего кальция (ммоль/сутки)	7,141±1,013	7,063±1,244	p > 0,05
Суточная экскреция неорганических фосфатов (ммоль/сутки)	27,51±4,28	28,73±3,16	p > 0,05

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями обмена камнеобразующих веществ и окружностью талии у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом

Биохимический показатель / окружность талии	Значение коэффициента r	Значимость r
Сывороточная концентрация мочевой кислоты (ммоль/л)	0,208	p > 0,05
Суточная почечная экскреция мочевой кислоты (ммоль/сутки)	0,466	p < 0,01
Суточная почечная экскреция общего кальция (ммоль/сутки)	0,562	p < 0,01
Суточная почечная экскреция неорганических фосфатов (ммоль/сутки)	0,492	p < 0,01

концентрация у пациентов женского пола составила 5,49 ммоль/л, у больных мужского пола – 5,66 ммоль/л. В зависимости от величины окружности талии выборка из 21 пациентки была разделена на две группы: одна состояла из 9 человек с нормальной окружностью талии (менее 80 см), другая – из 12 пациенток с окружностью талии равной или больше 80 см [14]. Средний возраст больных женского пола в первой группе составил 38,2 (21-58) лет, во второй – 45,6 (26-56) лет. Все больные мужского пола также, в зависимости от окружности талии, были разделены на две группы: в первую вошло

10 пациентов с нормальной окружностью талии (менее 94 см), во вторую – 23 человека с окружностью талии равной или большей 94 см [14]. Средний возраст в первой группе пациентов мужского пола составил 47,5 (25-74) лет, во второй – 47,3 (29-67) лет. Связь между окружностью талии и исследуемыми показателями в выборке, состоящей из лиц женского пола, и в выборке, состоящей из лиц мужского пола, определяли посредством вычисления коэффициентов ранговой корреляции (r) Спирмена. Различия между группами пациентов по 9-и вышеназванным параметрам выявляли с по-

мощью критерия Стьюдента. Все результаты статистического анализа (пакет программ SPSS) считали значимыми при уровне p ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в общей группе пациентов женского пола коэффициенты корреляции между окружностью талии и показателями состояния обмена камнеобразующих веществ: сывороточной концентрацией мочевой кислоты, почечной суточной экскрецией мочевой кислоты, общего кальция, неорганических фосфатов составили: 0,507 (p < 0,01), 0,246 (p > 0,05), -0,019 (p > 0,05), 0,181 (p > 0,05), соответственно (табл.1), что указывает на наличие корреляционной зависимости между абдоминальным ожирением и пуриновым обменом у больных женского пола с кальциевым уролитиазом. Анализ метаболического состояния пациенток 1-ой и 2-ой групп показал, что у больных с большей окружностью талии: 89,4±3,2 см против 72,2±1,6 см (p < 0,05) уровень сывороточной концентрации мочевой кислоты выше и составляет 0,30±0,04 против 0,24±0,01, соответственно (p < 0,05). Ранее нами были проведены исследования, на основании которых был сделан вывод о том, что увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови можно считать одним из прогностических признаков рецидивирования кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни [15]. Различий в других биохимических показателях, характеризующих функциональное состояние почек и почечную суточную экскрецию литогенных веществ, не выявлено (табл. 2).

Установлено, что в общей группе пациентов мужского пола коэффициенты корреляции между окружностью талии и показателями состояния обмена камнеобразующих веществ: сывороточной концентрацией мочевой кислоты, почечной суточной экскрецией мочевой кислоты, общего кальция, неорганических фосфатов составили: 0,208 (p > 0,05), 0,466 (p < 0,01), 0,562 (p < 0,01), 0,492 (p < 0,01), соответственно (табл. 3), что также свидетельствует о существовании корреляционной связи между абдоминальным ожирением и состоянием пуринового и фосфорно-кальциевого

Таблица 4. Сравнительная оценка состояния обмена веществ у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом в зависимости от величины окружности талии

Биохимические показатели	Среднее значение показателя		Достоверность различия
	I группа (n=10) Талия=86,3±1,0 см	II группа (n=23) Талия = 103,7±1,9 см	
Сывороточная концентрация мочевины (ммоль/л)	5,012±0,714	5,402±0,633	p>0,05
Сывороточная концентрация креатинина (ммоль/л)	0,079±0,023	0,087±0,019	P>0,05
Клиренс эндогенного креатинина (мл/мин)	86,4 ±7,1	82,9 ±4,8	p>0,05
Сывороточная концентрация мочевой кислоты (ммоль/л)	0,310±0,066	0,363±0,053	P>0,05
Суточная почечная экскреция мочевой кислоты (ммоль/сутки)	3,433±0,340	5,770±0,361	p<0,05
Суточная почечная экскреция общего кальция (ммоль/сутки)	5,210±1,021	8,420±1,084	p<0,05
Суточная экскреция неорганических фосфатов (ммоль/сутки)	26,52±3,64	43,25±3,87	P<0,05

обмена у больных мужского пола с кальциевым уролитиазом. Выявлено, что у больных с большей окружностью талии: 103,7±1,9 см против 86,3±1,0 см (p<0,05) уровни почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов оказались выше и составили 5,770±0,361 ммоль/сутки, 8,420±1,084 ммоль/сутки и 43,25±3,87 ммоль/сутки против 3,433±0,340 ммоль/сутки, 5,210±1,021 ммоль/сутки

и 26,52±3,64 ммоль/сутки, соответственно (p<0,05) (табл.4). Известно, что гиперурикурия является фактором риска мочекаменного и кальций-оксалатного уролитиаза, гиперфосфатурия способствует образованию фосфатных мочевых камней, гиперкальциурия – возникновению кальций-оксалатных и кальций-фосфатных конкрементов. Ранее нами были опубликованы данные исследований, которые показали, что увеличение со-

держания общего кальция в моче можно считать одним из прогностических признаков рецидивирования мочекаменной формы мочекаменной болезни [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абдоминальное ожирение у пациентов женского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением сывороточной концентрации мочевой кислоты, что является фактором неблагоприятного прогноза течения кальций-оксалатной формы заболевания. Абдоминальное ожирение у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов, что свидетельствует о его значении в генезе наиболее распространенных форм мочекаменной болезни и о возможном неблагоприятном влиянии на течение заболевания у пациентов с мочекаменными камнями. Уменьшение окружности талии является дополнительным путем воздействия при лечении пациентов с мочекаменной болезнью и ее профилактике ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболический синдром, ожирение, нарушения пуринового обмена, нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Key words: urolithiasis, metabolic syndrome, obesity, disorders of purine metabolism, disorders of phosphate-calcium metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelhafez MF, Amend B, Bedke J, Kruck S, Nagele U, Stenzl A, Schilling D. Minimally renal stones invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large. //Urol. 2013. Vol.81, N 2. P. 241-245
2. Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. //Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 1. P. 21-30
3. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi //Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 1. P.1-12
4. Borysewicz-Sańczyk H., Porowski T., Hryniewicz A. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children //Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012. Vol. 18, N 2. P. 53-57
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В., Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №1. С. 4-10.
6. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. // Clin Cases Miner Bone Metab. 2008. Vol. 5, N 2. P. 101-106.
7. Информационный бюллетень ожирение и избыточный вес. ВОЗ, 2012. N 311.
8. Щербакова М. Ю. Проблема ожирения и метаболического синдрома у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. № 5. С. 52-54
9. Беляева О. Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: Дис. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург. 2010. с.
10. Аполихин О.И., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома //Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 2. С. 117
11. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Prati B. Role of IBM on litogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls //Urol. Research. 2008. Vol. 36, N. 3-4. C.223
12. Filgueiras Pinto RD, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program //Fam Pract. 2012. Nov 24. DOI: 10.1093/fampra/cms075 PII: cms075
13. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition //Int J Urol. 2013. Vol.20, N 2. P. 208-213
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. // Circulation, 2009. Vol/ 120, N 16. P. 1640-1645
15. Константинова О.В. Прогнозирование и профилактика мочекаменной болезни: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М. 1999. 39 с.

Метаболизм оксалата и роль *Oxalobacter formigenes* в развитии мочекаменной болезни

Oxalate metabolism and the role of *oxalobacter formigenes* in the development of urolithiasis

A.Yu. Shestaev, M.V. Paronnikov, V.V. Protoschak, P.A. Babkin, A.M. Gulko

Urolithiasis is a widespread urological disease. With the implementation of the minimal invasive technologies for the stone disintegration the efficacy of the treatment was substantially improved, though, all of these methods could not be used for the treatment of urolithiasis itself and no guarantee could be given regarding the recurrence. Therefore, the questions of the recurrence prophylactics are today of the main value in the treatment of the nephrolithiasis.

Among all the types of urolithiasis, Calcium oxalate type is the most frequent (75-85%). Hyperoxaluria is considered to be an important metabolic risk factor for the formation of the oxalate stones, even more important than hypercalciuria.

There are 2 forms of the oxalate – exogenic (up to 30%).

In the last time the results of the studies were obtained, which show that concentration of oxalic acid in the urine is influenced by the gram-negative anaerobic bacteria *Oxalobacter formigenes*. This bacteria lives in the gut, and the colonization could occur in the lifetime. This type of organisms work as symbiots, they can prevent the absorption of the oxalic acid in the gut, by means of which the concentration in the blood and in the urine are decreased.

Preliminary results with the use of the *Oxalobacter formigenes* show the reduce of the hyperoxaluria, which is indeed a very important alteration during the urolithiasis.

А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протошак, П.А. Бабкин, А.М. Гулько

ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», кафедра урологии, Санкт-Петербург

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Уролитиаз относится к полиэтиологичным заболеваниям со сложными физико-химическими процессами, происходящими не только в мочевой системе, но и в целом в организме, как врожденного, так и приобретенного характера. Известно более 200 состояний, которые потенциально могут приводить к образованию камня в мочевой системе. В связи с широкой распространенностью и большой частотой повторного камнеобразования мочекаменную болезнь по праву считают болезнью цивилизации [1].

Современная урология обладает множеством способов лечения больных уролитиазом. Все реже сегодня применяются открытые способы удаления камней. Они уступают место дистанционной ударно-волновой литотрипсии и эндоскопическим методам лечения: контактному эндоскопическому и чрескожному удалению камней почек и мочевых путей.

Внедрение новых малоинвазивных технологий, бесспорно, внесло существенный вклад в эффективность удаления мочевых камней, ми-

нимизировав количество травматических осложнений. Однако ни один из этих методов не является методом лечения мочекаменной болезни и не дает гарантии полного выздоровления больного, а нередко приносит дополнительные негативные факторы для развития рецидива заболевания.

В связи с этим вопросы профилактики последующих рецидивов в настоящее время становятся приоритетным направлением в лечении больных мочекаменной болезнью.

Мочевые камни могут иметь различный состав. В табл. 1 приведена их минералогическая классификация. Среди всех видов уролитиаза кальций-оксалатный занимает первое место по частоте встречаемости и обнаруживается в 75-85% случаев болезни.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Развитие МКБ зависит от наличия многих факторов. К ним относятся: нарушение обмена веществ, хронические инфекции верхних мочевых путей и наследственные заболевания. Наиболее часто при нефролитиазе выявляются следующие метаболические нарушения: гиперкальциурия (36,7-60,9%), гиперурикурия (23-35,8%), гипопитратурия (28-44,3%), гиперокса-

Таблица 1. Минералогическая классификация мочевых камней

Химическая формула	Наименование минералогическое	Наименование химическое
Оксалатные камни		
$\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$	Вевеллит	Оксалат кальция моногидрат
$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Ведделлит	Оксалат кальция дигидрат
Фосфатные камни		
а) апатиты		
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	Гидроксиапатит	Гидроксофосфат кальция
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_{0,5}$	Карбонатапатит	Карбон-фосфат кальция
$\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3$	Октакальций фосфат	Фосфат кальция-водорода
б) другие фосфаты		
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Витлокит	Фосфат кальция
$\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Брушит	Гидрогенфосфат кальция
$\text{MgHPO}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Ньюберит	Гидрогенфосфат магния тригидрат
$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Бобьеррит	Фосфат магния октагидрат
$\text{MgNH}_4\text{PO}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Струвит	Фосфат магния-аммония гексагидрат
$\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Гопеит	Тетрагидрат фосфата цинка
Уратные камни		
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$	Уриkit	Мочевая кислота безводная
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$		Мочевая кислота дигидрат
$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_4$		Кислый урат аммония
$(\text{NH}_4)_2\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_3\text{N}_4$		Кислый урат диаммония
$\text{Na}_2\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_3\text{N}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$		Кислый урат натрия моногидрат
$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$		Кислый урат натрия моногидрат
Другие органические камни		
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_4$		Ксантин
$\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_4$		Гипоксантин
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_5$		2,8-дигидроксиадеин
$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$		Цистин
Другие неорганические камни		
CaCO_3	Кальцит, арагонит	Карбонат кальция
$\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Гипс	Сульфат кальция

лурия (8,1-32%) и гипомагниурия (6,8-19%) [2-5].

Как правило, гиперкальциурия сочетается с гипероксалурией [6]. Причем последнюю, наряду с гипоцитратурией, некоторые авторы признают более важным метаболическим фактором риска развития кальций-оксалатного уролитиаза, чем гиперкальциурию [7].

Под гипероксалурией понимают повышение экскреции оксалатов с мочой более 40 мг/сут. Различают три механизма развития гипероксалурии:

1. Повышенное потребление продуктов питания, богатых оксалатом и аскорбиновой кислотой, а также низкое потребление кальция (пищевая гипероксалурия).

2. Повышенная экскреция оксалата с мочой у больных с синдромом мальабсорбции, воспалительными заболеваниями кишечника (энтеральная гипероксалурия).

3. Наследственное заболевание, связанное со снижением активности аланил-глиоксилат-аминотрансферазы (первичная гипероксалурия).

После всасывания в кишечнике оксалаты поступают в кровь и затем выводятся почками. В моче они связываются магнием и натрием. Экскреция оксалатов максимальна днем, так как человек в это время потребляет продукты, в составе которых есть эти литогенные вещества. Оксалаты – конечные продукты нормального метаболизма человека, но они также содержатся в различных продуктах (преимущественно в растительных). При соединении аниона щавелевой кислоты с катионом кальция образуется плохо растворимая соль – оксалат кальция, которая существует в виде моногидрата (вевеллит) или дигидрата (ведделлит). Перенасыщение этими солями – важнейшее условие камнеобразования, так как их растворимость не зависит от pH мочи [8].

Условно оксалат в сыворотке крови можно разделить на экзогенный, который абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и эндогенный, образованный в результате процессов метаболизма глиоксиловой и аскорбиновой кислот. В организме человека

вклад алиментарного оксалата в общую экскрецию мочи составляет 10-15%, остальное количество приходится на эндогенный оксалат (рис. 1).

Воздействие пищевых оксалатов на уровень экскреции щавелевой кислоты с мочой зависит от потребления кальция. В нескольких популяционных исследованиях выявлена обратная зависимость между количеством потребляемого кальция и риском образования камней. Так, по данным проспективного исследования Curhan G. и соавт. [9], включавшего 45000 мужчин, низкое потребление кальция (менее 850 мг/сут) достоверно повышало риск образования камней в почках. Защитный эффект кальция, по мнению авторов, обусловлен тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой, способствующую формированию конкрементов.

Одним из распространенных методов профилактики образования кальций-оксалатных камней является снижение количества оксалата, поступающего с пищей. Однако диетическое ограничение оксалата не может быть надежным методом предупреждения развития кальций-оксалатного уролитиаза. В связи с этим некоторые авторы предложили концепцию, которая за-

ключается в снижении абсорбции оксалата в желудочно-кишечном тракте.

В последнее время получены результаты, свидетельствующие о влиянии грамтрицательного облигатного анаэроба *Oxalobacter formigenes* на концентрацию оксалата в моче. Эта бактерия проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче. Для организма человека характерны две группы штаммов *Oxalobacter formigenes*: I группа – HC1 и II группа – BA1, OхK, HOхBLS, HOхRW. Данный микроорганизм использует в процессе своей жизнедеятельности экзогенный оксалат в качестве источника энергии для своего выживания. *Oxalobacter formigenes* имеет два ключевых фермента – оксалил-КоАдекарбоксилаза и формил-КоАтрансфераза. Именно эти ферменты осуществляют метаболические превращения оксалата в просвете толстой кишки (рис. 2).

Первыми исследователями, которым удалось определить *O. formigenes*, были Dawson K. и Allison M. Они обнаружили штамм OхB, полученный из рубца овцы [11]. В человеческих фекалиях штаммы *O. formigenes* были впервые идентифицированы и описаны

Allison M. в 1985 году [12]. Одним из первых способов определения микроба был культуральный метод, который базировался на измерении зон просветлений в среде, обогащенной оксалатом [12]. Также использовался метод, основанный на фотометрии, позволяющий косвенно судить о наличии бактерии. Этот способ заключался в количественном определении хлорида кальция в селективных средах [13].

На смену культуральному методу пришел новый метод – ПЦР в режиме реального времени, который впервые был оценен Sidhu H. и соавт. при исследовании у здоровых лиц [14]. ПЦР основывается на определении гена фермента оксалил-КоАдекарбоксилазы и формил-КоАтрансферазы в образцах кала. Авторы показали, что данный способ характеризуется большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с культуральным методом. Также было отмечено, что ПЦР обеспечивает наиболее быструю идентификацию *O. formigenes*, выделенных из просвета кишечника.

Местом обитания анаэроба является толстая кишка. Колонизация происходит в течение жизни, а не с самого рождения. До сих пор остается неясным, каким образом происходит заселение кишечника этим микроорганизмом. Анализы кала мальчиков 6-8 лет почти все дают положительные результаты на *O. formigenes*. Снижение колонизации происходит в зрелом возрасте. У 20-40% здоровых взрослых людей этот микроорганизм не обнаруживается [13]. Мало известно, при каких условиях человек подвергается колонизации данной бактерией. Распространенность *O. formigenes* колеблется от 46% до 77% среди взрослого населения [15].

Не являясь патогенными для организма человека, *O. formigenes* устанавливает симбиоз, используя оксалаты в качестве источника питания, вследствие чего у человека снижается абсорбция оксалатов в просвете толстой кишки. *O. formigenes* отведена уникальная роль, которая заключается в ежедневном катаболизме от 70-100 мг оксалата, поступающего с пищей [16].

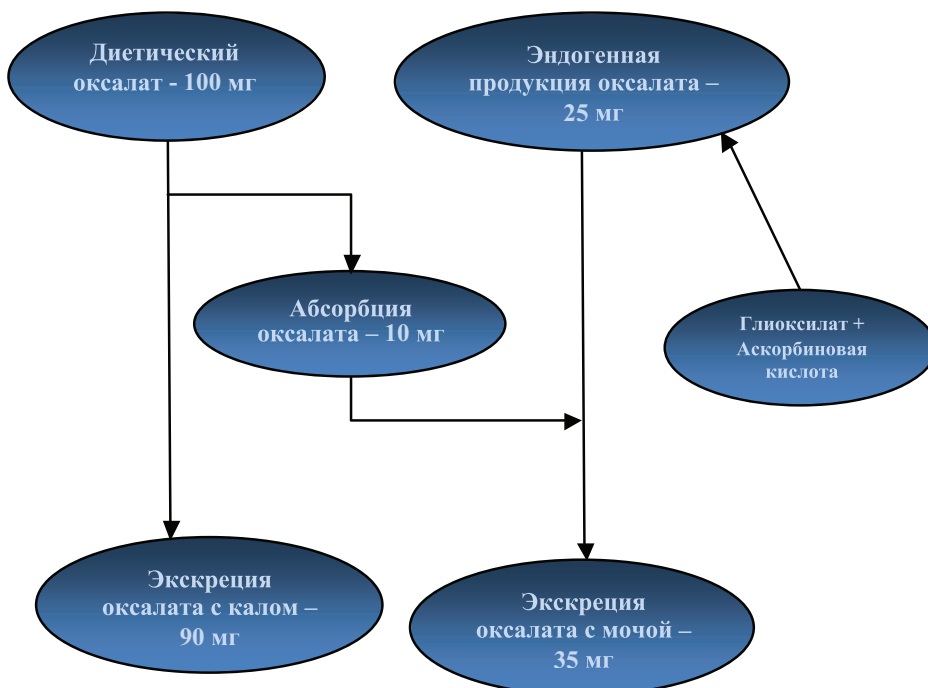


Рис.1. Суточный метаболизм оксалата при ежедневном потреблении 800-1000 мг кальция

Доказано, что именно алиментарный оксалат является субстратом для поддержания колонизации *O. formigenes* в кишечнике при условии соблюдения диеты с пониженным содержанием кальция [17].

Отсутствие или низкая колонизация *O. formigenes* в составе кишечной флоры способствует повышенной абсорбции алиментарного оксалата в просвете толстого кишечника, тем самым вызывая гипероксалурию, которая является предрасполагающим фактором образования кальций-оксалатных камней.

Данные различных авторов показывают прямую зависимость между уровнем экскреции оксалата с мочой и колонизацией *O. formigenes*. Так, Gnanandarajah J. и соавт. исследовали образцы кала здоровых и больных кальций-оксалатным уролитиазом собак на предмет колонизации анаэробом [18]. Результаты показали, что колонизация имеется у 25% собак, с МКБ, против 75% - у здоровых собак. Авторы предположили, что отсутствие колонизации *O. formigenes* является предрасполагающим фактором для развития кальций-оксалатного уролитиаза.

В эксперименте изучалось влияние микроба на выраженность уровня

экскреции оксалата у колонизированных и неcolonизированных крыс с учетом кальциевой диеты. Животным назначалась диета, содержащая 1,5% оксалата с различной концентрацией кальция – 0,01%, 0,5%, 1,2%, в течение 30 дней. У крыс, колонизированных *O. formigenes*, экскреция оксалата с мочой была достоверно ниже, чем у неcolonизированных, при диете с 0,5% содержанием кальция. Также было отмечено, что колонизация поддерживалась у крыс только при низко-кальциевой (0,01%) и умеренно-оксалатной диете (0,5%) [19].

В другом исследовании крысы были колонизированы с рождения и им назначалась 1% оксалатная диета [17]. Они показали снижение уровня экскреции оксалата в моче на 35% по сравнению с неcolonизированными крысами при той же диете.

Исследование Duncan S. и соавт. на добровольцах показало, что после приема 500 мг *O. formigenes* уровень экскреции снизился с 3 мг/ч до 1,9 мг/ч при назначении одинаковой оксалатной диеты в количестве 2 ммоль оксалата/70 кг массы тела [20].

Многие исследования показали низкую частоту встречаемости *O. formigenes* у больных с оксалатным уроли-

тиазом (26-46%), по сравнению со здоровыми (60-77%) [14, 16].

В опытах на крысах M. Hatch и соавт. доказали, что, помимо влияния на абсорбцию оксалата, *O. formigenes* индуцируют его секрецию в просвете толстой кишки, тем самым вызывая снижение концентрации эндогенного и алиментарного оксалата в моче [17].

У больных с первичной гипероксалурией назначение внутрь *O. formigenes* в течение одного месяца приводило к снижению экскреции оксалатов в моче. А применение этого микроорганизма у детей с наследственным оксалозом показало, что гипероксалурия значительно уменьшалась [21, 22].

Известно, что прием ряда определенных антибиотиков влияет на сохранность *O. formigenes* в толстой кишке.

Lange J. и соавт. в своей работе изучали чувствительность штаммов *O. formigenes* к антибиотикам, которые наиболее часто применяются в лечении различных заболеваний. Были исследованы штаммы: HC1, Va3, CC13 и OхК. Все 4 штамма продемонстрировали равную устойчивость к амоксицилину, цефтриаксону, ванкомицину, а также одинаковую чувствительность к ципрофлоксацину, кларитромицину, азитромицину, клиндамицину, доксицилину, гентамицину, левофлоксацину, метранидазолу и тетрациклину. Авторы отмечают, что попытки повторной колонизации имеют переменный успех [23].

В исследовании Kharlamb V. и соавт. доказано влияние антибактериального лечения на колонизацию *O. formigenes* у пациентов, имеющих *H. pylori*-ассоциированную инфекцию. У больных, принимавших комбинацию антибиотиков амоксицилин/кларитромицин двухнедельным курсом, колонизация спустя месяц снизилась со 100% до 37,5% и восстановилась до 43,8% на 6-й месяц. У другой группы пациентов после курса приема метранидазол/тетрациклин через месяц была потеря колонизации порядка 50% и полная утрата - к 6-у месяцу, в то время как после назначения комбинации антибиотиков

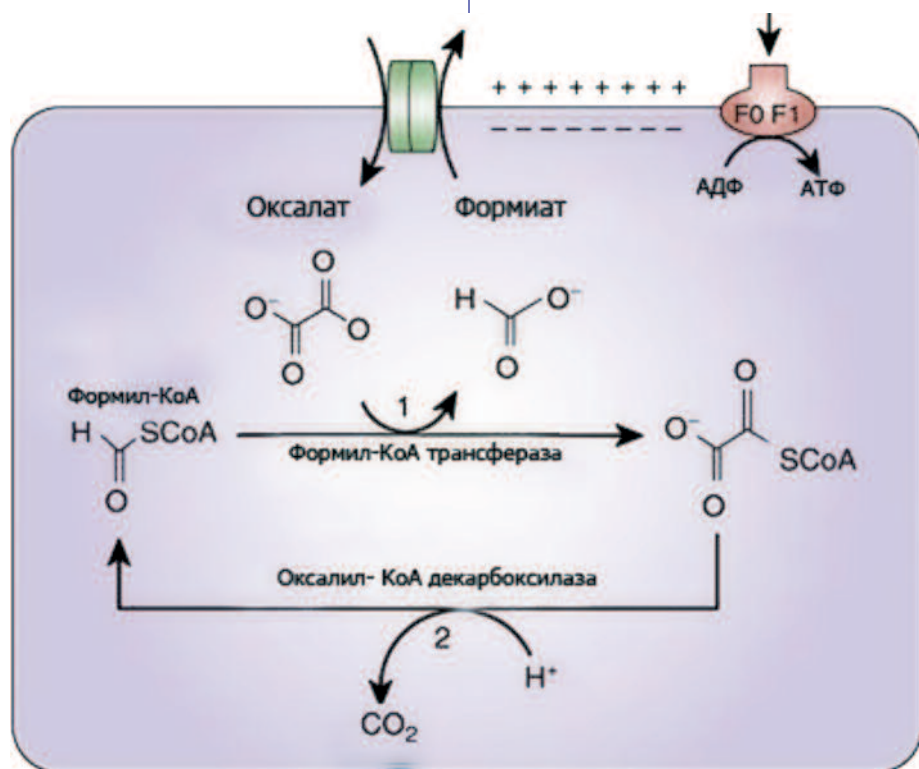


Рис. 2. Метаболизм оксалата бактерией *O. Formigenes* [10]

метронидазол/кларитромицин колонизация *O. formigenes* отсутствовала, спустя 1 и 6 месяцев соответственно [24].

Кроме того выяснено, что прием кальция и оксалата с пищей влияет как на колонизацию *O. formigenes*, так и на выраженность гипероксалурии. Jiang J. и соавт. подтвердили, что при ежедневном потреблении повышенного количества кальция (2 г) достоверно снижался уровень экскреции оксалата с мочой по сравнению с

этой же группой, где потребление кальция было меньше (1 г и 0,4 г). Также отмечалось снижение колонизации *O. formigenes* у пациентов, получавших кальций в повышенном количестве. Однако, при назначении диеты с высоким содержанием оксалата (0,75 г) наблюдался рост *O. formigenes*. Уровень экскреции оксалата с мочой был ниже у группы пациентов с *O. formigenes* при низком потреблении кальция (0,4 г) и умеренном потреблении оксалата (0,2 г) [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные результаты применения *Oxalobacter formigenes* свидетельствуют о снижении гипероксалурии как одного из важных обменных нарушений при кальций-оксалатном уролитиазе. Изучение колонизации толстой кишки этим микроорганизмом и ее коррекция, возможно, улучшат результаты противорецидивной терапии оксалатного уролитиаза. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, гипероксалурия, оксалат, метаболические нарушения, *Oxalobacter formigenes*.

Key words: urolithiasis, hyperoxaluria, oxalate, metabolic dysfunction, *Oxalobacter formigenes*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб: Питер, 2000. С. 384.
2. Паронников М.В., Протощак В.В. Диагностика метаболических нарушений у больных с мочекаменной болезнью. // Материалы пленума правления Российского общества урологов, 7-9 сентября 2011 г. Москва, 2011. С. 369-370.
3. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. // Am J Med. 1995. Vol. 98. P. 50-59.
4. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. // Nephrol Dial Transplant. 1997. Vol. 12. P. 1362-1368.
5. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. // Am J Med. 2003. Vol. 115. P. 26-32.
6. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, Hoppe B, Sidhu H, Leumann E. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. // Arch Dis Child. 2000. Vol. 82. P.322-326.
7. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. // J Urol. 2000. Vol. 164, N 1. P. 162-165
8. Златопольски Э. Патофизиология обмена кальция, магния и фосфора // Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. [Под ред. С. Клара]. М.: Медицина, 1987. С. 217-278.
9. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. // N Engl J Med. 1993. Vol. 328, N12. P. 833-838.
10. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, Bhandari M. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. // BJU Int. 2009. Vol. 103, N 1. P. 18-21.
11. Dawson KA, Allison MJ, Hartman PA. Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. // Appl Environ Microbiol. 1980. Vol. 40, N 4. P. 833-839.
12. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG. *Oxalobacter formigenes* gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. // Arch Microbiol. 1985. Vol. 141. P. 1-7.
13. Sidhu HL, Enatska L, Ogden S, Williams WN, Allison MJ, Peck AB. Evaluating children in the Ukraine for colonization with the intestinal bacterium *Oxalobacter formigenes*, using a polymerase chain reaction detection system. // Mol Diagn. 1997. Vol. 2. P. 89-97.
14. Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, Thamilselvan S, Khan SR, Hesse A, Peck AB. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. // J Am Soc Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 334-340.
15. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: Urolithiasis. // J Urol. 2005. Vol. 173. P. 848-857.
16. Mittal RD, Kumar R. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: Role in calcium oxalate urolithiasis. // J Endourol. 2004. Vol. 18, N 5. P. 418-424.
17. Hatch M, Cornelius J. *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. // Kidney Internat. 2006. Vol. 69. P. 691-698.
18. Gnanandarajah JS, Abrahante JE, Lulich JP, Murtaugh MP. Presence of *Oxalobacter formigenes* in the intestinal tract is associated with the absence of calcium oxalate urolith formation in dogs. // Urol Res. 2012. Vol. 113, N 4. P. 745-756.
19. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, Clark A, Peck AB. Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of *oxalobacter formigenes*. // J Urol. 2001. Vol. 166. P. 1487-1491
20. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. // Appl Environ Microbiol. 2002. Vol. 68. P. 3841-3847.
21. Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, Plum G, Beck BB. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of *Oxalobacter formigenes* in 2 patients with infantile oxalosis. // Am J Kidney Dis. 2011. Vol. 58. P. 453-455.
22. Hoppe B, von Unruh G, Laube N, Laube N, Hesse A, Sidhu H. Oxalate degrading bacteria: new treatment option for patients with primary and secondary hyperoxaluria? // Urol Res. 2005. Vol. 33, N 5. P. 372-375.
23. Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrij PW, Knight J, Akpınar H, Holmes RP, Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. // Urol. 2012. Vol. 79, N 6. P. 1286-1289.
24. Kharlamb V, Schelker J, Francois F, Jiang J, Holmes RP, Goldfarb DS. Oral Antibiotic Treatment of *Helicobacter pylori* Leads to Persistently Reduced Intestinal Colonization Rates with *Oxalobacter formigenes*. // J Endourol. 2011. Vol. 25. P. 1781-1785.
25. Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary calcium and oxalate, and *oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. // J Urol. 2011. Vol. 186, N 1. P. 135-139.

Дистанционные образовательные курсы

Цистит. Инфекции мочевыводящих путей

22.04.13 - 01.06.13

Подать заявку

 Найти

- Анатомия и физиология
- Заболевания
- ДГПЖ
- Простатит
- Бесплодие
- Цистит
- Онкоурология
- Рак мочевого пузыря
- Рак полового члена
- Рак почки
- Рак предстательной железы
- Инфекции мочевых путей
- Эректильная дисфункция
- Недержание мочи
- ГАМП
- Мочекаменная болезнь
- Варикоцеле
- Диагностика
- Віоosy

Новые видео

Фотоальбом

Мероприятия

Популярные видео

Интервью с проф. Л. Штрамайер в рамках конференции "Мочекаменная..."
29-04-2013 Просмотров - 143

Семенов Д.В. "Таргетная терапия метастатического рака почки в СПб..."
23-04-2013 Просмотров - 95

Интервью с проф. Х. Ван Поппель на Конгрессе Международного урологическ...
26-04-2013 Просмотров - 84

Сизонов В.В. "Скротальный доступ при низведении яичка"
28-04-2013 Просмотров - 64

[Весь список](#)

Последние видео

<p>Мочекаменная болезнь 30-04-2013 Просмотров - 12</p>	<p>Стенд компании Дорнье МедТех Европа ГмБХ... 29-04-2013 Просмотров - 27</p>
<p>Рудин Ю.Э. "Этапное лечение экстроп... 29-04-2013 Просмотров - 10</p>	<p>Буркин А.Г. "Ведение пациентов пос... 29-04-2013 Просмотров - 6</p>

Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

- Лечение
- Маловывазивная терапия
- НЦГУ
- Криоабляция
- Фотодинамическая терапия
- Профилактика
- Санаторно-курортное лечение
- Консервативное лечение
- Визуализация в урологии
- Детская хирургия
- Оперативное вмешательство
- Малые операции
- Операции на мочевом пузыре
- Операции на органах мошонки
- Операции на почках и надпочечниках
- Операции на простате
- Дистанционная литотрипсия
- Стенты в урологии
- Трансплантация в урологии
- Реабилитация
- Отчеты о конференциях
- Интервью
- Образование
- Защита диссертаций

Дистанционные образовательные курсы по андрологии на 2012-2013гг

При поддержке:

Посмотреть расписание

Интервью

Интервью с проф. Л. Штрамайер в рамках конференции "Мочекаменная..."
29-04-2013 Просмотров - 143

Интервью с проф. Х. Ван Поппель на Конгрессе Международного урологическ...
26-04-2013 Просмотров - 84

Интервью с проф. Сейджи Наито на Конгрессе Международного урологическ...
26-04-2013 Просмотров - 25

Интервью с проф. М. Деши на Конгрессе Международного урологического о...
26-04-2013 Просмотров - 34

[Все интервью](#)

<p>Зоркин С.Н. - "Новая методика прямо..." 29-04-2013 Просмотров - 6</p>	<p>Меновщикова Л.Б. "Иммунотерапия р..." 29-04-2013 Просмотров - 6</p>
<p>Ю.Э.Рудин "Эндовидеохирургия в детс..." 29-04-2013 Просмотров - 8</p>	<p>Интервью с проф. Л. Штрамайер в рамках к... 29-04-2013 Просмотров - 143</p>

[Все видео](#)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКИХ УРОЛОГОВ-АНДРОЛОГОВ

3 СЪЕЗД ДЕТСКИХ УРОЛОГОВ-АНДРОЛОГОВ

20-21 апреля 2013

Видеоматериалы конференции

Влияние индекса массы тела на результаты перкутанной нефролитотомии крупных и коралловидных камней почек

Influence of the body mass index on the outcomes of the percutaneous nephrolithotripsy in patients with large and staghorn stones

I. V. Chernishev, D. S. Merinov, D. A. Pavlov, R. R. Fatihov, V. A. Epishov, A. V. Artemov

According to the recommendations of the European and American urological associations percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) stands ahead of the other operative modalities in treatment of the patients with large and staghorn stones with the efficacy of approximately 80%.

Aim of the current investigation was to estimate the influence of the body mass index (BMI) on the efficacy of the PCNL and on the frequency of the complications during the retrospective analysis of our surgical data.

A comparative analysis was performed in 5 groups of patients (n=217) in regard to the BMI: group I – BMI less than 20 kg/m², group II – BMI 20-24.9 kg/m², group III – 25-29.9 kg/m², group IV – 30-34.9 kg/m², group V – BMI more than 35 kg/m². A mean operation time in groups was correspondingly 94.2±29.9, 75.7±26.9, 86.6±28.7, 91.0±32.2 and 87.7±24.3 minutes. A full disintegration and removal of the stone was possible in 69.2, 71.4, 64.3, 54.7 and 66.7% of patients in these groups. An intraoperative bleeding was evident in 12.9% of the total amount of the patients (correspondingly: 10.3, 14.3, 7.1, 15.1 and 38.5% of the patients). The complications of the early postoperative period occurred in 25.8% of all patients and in 18.5, 15.4, 18.6, 32.1 and 35.7% of the patients in the correspondent groups.

According to the analysis, it could be shown, that efficacy of the PCNL is independent of the BMI. Nevertheless, anatomy of the patients with BMI more than 30 kg/m² could predispose to the intra- and postoperative complications.

И.В. Чернышев, Д.С. Меринов, Д.А. Павлов, Р.Р. Фатихов, В.А. Епишов, А.В. Артемов
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения, от избыточного веса и ожирения во всем мире страдают свыше одного миллиарда человек. Среди взрослого населения США лишняя масса тела выявлена у каждого пятого жителя, Северной Америки – у каждого третьего, Германии – у каждого второго. В Российской Федерации лишний вес имеют 50% женщин и 30% мужчин [1].

В повседневной практике уролога одним из самых распространенных заболеваний является мочекаменная болезнь, которая составляет до 40% клинических наблюдений. Ежегодный прирост заболеваемости составляет от 0,5% до 5,3%, при этом абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в РФ в период с 2002 по 2009 гг. увеличилось на 17,3% [1, 2, 3].

Согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) занимает ведущую позицию среди оперативных методов лечения больных с крупными и коралловидными камнями почек с показателем эффективности около 80% [4, 5].

В то же время, избыточная масса тела приводит к возникновению технических сложностей во время выполнения оперативных вмешательств и ассоциируется с возрастанием общего количества осложнений, в особенности тромбозомических и геморагических [6, 7].

В отношении ПНЛ имеются противоречивые данные о влиянии индекса массы тела (ИМТ) на результаты операции и особенности течения послеоперационного периода. Ряд авторов считает, что ПНЛ может успешно применяться вне зависимости от ИМТ, указывая, что он не влияет на эффективность избавления от конкрементов, количество осложнений, длительность пребывания в стационаре и стоимость лечения [8, 9, 10]. В других работах имеются данные, свидетельствующие о том, что выполнение ПНЛ у пациентов с ожирением является более сложной в техническом отношении, сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, более высокой частотой выявления резидуальных фрагментов и более продолжительным сроком госпитализации [7, 11, 12, 13].

Целью нашего исследования стало проведение оценки влияния ИМТ на эффективность ПНЛ и частоту осложнений по результатам ретроспективного анализа собственного опыта лечения больных с крупными и коралловидными камнями почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 217 пациентов, оперированных путем ПНЛ в ФГБУ «НИИ урологии» за период 2009-2010 гг. На амбулаторном этапе всем пациентам проводилось изме-

рение роста, массы тела и рассчитывался показатель (ИМТ) по следующей формуле: вес тела в килограммах, разделенный на величину роста пациента в метрах, возведенную в квадрат. В зависимости от полученного результата ИМТ все пациенты были разделены на 5 групп:

I. дефицит массы тела – ИМТ менее 20 кг/м²;

II. идеальный ИМТ – 20-24,9 кг/м²;

III. повышенный ИМТ – 25-29,9 кг/м²;

IV. ожирение – 30-34,9 кг/м²;

V. патологическое ожирение – ИМТ более 35 кг/м².

Основные характеристики групп больных представлены в таблице 1.

Все пациенты были обследованы на предоперационном периоде по общепринятому алгоритму у дан-

ной категории больных. Пациентам выполнялись следующие анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование мочи на наличие инфекции в предоперационном периоде и антибиотикограмма. Пациентам с высоким титром бактериурии (более 10⁵ КОЕ/мл) проводилась предоперационная антибактериальная подготовка в течение 3-14 дней. Инструментальные методы исследования, применяемые у пациентов, включали: ультразвуковое исследование почек и рентгенологические методы диагностики (обзорная, экскреторная урография, компьютерная томография почек и органов забрюшинного пространства) для

определения количества, размеров, структуры, локализации, формы камня и других факторов, характеризующих показатель каменной нагрузки. Состояние верхних мочевых путей оценивалось по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Также выполнялась изотопная ренография или динамическая нефросцинтиграфия с использованием РФП I¹²³-гиппурана или I¹³¹-гиппурана для определения дефицита почечной секреции. В дальнейшем анализировался показатель дефицита почечной секреции на стороне оперативного вмешательства.

Кровопотеря оценивалась путем определения снижения гемоглобина на момент исследования (интраоперационно, на 1-е и 2-е сутки

Таблица 1. Основные характеристики групп пациентов (n=217)

Фактор	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Группа V	Метод стат. анализа	Значение статистики	p критерий
ИМТ	18,64 (18,42; 19,26)	23,07 (21,7; 24,0)	27,8 (26,9; 28,7)	31,4 (30,5; 33,5)	38,1 (36,1; 40,7)	Краскела-Уоллиса	202,7454	<0.0001
Средний возраст (годы)	27,3 ± 10,6	39,4 ± 14,1	50,7 ± 12,0	49,9 ± 10,6	49,6 ± 9,9	Дисперсионный анализ (критерий F)	16,61999	<0,000001
Мужчин n(%)	5 (62)	20 (48)	41 (59)	13 (25)	7 (18)	Пирсона (Хи-квадрат)	24,33996	0,00007
Женщин n(%)	8 (38)	22 (52)	29 (41)	40 (75)	32 (82)	Пирсона (Хи-квадрат)	24,33996	0,00007
Сопутствующие заболевания n(%)	6 (46%)	14 (33%)	37 (53%)	30 (57%)	23 (59%)	Пирсона (Хи-квадрат)	7,112985	0,13005
Размер конкремента (мм), макс.	51 (32; 70)	33,5 (24; 50)	41,5 (30; 51)	45 (34; 60)	42 (30; 57)	Краскела-Уоллиса	9,537736	0,049
Объем камня, мм ³	1104,9 (391,9; 1516,6)	328,5 (194,9; 678,2)	486,8 (254,3; 765,4)	572,7 (304,3; 1040,9)	494,6 (305,2; 896,8)	Краскела-Уоллиса	11,06415	0,0259
Количество камней, шт.	1 (1; 2)	2 (1; 3)	1,5 (1; 3)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	Краскела-Уоллиса	5,228297	0,2647
Крупные камни (>2 см) n(%)	4 (31%)	26 (62%)	30 (43%)	13 (25%)	14 (36%)	Пирсона (Хи-квадрат)	21,67334	0,00556
Коралловидные камни К1-К2 n(%)	4 (31%)	9 (21%)	26 (37%)	25 (47%)	9 (23%)	Пирсона (Хи-квадрат)	21,67334	0,00556
Коралловидные камни К3-К4 n(%)	5 (38%)	7 (17%)	14 (20%)	15 (28%)	16 (41%)	Пирсона (Хи-квадрат)	21,67334	0,00556
Двусторонние камни n(%)	7 (54%)	17 (41%)	23 (33%)	21 (40%)	20 (51%)	Пирсона (Хи-квадрат)	4,553990	0,33620
Уровень гемоглобина до операции (г/л)	128,3 ± 15,0	134,2 ± 13,5	137,6 ± 17,4	128,6 ± 16,7	134,9 ± 16,4	Дисперсионный анализ (критерий F)	2,732809	0,030041
Дефицит секреции почки на стороне операции (%)	34,1 ± 15,1	34,3 ± 17,7	39,7 ± 15,7	35,4 ± 14,2	37,8 ± 21,5	Дисперсионный анализ (критерий F)	0,740721	0,565466

Примечание:

В случае нормального распределения анализируемого признака результат представлен в формате Среднее значение ± Стандартное отклонение.

В случае распределения анализируемого признака, отличного от нормального, результат представлен в формате Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)

после операции) по отношению к предоперационному показателю. Показаниями к проведению гемотрансфузии являлись: выраженное кровотечение во время операции или раннем послеоперационном периоде, проявляющееся снижением гемоглобина на 50 г/л и более и нестабильностью гемодинамики. Пациенты с некупируемым консервативными мероприятиями кровотечением, сопровождающимся нестабильной гемодинамикой, были кандидатами для выполнения суперселективной эмболизации или экстренной ревизии почки.

Все операции ПНЛ выполнены хирургами с опытом выполнения подобных вмешательств более 100 под эндотрахеальным наркозом в положении больного на животе после предварительной катетеризации мочеочника на стороне операции. Доступ к чашечно-лоханочной системе почки осуществлялся после изучения локализации и размера камня, анатомии чашечно-лоханочной системы иглой Shiba 18G под сочетанным ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем. На этом этапе измерялась длина пункционного доступа по глубине проникновения иглы Shiba 18G до полостной системы почки в миллиметрах. Бужирование (дилатацию) пункционного хода осуществляли при помощи телескопических бужей Алкена с установкой тубуса нефроскопа фирмы KARL STORZ №24-26 Ch или дилататоров Amplatz 24-28 Ch с последующей установкой кожуха Amplatz 26-30 Ch. Для дезинтеграции конкрементов нами использовался ультразвуковой литотриптер «LithoClast Master» с лапаксией фрагментов. Отдельно измерялись по минутам время выполнения операции (от начала цистоскопии и катетеризации почки до наложения повязки) и время рентгеноскопии.

Оперативное вмешательство завершалось установкой нефростомического дренажа №18-20 Ch. Уретральный катетер №16-18 Ch и мочеточниковый катетер №5-6 Ch удалялись в течение первых 24 часов после операции.

Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде проводилась по потребности пациента в назначении анальгетических препаратов и расценивалась как сильная, умеренная и слабая.

В ближайшем послеоперационном периоде пациентам выполнялись общеклинические лабораторные исследо-

вания, обзорная урография, ультразвуковое исследование, а при наличии показаний - компьютерная томография и/или антеградная пиелоуретрография. Указанные исследования позволяли выявить наличие и размеры резидуальных фрагментов. Клинически значимыми считались резидуальные фрагменты размерами более 3мм, а их отсутствие расценивалось как «свободное от камней состояние».

Пред-, интра- и послеоперационные факторы пересчитывались относительно статистического анализа (анализ Краскела-Уоллеса, дисперсионный анализ (критерий F), таблицы сопряженности (метод Пирсона Хи-квадрат) для определения различий по средней продолжительности госпитализации, показателю полного отсутствия камней, количеству осложнений, снижению уровня гемоглобина и необходимости к проведению гемотрансфузий между сравниваемыми группами пациентов, используя программу STATISTICA 6.0. Величина уровня значимости была принята 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было выполнено 217 ПНЛ. Основные изучаемые интра- и послеоперационные параметры пациентов представлены в таблице 2.

В общей группе больных средняя продолжительность операции составила 86,2± 28,9 минут. Среднее время рентгеноскопии во время вмешательства составило 400 сек (минимально 90 сек – максимально 1000 сек), большая часть (94,5%) операций (205 из 217) была выполнена через один доступ к чашечно-лоханочной системе, остальные 12 (5,5%) вмешательств - через два и более доступа. Следует отметить, что в V группе было выполнено 6 (15,4%) оперативных вмешательств с использованием нескольких доступов, по сравнению с остальными (I-IV) группами (0%; 2,4%; 4,3%; 3,8% соответственно). Однако, статистически значимой разницы между группами мы не отметили.

Доступ через нижнюю группу чашечек в среднем осуществлен у 63,6% пациентов (47,1%; 47,7%; 65,6%; 70,3%; 53,6% соответственно I, II, III, IV и V гр.; $p=0,21495$). Доступ через среднюю группу чашечек в среднем осуществлен у 30,4% пациентов (37,5%; 31,0%; 28,6%; 22,6 %; 41,0 %; $p=0,3215$). Доступ через

верхнюю группу чашечек в среднем осуществлен у 11,5 % пациентов (15,4 %; 16,7 %; 5,8%; 7,1%; 5,4 %; $p=0,10441$ из каждой группы).

Средняя длина доступа составила 105,9±15,8мм, при этом отмечена статистически значимая разница данного показателя между группами ($p<0,0001$).

На момент выписки из стационара полного удаления камней удалось добиться у 139 (64,1%) пациентов (I-я группа – 9 пациентов (69,2 %); II-я группа – 30 пациентов (71,4 %); III-я группа – 45 (64,3%); IV-я группа – 29 (54,7 %); 5-я группа – 26 пациентов (66,7 %); $p=0,56014$). Кроме того, в целом по группам в 16 (7,4 %) наблюдениях отмечались клинически незначимые фрагменты конкрементов.

Таким образом, в 27,6 % всех наблюдений на момент выписки из стационара, по данным обследования в послеоперационном периоде отмечено наличие резидуальных фрагментов. Кроме того, в 4-й и 5-й группах было по одному пациенту (1,9 % и 2,6 % соответственно), у которых эффект от выполненной операции был минимален.

Средняя длительность послеоперационного периода была сопоставима во всех группах и составила 8,0 (25-й процентиль - 6,0; 75 %-й процентиль - 9,0, минимум – 2,0, максимум – 40,0) койко-дней ($p=0,8605$).

Осложнения раннего послеоперационного периода наблюдались в 25,8% всех наблюдений. Следует отметить, что процент осложнений в I-й, IV-й и V-й группах (38,6 %, 32,1 %, 35,8 %) был выше, чем во II-й и III-й группах (15,4 %, 18,6 % соответственно), однако статистически значимых различий найдено не было ($p=0,07628$).

Интраоперационные кровотечения были отмечены у 28 пациентов из 217 (12,9%) при среднем уровне интраоперационной кровопотери, равной 154,5 мл (медиана - 120,0; 25%-й процентиль - 50,0 мл; 75%-й процентиль – 200,0 мл). Процент данного вида осложнения по группам составил 10,3 %, 14,3 %, 7,1%, 15,1%, 38,5 % соответственно I, II, III, IV и V гр. при уровне значимости $p=0,03776$. Гемотрансфузия в интра- и раннем послеоперационном периоде была выполнена 38 пациентам (17,5 %). Переливание крови потребовалось 15,4%, 16,7 %, 7,1 %, 26,4 % и 46,2 % пациентов соответственно в каждой сравниваемой группе. Следует отметить, что наиболее часто выполнение

данного вида процедуры требуется пациентам с ИМТ > 35 кг/м². Переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) было выполнено 33 пациентам (15,2%). Средний объем СЗП составил 624,8 мл. Несмотря на то, что мы не выявили значимых различий по количеству переливаемой СЗП среди пациентов сравниваемых групп (p=0,2599), наибольший объем СЗП (750 мл, 25% процентиль 550 мл, 75%-й процентиль 1370 мл) потребовался пациентам V группы. Всего 21 (9,7%) пациенту потребовалось переливание эритроцитарной массы. Средний объем переливаемой эритроцитарной массы составил 875,2 мл. Следует отметить, что наи-

большой объем перелитой эритроцитарной массы (1020 мл; 25%-й процентиль - 250 мл, 75%-й процентиль - 4610 мл) также потребовался пациентам V группы.

Инфекционно-воспалительные осложнения в виде острого или обострения хронического пиелонефрита в послеоперационном периоде отмечены у 32 (14,7%) пациентов общей когорты. По группам данный процент осложнений составил 7,7% в I группе, 5,1% во II группе, 11,4% в III группе, 22,6% в IV группе и 21,4% в V группе при уровне значимости p=0,08740. Уросепсис развился у двух пациентов (0,92%), по одному пациенту из II и IV групп.

Общее количество дополнительных вмешательств в виде смены, замены или восстановления нефростомического дренажа, коррекции положения стента, проведения гемотрансфузии, смены антибактериальной терапии, проведения эфферентных методов детоксикации, выполнения экстренных оперативных вмешательств (ревизии почки, нефрэктомии), кроме последующего выполнения вторичных незапланированных оперативных вмешательств (дистанционная литотрипсия, контактная уретеро-и пиелокаликотрипсия и повторная перкутанная нефролитотомия) в среднем по выборке

Таблица 2. Основные интра- и послеоперационные параметры ПНЛ в зависимости от ИМТ пациентов (n=217)

Фактор	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Группа V	Метод стат. анализа	Значение статистики	p критерий
Время операции (мин)	94,2±29,9	75,7±26,9	86,6±28,7	91,0±32,2	87,7±24,3	Дисперсионный анализ (критерий F)	2,074877	0,085225
Экспозиция	500 (450; 600)	350 (280; 500)	400 (300; 500)	400 (350; 500)	300 (280; 450)	Краскела-Уоллиса	14,95803	0,0048
Длина канала (мм)	75,8±5,0	87,2±6,4	107,5±5,7	113,1±7,2	124,4±6,3	Дисперсионный анализ (критерий F)	282,2650	<0,0001
Монодоступ (%)	100	97,6	95,7	96,2	84,6	Пирсона (Хи-квадрат)	9,328506	0,05340
Множественные доступы (%)	0	2,4	4,3	3,8	15,4	Пирсона (Хи-квадрат)	9,328506	0,05340
Доступ через нижнюю чашку (%)	47,1	47,7	65,6	70,3	53,6	Пирсона (Хи-квадрат)	5,795612	0,21495
Доступ через среднюю чашку (%)	37,5	31,0	28,6	22,6	41,0	Пирсона (Хи-квадрат)	4,103741	0,39215
Доступ через верхнюю чашку (%)	15,4	16,7	5,8	7,1	5,4	Пирсона (Хи-квадрат)	7,671010	0,10441
Осложнения раннего послеоперационного периода (%)	18,5	15,4	18,6	32,1	35,7	Пирсона (Хи-квадрат)	8,454709	0,07628
Кровотечение всего (%)	10,3	14,3	7,1	15,1	38,5	Пирсона (Хи-квадрат)	10,16403	0,03776
Среднее снижение гемоглобина	18 (11; 23)	21 (16; 26)	16 (12; 24)	24 (15; 28)	24 (19; 30)	Краскела-Уоллиса	8,941228	0,0626
Атака пиелонефрита (%)	7,7	5,1	11,4	22,6	21,4	Пирсона (Хи-квадрат)	8,116739	0,08740
Необходимость в гемотрансфузии (%)	15,4	16,7	7,1	26,4	46,2	Пирсона (Хи-квадрат)	15,64455	0,00354
Объем гемотрансфузии Плазма (мл)	780 (520; 780)	500 (470; 810)	465 (240; 520)	450 (260; 835)	750 (550; 1370)	Краскела-Уоллиса	5,278932	0,2599
Объем гемотрансфузии Кровь, мл	250 (210; 260)	440 (310; 1280)	560 (560; 560)	510 (400; 1505)	1020 (250; 4610)	Краскела-Уоллиса	5,772782	0,2168
SFR (%)	69,2	71,4	64,3	54,7	66,7	Пирсона (Хи-квадрат)	10,63840	0,56014
Дополнительные процедуры	23,1	28,6	30,0	30,2	28,2	Пирсона (Хи-квадрат)	0,3072740	0,98934
Койко день после операции (сут)	8 (7; 9)	8 (6; 9)	7,5 (6; 8)	8 (7; 9)	8 (6; 8)	Краскела-Уоллиса	1,305215	0,8605

Примечание:

В случае нормального распределения анализируемого признака результат представлен в формате Среднее значение ± Стандартное отклонение.

В случае распределения анализируемого признака, отличного от нормального, результат представлен в формате Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)

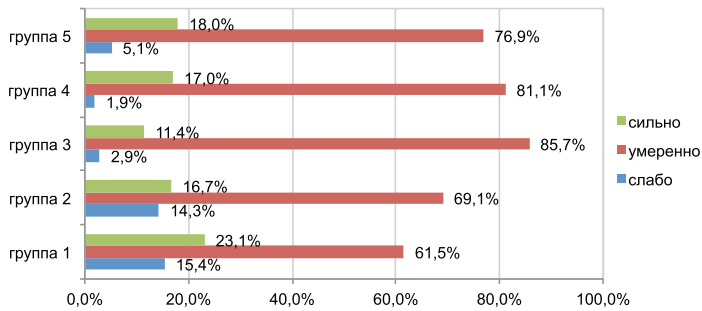


Рис. 1. Распределение больных по степени выраженности болевого синдрома непосредственно после операции в группах

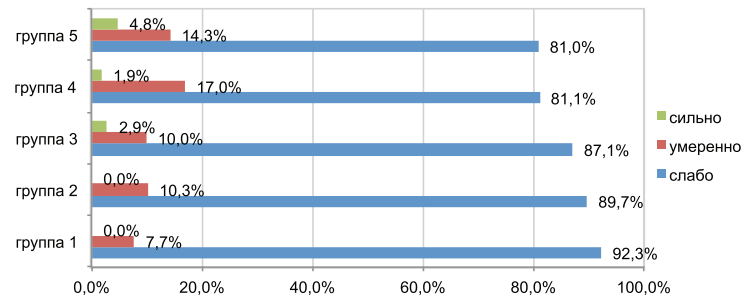


Рис. 2. Распределение больных по степени выраженности болевого синдрома на 1-е сутки после операции в группах

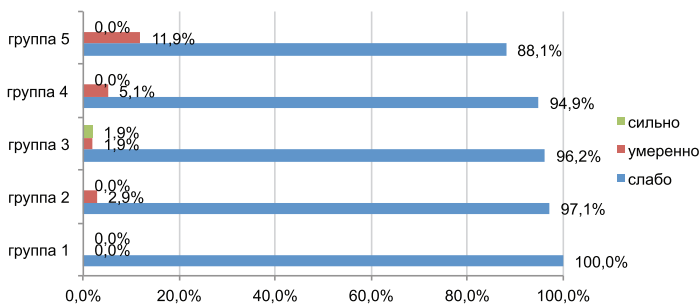


Рис. 3. Распределение больных по степени выраженности болевого синдрома на 2-е сутки после операции

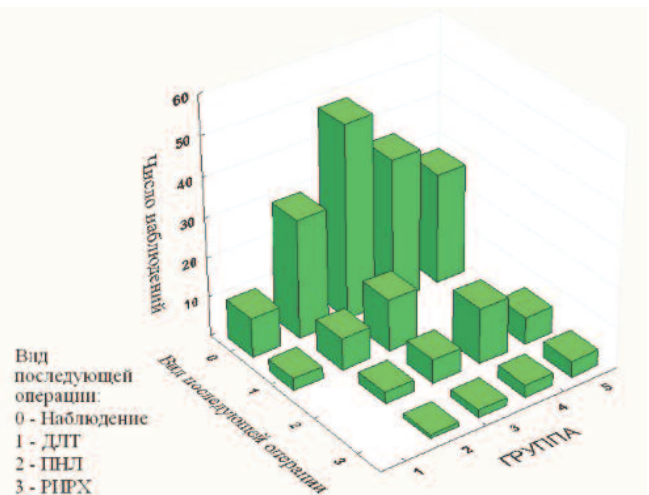


Рис. 4. Виды последующих вмешательств после ПНЛ по группам (n=217)

составило 29,0%, по группам 23,1%, 28,6%, 30,0%, 30,2% и 28,2%, I, II, III, IV и V группам соответственно, $p=0,98934$.

Следует отметить, что в нашей работе с целью адекватного дренирования почки в послеоперационном периоде у всех пациентов операция заканчивалась установкой нефростомического дренажа. Однако, тип и размер нефростомического дренажа в сравниваемых группах были различными. Так, у пациентов I, IV и V групп мы предпочитали использование дренажа с баллоном на конце № 16-20 Ch. У пациентов II и III групп мы предпочитали использовать нефростомический дренаж Малек №14-20 Ch.

Выраженность болевого синдрома в группах пациентов с дефицитом массы тела, нормальным весом, повышенной массой тела, ожирением и морбидным ожирением соответственно в день операции, на 1-е и 2-е сутки после операции представлена на рисунках 1-3.

При выполнении сравнительного анализа результатов мы не выявили статистически значимой разницы между группами в отношении выра-

женности болевого синдрома в послеоперационном периоде (в день операции, $p=0,13515$, на 1-е сутки $p=0,80545$, 2-е сутки $p=0,25308$). Однако следует отметить более пролонгированный характер болей у пациентов IV и V групп в ранние сроки после операции.

Нефростомический дренаж удался в среднем на 6-7-е сутки после операции (0-60 дней) при уровне значимости $p=0,6550$.

Осложнения со стороны органов грудной клетки в виде пневмо- и уротракса мы наблюдали у 2 (0,92%) пациентов (по одному пациенту из II и IV групп), что потребовало выполнения пункции и дренирования плевральной полости. Следует отметить, что у этих пациентов в ранние сроки после операции развилась картина нижнедолевой пневмонии, купированной консервативно.

Ранение органов брюшной полости мы не наблюдали ни у одного пациента. Однако, следует отметить, что у одного (0,46%) больного из V группы развилась картина динамической кишечной непроходимости, которая разрешилась на фоне проведения ком-

плексной консервативной терапии.

Выполнение экстренной ревизии почки потребовалось 7 (3,23%) пациентам из 217: трем пациентам из II группы (7,14%), двум - из III группы (2,85%), двум - из IV группы (3,77%), из них нефрэктомия по жизненным показаниям была выполнена трем (1,38%) пациентам (по одному пациенту из указанных групп).

В нашем исследовании смертность составила 0,46%. На 3-и сутки после операции в результате развившейся полиорганной недостаточности на фоне уросепсиса умер один пациент из IV группы.

Для достижения полного удаления резидуальных фрагментов 62 (28,7%) пациентам всей когорты в последующем выполнялись следующие виды оперативных вмешательств:

- дистанционная литотрипсия (ДЛТ) – выполнена 19 пациентам (8,8 %);
- повторная ПНЛ – 30 пациентам (13,8 %);
- ретроградная интратенальная хирургия (РИРХ) – 12 пациентам (5,5 %)

Под динамическое наблюдение

оставлен один пациент из V группы (0,46%) с резидуальным камнем нижней чашечки правой почки размером 12 мм без клинических проявлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время основными методами лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями почек являются дистанционная литотрипсия, ретроградная интратанальная хирургия и перкутанная нефролитотаксия.

У пациентов с морбидным ожирением эффективность ДЛТ недостаточна, ввиду ряда факторов, обусловленных анатомическими особенностями этой группы. Ряд аппаратов для ДЛТ имеют ограничение по весу пациента. Кроме того, феномен поглощения ударной волны литотриптера окружающими тканями приводит к существенным потерям ее силы за счет обратно пропорциональной зависимости от расстояния «поверхность тела – камень». В ряде случаев у пациентов с морбидным ожирением трудно вывести камень в фокус ударной волны, что связано с невозможностью получить качественное изображение.

Эффективность РИРХ при крупных камнях составляет, по данным литературы, от 75% до 92,2% [14, 15, 16, 17, 18]. Методика выполнения РИРХ также имеет свои особенности у лиц мужского пола, что связано с большей длиной уретры. Трудности при проведении и позиционировании мочеточникового кожуха, связанные с аномалиями мочевой системы, структурами мочевыводящих путей и девиацией мочеточника, «клинически узким» мочеточником, наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы в ряде наблюдений ставят под сомнение выполнение РИРХ. Актуальным остается вопрос о целесообразности выполнения ретроградных вмешательств при коралловидных камнях, поскольку основным минусом данной операции является длительность выполнения пиелокаликолитотрипсии.

В настоящее время операцией выбора при крупных и коралловидных камнях почек остается ПНЛ [4,5]. Однако по данным литературы показатель эффективности ПНЛ у пациентов в зависимости от массы тела составляет от

76% до 91% [7,8,9,10,11,12]. В нашей работе показатель полного удаления камня составил 64,1%, при этом статистически значимой разницы между группами мы не отметили ($p=0,56014$). Еще у 7,4% пациентов имелись резидуальные камни размером до 3 мм без клинических проявлений. Следует отметить, что у двух пациентов IV и V групп выполнить адекватный доступ к камню не удалось по причине плохой визуализации чашечно-лоханочной системы почки под ультразвуковым и рентгеновизионным контролем. В последующем этим пациентам успешно была выполнена РИРХ.

В литературе широко обсуждается вопрос о количестве доступов к камню почки. Имеются работы, доказывающие большую эффективность ПНЛ с использованием нескольких доступов по сравнению с монодоступом [19]. Основной причиной, диктующей выполнение дополнительного доступа к камню, называют конфигурацию камня. Другие авторы указывают, что процент полного удаления камня не зависит от количества доступов [20].

В нашей работе 94,5% операций выполнено через один доступ. Однако в V группе у 15,4% пациентов потребовалось выполнение дополнительного доступа. На наш взгляд, это связано с большей толщиной тканей между поверхностью тела и камнем почки, определяющей длину доступа. Технические сложности, связанные с увеличением периферического сопротивления тканей при манипуляциях инструмента в полостной системе, ограничивают «угол атаки». В нашей работе разница в длине доступа между исследуемыми группами оказалась статистически значимой ($p<0,0001$).

Разницы по выполнению доступа через нижнюю, среднюю или верхнюю группу чашечек в нашем исследовании мы не отметили ($p=0,21495$, $p=0,39215$ и $p=0,10441$ соответственно), однако у пациентов I и II групп все же чаще выполнялись оперативные вмешательства через верхнюю группу чашечек. Это можно объяснить некоторыми отличиями в топографической анатомии органов грудной клетки и забрюшинного пространства у пациентов с астеническим и гиперстеническим

телосложением. У гиперстеников ребра относительно широкие, идут почти горизонтально, поэтому межреберные промежутки узкие, в отличие от астеников, у которых ребра сзади и сверху круто спускаются кпереди и вниз, образуя широкие межреберные промежутки. XI ребро очень часто свободно, т. е. не соединено с остальными ребрами (*costa decima fluctuans*). Расстояние от реберной дуги до крыла подвздошной кости у людей с астеническим телосложением значительно короче, в отличие от гиперстеников. Диафрагма у гиперстеников стоит высоко, как бы в положении выдоха, а у астеников - низко, как при глубоком вдохе. Расположение почек у пациентов с астеническим типом телосложения несколько ниже и, кроме того, значительно чаще диагностируется нефро- и спланхноптоз.

Таким образом, выполнение доступа через верхнюю группу чашечек у больных с морбидным ожирением предоставляет больше возможностей для достижения различных участков чашечно-лоханочной системы и, как следствие, является более эффективным. Во многом это обусловлено более коротким перкутанным трактом и совпадением его оси с анатомической осью почки.

В своей работе у разных групп пациентов мы использовали разные типы нефростомических дренажей. По нашему мнению, использование дренажа Малекко у пациентов с морбидным ожирением нецелесообразно, поскольку нами отмечено более частое самостоятельное смещение от первоначальной позиции и отхождение («вывих» нефростомы) данного типа дренажа, что, в свою очередь, приводит к увеличению количества дополнительных вмешательств в послеоперационном периоде.

Большой интерес представляет изучение взаимосвязи между временем оперативного вмешательства и индексом массы тела. Несмотря на то, что в нашем исследовании пациентам V группы для успешного удаления камня требовалось выполнение более одного доступа, мы не выявили значимой разницы по длительности выполнения ПНЛ ($p=0,085225$). Выполнение дополнительного доступа к камню

занимало значительного времени ввиду предварительного планирования его на дооперационном этапе и установки струн-проводников в области требуемых доступов до этапов буржирования перкутанных трактов. При этом дополнительный минидоступ мы создавали только тогда, когда возможности основного хода были исчерпаны. Применяемая методика позволила нам значительно сократить время выполнения операции.

Использование рентгеновского аппарата позволяет проводить контроль в режиме реального времени на всех этапах оперативного вмешательства. Однако лучевая нагрузка на пациента и персонал играет немаловажную роль. Мы проанализировали длительность экспозиции в каждой группе пациентов. В нашем исследовании медиана времени составила 500, 350, 400, 400 и 300 сек ($p=0,0048$) соответственно в I, II, III, IV и V гр.

Любое оперативное вмешательство неразрывно связано с риском интраоперационных осложнений. Одним из грозных и опасных осложнений при выполнении ПНЛ является кровотечение, риск которого, как известно, выше при выполнении операции из нескольких доступов [19, 20]. В литературе мы встретили неоднозначные результаты, касающиеся частоты интраоперационных кровотечений у пациентов, стратифицированных по ИМТ. Так, в работах [9, 12, 13] сообщается о более высоком проценте интраоперационной кровопотери у пациентов, страдающих ожирением. Однако, Fuller A. с соавторами [21], основываясь на результатах 3709 ПНЛ, пришли к выводу, что частота интраоперационных кровотечений сопоставима между группами пациентов с нормальным ИМТ, избыточной массой тела, ожирением и морбидным ожирением. В нашей работе интраоперационные осложнения в виде острой

кровопотери мы отметили в 12,9% всех наблюдений. При этом у пациентов V группы с данным видом осложнения мы сталкивались в 38,5%. По сравнению с пациентами других групп эта разница оказалась статистически значимой ($p=0,03776$). Следует отметить, что выполнение гемотрансфузии в интра- и раннем послеоперационном периодах чаще требовалось пациентам с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, при этом разница в частоте выполнения переливания крови между группами также оказалась значимой ($p=0,0035$). Также в литературе имеются противоречивые данные о разнице осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, сравниваемых по ИМТ. В исследованиях [11, 12, 13] количество инфекционно-воспалительных осложнений и послеоперационной лихорадки у пациентов с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ значительно выше, по сравнению с пациентами, имеющими «идеальную» массу тела. Следует отметить, что в этих работах нет данных о сопоставимости групп по типу возбудителя инфекции мочевых путей на дооперационном этапе. В других работах [9, 21], после стратификации пациентов по ИМТ, не было получено статистически значимой разницы между группами по таким показателям, как продолжительность госпитализации, количество осложнений, падение уровня гематокрита и необходимость проведения гемотрансфузии.

В нашем исследовании частота инфекционно-воспалительных осложнений в виде острого или обострения хронического пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде у пациентов IV и V групп оказалась значительно выше (22,6% и 21,4% соответственно), чем в I, II и III группах (7,7%, 5,1%, 11,4%), при уровне значимости $p=0,008740$. Следует отметить, что группы пациентов на

предоперационном этапе по типу возбудителя инфекции верхних мочевых путей и титром были сопоставимы ($p=0,48374$ и $p=0,57544$ соответственно).

Длительность госпитализации в послеоперационном периоде была сопоставима во всех группах. Среднее количество дней составило 8 (6; 9) койко-дней ($p=0,8605$). Следует отметить, что выписка пациентов из стационара на амбулаторный этап лечения осуществлялась после удаления нефростомического дренажа и заживления нефростомического хода. Критериями для выписки служило отсутствие жалоб со стороны пациента, удовлетворительное состояние, отсутствие клинических и лабораторных признаков активного воспалительного процесса, достаточный диурез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о высокой эффективности применения ПНЛ у пациентов с избыточной массой тела и морбидным ожирением. Однако, имеющиеся у этой группы пациентов анатомические особенности, приводят к возрастанию рисков развития интра- и послеоперационных осложнений. Эффективность вмешательства и необходимость в выполнении дополнительных доступов во многом определяются длиной создаваемого перкутанного тракта. Предоперационное планирование должно базироваться на тщательном анализе данных обследования (прежде всего компьютерной томографии), позволяющих составить адекватный прогноз этого показателя. Правильный выбор тактики выполнения доступа является залогом эффективного и безопасного вмешательства у данной категории больных. ■

Ключевые слова: перкутанная нефролитолитотомия, индекс массы тела, ожирение.

Key words: percutaneous nephrolithotripsy, body mass index, obesity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мировая статистика здравоохранения. Часть II. Глобальные показатели в области здравоохранения.

С. 99 // URL: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/44292/4/9789244563984_rus.pdf.

2. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М. 2009. С. 610-636.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С.4-10.
4. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis. European Urological Association, 2011.
5. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS. AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. // J Urol. 2005. Vol 173. P. 1991-2000.
6. Мартов А.Г. Рентген-эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний почек и верхних мочевых путей: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. С. 46.
7. Sergeyev I, Koi PT, Jacobs SL, Godelman A, Hoenig DM. Outcome of percutaneous surgery stratified according to body mass index and kidney stone size. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007. Vol. 17, № 3. P. 179-183.
8. Bagrodia A, Gupta A, Raman JD, Bensalah K, Pearle MS, Lotan Y. Impact of body mass index on cost and clinical outcomes after percutaneous nephrostolithotomy. // J Urology. 2008. Vol. 72, № 4. P. 756-760.
9. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Schuster T, Jackman SV, Averch TD. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy stratified by body mass index. // J Endourol. 2010. Vol. 24, № 4. P. 547-550.
10. Koo BC, Burt G, Burgess NA. Percutaneous stone surgery in the obese: outcome stratified according to body mass index. // BJU Int. 2004. Vol. 93, № 9. P.1296-1299.
11. Faerber GJ, Goh M. Percutaneous nephrolithotripsy in the morbidly obese patient. // Tech Urol.1997. Vol. 3, № 2. P. 89-95.
12. Olbert PJ, Hegele A, Schrader AJ, Scherag A, Hofmann R. Pre- and perioperative predictors of short-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous nephrolitholapaxy. // Urol Res.2007. Vol. 35, № 5. P.225-230.
13. Tefekli A, Kurtoglu H, Tepeler K, Karadag MA, Kandirali E, Sari E, Baykal M, Muslumanoglu AY. Does the metabolic syndrome or its components affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy? // J Endourol.2008. Vol. 22, № 1. P.35-40.
14. Akman T, Binbay M, Ozgor F, Ugurlu M, Tekinarslan E, Kezer C, Arslan R, Muslumanoglu AY. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4cm stones: a matched-pair analysis. // BJU Int. 2012. Vol. 109, № 9. P.1384-1389.
15. Bryniarski P, Paradysz A, Zyczkowski M, Kupilas A, Nowakowski K, Bogacki R. A Randomized Controlled Study to Analyze the Safety and Efficacy of Percutaneous Nephrolithotripsy and Retrograde Intrarenal Surgery in the Management of Renal Stones More Than 2 cm in Diameter. // J Endourol.2012. Vol. 26, № 1. P.52-57.
16. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones. // Eur Urol. 2009. Vol. 55, № 5. P.1190-1196.
17. Меринов Д.С., Фатихов Р.Р. Трансуретральная эндоскопическая хирургия в лечении пациентов с крупными камнями почек. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011.Т.7, №52. С. 188-189.
18. Меринов Д.С., Фатихов Р.Р. Эффективность трансуретральной лазерной литотрипсии коралловидных камней почек. // Саратовский научно-медицинский журнал.2011.Т.7, №52. С. 189-190.
19. Desai M, Jain P, Ganpule A, Sabnis R, Patel S, Shrivastav P. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi. // BJU Int. 2009. Vol.104, № 4. P.542-548.
20. Singla M, Srivastava A, Kapoor R, Gupta N, Ansari MS, Dubey D, Kumar A. Aggressive approach to staghorn calculi-safety and efficacy of multiple tracts percutaneous nephrolithotomy. // J Urology.2008. Vol.71, № 6. P.1039-1042.
21. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, Bolton D, Celia A, de la Rosette J. The CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcome. // J Urol. 2012. Vol.188, № 1. P.138-144.

Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника

Extracorporeal and contact ureterolithotripsy in the treatment of big stones in upper third of the ureter

A.G. Martov, A.Yu. Gordienko, S.A. Moskalenko, I.V. Penukova

Today for the treatment of the ureteral stones besides the open, laparoscopic and retroperitoneoscopic ureterolithotomy many other methods are available, such as extracorporeal (ESWL) and contact ureterolithotripsy (CULT) using a transurethral approach.

The authors has analyzed retrospectively and prospectively the results of the treatment in 615 patients with big ureteral stones (more than 1 cm) of the upper third, which have undergone the CULT (196 patients) and ESWLT (419 patients) during the period of 2006-2009 years. Preoperatively all patients had a thorough clinical and laboratory investigation, which showed a presence of the large stone in the upper third of the ureter. The results of the CULT and ESWLT were analyzed according to the stone size: 1-1.5 cm, 1.6-2.0 cm and exceeding 2 cm. As the result of the CULT completely stone-free rate (SFR) were 147 patients (75%), among them SFR were 84% of the patients with the stone size 1-1.5 cm, 69.2% with the stones 1.6-2 cm and 54.5% with the stones more than 2 cm. After 1-4 sessions of the ESWLT completely SFR were 289 patients (68.9%), among them with corresponding stone sizes – 69.9%, 64.6% and 50%.

It was shown, that stone size was a main predictor of the efficacy of the CULT and ESWLT in the treatment of the big stones of the upper third of the ureter, at that the efficacy of the one session of the CULT is much more resulting than 1 session of the ESWLT and this was not dependent on the stone size.

А.Г. Мартов^{1,2}, А.Ю. Гордиенко^{1,2}, С.А. Москаленко¹, И.В. Пенюкова³

¹ Городская клиническая больница № 57 Департамента
Здравоохранения г. Москвы

² Кафедра эндоскопической урологии РМАПО,

³ Брянская городская объединенная больница №2

В настоящее время для лечения камней мочеточника, помимо открытой, лапароскопической и ретроперитонеоскопической уретеролитотомии, широко применяются такие методы, как дистанционная уретеролитотрипсия (ДУЛТ) и контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) из трансуретрального доступа. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU), последние являются методами первого выбора в оперативном лечении камней мочеточника [1]. Однако хорошо известно, что при использовании этих методов не всегда удается достичь «состояния, свободного от камней» («stone free rate» - SFR) после проведения одного и даже нескольких вмешательств (операций), тем более, когда они применяются для удаления крупных камней мочеточника, локализующихся в верхней его трети. В последующем таким пациентам нередко выполняются повторные оперативные вмешательства, часто возникает необходимость в длительном дренировании почки стентом или нефростомическим дренажом, что отрицательно влияет на качество жизни. Вследствие этого для удаления крупных камней верхней трети мочеточника нередко применяют перкутанную уретеролитотрипсию и

эндоскопическую уретеролитотомию [1].

Согласно данным Европейской Ассоциации Урологов, крупными считаются камни мочеточника размером более 1 см [1]. Несмотря на кажущуюся определенность, остается открытым вопрос о выборе метода оперативного лечения крупных камней мочеточника в конкретной клинической ситуации, необходимости и виде дренирования, а также определение стратегии при неэффективности первой операции [2-5].

Традиционно при трансуретральной контактной уретеролитотрипсии основными факторами, ограничивающими применение данного метода, являются узость и деформация мочеточника, предопределяющие невозможность проведения инструмента до уровня обструкции, и ретроградная миграция камня или его фрагментов [4, 5]. При применении дистанционной уретеролитотрипсии главными лимитирующими факторами являются свойства камня: его плотность, рентгенопрозрачность, большие размеры, длительность стояния «на месте» и «волооченный» характер, а также анатомические особенности верхних мочевых путей, препятствующие выведению камня в фокус ударной волны или отхождению фрагментов конкремента [6, 7].

Целью нашей работы явился анализ целесообразности и эффективности применения КУЛТ и ДУЛТ при крупных камнях верхней трети мочеточника в зависимости от размера конкремента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 615 пациентов с крупными камнями (более 1 см) верхней трети мочеточника, которым в период с 2006 по 2012 гг. выполнялась КУЛТ и ДУЛТ в ГКУБ № 47 г. Москвы (в настоящее время ГКБ №57). Трансуретральная контактная уретеролитотрипсия выполнена 196 пациентам (86 мужчин, 110 женщин в возрасте 17-89 лет), КУЛТ справа осуществлена у 86 пациентов, слева – у 110. Дистанционная уретеролитотрипсия выполнена 419 пациентам (285 мужчин и 134 женщины в возрасте 19-78 лет), справа - у 201 больного и слева – у 218. У 156 (79%) больных КУЛТ была выполнена в плановом порядке и у 40 (21%) - по неотложным показаниям. ДУЛТ у 321 (76%) больного была выполнена в плановом порядке, у 98 (24%) – по неотложным показаниям.

В предоперационном периоде всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее современные методы функциональной, радиоизотопной и лучевой диагностики (вплоть до мультиспиральной компьютерной томографии), по данным которого выявлены крупные камни верхней трети мочеточника, изучено состояние верхних мочевых путей с обеих сторон. Размеры камней верхней трети мочеточника у пациентов, подвергшихся КУЛТ и ДУЛТ, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, в группе ДУЛТ преобладали больные с размером камня 1-1,5 см, они составили 87% против 49% в группе КУЛТ.

В группе контактной уретеролитотрипсии у 154 больных выполнена контактная лазерная уретеролитотрипсия в верхней трети мочеточника, у 42 пациентов вмешательство дополнено фибропиелокаликотрипсией из-за смещения части камня в чашечно-лоханочную систему. У 116 пациентов до операции было выполнено от 1 до 5 сеансов дистанционной литотрипсии. У 58 больных почка до операции была дренирована нефростомическим дренажем и у 20 - внутренним стентом. Операция выполнялась под внутривенным наркозом или под эпидуральной анестезией.

Для операции у 126 больных применялся ригидный уретеропиелоскоп 8 Fr, у 70 - ригидный уретропиелоскоп 9,5 Fr. Фибропиелокаликотрипсия инструментом диаметром 7,5 Fr была выполнена 42 пациентам, при этом для трансуретрального доступа в почку использовался мочеточниковый кожух диаметром 9,5 Fr. Лазерная литотрипсия выполнялась в 44 случаях с использованием волокна 230 мкм, в 78 случаях применялось волокно 365 мкм и в остальных 74 случаях использовалось волокно 600 мкм. Для контактной литотрипсии в зависимости от размера волокна, а также размера, состава и локализации камня, использовались разные режимы работы гольмиевого (Ho-YAG) лазера: мощность импульса варьировала от 8J до 30J, частота импульсов от 6 Hz до 18 Hz. После выполнения операции мочеточник был в большинстве случаев

дренирован внутренним стентом (124 пациента, 63,3%). В остальных наблюдениях послеоперационное дренирование осуществлялось мочеточниковым катетером или нефростомическим дренажем, установленным до операции.

Дистанционная уретеролитотрипсия выполнялась на отечественных литотрипторах «Медолит» (с рентгеновским наведением ударной волны на камень) и «Компакт-01» (с ультразвуковым наведением) с электрогидравлической и электромагнитной генерацией ударных волн под седоаналгезией. ДУЛТ у 208 пациентов проводилась на фоне дренирования путем чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС), в 36 случаях - на фоне внутреннего стента и у 175 пациентов - без дренирования.

После операции всем пациентам назначалась антибактериальная, противовоспалительная и анальгетическая терапия под контролем анализов крови. Производилось изучение сроков послеоперационного койко-дня, необходимости выполнения дополнительной дистанционной литотрипсии и других вмешательств (ЧПНС, катетеризация почки или установка внутреннего стента в послеоперационном периоде), частоты атак пиелонефрита. В первые сутки после операции выполнялась обзорная урография и ультразвуковое сканирование почек, обращалось внимание на наличие резидуальных фрагментов камня после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе КУЛТ не было отмечено случаев, когда камень был недостижим для ригидного или гибкого уретеропиелоскопа. Во всех случаях была произведена лазерная литотрипсия и литоэкстракция фрагментов конкрементов.

У 147 (75%) пациентов с крупными камнями верхней трети мочеточника конкременты были полностью удалены в результате одного трансуретрального вмешательства или остались резидуальные фрагменты менее 4 мм в диаметре с тенденцией к самостоятельному отхождению при выписке из стационара, что, по критериям

Таблица 1. Размеры камней верхней трети мочеточника у пациентов, подвергшихся ДУЛТ и КУЛТ

Размер камня	Число пациентов (%)	
	КУЛТ	ДУЛТ
1,0-1,5 см	96 (48,9%)	365 (87,1%)*
1,6-2,0 см	78 (39,7%)	48 (11,4%)*
>2,0 см	22 (11,2%)	6 (1,4%)*
Всего больных	196	419

*Достоверность различий между группами, $p < 0,05$

EAU, соответствует категории «stone free rate». У 49 (25%) больных после выполнения операции были выявлены резидуальные чашечковые камни более 5 мм в диаметре, что потребовало в последующем выполнения дистанционной литотрипсии или повторной уретеропиелоскопии.

Результаты КУЛТ крупных камней верхней трети мочеточника в зависимости от размера камня представлены в таблице 2. Очевидно, что размер камня имеет существенное влияние на результат КУЛТ: при размерах камня 1-1,5 см 84,3% больных были освобождены от камней, при крупных камнях (> 2 см) положительный результат получен у 54,5% больных ($p < 0,05$). При КУЛТ время операции составляло от 25 до 75 минут, в среднем 42 минуты. В процессе выполнения операций отмечалась относительно небольшая скорость разрушения камня с помощью лазера.

Таблица 2. Результаты трансуретральной контактной уретеролитотрипсии в зависимости от размера камня в/3 мочеточника

Размер камня	Число больных (%)
	Освобождены от камней (SFR)
1,0-1,5 см	81 (84,3%)*
1,6-2,0 см	54 (69,2%)
>2,0 см	12 (54,5%)*
Всего:	147 (75%)

* - достоверность различия в зависимости от размера камня (1-1,5 см и > 2 см), при $p < 0,05$

При выполнении КУЛТ не было зарегистрировано значительных интраоперационных повреждений мочеточника, выраженной макрогематурии, препятствовав-

шей дальнейшему выполнению операции. В 24 случаях интраоперационно была выявлена стриктура мочеточника в месте стояния камня или ниже него. Больным была выполнена одномоментная трансуретральная лазерная эндоуретеротомия.

После КУЛТ в послеоперационном периоде у 32 больных (16,3%) отмечена атака пиелонефрита, которая была купирована консервативно. В 16 наблюдениях потребовалось выполнение чрескожной пункционной нефростомии в связи с неадекватной функцией внутреннего стента и в 6 случаях возникла необходимость в установке внутреннего стента после отхождения мочеточникового катетера в раннем послеоперационном периоде. Всем больным, у которых в результате КУЛТ не удалось достигнуть состояния SFR, в последующем выполнена повторная контактная или дистанционная литотрипсия.

Результаты ДУЛТ представлены в таблице 3. После выполнения от 1-го до 4-х сеансов ДУЛТ процент полного освобождения от камней в среднем составил 68,9%. Как видно, размер камня существенно не влияет на положительный результат ДУЛТ при крупных камнях верхней трети мочеточника ($p > 0,05$). По всей видимости, большее значение имеют другие факторы (плотность, химический состав камня, уродинамика и др.).

Результаты выполнения одного сеанса ДУЛТ демонстрируют, что лишь 14,6% больных с размерами камней 1,5-2 см достигли SFR, т.е. рассчитывать на положительный результат одного сеанса ДУЛТ при крупных камнях верхней

трети мочеточника весьма сомнительно.

При неполной фрагментации или элиминации конкрементов в результате ДУЛТ крупного камня верхней трети мочеточника в последующем у большинства пациентов была предпринята контактная уретеропиелолитотрипсия.

При ДУЛТ время операции составило 15-30 мин, в среднем 21 мин, наибольшая эффективность была зарегистрирована при камнях до 1,5 см, при более крупных конкрементах не удавалось достичь «stone free rate» в большем проценте случаев.

После ДУЛТ у 35-ти больных (8,4 %) возникла атака пиелонефрита, которая была купирована консервативно на фоне дренирования почки внутренним стентом у 14 и нефростомическим дренажем у 21 больного. В одном наблюдении (0,23%) возникла послеоперационная гематома.

Средний послеоперационный койко-день после КУЛТ составил $5,4 \pm 2,2$ койко-дня, после ДУЛТ - $11,6 \pm 3,5$ койко-дня ($p < 0,05$). Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Мочеточниковые катетеры удалялись на 1-2 сутки после операции, внутренние стенты - спустя 3-4 недели (после эндоуретеротомии - через 6 недель).

Полученные в ходе нашего исследования первоначальные результаты лечения крупных камней верхней трети мочеточника с использованием методов трансуретральной контактной и дистанционной уретеролитотрипсии позволяют сделать следующие выводы:

- размер камня верхней трети мочеточника существенно влияет на показатель «состояние, свободное от камней» (SFR) при выполнении трансуретральной КУЛТ и в меньшей степени при выполнении ДУЛТ,

- полностью свободными от камней (SFR) после КУЛТ оказались 75% пациентов с крупными камнями верхней трети мочеточника, после всех сеансов ДУЛТ (от 1 до 4 сеансов) - 68,9% больных ($p > 0,05$),

- лишь при размере камня 1,0-1,5 см результаты КУЛТ оказались

Таблица 3. Результат ДУЛТ (после 1-го и всех сеансов - от 1 до 4) в зависимости от размера камня в/3 мочеточника

Размер камня	Число больных (%)	
	Освобождены от камней (SFR) после первого сеанса	Освобождены от камней (SFR) после всех сеансов
1,0-1,5 см	146 (40%)	255 (69,9%)
1,6-2,0 см	7 (14,6 %)	31 (64,6%)
>2,0 см	0 (0%)	3 (50%)
Всего:	153 (36,5%)	289 (68,9%)

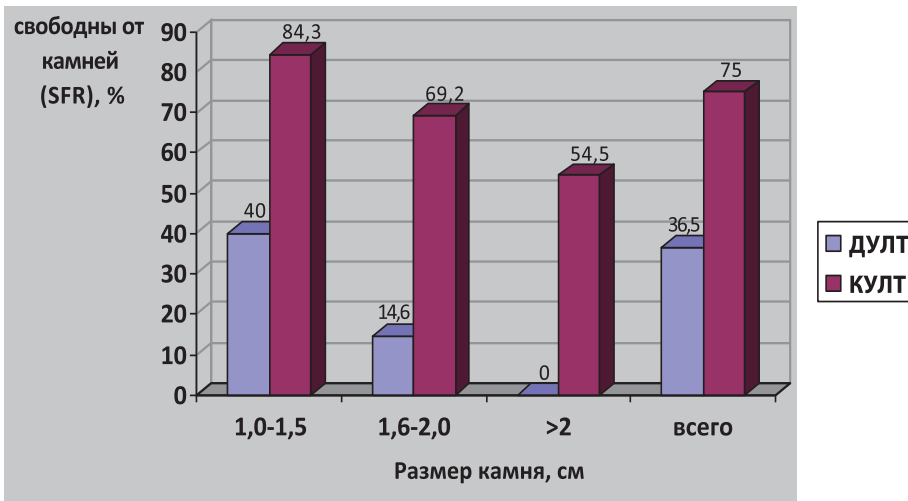


Рис. 1. «Stone free rate» после ДУЛТ (1 сеанс) и КУЛТ в зависимости от размера камня верхней трети мочеточника.

достоверно лучше ДУЛТ ($p < 0,05$), при других размерах крупных камней верхней трети мочеточника результаты лечения сопоставимы ($p > 0,05$),

- результативность одной КУЛТ намного превышает результативность одного сеанса ДУЛТ при всех крупных камнях верхней трети мочеточника ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, мы можем констатировать, что размер камня играет существенную роль для до-

стижения положительных результатов КУЛТ и ДУЛТ в лечении крупных камней мочеточника. Как показали наши исследования, КУЛТ и ДУЛТ наиболее эффективны при крупных камнях верхней трети мочеточника размером 1,0-1,5 см. При больших размерах камня требуется больше повторных вмешательств, дополнительных инвазивных процедур (катетеризация, стентирование, чрескожная пункционная нефростомия), увеличива-

ется опасность воспалительных и других осложнений, возрастают сроки пребывания больных в стационаре и стоимость лечения. При камнях верхней трети мочеточника размером более 2 см наиболее эффективными методами лечения, по нашему мнению, могут быть перкутанная нефролитотрипсия, а также лапароскопическая (ретроперитонеоскопическая) или даже открытая уретеролитотомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашему мнению, на сегодняшний день рациональное применение современных методов лечения при крупных камнях верхней трети мочеточника позволяет добиться полного освобождения больного от камней в каждом конкретном случае, снизить продолжительность послеоперационного койко-дня, сроков госпитализации и повысить качество оказываемой медицинской помощи, что является важной социально-экономической задачей и способствует повышению качества оказываемой специализированной урологической помощи. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, камни верхней трети мочеточника, лечение, дистанционная уретеролитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия.

Key words: urolithiasis, big stones in upper third of the ureter treatment, extracorporeal ureterolithotripsy, contact ureterolithotripsy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. 104 p. // URL: uroweb.org/gls/pdf/18_Urolithiasis.pdf
2. Мартов А.Г., Теодорович О.В., Галлямов Э.А., Луцевич Э.А., Забродина Н.Б., Гордиенко А.Ю., Пархонин Д.И. Эндоскопическая уретеролитотомия при крупных камнях верхней трети мочеточника. // Урология. 2011. № 5. С. 50-55
3. Lee JH, Woo SH, Kim ET, Kim DK, Park J. Comparison of Patient Satisfaction with Treatment Outcomes between Ureterscopy and Shock Wave Lithotripsy for Proximal Ureteral Stones. // Korean J Urol. 2010. Vol. 51, N 11. P. 788-793.
4. Lam JS, Greene TD, Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium: YAG laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 1972-1976.
5. Khairy-Salem H, el-Ghoneimy M, el-Atrebi M. Ureterscopy in management of large proximal ureteral calculi: is there still a role in developing countries? // Urology. 2011. Vol. 77, N 5. P. 1064-1068.
6. Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. // Arch Ital Urol Androl. 2010. Vol. 82, N 1. P. 56-63.
7. Tomomasa H, Kaneko S, Ogawa K, Satoh S, Muramatsu H, Satoh M, Umeda T, Okada E, Iizumi T. Results of extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of upper urinary tract stones. // Hinyokika Kyo. 2007. Vol. 53, N 11. P. 771-776.

Возможности неадъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы

Capabilities of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination treatment of the prostate cancer

A.A. Gritskevich,
S.V. Mishugin, I.G. Rusakov

This article is a review of the last randomized trials, devoted to the assessment and standardization of the neoadjuvant and adjuvant androgen deprivation models in combination with the external radiation therapy. The patients with the low risk of progression are characterized as prognosis-independent of the type of the hormonal/radiation therapy. Intermediate and high risk patients are the group, that needs more strict risk stratification. Nowadays we have access to a restricted number of the randomized trials devoted to the combination treatment using neoadjuvant, concomitant and adjuvant therapy. RTOG 8610 study showed the overall survival benefit for the combination of the radiation, neoadjuvant and concomitant therapy when compared to the radiation therapy alone: 43% versus 34%. In case of the high risk prostate cancer short-term androgen blockade before and in course of the radiation therapy tends to increase the overall survival rate, although it seems, according to the EORTC 22961 study, that 3-year long course is more effective. Short-term androgen deprivation before and during the radiation therapy could increase overall survival rate in the patients with T2c-3N0-x and Gleason sum 2-6. The implementation of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination with the external-beam radiation therapy showed the decrease of the risk of the biochemical recurrence, metastatic progression, in some studies it showed to be of benefit in terms of overall survival. Nevertheless, the final interpretation of the results derived from different studies was extremely hard, while almost all the studies included the patients of the heterogeneous risk groups (high and intermediate). This warrants the further studies in this area.

A.A. Грицкевич¹, С.В. Мишугин², И.Г. Русаков²

¹Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

²Городская клиническая больница № 57, Москва

В последнее время растет интерес к применению андрогенной депривации (АД) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) при лечении рака предстательной железы (РПЖ). Доклинические исследования дали некоторые основания для применения этой комбинации. Пациентам с высоким риском прогрессирования, подходит комбинированный подход к терапии, с добавлением адъювантной гормональной терапии (ГТ), что подтверждено результатами рандомизированных исследований. Напротив, у пациентов с низким риском прогрессирования, не существует явного лечебного преимущества. Польза краткосрочной гормональной терапии совместно с ЛТ при лечении больных с промежуточным риском остается дискуссионной, особенно в контексте эскалации дозы ЛТ. Оптимальных сроков и продолжительности АД в неадъювантном и адъювантном режимах по-прежнему так и не определено. Для выделения групп пациентов, которым будет подходить комбинация ЛТ и АД, ведутся дальнейшие исследования с учетом возможных побочных эффектов от АД.

Хотя во всем мире заболеваемость РПЖ сильно различается, в западных странах, где программы скрининга более развиты, он остается одним из самых частых видов рака и одной из ведущих причин смерти от рака [1]. В настоящее время основными методами лечения локализованного РПЖ являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия с или без андрогенной депривации и активное наблюдение.

На протяжении почти столетия изолированная ЛТ использовалась для лечения локализованного РПЖ, однако примерно одна треть пациентов с локализованной формой имела прогрессирование заболевания в течение первых 5 лет [2, 3, 4]. Эти неудачи, вероятно, связаны не только с известными прогностическими факторами, такими как уровень простатспецифического антигена (ПСА), индекс Глисона (Г) и стадия заболевания (Т), но и факторами, связанными с внутренней радиорезистентностью опухоли и/или наличием микрометастазов на момент постановки диагноза [5-7]. Возможные альтернативы улучшения результатов ЛТ включают более высокие дозы облучения и активизацию механизмов, которые улучшают радиочувствительность.

После исследования, опубликованного Huggins С. и Hodges СV. в 1941 году, продемонстрировавшего зависимость клеток предстательной железы от влияния андрогенов, использование ГТ начало широко применяться для лечения РПЖ. А с середины 1970-х годов фармакологическая кастрация стала использоваться в качестве альтернативы хирургической кастрации [8]. Обратимость функционирования гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы и отсутствие психологических эффектов, связанных с орхиэктомией, популяризировали медикаментозную кастрацию. В ранние годы, эстрогены в форме диэтилстильбестрола (ДЭС) успешно использовались для подавления андрогенов [9]. Тем не менее, широкое применение ДЭС было приостановлено из-за развития частых тяжелых тромбоземболических и сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. В настоящее время в арсенале онкологов представлены различные классы препаратов: агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона (ЛГРГ) (наиболее часто используемые агенты), антагонисты ЛГРГ и антиандрогены.

Для метастатического РПЖ АД является основой лечения, что подтверждено рандомизированными исследованиями [12, 13]. В попытке улучшить результаты лечения неметастатического РПЖ, использование АД с ЛТ изучалось в течение нескольких десятилетий [14]. В настоящей статье проводится критический обзор результатов рандомизированных исследований использования ЛТ в сочетании с АД для лечения неметастатического РПЖ.

Рассмотрены рандомизированные исследования, сравнивающие комбинированное использование агонистов ЛГРГ и дистанционную ЛТ при лечении неметастатического РПЖ (экспериментальная группа) с ЛТ в виде монотерапии (стандартная группа). Исследования по применению брахитерапии с ГТ самостоятельно, либо в комбинации с дистанционной ЛТ, были исключены. Работы, которые включали хирургическую кастрацию или эстрогенотерапию для гормональной депривации были также исключены.

Существует двенадцать рандомизированных исследований, потенциально пригодных для данного обзора, но только девять (группы неoadъювантной или адъювантной терапии) имели непосредственное отношение к более подробному критическому анализу. Были исключены статьи с предварительными отчетами о приемлемости лечения, и при использовании бикалутамида или эстрогенов, как метода АД [14, 15, 16, 17].

Для целей настоящего обзора, мы приняли определения степени риска прогрессирования РПЖ, утвержденное группой Genito-Urinary Radiation Oncologists of Canada [18]:

- Низкий риск - $\leq T2a$, ПСА ≤ 10 нг/мл, и $\Gamma < 7$,
- Промежуточный риск - $T2b$ - $T2c$, или ПСА 10-20 нг/мл, или $\Gamma = 7$,
- Высокий риск - $\geq T3a$, или ПСА > 20 нг/мл, или $\Gamma > 7$.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Клинический объективный ответ, ожидаемый при сочетанном применении АД и ЛТ, основан на нескольких экспериментальных исследованиях. Zietman AL. и соавт. показали, что АД снижает дозу ЛТ необходимую для контроля 50% объема опухоли (TCD 50) [19, 20]. Гормоночувствительную опухоль Shionogi (в эксперименте на животных) облучали с или без орхиэктомии в разное время. Было отмечено, что сочетание ЛТ и АД обеспечивало лучший контроль за опухолью и, что сроки АД играли важную роль в этой комбинированной терапии. Орхиэктомия, проведенная за 12 дней (неoadъювантная) до лучевой терапии, обеспечивала значительно большее снижение TCD 50, чем выполненная во время или после ЛТ.

Kaminski JM. с соавт. сообщили не только об общем увеличении гибели опухолевых клеток на моделях животных, но и об увеличении периода удвоения выживших клеток РПЖ после неoadъювантной терапии [21]. Крысам Даннинга с аденокарциномой предстательной железы 3327-Н, было проведено лечение ЛТ и временной АД (орхиэктомия с последующей заместительной тера-

пией тестостероном) в разный период времени. По сравнению с ЛТ проведенной во время АД, АД, проведенная за 14 дней до ЛТ приводила к статистически достоверному удлинению периода удвоения числа опухолевых клеток. Это исследование предположило, что неoadъювантная АД оказывает длительное влияние на рост опухоли даже после восстановления уровня андрогенов.

Влияние гипоксии на РПЖ широко изучается в последние годы. Низкий уровень кислорода в опухоли РПЖ, как известно, связан с неэффективным лечением и плохим прогнозом [22]. Опухоль предстательной железы часто представлена неустойчивой и неэффективной системой васкуляризации, что приводит к периодической или хронической гипоксии [23]. Недостаточная оксигенация тканей - ведущий фактор ангиогенеза опухоли, который включает несколько факторов, в том числе фактор роста эндотелия сосудов и экспрессирующих его рецепторов [24]. АД подавляет экспрессию сосудистого фактора роста эндотелия, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток и, следовательно, уменьшая васкуляризацию. Таким образом, АД может играть определенную роль, «нормализуя» васкуляризацию опухоли, не только за счет сокращения клеточных элементов незрелых сосудов опухоли, но также, вызывая гибель периваскулярных клеток, таким образом вызывая снижение интерстициального давления [25-27]. Измерение сосудистых факторов, таких как микрососудистая плотность и сосудистая морфология, показало, что они являются перспективными предикторами клинического ответа в ответ на АД [28, 29, 30]. Ультразвуковая доплерография показала снижение сосудистого сопротивления в результате использования АД [31, 32]. Milosevic M. с соавт. изучили данные исследования 237 пациентов с РПЖ и сообщили о значительной неоднородности в оксигенации предстательной железы, с медианой pO_2 в диапазоне от 0 до 75 мм. рт.ст. [33]. Кроме того, они были первыми авторами, которые клинически доказали, что АД увеличивает оксигенацию РПЖ [34]. Хотя понимание этих сложных процессов еще далеко до завершения, эффект АД

на васкуляризацию тканей и гипоксию, кажется, вносит важный вклад в совокупный лечебный эффект при комбинированном лечении РПЖ.

Системно АД может предотвратить распространение микрометастазов, ингибируя синтез ДНК и пролиферацию клеток, а также увеличивает апоптоз клеток опухоли [35]. Существуют также некоторые свидетельства о противоопухолевом ответе иммунной системы, вызванном андрогенной супрессией [36]. Несмотря на многочисленные доклинические испытания, механизмы, полностью определяющие теоретическую базу действия АД, нуждаются в дальнейших исследованиях.

ГРУППА НИЗКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РПЖ

В целом, пациентов с низким уровнем риска характеризуют как прогностически перспективных, независимо от варианта лечения. В соответствии с базой данных CAPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), со времени использования ПСА для диагностики рака предстательной железы число пациентов с благоприятным низким риском прогрессирования, получающих АД в качестве первичной или неоадъювантной терапии, увеличивается, несмотря на отсутствие проспективных рандомизированных данных [37].

Нет рандомизированных исследований по сравнению результатов лечения больных РПЖ с низким риском прогрессирования комбинацией

АД с ЛТ и ЛТ в качестве монотерапии. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) провело рандомизированное исследование по протоколу 9408, которое оценило результаты комбинированной максимальной андрогенной блокады в течение двух месяцев до и в течение двух месяцев во время окончательной ЛТ, по сравнению с самостоятельной ЛТ. Комбинированное лечение позволило увеличивать общую выживаемость (ОВ) у пациентов с T1b-T2b стадией болезни, ПСА ниже 20 нг/мл, и негативными лимфоузлами [38]. Хотя дизайн исследования не предполагал оценку результатов в группах низкого риска, был проведен анализ подгруппы, которая включала 685 пациентов, стратифицированных как пациенты с низким риском ($\Gamma \leq 6$ с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл и меньше, чем T2b). Не было выявлено статистически значимых различий между результатами комбинированной терапии и самостоятельной ЛТ для ОВ (76% против 73%) или канцерспецифической выживаемости (КСВ) (98% против 99%) за 8 лет. Существовало, однако, значительное снижение частоты биохимических рецидивов при комбинированном лечении (20% против 30%; отношение рисков (ОР): 1,53; 95%; доверительный интервал (ДИ): 1,13-2,06). Эти результаты следует рассматривать с осторожностью и только как гипотезу, потому что исследование не планировалось и не предназначалось для этой группы стратификации и также потому, что доза ЛТ в исследовании (66,6 Гр за 37 фракций) считается ниже реко-

мендуемых стандартов в настоящее время.

До тех пор, пока результаты рандомизированных исследований, специально предназначенных для этой группы больных, не станут доступными, клиническая обоснованность комбинированного лечения останется неизвестной. В настоящее время самостоятельную ЛТ следует считать методом выбора.

ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО И ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РПЖ

В большинстве исследований больных промежуточного и высокого риска прогрессирования объединяют в одну группу и проводят лечение независимо от риска стратификации. В настоящей статье проанализированы результаты, исходя из того, что пациенты промежуточного и высокого риска получали гормональное лечение в неоадъювантном или адъювантном режиме независимо от степени риска.

Неоадъювантные исследования

В пяти рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение результатов комбинированного использования АД до и во время ЛТ с самостоятельной ЛТ (табл. 1). Мало того, что эти исследования проведены в разное время, они также отличались отбором пациентов, планированием и продолжительностью гормональной терапии, видом ЛТ, а также определением конечных целей.

Таблица 1. Завершенные исследования III фазы неоадъювантной андрогенной депривации

Протокол	N	Высокий риск (%)	ЛТ (Гр)	Наблюдение (лет)	Схема	Местный рецидив	ББхП	ОВ
RTOG 8610 (37)	456	70	65-70	13,2	ЛТ	10 лет	10 лет	10 лет
				11,9	ЛТ + 4 мес. ГТ		20 [‡]	34
							35 p=0,0001	42 p=0,12
Quebec L-101 (38)	161	30	64	5	ЛТ	НД	7 лет	НД
					ГТ + 3 мес. ГТ		42	
					ЛТ + 10 мес. ГТ		66	
							69 p<0,05 [‡]	
D'Amico (40)	206	20	70	7,6	ЛТ	НД	5 лет	8 лет
					ЛТ + 6 мес. ГТ		55	61
							79 p<0,05	74 p=0,01
TROG 9601 (42)	802	84	66	5,9	ЛТ	5 лет	5 лет	НД
					ЛТ + 3 мес. ГТ		28 [‡]	
					ЛТ + 6 мес. ГТ		17	
							52	
							56 p<0,05 [‡]	
RTOG 9408 (43)	1979	11	66	9,2	ЛТ	2 года Υ 39	10 лет	10 лет
				9,1	ЛТ + 4 мес. ГТ		59	57
							74 p=0,01	62 p=0,03

ЛТ - лучевая терапия; ББхП - без биохимической прогрессии; мес - месяцы; ГТ - гормонотерапия; НД - нет данных;

[‡] - нет данных по рецидивам; [†] - нет статистически значимых различий между группами гормонотерапии; Υ - позитивная биопсия через 2 года

Отбор пациентов и режимы АД:

RTOG 8610 было первым исследованием, проверяющим гипотезу о том, что краткосрочная неoadъювантная ГТ в сочетании с ЛТ может улучшить результаты лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ. С 1987 по 1991 год 456 пациентов со стадией T2-T4 РПЖ (размер пальпируемой опухоли $\geq 5 \times 5$ см) были рандомизированы на получение либо изолированной ЛТ или в сочетании с АД гозерелином и флутамидом за два месяца до и в течение двух месяцев одновременно с ЛТ. Пациенты с позитивными тазовыми лимфоузлами также участвовали в исследовании. Это исследование было начато до времени активного использования ПСА как критерия эффективности лечения, и ПСА контроль был применен только у 29% пациентов. Средний уровень ПСА у этих пациентов составил 26,3 нг/мл, что свидетельствовало о высоком риске у больных этой группы. Кроме того, 66% пациентов имели $G \geq 7$ [39, 40]. В исследовании по протоколу Quebec L-101 рандомизирован 161 пациент с клинической стадией T2-T3 для ЛТ в самостоятельном варианте, для 3-х месячной неoadъювантной терапии перед ЛТ, и 3-х месячной АД – до ЛТ, 2-х месячной - во время ЛТ, и 5-и месячной - после ЛТ. Среди этих пациентов 70% имело стадию опухоли T2 и 74,5% имел $G \leq 6$ или ниже. Уровень ПСА колебался от 9 нг/мл до 12 нг/мл. Таким образом, большинство этих пациентов характеризовалось значительно менее агрессивной формой заболевания, чем в других обычных неoadъювантных исследованиях [41].

D'Amico AV. с соавт. сравнивали результаты 6-и месячной непрерывной АД (2 месяца - до, во время и после ЛТ) с самостоятельной ЛТ. В исследовании были включены 206 пациентов с клинической стадией T1b-2b N0 M0, имеющие не менее одного неблагоприятного прогностического фактора. Неблагоприятные прогностические факторы были: ПСА выше 10 нг/мл (максимум - 40 нг/мл), $G \geq 7-10$, и доказанной, по данным эндоректальной магнитно-резонансной томографии, экстракапсулярной экстрензии или инвазии в семенные пу-

зырьки. В этом исследовании 79% пациентов были классифицированы как группа промежуточного риска, а остальные 21% – как высокого риска [42, 43].

Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) исследование по протоколу 9601 включало 818 мужчин со стадией T2b-T4 без признаков метастазов в лимфатических узлах. Уровень ПСА не лимитировался в данном исследовании. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: самостоятельная ЛТ; 3 месяца непрерывной АД и ЛТ, с неoadъювантной АД начатой за 2 месяца до ЛТ; и 6 месяцев непрерывной АД с неoadъювантной АД, начатой за 5 месяцев до ЛТ. В основном, это исследование включало большую часть пациентов с высоким риском (83%), у которых ПСА было 20 нг/мл или более (38%), T3-4 стадия (40%), $G \geq 8$ и (17%) [44].

Протокол RTOG 9408 описывает ранее изученные короткие курсы АД (той же схемой пользовались в протоколе RTOG 8610), улучшающие ОВ при локализованном РПЖ (T1b-T2b, ПСА ≤ 20 нг/мл, без метастазов в лимфатические узлы). Большинство пациентов (54%) относились к группе промежуточного риска, 35% – к группе низкого риска и небольшое число (11%) – к группе высокого риска [38].

Режимы лучевой терапии:

В этих исследованиях режимы ЛТ значительно различались с точки зрения суммарных доз и полей облучения. В исследованиях RTOG 8610 и 9408 ЛТ была проведена в обычном режиме на область таза с дозой 44-46 Гр, с доведением суммарной дозы на область предстательной железы до 65-70 Гр [38, 40]. Пациенты в исследовании Quebec L-101 получили 64 Гр ЛТ, используя поле размером от 8×8 см до 10×10 см [41]. Для протоколов TROG 9601 и D'Amico тазовые лимфатические узлы не входили в план ЛТ. В исследовании TROG 9601 ЛТ доставлялась к предстательной железе и семенным пузырькам в суммарной дозе 66 Гр. В исследовании D'Amico 45 Гр было распределено на предстательную железу и семенные пузырьки, а затем 22 Гр – дополнительно на область предстательной железы [44, 43].

Результаты:

В таблице 1 приведены результаты рандомизированных неoadъювантных исследований. Два исследования показали статистически значимое увеличение ОВ при комбинированном лечении. В исследовании D'Amico AV. с соавт. отмечено статистически значимое увеличение 8-летней ОВ у мужчин, получивших ЛТ с АД по сравнению с самостоятельной ЛТ ($p = 0,01$) (74% -95% ДИ: 64% - 82% против 61% - 95% ДИ: 49% - 71%) [43]. В этом исследовании большинство пациентов имели промежуточный риск и около 20% пациентов имели факторы группы высокого риска. При завершении исследования авторы пришли к выводу о пользе АД в различных группах риска [45]. Анализ по подгруппам показал, что добавление 6-месячного курса АД приводило к улучшению выживаемости в группах промежуточного ($p = 0,01$) и высокого риска ($p = 0,06$), при этом абсолютная величина выживаемости оказалась выше в группе больных с промежуточным риском прогрессирования. Это преимущество могло зависеть от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний. Несмотря на группы риска стратификации, проведенная послерандомизационная оценка уровня сопутствующей патологии и смертности от всех причин показала, что пациенты с умеренной или тяжелой сопутствующей патологией не имели преимуществ в выживаемости, если АД было добавлено к ЛТ [43]. В исследовании, выполненном D'Amico AV., показано, что смертность не от РПЖ была необъяснимо выше в группе самостоятельной ЛТ. Важно обратить внимание, что пятилетняя канцерспецифическая смертность в группе самостоятельной ЛТ (14 случаев смерти по сравнению с 4 смертями при комбинированном лечении, ОР: 4,1; 95% ДИ: 1,4 - 12,1; $p = 0,01$) оказалась выше, чем обычно наблюдается в подобных группах, получавших также самостоятельную ЛТ.

Последние результаты RTOG 9408 (отчет представлен в форме абстракта) также показали увеличение ОВ при использовании короткого курса неoadъювантной гормональной терапии. В этом исследовании, 10-летняя ОВ увеличилась с 57% до 62% по сравнению с самостоятельной ЛТ (ОР: 1,17; 95% ДИ: 1,01 - 1,35, $p = 0,03$). ■

Анализ категорий риска показал, что 54% пациентов укладывались в промежуточную категорию риска ($G \leq 7$, либо ПСА 10-20 нг/мл или T2b). Эти пациенты продемонстрировали максимальный клинический ответ по всем критериям к 8 годам наблюдения со статистически значимым увеличением ОВ с 66% до 72%, а КСВ - с 92% до 98%. Скорректированное отношение рисков для ОВ и КСВ было 1,23 и 2,44 соответственно, обе величины были больше, чем для исследуемой популяции в целом. В подгруппе высокого риска не было статистически значимого увеличения ОВ и КСВ при добавлении 4-месячного курса ГТ. Это может быть объяснено небольшим количеством пациентов в группе высокого риска (только 11% от общего числа) и короткой продолжительностью ГТ. Хотя это исследование включало большое количество пациентов и имело длительный период наблюдения с использованием ПСА для оценки результатов у всех пациентов, прямая экстраполяция этих результатов в повседневную практику еще преждевременна, учитывая гипотетический характер анализа результатов лечения подгруппы высокого риска. Кроме того, применяемая доза ЛТ (66,6 Гр в 37 фракциях) безусловно ниже существующих стандартов [38].

Протокол RTOG 8610 представил данные о 10-летней ОВ и не показал значительного увеличения выживаемости при комбинированном лечении над самостоятельной ЛТ [40]. Средний период наблюдения составил 11,9 лет, авторы сообщили о 10-летней ОВ (42,6%) в группе комбинированного лечения и 33,8% - в группе самостоятельной ЛТ ($p = 0,12$). Анализ подгрупп показал, что у пациентов, имеющих $G \leq 6$ клинический эффект был выше, чем в группе больных с $G \geq 7$ (5-летняя ОВ: 70% против 52%, $p = 0,015$) [39]. Смертность от РПЖ через 8 и 10 лет наблюдения была значительно ниже при коротких курсах ГТ по сравнению с самостоятельной ЛТ: 23% против 33% ($p = 0,05$) и 23% против 36% ($p = 0,01$) соответственно. Однако необходимо учитывать, что данное исследование проводилось до рутинного использования ПСА, с позитивными метастатическими лимфатическими узлами у пациентов и допустимыми минимальными размерами

опухоли 5×5 см.

С точки зрения частоты биохимического прогрессирования все пять неoadъювантных исследований показали статистически значимое улучшение при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией (табл. 1). Тем не менее, разные по продолжительности периоды наблюдения и разные критерии оценки биохимического прогрессирования в постлучевом периоде, делают прямое сравнение между группами затруднительным или даже неуместным. Использование недавно принятого "ПСА надира + 2 нг/мл" (критерий Феникса) было только в протоколах TROG 9601 и RTOG 9408 [46].

В исследовании TROG 9601 было продемонстрировано значительное снижение местного прогрессирования в течение 5 лет. В группе самостоятельной ЛТ, местное прогрессирование было отмечено в 28% случаев по сравнению с 17% и 12% в группах с 3-х-месячной и 6-и-месячной ГТ соответственно (ОР: 0,42; 95% ДИ: 0,28 - 0,62; $p = 0,0001$). В этом исследовании эффект 6-месячного курса ГТ не был статистически выше 3-месячного (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,49 - 1,16; $p = 0,196$). В протоколе RTOG 8610 не было статистически значимой разницы местного прогрессирования в подгруппах ($p = 0,18$). Однако не было представлено определенных критериев в каждой группе риска.

В исследовании по протоколу RTOG 9408 через 2 года повторные биопсии были проведены у 843 из 1979 наблюдаемых пациентов, 21% позитивных результатов был получен в группе комбинированного лечения по сравнению с 39% в группе монотерапии ЛТ ($p < 0,01$).

Исследование RTOG 8610 показало значительное снижение отдаленного метастазирования. У мужчин, которые получали АД с ЛТ, частота метастазирования за 10-лет составила 34,9% (95% ДИ: с 28,5% - 41,3%) по сравнению с 46,9% у тех, кто получил только ЛТ (95% ДИ: 40,3% - 53,5%). Эти данные предполагают возможную роль АД в отсрочке системного прогрессирования. В исследовании TROG 9601 показано, что 3-х месяцев ГТ с ЛТ было недостаточно для уменьшения риска отдаленного метастазирования. Однако эффективность 6-и

месячного курса лечения была статистически выше, чем 3-х месячный курс АД с ЛТ и самостоятельной ЛТ. Предполагается, что 3-х месячный курс ГТ недостаточен для системного эффекта. Нужно иметь в виду, что снижение риска метастазирования наблюдалось в исследованиях с более длительной ГТ и это может определять показания к долгосрочной или даже постоянной кастрации [47, 48].

Таким образом, использование неoadъювантной ГТ в комбинации с ЛТ показало снижение риска биохимического рецидива, и два исследования однозначно показали увеличение общей выживаемости. Поскольку исследования включали гетерогенные группы пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования, различные конечные цели и различные схемы терапии заключительная интерпретация результатов была крайне затруднительна. Дальнейшие исследования со стандартизированными критериями несомненно необходимы в этой области.

Продолжительность неoadъювантной терапии:

Оптимальная продолжительность ГТ и сроки ЛТ у мужчин, которым показана неoadъювантная ГТ, являются неопределенными. В большинстве исследований к ЛТ приступают через 2-3 месяца после начала АД. В многоцентровом Канадском протоколе 378 мужчин с неметастатическим РПЖ с низким уровнем риска ($n = 98$), промежуточным риском ($n = 163$) и с высоким риском ($n = 117$) были рандомизированы на получение обычной ЛТ (66 Гр), с 3-х месячной и 8-и месячной неoadъювантной АД. Средний период наблюдения составил 6,6 лет, безрецидивная выживаемость, ОВ и критерии прогрессирования были одинаковыми в обеих группах [49, 50]. Тем не менее, 8-и месячная неoadъювантная АД ассоциировалась с значительным увеличением 7-летней безрецидивной выживаемостью у мужчин с высоким риском прогрессирования (59% против 33%, $p = 0,01$). Обновления результатов Канадского исследования показали, что биохимический ответ на неoadъювантную АД по сравнению с ЛТ, и непродолжительной ГТ, представляется наи-

Таблица 2. Завершенные исследования III фазы адъювантной андрогенной депривации

Протокол	N	Высокий Риск (%)	ЛТ (Гр)	Наблюдение (лет)	Схема	Местный рецидив	ББхП	Метастазирование	ОВ
RTOG 8531 (46)	945	100	65-70	7,6		10 лет	10 лет	10 лет	10 лет
					ЛТ	38 p<0.05	9	39	39,49
					ЛТ + ГТ длит.	23	31 p=0,0001	24 p=0.0001	p=0,002
EORTC 22863 (48)	415	100	70	5,5		5 лет	5 лет	5 лет	5 лет
					ЛТ	7	45	29	62
					ГТ + 36 мес. ГТ	1 p<0.05	76 p<0.05	10 p<0.05	p=0,00002
RTOG 9202 (40)	1554	>55	70	5,8		10 лет	10 лет	10 лет	10 лет
					ЛТ + 4 мес. ГТ	22	32	23	51,54
					ЛТ + 24 мес. ГТ	12 p<0.05	48 p<0.05	15 p<0.05	p=0,36
Quebec L-200 (38)	296	33	66	3,7		НД	4 года	НД	НД
					ЛТ + 5 мес. ГТ		70		
					ЛТ + 10 мес. ГТ		70 p<0.55		
EORTC 22961	970	100	70	6,4		НД	5 лет	5 лет	5 лет
					ЛТ + 6 мес. ГТ		59	33	81
					ЛТ + 36 мес. ГТ		78	13	85

ЛТ = лучевая терапия; ББхП = без биохимического прогрессирования; ГТ = гормонотерапия; НД = нет данных

более важным в модели комбинированной терапии [51]. Мужчины, достигшие ПСА 0,1 нг/мл или меньше до ЛТ в результате АД, кажется, достигли значительно большего безрецидивного течения, чем те, которые имели предлучевой уровень ПСА ≤ 0,1 нг/мл после АД (55,3% против 49,4%, p = 0,014). Если этот провокационный вывод окажется реальным, продолжительность неoadъювантной ГТ может быть индивидуальна с учетом надира ПСА, избегая ненужной гормональной токсичности и финансовых затрат на лечение. По протоколу RTOG 9910 с аналогичным исследованием в 2004 году завершен набор в группы более чем 1500 пациентов с промежуточным риском. Результаты этого исследования еще не приведены.

АДЪЮВАНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 4-х рандомизированных исследованиях сравнивали результаты применения адъювантной ГТ после ЛТ с результатами самостоятельной ЛТ [41, 52, 57]. Одно исследование сравнивало несколько разных по продолжительности адъювантных режимов [60]. Таблица 2 содержит подробную информацию о выполненных исследованиях. Одно исследование с использованием бикалутамида в качестве ГТ не включены в данный анализ. Как и протоколы по неoadъювантному режиму, так и исследования адъювантной ГТ различаются по нескольким разным аспектам [17].

Критерии отбора и режимы АД.

В исследование EORTC 22863 включено 415 пациентов со стадией T1-2 с низкодифференцированными опухолями по классификации ВОЗ (9%) и T3-4 (с любой дифференцировкой опухолей) N0-1 (91%). Больные были рандомизированы по терапии. Одни больные получали самостоятельную ЛТ, другие - ЛТ с одновременной и адъювантной АД. Пациенты получали ГТ в первый день ЛТ и продолжали прием в течение 36 месяцев. Ципротерон, как антиандроген, назначался за 1 месяц до АД.

В исследовании RTOG 9202 рандомизированы 1554 пациента для получения 24-х месячного курса АД и группа больных, получивших 2 месяца неoadъювантной ГТ и 2 месяца ГТ одновременно с ЛТ. Были включены пациенты со стадией T2c-T4 N0-Nx и уровнем ПСА ниже 150 нг/мл. В протоколе RTOG 8531 рандомизированы 945 пациентов с клинической стадией T3 (57%), с подтвержденной послеоперационной экстракапсулярной экстензией или инвазией в семенные пузырьки (15%) или лимфаденопатией (28%) для получения самостоятельной ЛТ или ЛТ с адъювантной АД, назначаемой в последнюю неделю ЛТ на неопределенно длительный срок или до появления признаков прогрессирования. Исследование Quebec L-200 сравнивало неoadъювантную и сопутствующую АД (всего 5 месяцев) с неoadъювантной, сопутствующей и коротким курсом адъювантной АД (всего 10 месяцев). Среди 296 пациентов со стадиями T2-T3, 30% имели T3, 30% имели G≥7, средний уровень ПСА составил

9,4 нг/мл. Исследование EORTC 22961 рандомизировало 970 пациентов из 1113 из общего числа зарегистрированных. Средний возраст составил 69 лет. Критерии включения: стадия T1c-T2b pN1-N2 M0 или cT2c-T4 N0-N2 M0. Большинство имели стадию T2c-T3 N0 M0. ПСА меньше 150 нг/мл. Больные двух групп получили ЛТ плюс с 1-го дня облучения 6 месячный курс андрогенной супрессии. Больные одной группы (n=483) завершили АД через 6 месяцев (краткосрочная ГТ), пациенты другой группы (n=487) продолжили дальнейшее лечение агонистами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона: диферелин в дозе 3,75 мг ежемесячно внутримышечно в течение 2,5 лет (долгосрочная ГТ).

Схемы лучевой терапии:

Режимы лучевой терапии в перечисленных исследованиях не сильно отличались. В протоколах RTOG 8531, RTOG 9202, и EORTC 22863, EORTC 22961 запланированная суммарная доза облучения области таза составляла 44-46 Гр, с доведением 20-25 Гр на область предстательной железы. Таким образом, суммарная доза достигала 70 Гр. Суммарная доза 64 Гр применялась в протоколе Quebec L-200, используя поля облучения размерами от 8 × 8 см до 10 × 10 см.

Результаты:

Смертность от всех причин была значительно ниже в двух исследованиях: EORTC 22863 и RTOG 8531 (табл. 2). Исследование EORTC 22863 было первым, показавшим

увеличение выживаемости при комбинированном лечении местно-распространенного РПЖ. При среднем сроке наблюдения в 66 месяцев у пациентов, получающих АД в течение 36 месяцев, 5-летняя выживаемость составила 78% по сравнению с 62% при самостоятельной ЛТ ($p = 0,0002$; ОР: 0,51; 95% ДИ: 0,36 - 0,73). В долгосрочной перспективе результаты исследования RTOG 8531 подтвердили значительное улучшение КСВ и абсолютной выживаемости пациентов, получавших комбинированное лечение [53, 58].

В группах с длительным и коротким курсом ГТ в протоколе RTOG 9202 существенного различия ОВ не было, за исключением больных с $G \geq 8$. Отсутствие увеличения выживаемости в исследовании по протоколу RTOG 9202 может быть объяснено большим числом пациентов с $G \geq 7$ (70%) или более короткой продолжительностью ГТ, по сравнению с протоколом EORTC 22863.

За исключением исследования Quebec L-200, другие исследования (EORTC 22863, RTOG 9202, RTOG 8531) имеют статистически значимое уменьшение частоты биохимического рецидива. Тем не менее, биохимический рецидив определялся различными критериями в этих исследованиях, что делает сравнения результатов не объективными.

Исследования RTOG 8531, EORTC 22863 и RTOG 9202 показали значительное уменьшение местного и отдаленного прогрессирования болезни при использовании ГТ и ЛТ. Успешный контроль за местным процессом основывается на взаимодополняющих и, возможно, супрааддитивных эффектах, наблюдаемых в экспериментальных моделях [20, 21, 59].

Продолжительность адъювантной терапии:

В исследовании EORTC по протоколу 22961 средняя длительность периода наблюдения составила 6,4 года. 132 пациента умерло в группе короткого курса ГТ и 98 - в группе пролонгированного лечения. От прогрессирования заболевания умерло 47 пациентов в 6-х месячной группе и 29 - в группе длительной ГТ. 5-летняя общая смертность составила 19,0% и 15,2% (ОР: 1,42; 95,71% максимальный доверительный интервал: 1,79;

$p = 0,65$, что не достоверно) для краткосрочного и долгосрочного лечения соответственно, и канцерспецифическая смертность составила 4,7% и 3,2% соответственно (ОР: 1,71; 95% ДИ: 1,14 до 2,57; $p = 0,002$ logrank тест). Сочетание ЛТ с короткими курсами ГТ уступает по выживаемости комбинированному лечению с длительным курсом АД. Несмотря на сравнительно короткий период наблюдения, этот отчет подтверждает важность долгосрочной ГТ для пациентов с высоким риском прогрессирования [60].

Провокационный гипотетический вторичный анализ исследования RTOG 8531 показал, что по сравнению с более короткой, длительная ГТ агонистами ЛГРГ в течение более 5 лет ассоциирована с улучшением результатов у пациентов с местно-распространенным РПЖ [58]. В нерандомизированном дизайне D'Amico AV. с соавт. сравнивали выживаемость больных трех рандомизированных исследований, при краткосрочной и долгосрочной ГТ. При лечении использовались 36-и или 6-и месячные курсы АД и тазовой ЛТ. Авторы пришли к выводу, что более длительное использование гормональной терапии не привело к повышению выживаемости [61].

Недавно завершилось исследование Quebec PCS IV, в котором было рандомизированно более 600 пациентов с высоким риском заболевания с 18-и или 36-и месячными курсами ГТ, обе группы получали ЛТ. Предстоящие результаты данного исследования, вместе с продолжающимся исследованием RADAR, в котором сравниваются результаты 6-ти и 18-ти месячной ГТ, мы надеемся, могут пролить свет на этот интригующий и важный вопрос [62].

АД В КОНТЕКСТЕ ЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ ЛТ

1 уровень доказательств показывает, что эскалация дозы ЛТ снижает частоту биохимического рецидивирования по сравнению с обычной ЛТ в дозах <74 Гр. Исследования, сравнивающие самостоятельную ЛТ с ЛТ и ГТ, использовали дозы ЛТ, которые сейчас считаются недостаточно оптимальными для местной терапии, особенно с точки зрения биохимического рецидивирования. Если эскалационная доза

превысит пределы доз, используемых в большинстве самых ранних исследований, то остается неясной необходимость применения АД. С другой стороны, возможно, что объединение ГТ с эскалационным режимом ЛТ еще больше может увеличить эффективность ГТ. Два рандомизированных исследования в настоящее время пытаются решить этот вопрос. Недавно завершилось исследование Quebec PSC III (главный исследователь д-р А. Nabid) III фазы, сравнивающее короткие курсы АД плюс ЛТ в дозе 70 Гр, короткие курсы АД плюс ЛТ в дозе 76 Гр и ЛТ в дозе 76 Гр в качестве монотерапии. В протоколе RTOG 0815 (главный исследователь д-р А.А. Martinez) рандомизировали пациентов на ЛТ с дозой 79,2 Гр с или без коротких курсов АД. В обоих исследованиях участвовали исключительно пациенты с промежуточным риском заболевания. Пока эти испытания не завершены и окончательные результаты не освещены, то вопросы о реальном преимуществе ГТ в сочетании с высокой дозой ЛТ остаются без ответа [63-68].

ТОКСИЧНОСТЬ

Андрогенная депривация была связана с многочисленными побочными эффектами, такие как сексуальная дисфункция, гинекомастия, остеопороз, анемия, утомляемость, мышечные боли, приливы, метаболические осложнения, и увеличение потенциального риска сердечно-сосудистых осложнений [69-71]. Последняя тема является спорной, что требует повышенного внимания в процессе принятия решений.

Некоторые ретроспективные исследования с большой когортой сообщали об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений и диабета при применении АД [72, 73]. Tsai НК. с соавт., используя материалов из базы данных CAPSURE, продемонстрировали повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших АД вместе с простатэктомией, но, что интересно, не у пациентов, получивших ЛТ [74]. Последнее исследование из Онтарио с более чем 19000 больных, получавших АД, выявило повышенный риск развития

диабета, но не повышенный риск развития инфаркта миокарда или синдрома внезапной смерти [75]. D'Amico AV. с соавт. проанализировав результаты трех рандомизированных исследований, включающих 1372 мужчин, показали, что у мужчин старше 65 лет, использование краткосрочных курсов АД не изменило количество сердечно-сосудистых осложнений. Однако, АД ускорила время для их развития. Это исследование ограничивалось небольшим числом случаев (51 инфарктов миокарда) [76]. Исследование, проведенное Nanda A. с соавт., представило данные об увеличении смертности от всех причин у пациентов с уже существующей патологией сердца или инфарктом миокарда в анамнезе, которые получали неoadъювантную АД против мужчин не имеющих ишемическую болезнь сердца (26.3% против 11.2%, ОР 1.96; 95% ДИ, 1.04-3.71; $p = 0,04$). В исследовании участвовало 5077 мужчин, средний возраст которых составлял 69,5 лет [77]. Этой подгруппе пациентов требуется особый подход перед планированием назначения АД.

Повторный анализ рандомизированных исследований RTOG 9202, 8610, 8531, 9408 и протокола EORTC

22961 не показал существенных различий в смертности от сердечно-сосудистых осложнений между группами комбинированной и самостоятельной ЛТ [38, 40, 60, 78]. Тем не менее эти исследования могли быть недостаточными для окончательного разрешения сомнений по этому вопросу.

Возможности существования прямой причинно-следственной связи между АД и сердечно-сосудистыми заболеваниями несомненно нуждаются в уточнении, в том числе механизмы, которые могут быть причастны к дальнейшему риску осложнений и после прекращения АД. Несмотря на все противоречивые данные, пациентам следует рекомендовать ранний скрининг для выявления резистентности к инсулину, сахарного диабета, гиперлипидемии и гипертонии, и им следует рекомендовать поддерживать здоровую диету и регулярную физическую активность.

ВЫВОДЫ

В группе низкого риска РПЖ, преимуществ от комбинации ГТ и ЛТ не определено, поэтому рутинного назначения комбинированной

терапии следует избегать. Для пациентов высокого риска прогрессирования доступные доказательства 1 уровня подтверждают правомочное сочетание ЛТ и ГТ. Основные рандомизированные исследования показывают, что АД увеличивает выживаемость, и сочетание длительной АД с ЛТ в настоящее время считается методом выбора при лечении пациентов высокого риска. Оптимальная продолжительность ГТ у этой категории больных до сих пор не определена, но убедительно доказано ее проведение в течение минимум 24 месяцев. Пациенты группы промежуточного риска представляют собой гетерогенную группу, в которой роль АД хорошо не определена, особенно в контексте эскалации дозы ЛТ. Примечательно, что предыдущие рандомизированные исследования включали пациентов с различными факторами риска, проводимыми устаревшими режимами ЛТ, недостаточной дозировкой ЛТ, различными схемами и продолжительностью ГТ, что делает роль АД еще более дискутабельной. Результаты продолжающихся рандомизированных исследований обеспечат более точные ответы на некоторые поставленные вопросы. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, рандомизированные исследования, адъювантная терапия, неoadъювантная терапия, андрогенная блокада, лучевая терапия.

Key words: prostate cancer, randomized trials, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, androgen blockade, radiation therapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Haas GB, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. // *Can J Urol*. 2008. Vol. 15. P. 3866-3871.
- Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate par le radium. // *Rev Mal Nutr*. 1911. P. 303-307.
- Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003. Vol. 57. P. 915-928.
- Shiple WU, Thames HD, Sandler HM. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 1598-1604.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. // *Cancer*. 1997. Vol. 79. P. 1370-1380.
- Peters LJ. The ESTRO Regaud lecture. Inherent radiosensitivity of tumor and normal tissue cells as a predictor of human tumor response. // *Radiother Oncol*. 1990. Vol. 17. P. 177-190.
- D'Amico AV, Matelski H, O'Leary M, Sussman B. Prostate-specific antigen-producing cells in the bone marrow of a patient with early-stage prostate cancer. // *Urology*. 1997. Vol. 49. P. 279-282.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. // *J Urol*. 2002. Vol. 168. P. 9-12.
- Nesbit RM, Plumb RT. Prostatic carcinoma, follow-up on 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rates between these and patients treated by endocrine therapy. // *Surgery*. 1946. Vol. 20. P. 263-272.
- De Voigt HJ, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M, Suci S. Lessons from phase III-trials on the hormonal treatment of prostatic cancer. I: Results of EORTC-trials 30761 and 30762. // *Prog Clin Biol Res*. 1988. Vol. 260. P. 111-117.
- Management of advanced cancer of prostate and bladder. Proceedings of a symposium on the tenth anniversary of EORTC, Leeds, England, October 3rd, 1986 and the Fifth Course in Urological Oncology, Erice, Sicily, November 28-December 4th, 1986. // *Prog Clin Biol Res*. 1988. Vol. 260. P. 1-658.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1491-1498.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. // *Lancet*. 1995. Vol. 346. P. 265-269.
- Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988. Vol. 14. P. 1085-1091.
- Lamb DS, Denham JW, Mameghan H. Acceptability of short term neoadjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. // *Radiother Oncol*. 2003. Vol. 68. P. 255-267.
- Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P. Bicalutamide ("Casodex") 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. // *Radiother Oncol*. 2005. Vol. 76. P. 4-10.
- See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006. Vol. 132, Suppl 1. P.7-16.
- Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami L. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. // *Can J Urol*. 2001. Vol. 8. P. 1314-1322.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997. Vol. 38. P. 1067-1070.

20. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. // *Urol.* 1997. Vol. 49. P. 74–83.
21. Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, Meistrich M, Hachem P, Pollack A. Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. Vol. 57. P. 24–28.
22. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. // *BJU Int.* 2010. Vol. 105. P. 8–13.
23. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. // *Science.* 2005. Vol. 307. P. 58–62.
24. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. // *N Engl J Med.* 1995. Vol. 333. P. 1757–1763.
25. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. // *Microvasc Res.* 2007. Vol. 74. P. 72–84.
26. Joseph IB, Isaacs JT. Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 1054–1057.
27. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. // *Clin Cancer Res.* 1997. Vol. 3. P. 2507–2511.
28. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. // *Am J Pathol.* 1993. Vol. 143. P. 401–409.
29. Borre M, Offerens BV, Nerstrom B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Br J Cancer.* 1998. Vol. 78. P. 940–944.
30. Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, Liao Z, Ken-field SA, Shen R. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5627–5633.
31. Okihara K, Watanabe H, Kojima M. Kinetic study of tumor blood flow in prostatic cancer using power Doppler imaging. // *Ultrasound Med Biol.* 1999. Vol. 25. P. 89–94.
32. Huang SE, Chang RF, Moon WK, Lee YH, Chen DR, Suri JS. Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. // *IEEE Trans Med Imaging.* 2008. Vol. 27. P. 320–330.
33. Milosevic M, Chung P, Parker C, Bristow R, Toi A, Panzarella T. Androgen withdrawal in patients reduces prostate cancer hypoxia: implications for disease progression and radiation response. // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 6022–6025.
34. Milosevic M, Chung P, Toi A. Androgen deprivation reduces hypoxia in human prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 66, Suppl 3. P. 12.
35. Isaacs JT, Lundmo PL, Berges R, Martikainen P, Kyrianiou N, English HF. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. // *J Androl.* 1992. Vol. 13. P. 457–464.
36. Roden AC, Moser MT, Tri SD, Mercader M, Kuntz SM, Dong H. Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. // *J Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 6098–6108.
37. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CAP-SURE), a national disease registry. // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1393–1401.
38. McGowan D, Hunt D, Jones C, Amin M, Leibenhaut M, Husian S. Short-term endocrine therapy prior to and during radiation therapy improves overall survival in patients with T1b–T2b adenocarcinoma of the prostate and PSA ≤ 20: initial results of RTOG 94-08. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 77. P. 1.
39. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 50. P. 1243–1252.
40. Roach M 3rd, Bae K, Speight J. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 585–591.
41. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1137–1140.
42. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 821–827.
43. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 289–295.
44. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mam-eghan H, Turner S. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 841–850.
45. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 77. P. 1046–1052.
46. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the rtog-astro Phoenix Consensus Conference. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 65. P. 965–974.
47. Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. // *J Urol.* 1998. Vol. 160. P. 1685–1688.
48. Padula GD, Zelefsky MJ, Venkatraman ES. Normalization of serum testosterone levels in patients treated with neoadjuvant hormonal therapy and three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002. Vol. 52. P. 439–443.
49. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004. Vol. 60. P. 15–23.
50. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J. Final report of multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 73. P. 327–333.
51. Alexander A, Crook J, Jones S, Malone S, Bowen J, Truong P. Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? Analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 76. P. 23–30.
52. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. // *J Clin Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1013–1021.
53. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkow HB, Movsas B. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma long-term results of phase III RTOG 85-31. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005. Vol. 61. P. 1285–1290.
54. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. // *N Engl J Med.* 1997. Vol. 337. P. 295–300.
55. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 103–106.
56. Hanks GE, Pajak TE, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. // *J Clin Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3972–3978.
57. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2497–2504.
58. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of rtog 85-31. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 2137–2143.
59. Pollack A, Salem N, Ashoori F. Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 51. P. 1002–1007.
60. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360. P. 2516–2527.
61. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH. Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. // *Cancer.* 2007. Vol. 109. P. 2004–2010.
62. Haworth A, Kearvell R, Greer PB, Hooton B, Denham JW, Lamb D. Assuring high quality treatment delivery in clinical trials—results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 03.04 “radar” set-up accuracy study. // *Radiation Oncol.* 2009. Vol. 90. P. 299–306.
63. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 70. P. 67–74.
64. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dierlwart MF. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase iii trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 1990–1996.
65. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 1192–1199.
66. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. P. 475–487.
67. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 1233–1239.
68. Zietman AL. Correction: inaccurate analysis and results in a study of radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate. // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 898–899.
69. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 238–244.
70. Alibhai SM, Gogov S, Alibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006. Vol. 60. P. 201–215.
71. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6410–6417.
72. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4448–4456.
73. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. // *Cancer.* 2007. Vol. 110. P. 1493–1500.
74. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1516–1524.
75. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 3452–3458.
76. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2420–2425.
77. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 866–873.
78. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 92–99.



Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

ВИДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 23.12.2005;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

КОД АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормоннезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии.
С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, пораженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400, Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



Диферелин® 3,75 мг
11,25 мг
трипторелин

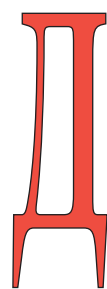
Первый опыт эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии после трансуретральной энуклеации предстательной железы

A first experience with the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after transurethral enucleation of the prostate

A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, D.A. Sorokin, I.V. Karpuhin, A.B. Puchkin, D.V. Semenychev

Even when a fact is considered, that a standard method of the treatment of the localized prostate cancer for cT1a-T2b patients is traditional open radical prostatectomy, this operation is often performed using laparoscopic or extraperitoneal access. Depending on the surgeon experience, the relative contraindications for the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERP) are obesity and previous transurethral resection of the prostate. Some surgeons nevertheless are prone to do this operation in these categories of the patients, while rating these situations as particularly complicated. During the analysis we were unable to find the references in the local and international medical databases regarding EERP in patients with previous transurethral enucleation of the prostate. It was a reason to share our first experience. When a retrospective comparison was done between EERP patients and patients who were operated using a standard approach, it was possible to denote some advantages of the endoscopic approach, while later showed better intraoperative visualization and the ability to dissect with precision, lower blood loss, taking into account that operation times were similar. Minimal invasiveness of the operation makes real the activation of the obese patients in the short-term perspective. Our first experience with the patients who had obesity and previously had an enucleation showed the perspectives, efficacy and safety for this method.

А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин, И.В. Карпухин, А.Б. Пучкин, Д.В. Семеньчев
Урологический центр НУЗ ДКБ на ст. Горький ОАО «РЖД», Н.Новгород.



Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – распространенная урологическая патология у мужчин, наиболее эффективным методом лечения которой является оперативное вмешательство. Эволюция минимально инвазивных методов хирургического лечения ДГПЖ привела к развитию технологии трансуретральной энуклеации предстательной железы (ПЖ) биполярной петлей (ТУЭБ), позволяющей удалить аденому объемом более 350 см³, не прибегая к разрезам. Эффективность и безопасность методики доказана и позволила нашей клинике практически полностью отказаться от «открытых» традиционных вмешательств при ДГПЖ [1].

По данным О.И. Аполихина с соавт., в 2010 г. рак предстательной железы составил 5,1% всех злокачественных новообразований всего населения России, занимая 6 ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди обоих полов [2]. Несмотря на рутинный предоперационный скрининг пациентов с целью исключения рака ПЖ, последний нередко является гистологической находкой после трансуретральных вмешательств по поводу

ДГПЖ [3]. Так, в 2012 г. показатель выявляемости карциномы ПЖ в стадии T1a- T1b после ТУЭБ в урологическом центре Горьковской железной дороги составил 9,3% (7 из 75 оперированных пациентов).

Несмотря на то, что стандартным методом лечения больных локализованной карциномой ПЖ в стадиях T1a - T2b является традиционная «открытая» радикальная простатэктомия, последняя все чаще выполняется лапароскопическим доступом. Во многих клиниках Европы и США лапароскопическая радикальная простатэктомия (ЛРПЭ) и эндоскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия (ЭЭРПЭ) считаются операцией выбора. Тем не менее, ЭЭРПЭ не является распространенной операцией в России [3, 4].

Показания к ЭЭРПЭ полностью соответствуют показаниям к традиционной радикальной простатэктомии (РПЭ). С точки зрения хирургической техники, ЭЭРПЭ отличается от РПЭ исключительно операционным доступом, остальные этапы операции аналогичны. Абсолютными противопоказаниями к ЭЭРПЭ и ЛРПЭ являются: соматическое состояние и сопутствующие заболевания пациента, которые

делают невозможным формирование ретро- или собственно пневмоперитонеума; наличие некоррегированных коагулопатий. В зависимости от опыта хирурга относительными противопоказаниями к ЭЭРПЭ являются ожирение и трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы в анамнезе. Отдельные хирурги, все же выполняющие ЭЭРПЭ пациентам этой категории, расценивают сочетание ожирения и перенесенной ранее ТУР, как особенно трудные случаи [5].

В урологическом центре НУЗ ДКБ ОАО РЖД на ст. Горький лапароскопическая радикальная простатэктомия впервые выполнена 05.09.2012 г. В настоящее время клиника располагает опытом как нервосберегающих эндоскопических экстраперитонеальных радикальных простатэктомий, так и ЛРПЭ после ТУР и ТУЭБ.

Обнаружить публикации об эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии у пациентов, перенесших ранее ТУЭБ, в доступной отечественной и зарубежной литературе нам не удалось. Последнее побудило поделиться собственным первым опытом подобного вмешательства.

Пациент Г., 58 лет, поступил в урологический центр НУЗ ДКБ ОАО РЖД на ст. Горький 12.11.2012 г. с жалобами на непроизвольное подтекание мочи после перенесенной ранее операции.

Из анамнеза известно, что в августе 2012 года, в связи с гиперплазией ПЖ (объем железы 120 см³), осложненной хронической задержкой мочеиспускания, больному выполнена трансуретральная энуклеация аденомы ПЖ. Послеоперационный период осложнился развитием ортостатического недержания мочи. По данным гистологического исследования операционного материала от 31.08.2012 г. выявлена ацинарная аденокарцинома ПЖ; сумма баллов по Глисону 5(3+2).

В стационаре больному наряду с общеклиническими обследованиями было проведено МРТ малого таза и остеосцинтиграфия, по данным которых патологии тазовых лимфоузлов и поражения костей не выявлено. Объем

ПЖ составил 26 см³. Уровень ПСА - 4,9 нг/мл. Индекс массы тела - 32 кг/м².

По результатам анализа клинической картины развития заболевания, жалоб больного, данных анамнеза, физикального и гистологического исследований, верифицирован клинический диагноз «Аденокарцинома ПЖ с T1bN0M0. Артериальная гипертензия II ст, 2 ст, риск 4, НКО. Нарушение толерантности к глюкозе. Варикозная болезнь обеих нижних конечностей, ХВНО. Ожирение».

Наличие аденокарциномы ПЖ с T1bN0M0 явилось показанием к оперативному лечению. 20.11.2012 г. выполнено оперативное вмешательство – эндоскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия.

Техника операции. Положение больного «на спине», Trendelenburg 10°-15°. Классический доступ в предбрюшинное пространство с использованием баллонного ретрактора для формирования рабочей полости. Операция выполнена из четырех точек с помощью 4-х троакаров: оптический порт под пупком и чуть справа; рабочее - в обеих подвздошных областях и тотчас медиальнее левых эпигастральных сосудов. После формирования ретроперитонеума с давлением 12 мм рт. ст. осуществлен доступ к передней стенке мочевого пузыря и подвздошным сосудам. Отмечен выраженный рубцовый процесс на фоне перенесенной ранее ТУЭБ. Передняя полуокружность шейки мочевого пузыря фиксирована к лонному сочленению, особенно плотно в проекции 12 часов условного циферблата. Боковые поверхности склерозированной ПЖ и пубопростатические связки не диффе-

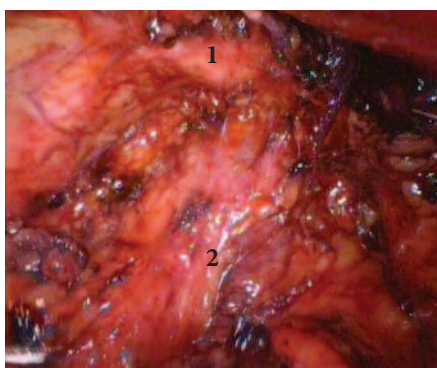


Рис. 1. Эндоскопическая картина. 1 - Лонный бугорок. 2 - Шейка мочевого пузыря

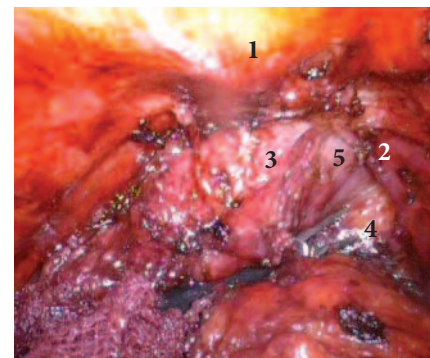


Рис. 2. Эндоскопическая картина. 1 - Лонный бугорок. 2 - Тазовая фасция. 3 - Шейка мочевого пузыря. 4 - Параректальная клетчатка. 5 - Правая боковая поверхность ПЖ



Рис. 3. Эндоскопическая картина. 1 - «Предпузырь» после трансуретральной энуклеации ПЖ; в просвете кончик уретрального катетера. 2 - Лонный бугорок

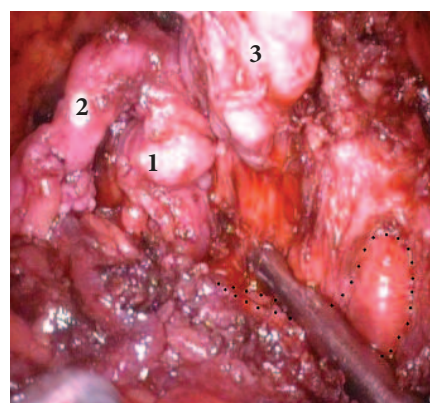


Рис. 4. Эндоскопическая картина. 1 - Левый семенной пузырек. 2 - Левый семявыносящий проток. 3 - Правый семенной пузырек

ренцируются (рис. 1). Из рубцов выделена и рассечена монополярными ножницами тазовая фасция справа. Граница последней с простатической фасцией не определяется. Мобилизована правая латеральная поверхность ПЖ (рис. 2). Аналогичная диссекция слева. Ультразвуковыми ножницами опсечена шейка мочевого пузыря (рис. 3). Выделены и пересечены семявыносящие протоки. Мобилизованы семенные пузырьки (рис. 4). Вскрыта фасция

Denonvillier. Предстательная железа мобилизована по задней поверхности, ножки ПЖ пересечены. Дорзальный венозный комплекс не дифференцируется. Передняя поверхность ПЖ мобилизована из рубцов ультразвуковыми ножницами. Стенка уретры пересечена у верхушки ПЖ. Выполнена простатвезикулэктомия. Сформирован пузырно-уретральный анастомоз отдельными швами. Контроль гемостаза. Улавливающий дренаж в малый таз. Препарат извлечен в контейнере. Послойный шов ран. Объем кровопотери - 300 мл. Продолжительность операции 310 минут.

В послеоперационном периоде больному проводилась посиндромная терапия, профилактика инфекционных и тромбозных осложнений. По данным ретроградной цистогрфии, выполненной на 7-е сутки после операции, мочепузырно-уретральный анастомоз состоятелен, затеков контрастного вещества не отмечено. Дренажи удалены в срок. Троярные раны зажили первичным натяжением, швы сняты. В удовлетворительном состоянии пациент выписан под наблюдение уролога поликлиники по месту жительства. Гистологическое заключение - адинарная аденокарцинома ПЖ с ростом по периферии обеих долей; сумма баллов по Глисон 2+3=5; прорастания капсулы предстательной железы и семенных пузырьков не выявлено; края резекции свободны от опухолевой ткани.

При контрольном осмотре через 3 месяца состояние и самочувствие больного удовлетворительное. Пациент ведет привычный образ жизни. Трудо-способность не снижена. Сохраняется незначительное ортостатическое недержание мочи, имеющее тенденцию к

регрессии на фоне микционной гимнастики и лечебной физкультуры. Контрольный уровень PSA - 0,03 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия, выполняемая после перенесенных ранее трансуретральных вмешательств, сопряжена с рядом технических трудностей, связанных с инфильтративными и рубцовыми изменениями [5]. Так, в нашем наблюдении мы столкнулись с грубой рубцовой деформацией шейки мочевого пузыря, которая была фиксирована к лону по передней полуокружности; значительными перипростатическими инфильтративными изменениями; асимметрией склерозированной предстательной железы и отсутствием возможности межфасциальной диссекции вследствие спаечного процесса. Плотность рубцовой ткани не позволила дифференцировать границу между предстательной железой и шейкой пузыря. Последнее потребовало широкого ее иссечения с последующей реконструкцией. Навигация осуществлялась по баллону уретрального катетера при его тракции. Этот этап операции сопряжен с высоким риском повреждения мочеточников. Поиск в деформированном треугольнике Льюто устьев мочеточников занял достаточно продолжительное время, особенно при формировании задней полуокружности пузырно-уретрального анастомоза. Возможно, в качестве профилактики подобных осложнений у этой категории больных следует проводить предоперационное стентирование. В нашем наблюдении дифференцировать в рубцовых тканях переднюю поверхность предстательной железы и дорзальный

венозный комплекс не удалось. Поэтому последний не прошивался. Ткани пересекались ультразвуковыми ножницами, скользя по поверхности лонного сочленения.

Описанные изменения, вероятнее всего, обусловлены техническими особенностями перенесенной ранее трансуретральной энуклеации предстательной железы. Так, трансуретральное выщипывание аденоматозных узлов нередко сопровождается перфорацией хирургической капсулы ПЖ, а коагуляция кровотока сосудов только усугубляет инфильтративно-воспалительные изменения тканей.

При ретроспективном сравнении экстраперитонеальной радикальной простатэктомии с традиционной радикальной простатэктомией, выполненной при тех же условиях, нами отмечен ряд преимуществ эндоскопического доступа. Последний обеспечивает наилучшую интраоперационную визуализацию и возможность прецизионной диссекции, сопровождается меньшим объемом кровопотери при сопоставимой длительности вмешательства. За счет минимальной инвазивности хирургического доступа больные, особенно страдающие ожирением, активизируются в кратчайшие сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый собственный опыт эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии у пациента с избыточным весом на фоне перенесенной ранее трансуретральной энуклеации предстательной железы продемонстрировал перспективность метода, а так же его эффективность и безопасность. ■

Ключевые слова: эндоскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия, трансуретральная энуклеация предстательной железы.

Key words: endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy, transurethral enucleation of the prostate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Севрюков Ф.А., Серебряный С.А. Случай успешной трансуретральной энуклеации аденомы простаты очень больших размеров. // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 3. С. 102-104.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 4-12.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов // Отв. ред. Т.В. Клюковкина, Н.В. Черножукова, А.Г. Шегай.- М.: ООО «АБВ-пресс». 2010. 1031с.
4. Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Забродина Н.Б., Преснов К.С., Новиков А.Б. Использование лапароскопического и внебрюшинного доступа при эндовидеохирургической радикальной простатэктомии: анализ 300 случаев. // Эндохирургия сегодня. 2012. № 2. С. 33-41.
5. Stolzenburg J-U, Ho KM, Do M, Rabenalt R, Dorschner W, Truss MC. Impact of previous surgery on endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. // Urology. 2005. № 65. P. 325-231.



NEW

THE WORLD'S FIRST FULLY-INTEGRATED BIPOLAR & ULTRASONIC TECHNOLOGY

Rapid cutting and reliable 7 mm vessel sealing from a single surgical instrument.

The benefits of both advanced bipolar and ultrasonic energies to provide unprecedented versatility:

- Reliable 7 mm vessel sealing
- Minimal thermal spread
- Fastest-in-class cutting
- Reduced mist generation for improved visibility
- Precise dissection with fine jaw design
- Fewer instrument exchanges

For more information, please visit www.olympus.ch

ВПЕРВЫЕ В МИРЕ ОДНОВРЕМЕННАЯ ПОДАЧА
К ТКАНЯМ БИПОЛЯРНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭНЕРГИИ

**Высокая скорость резекции и надежный гемостаз сосудов
до 7 мм в диаметре одним инструментом.**



Генераторы и принадлежности

THUNDERBEAT

WB91051W	ESG-400	Аппарат электрохирургический THUNDERBEAT
N3808660	USG-400	Аппарат электрохирургический с функцией ультразвука серии THUNDERBEAT
N3635730	TC-E400	Тележка THUNDERBEAT
N3808760	TD-TB400	Трансдюсер THUNDERBEAT
N3809230	MAJ-1870	Педаль для THUNDERBEAT
N3809330	MAJ-1871	Кабель 25 см для THUNDERBEAT
N3809430	MAJ-1872	Кабель 10 м для THUNDERBEAT
N3809530	MAJ-1873	Адаптер для UHI-2 и UHI-3 THUNDERBEAT
N3809630	MAJ-1876	Фиксатор крепления THUNDERBEAT

*Required for the automatic mist and smoke evacuation function

Хирургические инструменты THUNDERBEAT

THUNDERBEAT

N3810330	TB-0545PC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 45 см, пистолетная рукоятка, 5 шт./уп.
N3810430	TB-0535PC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 35 см, пистолетная рукоятка, 5 шт./уп.
N3810530	TB-0545IC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 45 см, линейная рукоятка, 5 шт./уп.
N3810630	TB-0535IC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 20 см, линейная рукоятка, 5 шт./уп.
N3810730	TB-0520IC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 20 см, линейная рукоятка, 5 шт./уп.
N3810830	TB-0510IC	Инструмент THUNDERBEAT 5 мм, 10 см, линейная рукоятка, 5 шт./уп.



Пистолетная рукоятка



Линейная рукоятка



Универсальная электроэнергетическая система для хирургии

Specifications, design and accessories are subject to change without any notice or obligation on the part of the manufacturer.

СОЧЕТАНИЕ БИПОЛЯРНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭНЕРГИИ В ОДНОМ ИНСТРУМЕНТЕ

Отличительные особенности инструментов THUNDERBEAT

THUNDERBEAT - первый в мире инструмент, в котором биполярная и ультразвуковая энергия подаются к тканям одновременно. Данное сочетание обеспечивает значительные преимущества по сравнению с аппаратами, использующими только биполярную и ультразвуковую энергию, подаваемую к тканям отдельно. Ультразвуковая энергия обеспечивает быстрое рассечение тканей, биполярная энергия, подающаяся с учетом изменения сопротивления в тканях, обеспечивает надежный гемостаз тканей и лигирование сосудов. Инструменты THUNDERBEAT имеют два типа рукояток, четыре варианта рабочей длины, обеспечивая хирургов оптимальным выбором.



Преимущества сочетания биполярной и ультразвуковой энергии для хирургии:

- Надежный гемостаз сосудов до 7 мм
- Минимальный риск термического латерального повреждения
- Максимальная скорость лигирования и резекции
- Уменьшение паро- дымообразования улучшает качество визуализации
- Точная диссекция благодаря конструкции бранш
- Один инструмент для большинства манипуляций

THUNDERBEAT

Революционный дизайн браш

Инструменты THUNDERBEAT имеют запатентованный дизайн браш, техническое решение аналогично конструкции крепления автомобильного стеклоочистителя, что позволяет точно адаптироваться к ультразвуковому зонду, обеспечивая точность диссекции и снижение образования пара и дыма, сохраняя уровень качества визуализации. Настоящее конструктивное решение равномерно распределяет давление при закрытии браш независимо от формы, толщины, типа оперируемых тканей, обеспечивая стабильную подачу энергии для лигирования и распределение усилия при захвате и диссекции тканей.

Биполярные браши

Соответствующий дизайн браш для точной диссекции и снижения паро- дымообразования

Запатентованное крепление

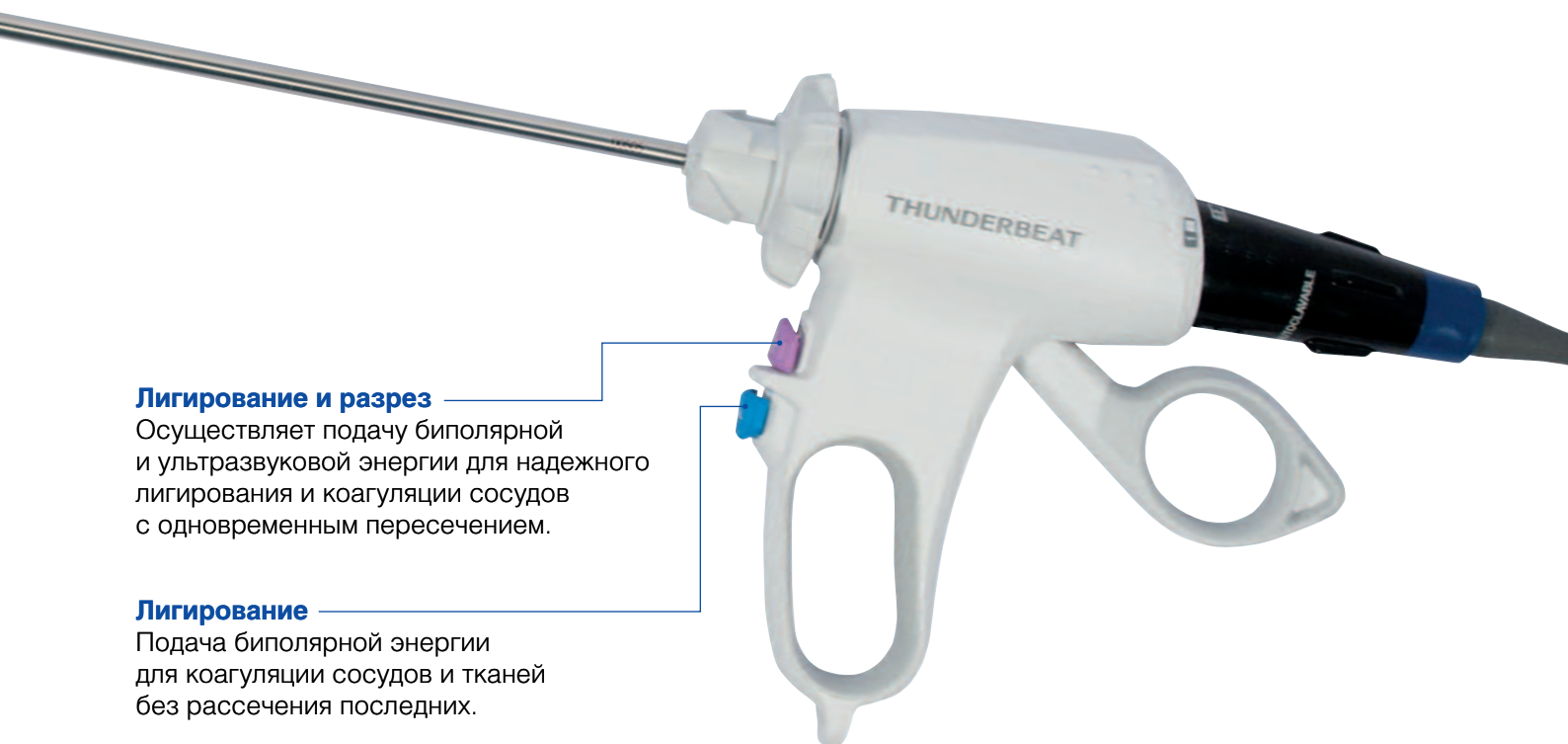
Ультразвуковой и биполярный зонд

Лигирование и разрез

Осуществляет подачу биполярной и ультразвуковой энергии для надежного лигирования и коагуляции сосудов с одновременным пересечением.

Лигирование

Подача биполярной энергии для коагуляции сосудов и тканей без рассечения последних.



Фокальная криоабляция предстательной железы

Focal cryoablation of the prostate

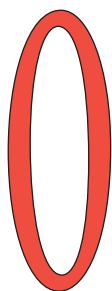
A. V. Govorov, A. O. Vasiliev, D. Yu. Pushkar

Patient with low-risk prostate cancer who previously had to choose between radical treatment and active surveillance may have a new treatment. The study of prostate cancer, technological advances in imaging and biopsy tools offer novel approaches to focal therapy. Focal therapy for prostate cancer eradicating the known and targeted cancer while sparing unaffected tissue and reducing the morbidity of treatment. Focal cryoablation of the prostate can selectively destroy tumor and preserve organ function without reducing quality of life of the patient. The main objective of the focal cryoablation is to keep the urethra and sphincter function, as well as the contralateral lobe and neurovascular bundle. Preliminary evidence on the short-term efficacy of focal therapy show good results - comparable with those after radical prostatectomy or radiation therapy in low-risk patients. In the vast majority of patients the erectile function remains preserved and there is no urinary incontinence. Many investigators consider the focal cryoablation the "golden mean" between active surveillance and radical therapies of prostate cancer. Focal cryoablation may be more effective than bilateral nerve-sparing prostatectomy in preserving potency in appropriately selected patients. By offering a high rate of sexual function and urinary continence preservation and effective cancer control, focal cryoablation may fill a void in the therapeutic options available to patients with unifocal or unilateral prostate cancer who desire to maintain their quality of life. Due to the lack of long-term data focal cryoablation is still experimental type of treatment.

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

Кафедра урологии Московского государственного

медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва



Отношение к лечению рака предстательной железы (РПЖ) значительно изменилось с конца 1980-х гг., когда анализ на ПСА был введен в качестве скрининга этого заболевания, что впоследствии повлекло за собой увеличение процента выявления ранних форм рака предстательной железы. Это позволило предлагать пациентам различные методы лечения РПЖ: радикальную простатэктомию (РПЭ), дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), брахитерапию, аблятивные технологии (криотерапию, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, фотодинамическую терапию и лазерную интерстициальную термотерапию). Увеличение процента выявления небольших опухолей на ранних стадиях чаще с унифокальным или унилатеральным поражением, а также развитие методов визуализации в совокупности с прогрессом в изучении энергии воздействия позволяет применять потенциально новый метод лечения - фокальную криоабляцию предстательной железы (ПЖ). Фокальная криоабляция является модификацией стандартного метода криотерапии, основной задачей которой является удаление всех фокусов рака (или фокусов с наибольшей вероятностью прогрессии или метастазирования) с минимальным риском повреждения структур, обеспечивающих нормальное мочеиспускание, сексуальную функцию и, как следствие, улучшение качества жизни пациен-

тов [1]. На сегодняшний день из фокальных методов лечения РПЖ наиболее изучена фокальная криоабляция.

Предпосылкой к выполнению фокальной терапии является выявление основного очага РПЖ («index lesion») - опухоли наибольшего объема, имеющей, как правило, наибольшую сумму баллов по Глиссону и коррелирующей с риском рецидива РПЖ [2, 3]. По данным большинства авторов, именно «ведущая опухоль» определяет развитие онкологического процесса и является источником метастазирования [4]. Эффективная абляция данного участка может привести к полному уничтожению опухолевого очага, предотвращению местного распространения и метастазирования (рис. 1). «Неосновные» очаги опухоли чаще имеют высокую дифференцировку, менее агрессивны, склонны к медленному развитию и, как следствие, минимально влияют на риск рецидива РПЖ [5].

Системный ответ организма в ответ на разрушение опухолевых клеток может привести к снижению секреции иммуносупрессивных факторов, индуцированию противоопухолевой иммунной реакции и активации незрелых дендритных клеток, способных уничтожать оставшиеся опухолевые клетки [6, 7].

Оптимальные критерии отбора пациентов для фокальной криоабляции четко не определены. В 2006 году появились первые критерии Consensus Conference on Focal Treatment [8], включающие ожидаемую продолжительность жизни менее 5 лет, клиническую стадию РПЖ T1, уровень ПСА

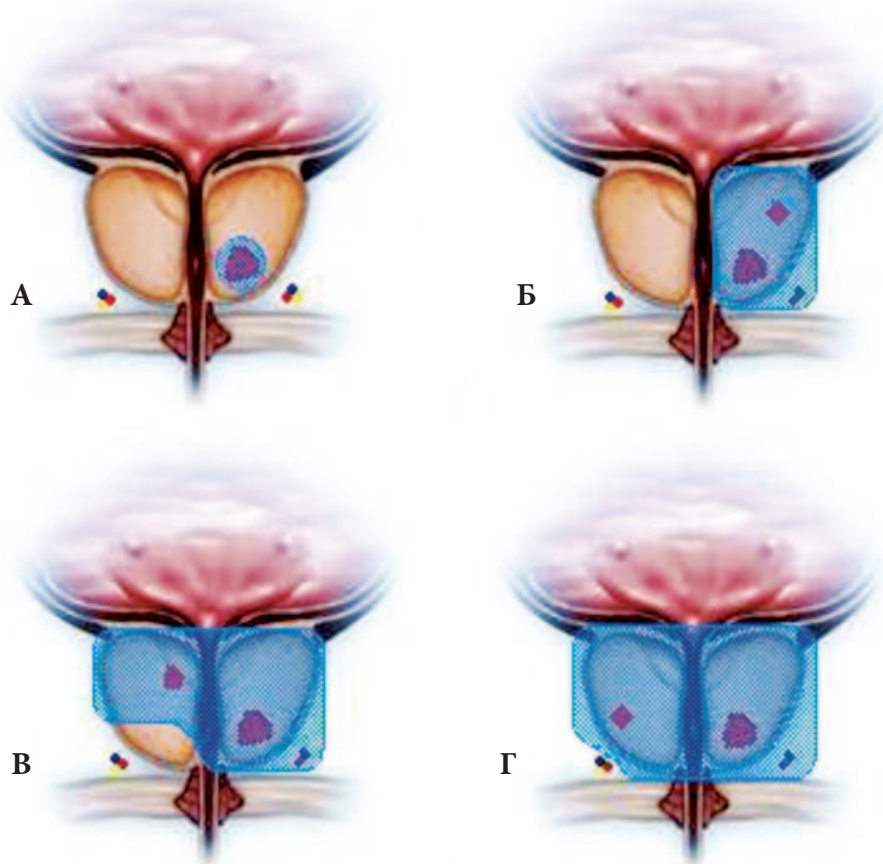


Рис. 1. Схематическое изображение вариантов фокальной криоабляции: А) фокальная криоабляция; Б) гемиабляция; В) абляция $\frac{3}{4}$ предстательной железы с сохранением одного сосудисто-нервного пучка; Г) криоабляция предстательной железы с сохранением одного сосудисто-нервного пучка

< 15 нг/мл, а также отсутствие метастатического поражения. Согласно «Guidelines» Европейской ассоциации урологов 2013 г., оптимальным кандидатом для фокальной криоабляции является пациент с локализованным РПЖ низкого и среднего риска с изолированным унифокальным или унилатеральным поражением. Предпочтение отдается пациентам с ПСА < 10 нг/мл, суммой баллов по Глиссону < 7, клинической стадией РПЖ < T2b, положительными фрагментами при биопсии < 4 и процентным распространением опухоли < 50% в одном кусочке [9]. К потенциальным кандидатам могут быть отнесены пациенты с РПЖ низкого риска, которым показано активное наблюдение [10]. В таком случае при рецидиве заболевания сохраняется возможность повторного проведения фокальной терапии или радикального лечения. Пациенты с клинической стадией РПЖ T3 (экстракапсулярная инвазия, инвазия в семенные пузырьки) по мнению Bahn DK. и Silverman PD. [11]

могут быть условными кандидатами для фокальной криоабляции при условии установления одностороннего процесса и понимания пациентами рисков операции.

Наряду с дифференциацией рисков (по данным шкалы D'Amico, номограммы Kattan, таблицы Partin, критериям National Comprehensive Cancer Network и пр.), необходимо учитывать уровень ПСА и степень злокачественности опухоли по Глиссону [12, 13, 14]. Перед операцией должны быть визуализированы все фокусы рака и степень распространения опухоли, а также оценена степень злокачественности.

Трансректальная биопсия простаты из ≥ 12 точек позволяет оценить объем, локализацию и степень злокачественности опухоли [15]. Тем не менее, последние исследования показывают нередкое расхождение между данными биопсии и патогистологическим заключением после операции. Трансперинеальная шаблонная биопсия была предложена как метод более

точного картирования опухоли и в настоящее время является обязательной в отборе пациентов для процедуры фокальной криотерапии [16].

Ультразвук в течение долгого времени остается одним из основных методов визуализации ПЖ. Последние технологические достижения позволили усовершенствовать методику «обыденного» УЗИ. Комбинация УЗИ с контрастным усилением, 3D, цветным и Доплеровским картированием, эластографией и спектроскопией позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность данного метода [17, 18]. Ультразвуковая доплерография позволяет определить вовлеченность в процесс сосудисто-нервного пучка [19]. Применение магнитно-резонансной (МР) спектроскопии, диффузно-взвешенных изображений, а также динамического контрастирования, значительно повышает качество визуализации простаты [20]. МР томография с динамическим контрастированием позволяет оценить анатомическое расположение ПЖ, экстракапсулярное прорастание, а также вовлеченность в опухолевый процесс прилежащих структур (семенных пузырьков, мочевого пузыря, парапростатической ткани, лимфатических узлов и т.д.) [21]. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность данного метода колеблется в пределах 81%-90% и 84%-91% соответственно [22, 23]. Совместное применение МРТ с молекулярными методиками, такими как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином, улучшает выявление локализации опухоли и стадирование лимфоузлов [24]. Также по показаниям могут быть проведены остеосцинтиграфия и тазовая лимфаденэктомия для более точного стадирования опухолевого процесса.

Компьютер-ассистированная ультразвукографическая система HistoScanning позволяет оценивать морфологические изменения ПЖ посредством сопоставления полученного ультразвукового (УЗ) сигнала с данными патогистологических исследований. Чувствительность и специфичность метода варьирует в зависимости от объема опухоли и составляет 80%-87% и 90%-93% соответственно [25, 26, 27].

Методика проведения фокальной криоабляции схожа с таковой

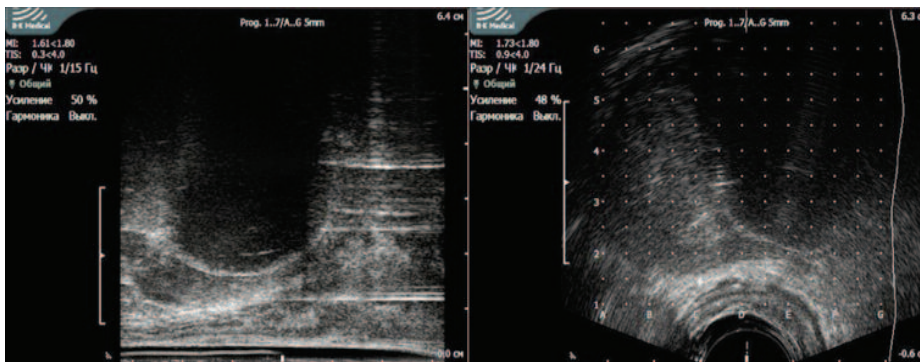


Рис. 2. Формирование ледяного шара (сагиттальная и аксиальная проекции), распространяющегося на левую долю предстательной железы

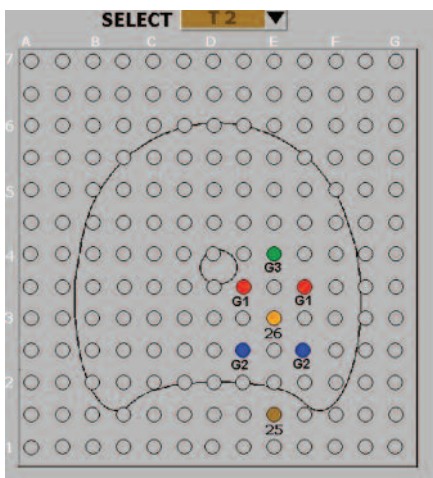


Рис. 3. Схематическое расположение криоигл и термосенсоров в ходе фокальной криоабляции

при тотальной криоабляции и включает проведение не менее 2 циклов замораживания-оттаивания при помощи аргона и гелия, использование термодатчиков для контроля температуры внутри ледяного шара и в окружающих тканях, а также катетера для согревания уретры [28, 29]. В большинстве случаев процедура фокальной криоабляции выполняется под эпидуральной или спинномозговой анестезией под контролем трансректальной ультразвукографии в двух проекциях. Сонографические характеристики замороженной и незамороженной ткани существенно различаются, что позволяет адекватно контролировать ход лечения и границу «ледяного шара». Сокращение числа криодатчиков и возможность их позиционирования позволяет выполнять криоабляцию не только отдельного участка (доли) ПЖ, но и прилегающих тканей (при необходимости) (рисунок 2, 3).

Протокол наблюдения за больными в послеоперационном периоде по рекомендации большинства авторов включает определение уровня ПСА через различные интервалы времени после операции, а также проведение биопсии ПЖ под контролем ТРУЗИ. В настоящее время в клинике урологии МГМСУ накоплен наибольший опыт проведения тотальной и фокальной криоабляции ПЖ. Протокол наблюдения за больными, перенесшими фокальную криоабляцию ПЖ, которая была выполнена 5 пациентам в России, в нашей клинике включает определение уровня ПСА каждые 3 месяца в течение первого года после операции, проведение биопсии ПЖ под контролем ТРУЗИ через 1 год после операции (независимо от уровня ПСА), заполнение опросников (ПЕФ, UCLA PCI, ICIQ-SF и др.).

Ухудшение эректильной функции (ЭФ) и недержание мочи - наиболее распространенные осложнения любого метода радикального лечения РПЖ. Они в значительной степени влияют на качество жизни пациента. Введение в клиническую практику аппаратов для криоабляции 3-го поколения, специальных термодатчиков, катетера для согревания слизистой уретры, а также мониторингирование всего процесса криотерапии в режиме реального времени позволило минимизировать осложнения криоабляции. Тем не менее, в результате смещения границы ледяного шара на перипростатическую ткань может возникнуть риск развития эректильной дисфункции. После операции у большинства пациентов развивается отёк мошонки и полового члена, а

также петехии на промежности, в области корня мошонки и пениса.

Осложнения после фокальной криоабляции встречаются значительно реже по сравнению с тотальной криоабляцией. По данным ряда исследований, у пациентов, перенесших фокальную криоабляцию, ЭФ сохраняется в 71-89% случаев и, в большинстве случаев, пациентам не требуется применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ 5) [30, 31]. Недержание мочи у больных, перенесших фокальную криоабляцию, выражено в незначительной степени или отсутствует полностью. Несмотря на значительные преимущества фокальной криоабляции, у данной методики есть свои недостатки: неполная абляция опухоли, недостаточная визуализация опухоли, отсутствие стандартизированного протокола наблюдения за пациентами после операции.

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно определения биохимической безрецидивной выживаемости после фокальной криоабляции. Применение надира ПСА 0,2-0,4 нг/мл после радикальной простатэктомии не подходит, т.к. остается нелеченая ткань ПЖ. По мнению большинства авторов, применение надира ПСА +2 нг/мл может быть использовано в протоколе наблюдения за больными после фокальной криоабляции.

В 2002 г. Onik GM. и соавт. опубликовали первую работу о фокальной односторонней нервосберегающей криоабляции ПЖ [32]. При среднем сроке наблюдения 36 мес у всех наблюдавшихся пациентов (n=9) не отмечалось роста уровня ПСА. Спустя год после операции 6 пациентам была выполнена контрольная биопсия ПЖ, не выявившая рецидива РПЖ. 7 из 9-и пациентов отметили удовлетворительную половую функцию. В 2008 г. авторы представили результаты наблюдения за 48 пациентами, перенесшими фокальную криотерапию РПЖ. В течение двух лет после лечения уровень ПСА оставался стабильным у 94 % пациентов, составив в среднем 2,19 нг/мл. Через 1 год 24 пациентам была выполнена контрольная биопсия ПЖ, не выявившая РПЖ ни в одном случае [33].

Ward JF. и Jones J.S. [34] представили данные регистра COLD (Cryo On-LineDatabase) за период с 1997 по 2007 гг. Из 5853 пациентов, входящих в регистр 1160 была выполнена фокальная криоабляция ПЖ (19,8%). Биохимическая безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 75,7% (критерий ASTRO). В последующем у 43 пациентов (3,7%) при контрольной биопсии был выявлен рецидив заболевания. Полное удержание мочи отмечено в 98,4% случаев, спонтанная эрекция в 58,1% наблюдений. Задержка мочи наблюдалась у 6 пациентов (1,1%). Ректоуретральный свищ выявлен у 1 пациента (0,1%).

Truesdale MD. и соавт. [35] представил результаты лечения 77 больных, перенесших фокальную криоабляцию предстательной железы в период с 2002 по 2009 гг. В исследование не включались пациенты, перенесшие лучевую и (или) гормональную терапию. Средний возраст больных составил 69,5 лет, медиана наблюдения - 24 (0-87) мес, средний уровень ПСА перед операцией - 6,5 нг/мл. По данным биопсии ПЖ средний балл по шкале Глисона - 6 (5-8). По шкале D'Amico в группу низкого, среднего и высокого риска были включены 44, 31 и 2 пациента соответственно. В послеоперационном периоде всем пациентам спустя год после операции выполнялась биопсия ПЖ, уровень общего ПСА контролировался 1 раз в 3 мес. В последующем 22 пациентам после операции в связи с подозрением на рецидив была выполнена биопсия простаты: у 10 пациентов (45,5%) диагноз был подтвержден. Биохимическая безрецидивная и раковоспецифическая выживаемость составили 72,7% и 87% соответственно.

Bahn D. и соавт. [36] представили результаты наблюдения за 73

пациентами, перенесшими фокальную криоабляцию ПЖ в период с 2002 по 2011 гг. До операции каждому пациенту проводились ТРУЗИ с доплерографией, а также трансректальная и промежностная биопсии, подтвердившие односторонний процесс заболевания. Послеоперационное наблюдение включало определение уровня ПСА каждые 3-6 мес, проведение трансректальной биопсии через 6 и 12 мес после операции и заполнение валидизированных опросников. Медиана наблюдения за пациентами составила 3,7 (1-8,5) лет, уровень ПСА до операции 5,9 нг/мл. По данным биопсии простаты сумма баллов по Глисона 6 и 7 имела место у 30 и 43 пациентов соответственно. После операции уровень ПСА снизился на 70% и составил в среднем 1,6 нг/мл ($p < 0,001$). Из 48 пациентов, которым была выполнена биопсия простаты после операции, у 36 (75%) результат был отрицательным. Прогрессия заболевания была отмечена у 12 пациентов: рак определялся в контралатеральной доле ($n=11$) и в пролеченной доле ($n=1$). Полное удержание мочи и сохранение эректильной функции было отмечено у 100% и 86% пациентов соответственно. Сравнивая полученные результаты с результатами лечения пациентов, перенесших РПЭ, авторами был сделан вывод о сопоставимости онкологических и функциональных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате лучшего понимания процесса криодеструкции опухоли на молекулярном уровне, усовершенствования техники криоабляции и улучшения отбора пациентов, результаты фокальной криотерапии являются многообещающими. Учитывая наличие серьезных осложнений

радикального лечения рака предстательной железы, а также тот факт, что многие мужчины отвергают возможность выжидательной тактики или активного наблюдения, проведение фокальной терапии для таких пациентов является альтернативным решением. В результате отсутствия валидизированных опросников для больных, перенесших фокальную криоабляцию, рекомендовано использование существующих методов самооценки состояния здоровья для того, чтобы сравнить результаты с другими методами лечения (международная шкала оценки эректильной функции (ИЭФ), шкала международного общества по удержанию мочи, функциональная оценка терапии рака простаты, Европейский опросник качества жизни (EuroQoL) и др.). Биопсию простаты под контролем ТРУЗИ рекомендуется проводить через 12 месяцев после фокальной криоабляции ПЖ. Необходимо определять уровень ПСА через 3-месячный интервал в течение первого года после операции и через 6-месячный интервал в последующем.

Усовершенствование методов визуализации опухоли, ее степени распространения и дифференцировки, могут значительно улучшить отбор пациентов, которым показана фокальная криоабляция, а также стандартизировать протокол периода наблюдения.

В России криоабляция предстательной железы с использованием системы 3-го поколения (производитель - компания Galil Medical) применяется с 2010 года. В настоящее время наибольший опыт проведения криоабляции ПЖ (5 пациентов) имеется в клинике урологии МГМСУ. Ряд других лечебных учреждений продолжают осваивать данную современную методику. ■

Ключевые слова: фокальная терапия, криоабляция, рак предстательной железы.

Key words: focal therapy, cryoablation, prostate cancer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eggener SE, Scardino PT, Carrol PR. Focal therapy for localized prostate cancer: A critical appraisal of rationale and modalities. // J Urol. 2007. Vol. 178. P. 2260-2267.

2. Ahmed HU, Emberton M. Benchmarks for success in focal therapy of prostate cancer: cure or control? // World J Urol. 2010. Vol. 5. P. 577-582.

3. Murphy DG, Walton TJ, Connolly S. Focal therapy for localised prostate cancer: are we asking the correct research questions? // BJU. 2012. Vol. 1. P. 1-3.
4. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD. Margin status after laparoscopic radical prostatectomy and the index lesion: implications for preoperative evaluation of tumor focality in prostate cancer. // J Endourol. 2012. Vol. 5. P. 503-508.
5. Mouraviev V, Mayes JM, Sun L. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. // Cancer. 2007. Vol. 4. P. 906-910.
6. Joosten JJ, Muijen GN, Wobbes T, Ruers TM. In vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of the secondary tumor growth: an experimental study. // Cryobiology. 2001. Vol. 41. P. 49-58.
7. Sabel MS, Nehs MA, Su G, Lowler KP, Ferrara, Italy, JL, Chang AE. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. // Breast Cancer Res Treat. 2005. Vol. 90. P. 97-104.
8. Bostwick D., Waters D., Bahn D. Group consensus reports from the consensus conference on focal treatment of prostatic carcinoma. // Urology. 2007. Vol/ 6. P. 42-44.
9. EAU Guidelines on prostate cancer, Heidenreich A. 2013. P. 72-73.
10. Turpen R, Rosser CJ. Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution. // BMC Urology. 2009. Vol. 9. P. 2.
11. Bahn DK, Silverman PD. Focal cryoablation of prostate: review. // The scientific world journal. 2008. Vol. 8. P. 486-491.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 969-974.
13. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 1792-1797.
14. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. // Urology. 2003. Vol. 61. № 1. P. 14-24.
15. Abouassaly R, Lane BR, Jones JS. Staging saturation biopsy in patients with prostate cancer on active surveillance protocol. // Urology. 2008. Vol. 71. P. 573-577.
16. Eggenner SE. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. // Eur Urol. 2010. Vol. 58. № 1. P. 57-64.
17. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research co-ordination project. // EurUrol. 2008. Vol. 54. P. 982-993.
18. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. // EurRadiol. 2007. Vol. 17. P. 2278-2285.
19. Frauscher F, Klausner A, Volgger H. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 1648-1652.
20. Tareen B., Godoy G., Sankin A. Laterality alone should not drive selection of candidates for hemi-ablative focal therapy. // J Urol. 2009. Vol. 181. P. 1082-1090.
21. Nogueira L, Wang L, Fine SW. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. // Urology. 2010. Vol. 75. P. 472-477.
22. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. // AJR Am J Roentgenol. 2007. Vol. 189. P. 323-328.
23. Zelhof B, Lowry M, Rodrigues G, Kraus S, Turnbull L. Description of magnetic resonance imaging-derived enhancement variables in pathologically confirmed prostate cancer and normal peripheral zone regions. // BJU Int. 2009. Vol. 104. P. 621-627.
24. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. // MolImagingBiol. 2002. Vol. 4. P. 99-104.
25. Simmons L.A., Autier P, Zatura F. Detection, localization and characterization of prostate cancer by Prostate HistoScanning (TM). // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 1. P. 28-35.
26. Braeckman J, Autier P, Soviany C. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. // BJU Int. 2008. Vol. 102. P. 1560-1565.
27. Dinter DJ, Weidner AM, Wenz F. Imaging diagnostics of the prostate. // Urol. 2010. Vol. 49. № 8. P. 963-975.
28. Onik GM, Cohen JK, Reyes GD. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. // Cancer. 1993. Vol. 72. № 4. P. 1291-1299.
29. Cytron S, Green D, Witzsch U. Cryoablation of the prostate: technical recommendations. // Prostate cancer prostatic dis. 2009. Vol. 129. № 4. P. 339-346.
30. Ellis DS, Manny TB, Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. // Urology. 2007. Vol. 12. P. 9-15.
31. Bahn DK, Silverman P, Lee FSr. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. // J Endourol. 2006. Vol. 9. P. 688-692.
32. Onik GM, Narayan P, Vaughan D. Focal «nerve-sparing» cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. // Urol. 2002. Vol. 60. № 1. P. 109-114.
33. Onik GM, Vaughan D, Lotenfue R. The «male lumpectomy»: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. // Urol Oncol. 2008. Vol. 26. № 5. P. 500-505.
34. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. // BJU Int. 2012. Vol. 6. P. 1648-1654.
35. Truesdale MD, Cheetmanp J, Hruby GW. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: recommendations for follow up. // Cancer J. 2010. Vol. 9-10. P. 544-549.
36. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gilli S. Focal Cryotherapy for Clinically Unilateral, Low-Intermediate Risk Prostate Cancer in 73 Men with a Median Follow-Up of 3.7 Years. // EurUrol. 2012. Vol. 7. P. 55-63.

Система для криотерапии SeedNet предназначена для лечения широкого спектра злокачественных и доброкачественных опухолей в урологии.

GALILMEDICAL

- Компьютерный контроль процессов замораживания и оттаивания.
- Возможность использования одновременно до 25 игл и 5 температурных датчиков (термосенсоров).
- Прицельная абляция с минимальной травмой окружающих тканей.
- Острый наконечник иглы для чрескожного введения без разреза.
- Различные размеры ледяных шаров.
- Конец иглы, легко видимый при использовании любых средств визуализации.



bk medical



UltraView 800

- Ультразвуковая система класса High-End.
- Высокая степень разрешения и превосходная контрастность изображения.
- Прогрессивная технология получения изображения простаты в трех плоскостях.
- Простота в обращении и эффективность.
- Уникальные возможности **HistoScanning**.
- Исключительно точная технология биопсии.
- Высококачественная система наведения иглы с удобными, стерильными, одноразовыми иглонаправителями.
- Полный ассортимент стерилизуемых урологических датчиков.

Эксклюзивный дистрибьютор в РФ

медицинские партнеры

тел.: (495) 921-30-88

www.mpamed.ru

Прогностическое значение эозинофилов и лимфоцитов крови при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии

Predictive value of blood eosinophils and lymphocytes in the treatment of the urological infections

*V.V. Ivashchenko,
V.I. Kirpatovskiy, S.A. Golovanov,
I.V. Chernishev, T.S. Perepanova*

This article is devoted to the prognostic method, which can show, whether if the urological infection will have a lethal or favorable outcome.

The prognosis is possible after the implementation of the indirect electrochemical blood oxidation using 0.06% solution of the sodium hypochlorite. Sodium hypochlorite is a substance, which influences specifically the protective and adaptive mechanisms of the human body, showing anti-stress effect and weakening the response of the inherent immunity factors. As the stress markers were used the absolute count of the eosinophiles and lymphocytes. Lymphocytes are also the marker, which helps to estimate the function of the acquired adaptive immunity.

We have analyzed 36 cases of acute pyelonephritis in the urological clinic. In the complex treatment of the acute pyelonephritis the indirect oxidation using sodium hypochlorite 0.06% was also included. All patients were divided between 2 groups. First group included 32 patients (13 male and 19 female patients). In this group a favorable outcome eventually was observed. Second group included 4 patients (2 male and 2 female patients), which died. Using the computer-based mathematic multivariate discriminant analysis the discriminant functions were received for patients of the both outcome groups. Analysis includes 2 steps. Preliminary prognosis is possible at 3 days after first session of the indirect electrochemical blood oxidation. The final prognosis is done at day 7 thereafter.

The investigated predictor is simple and demands no complicated tests or equipment, it is practically evaluated.

*В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, С.А. Голованов,
И.В. Чернышев, Т.С. Перепанова*

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

Аktivация врожденного иммунитета, неспецифической резистенции является закономерной реакцией организма на микробную инвазию, при этом распространенность инфекционно-воспалительного процесса и выраженность проявлений защитно-приспособительных механизмов тесно связаны друг с другом [1]. Выходя за рамки локального воспаления, инфекционный процесс приобретает клинико-лабораторные черты синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Учитывая патофизиологические сдвиги в организме, мы предложили использовать термин ССВО-стресс реакция, который характеризует состояние механизмов защиты и адаптации макроорганизма. В предыдущих работах мы показали, что непрямо электрохимическое окисление (НЭХО) крови раствором гипохлорита натрия (ГН) в эксперименте и клинике влияет на течение защитно-приспособительных реакций при остром инфекционном воспалении органов мочевой системы и ишемическом повреждении почек, а также обладает истинным нефропротекторным действием [2, 3, 4]. Также мы доказали наличие антистрессорного эффекта

ГН на примере больных с острым пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде с ССВО [5].

В настоящей работе изучается возможность прогнозирования исхода инфекционно-воспалительного заболевания органов мочевой системы, учитывая изменение абсолютного количества эозинофилов и лимфоцитов в течение 7 дней после проведения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. ГН выступает в роли агента, специфически влияющего на защитно-приспособительные механизмы адаптации макроорганизма, а маркерами выступают лейкоциты крови: эозинофилы и лимфоциты, созревающие и дифференцирующиеся в центральных органах иммунной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализу подвергнуты 36 случаев заболевания острым пиелонефритом в урологической клинике. Из них 27 больных с мочекаменной болезнью, по 3 больных с гидронефротической трансформацией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, 1 больной с острым гнойным уретритом и орхоэпидидимитом и 2 больных с нефроптозом. Острый пиелонефрит развивался как в раннем послеопера-

ционном периоде, так и в отдаленные сроки после оперативных вмешательств. Всем больным предварительно восстанавливали адекватный пассаж мочи по мочевым путям. Больные получали антибактериальную терапию. Возраст больных находился в пределах от 19 до 77 лет.

В комплекс консервативной терапии острого пиелонефрита входило назначение НЭХО крови 0,06% раствором гипохлорита натрия. Сеансы НЭХО крови проводили ежедневно или через день под контролем показателей свертывающей системы крови. Внутривенные инфузии 0,06% раствором ГН осуществляли через катетер в подключичной вене в объеме не более 1/10 части объема циркулирующей крови [6]. Раствор ГН для внутривенных инфузий готовили на аппарате «ДЭО-01-Медэк» на основе стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Концентрацию раствора гипохлорита натрия определяли методом оксидометрического титрования [7]. Изучали результат клинических анализов крови до назначения сеансов НЭХО крови, после завершения НЭХО крови, через 1 сутки, на 3-и сутки и на 7-10-е сутки после начала сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Подсчитывали абсолютное число лейкоцитов миелоидного ряда и лимфоцитов.

Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 больных: 13 мужчин и 19 женщин. Исход инфекционно-воспалительного заболевания в этой группе пациентов был благоприятный. Вторую группу составили умершие больные, 4 пациента: двое мужчин и две женщины.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере, используя модуль дискриминантного анализа программы «Статистика 6.0» для создания формулы (правила), позволяющей по результатам динамического измерения абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов крови классифицировать новый случай и указать группу, к которой он принадлежит. Расчет достоверности различий в изучаемых группах проводили в модуле непараметрической статистики по U-критерию Манна – Уитни и тесту Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В объективном способе прогнозирования использованы следующие величины: абсолютное число эозинофилов в периферической крови, подсчитанное непосредственно до первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН (ачЭДо), абсолютное число эозинофилов в периферической крови, подсчитанное непосредственно после первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН (ачЭПо), абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, подсчитанное через 1 сутки после первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН (ачЛ1сут.), абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, подсчитанное на 3-и сутки после первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН (ачЛ3сут.), абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, подсчитанное на 7-е сутки после первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН (ачЛ7сут.).

С помощью метода математического компьютерного многофакторного дискриминантного анализа были получены дискриминантные функции для группы больных с благоприятным исходом инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы – 32 человека (группа 1), и группы больных с летальным исходом – 4 человека (группа 2).

Анализ включает в себя два этапа. Предварительное прогнозирование проводится на 3-и сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Рассчитанные формулы, описывающие динамику содержания эозинофилов и лимфоцитов крови в 1-й и 2-й группах, выглядят следующим образом:
- группа 1 = ачЭПо x 12,5 + ачЛ1сут. x 4,36 + ачЛ3сут. x 1,1 – 7,5;
- группа 2 = ачЭПо x 2,37 + ачЛ1сут. x 1,64 + ачЛ3сут. x (-0,014) – 2,77.

Новый больной относится к той группе, для которой классификационное значение максимально. Окончательное прогнозирование проводится на 7-е сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Классификационные функции выглядят следующим образом.

Группа 1 = ачЭДо x 3,8 + ачЛ7сут. x 7,26 – 7,1. Группа 2 = ачЭДо x 0,02 + ачЛ7сут. x 2,1 – 2,72. Больной относится к той группе, для которой

классификационное значение максимально.

В программе «Статистика 6.0» в модуле дискриминантного анализа использовали пошаговый метод оценки вклада в функцию дискриминации переменных абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов. Предварительные удовлетворительные результаты анализа распределения больных по группам были получены на 3-и сутки после проведения НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. После построения таблицы апостериорной вероятности принадлежности объекта к группе 1 и группе 2 только один случай был классифицирован неправильно: больной 72 лет с гнойным уретритом и уремиической интоксикацией имел максимальную апостериорную вероятность, характерную для группы умерших больных. При получении функции классификации на 7 сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови все 36 клинических случаев, относящихся к группе 1 и 2, классифицировались правильно. Это подтверждалось построением таблиц квадратов расстояния Махаланобиса и апостериорной вероятности принадлежности объекта к определенному классу [8]. Окончательное прогнозирование необходимо для того, чтобы избежать ошибки при классификации тяжелых случаев с высокой вероятностью летального исхода.

Клинический пример. Больной Ч., 34 лет, поступил в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России 27.07.2012 г. с жалобами на приступообразные боли в поясничной области справа с иррадиацией в низ живота, частое болезненное мочеиспускание, сухость во рту, тошноту, слабость.

Из анамнеза удалось выяснить, что в течение девяти лет больной страдает мочекаменной болезнью (МКБ). В 2007 году ему была произведена нефролитотомия слева.

При осмотре: Кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм сердца правильный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) - 72 удара в 1 мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Симптом Пастернацкого - слабо положительный справа, почки при пальпации безболезненные. ■

Per rectum: Сфинктер тоничен. Предстательная железа не увеличена в размерах, безболезненная. Консистенция плотно-эластическая.

Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография. Правая почка размерами 13,5 x 9,1 x 7,8 см. Определяется удвоение чашечно-лоханочной системы и ротация нижней части спереди и латерально по типу S-образной почки. Нижнюю часть лоханки заполняет коралловидный конкремент размерами 5,0 x 4,2 x 2,9 см. Лоханка и мочеточник не расширены. Левая почка размерами 12,5 x 7,1 x 5,2 см. Конкременты в почке не выявлены. Чашечно-лоханочная система и мочеточник слева не расширены.

Лабораторные данные:

30.07.2012 г. Анализ крови клинический: гемоглобин - 143,0 г/л, лейкоциты - $8,06 \times 10^9$ /л, п/я нейтрофилы - 2 %, с/я нейтрофилы - 60 %, эозинофилы - 0, базофилы - 3, лимфоциты - 30 %, моноциты - 5 %, СОЭ - 12 мм/час. Биохимический анализ крови: мочевины - 5,7 ммоль/л, креатинин - 76 мкмоль/л, калий - 4,1 ммоль/л, натрий - 139 ммоль/л, кальций 2,47 ммоль/л. Коагулограмма: ПТВ - 11,9 сек. МНО - 0,99. ПТИ - 99 %. АЧТВ - 36,4 сек. Фибриноген 3,4 г/л. ТВ - 19,9 сек.

На основании жалоб больного, анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз: МКБ. Коралловидный камень S-образной правой почки. Хронический пиелонефрит, латентное течение.

С целью восстановления адекватного пассажа мочи из правой почки, избавления больного от конкремента 01.08.2012 г. пациенту была выполнена попытка перкутанной нефролитотомии справа. В связи с возникшим кровотечением операция

была прекращена. Установлена нефростомы справа.

Ранний послеоперационный период осложнился ознобом, головной болью, повышением температуры тела до 39°C , гипотензией до 60/40 мм рт. ст. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения.

Инфузионная терапия была направлена на коррекцию водно-электролитных нарушений, гиповолемии, стабилизацию показателей гемодинамики. Антибактериальная терапия включала в себя следующие препараты: сульперазон, тиенам, амикацин.

02.08.2012 г. с целью детоксикации больному была выполнена гемосорбция. В комплексе консервативной терапии синдрома системного воспалительного ответа, активной фазы хронического пиелонефрита был назначен сеанс НЭХО крови раствором ГН. 02.08.2012 г. внутривенно было введено 200 мл 0,06% раствора ГН. 03.08.2013 г. проведен плазмаферез. 06.08.2013 г. повторно выполнено НЭХО крови раствором ГН. Внутривенно было введено 200 мл 0,06% раствора ГН.

Температура тела и показатели гемодинамики нормализовались к 05.08.2012 г., т.е. на 3-и сутки после первого сеанса НЭХО крови. В течение всего времени наблюдения больной жаловался на общую слабость.

С целью прогнозирования исхода инфекционно-воспалительного заболевания у больного Ч. изучали динамику абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов периферической крови до и после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН в течение 7 дней. В таблице 1 указаны значения эозинофилов и лимфоцитов у больного Ч., которые необходимы для прогнозирования исхода инфекционно-воспалительного заболевания.

Предварительное прогнозирование выполнили на 3-и сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Группа 1 = ачЭПо x 12,5 + ачЛ1сут. x 4,36 + ачЛ3сут. x 1,1 - 7,5. Группа 2 = ачЭПо x 2,37 + ачЛ1сут. x 1,64 + ачЛ3сут. x (-0,014) - - 2,77.

Группа 1 = $0 \times 12,5 + 0,7 \times 4,36 + 0,77 \times 1,1 - 7,5 = -3,573$

Группа 2 = $0 \times 2,37 + 0,7 \times 1,64 + 0,77 \times (-0,014) - 2,77 = -1,633$

Больной относится ко 2-й группе больных, так как классификационное значение для группы 2 больше, чем аналогичное значение для группы 1. Следовательно, на 3-и сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови раствором ГН у больного был неблагоприятный прогноз исхода инфекционно-воспалительного заболевания. С целью повышения эффективности проводимой консервативной терапии 06.08.2012 г., на 4-е сутки контроля, больному был выполнен повторный сеанс НЭХО крови 0,06 % раствором ГН.

Окончательное прогнозирование провели на 7-е сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. 09.08.2012 г. классификационные функции выглядели следующим образом. Группа 1 = ачЭДо x 3,8 + ачЛ7сут. x 7,26 - 7,1. Группа 2 = ачЭДо x 0,02 + ачЛ7сут. x 2,1 - 2,72.

Группа 1 = $0 \times 3,8 + 2,7 \times 7,26 - 7,1 = 12,5$
Группа 2 = $0 \times 0,02 + 2,7 \times 2,1 - 2,72 = 2,95$

Больной относится к 1-й группе больных, так как классификационное значение для группы 1 больше, чем аналогичное значение для группы 2. Следовательно, на 7-е сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови раствором ГН прогноз исхода инфекционно-воспалительного заболевания у больного стал благоприятным.

Таблица 1. Абсолютные значения эозинофилов и лимфоцитов крови у больного Ч. до и после проведения первого сеанса НЭХО крови раствором ГН.*

Показатель	До 1 сеанса НЭХО крови	После 1 сеанса НЭХО крови	1-е сутки после НЭХО крови	3-и сутки после НЭХО крови	7-е сутки после НЭХО крови
Абсолютное значение эозинофилов, $\times 10^9$ /л	0	0	-	-	-
Абсолютное значение лимфоцитов, $\times 10^9$ /л	-	-	0,7	0,77	2,7

* - в таблице указаны только те значения, которые необходимы для прогнозирования исхода заболевания.

В удовлетворительном состоянии с нефростомой справа больной был выписан для продолжения лечения под наблюдением уролога поликлиники с рекомендацией повторной госпитализации через два месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ

«... все серьезные заболевания вызывают значительное увеличение эндогенной экскреции АКГГ и кортикоидов, равно как и другие многочисленные проявления неспецифического стресса», - писал Г.Селье в книге «Очерки об адаптационном синдроме» [9]. При этом Г.Селье считал гематологические сдвиги, такие как эозинопения, лимфопения и полиморфно-ядерный лейкоцитоз характерными признаками «реакции тревоги», одной из фаз общего адаптационного синдрома. При изучении влияния гипохлорита натрия на состояние системной воспалительной реакции и гормональный обмен при лечении желчного перитонита у собак было обнаружено раннее купирование воспалительного процесса в опытной группе, которое сопровождалось достоверным снижением уровня кортизола в крови на 1-е сутки лечения гипохлоритом натрия по сравнению с контрольной группой, где использовали 0,9 % раствор натрия хлорида [10]. Стабильное и стойкое достоверное снижение уровня кортизола наблюдали и на 10-е сутки эксперимента. На основании достоверных данных корреляционного анализа было показано, что информацию о содержании кортизола в крови можно получить при анализе данных лейкоцитарной формулы крови: количества лейкоцитов и относительного содержания лимфоцитов, которые, соответственно, находятся в сильной положительной прямой и в сильной отрицательной обратной связях.

Фактически абсолютное число эозинофилов дает представление о выраженности стресс-реакции, в которой находится организм человека, а абсолютное число лимфоцитов является маркером не только наличия реакции тревоги (по Г.Селье), но и характеризует динамику приобретенного, адаптивного иммунитета на

микробную инвазию. Интересным фактом является то, что беспристрастная компьютерная программа при создании функции классификации двух групп больных с благоприятным и летальным исходом определила как достоверные характеристики именно эти маркеры.

Предварительный прогноз исхода инфекционно-воспалительного процесса в урологии проводится на 3-и сутки после выполнения сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. ГН является специфическим агентом, который действует на защитно-приспособительные реакции, регуляторные механизмы макроорганизма, снижая уровень глюкокортикоидов и катехоламинов в крови, т.е. оказывает антистрессорное действие. Этот эффект был доказан нами в клинике у больных с острым пиелонефритом и ССВО [5]. Функция классификации имеет следующий вид: Группа 1 = $a\chi\text{ЭПо} \times 12,5 + a\chi\text{Л1сут.} \times 4,36 + a\chi\text{Л3сут.} \times 1,1 - 7,5$. Группа 2 = $a\chi\text{ЭПо} \times 2,37 + a\chi\text{Л1сут.} \times 1,64 + a\chi\text{Л3сут.} \times (-0,014) - 2,77$. Новый больной относится к той группе, для которой классификационное значение максимально. Логика представленных функций классификации такова, что чем выше абсолютное значение переменных, особенно $a\chi\text{ЭПо}$, тем выше шансы у больного оказаться в группе 1. И, наоборот, при значениях переменных, близких к нулю, возрастает вероятность оказаться в группе 2 с летальным исходом инфекционно-воспалительного заболевания.

Еще менее громоздкими выглядят функции классификации при окончательном прогнозировании, которое проводится на 7-е сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Классификационные функции выглядят следующим образом. Группа 1 = $a\chi\text{ЭДо} \times 3,8 + a\chi\text{Л7сут.} \times 7,26 - 7,1$. Группа 2 = $a\chi\text{ЭДо} \times 0,02 + a\chi\text{Л7сут.} \times 2,1 - 2,72$. Здесь учитывается исходная выраженность стресс-реакции и способности адаптивного иммунитета, выраженные в абсолютных значениях эозинофилов до начала НЭХО крови и абсолютного числа лимфоцитов на 7-е сутки наблюдения. Если исходно выраженность стресса такова, что абсолютное значение эози-

нофилов в крови равно нулю, а на 7-е сутки контроля сохраняется лимфопения менее $0,9 \times 10^9/\text{л}$, т.е. наблюдается иммунодефицитное состояние со стороны приобретенного (адаптивного) иммунитета, больной будет отнесен во вторую группу с неблагоприятным исходом.

Предварительное прогнозирование исхода инфекционно-воспалительного заболевания в условиях легкого стресса и высоких резервов иммунной системы будет благоприятным для больного, так как переменные в формулах классификации будут с течением времени наблюдения неуклонно возрастать. Если же предварительное прогнозирование исхода инфекционно-воспалительного заболевания на 3-и сутки выражается в негативном прогнозе, персонал отделений интенсивной терапии и специалисты других направлений в медицине обязаны предпринять дополнительные усилия по оптимизации лечебных мероприятий. Это могут быть дополнительные методы детоксикации, иммуностимуляции, заместительной терапии, коррекция антибактериальной терапии, хирургическое вмешательство и т.д.

Группу 1 составили пациенты с благоприятным исходом инфекционно-воспалительного процесса. У всех больных наблюдали развитие синдрома системного воспалительного ответа. Течение заболевания было тяжелым и средней тяжести. Многие пациенты неоднократно оперировались, имели хронические сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность компенсированной и интермиттирующей стадии. Инфекционно-воспалительный процесс у больных 1-й группы удавалось купировать после проведения 2-5 сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН с общим объемом ГН от 400 до 1300 мл на курс лечения. Больные получали антибактериальную и инфузионную терапию. После назначения сеансов электрохимической детоксикации в короткие сроки отмечали улучшение состояния здоровья больных: уменьшалась слабость, появлялся аппетит, нормализовалась температура тела, ■

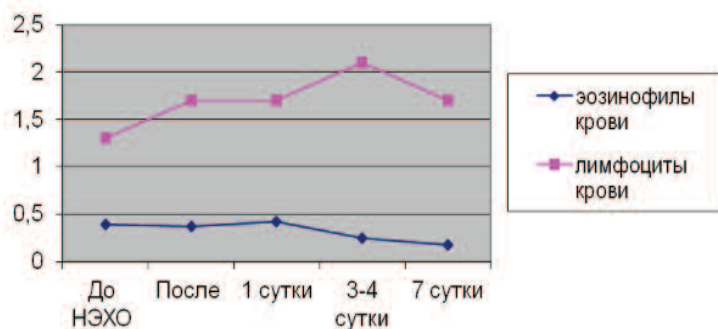


Рис. 1. Абсолютная величина средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 1-й группы

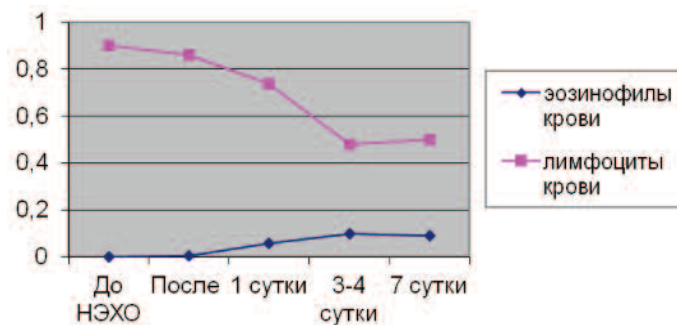


Рис. 2. Абсолютная величина средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 2-й группы

увеличивался суточный диурез. Состояние пациентов 1-й группы значительно улучшалось к исходу 4-х –10-х суток. Исходные данные и динамика величины средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 1-й группы представлена в таблице 2 и рисунке 1.

Значения абсолютной величины средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 1-й группы не имели достоверного различия за весь период контроля внутри группы.

Группу больных с летальным исходом составили пожилые люди с гнойным пиелонефритом, ослож-

ненным инфекционно-токсическим шоком, с хронической почечной недостаточностью интермиттирующей и терминальной стадии, с множеством сопутствующих заболеваний, выраженной гнойной и уремической интоксикацией, полиорганной недостаточностью. В этой группе, несмотря на проводимую инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию, электрохимическую детоксикацию организма, все больные умерли. Абсолютное число эозинофилов крови у больных 2-й группы до начала проведения сеансов НЭХО крови было очень низким или равнялось нулю. К 3-м суткам после проведения первого сеанса

электрохимической детоксикации организма наблюдали нормализацию их количества. Однако динамика абсолютного числа лимфоцитов указывала на прогрессирующее снижение количества этих клеток в крови в течение всего курса лечения и детоксикации. Больным провели по 5-6 сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН с общим объемом на курс лечения около 1700 мл.

Исходные данные и динамика абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 2-й группы представлены в таблице 3, рисунке 2.

Значения абсолютной величины средней арифметической эози-

Таблица 2. Абсолютная величина средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 1-й группы (M ± σ).

Показатель n=4	Норма	До сеансов НЭХО крови	После 1 сеанса НЭХО крови	1-е сутки после НЭХО крови	3-и сутки после НЭХО крови	7-е сутки после НЭХО крови
эозинофилы крови	0,02-0,3 (x10 ⁹ /л)	0,39 ± 0,34**	0,37 ± 0,26**	0,42 ± 0,38**	0,25 ± 0,24	0,18 ± 0,17
лимфоциты крови	1,2-3,0 (x10 ⁹ /л)	1,3 ± 0,7	1,7 ± 1,3	1,7 ± 0,8**	2,1 ± 0,9**	1,7 ± 0,5**

** - различие достоверно по сравнению с аналогичными данными пациентов 2 группы в те же сроки (p<0,05)

Таблица 3. Абсолютная величина средней арифметической эозинофилов и лимфоцитов крови у больных 2-й группы (M ± σ).

Показатель n=4	Норма	До сеансов НЭХО крови	После 1 сеанса НЭХО крови	1-е сутки после НЭХО крови	3-и сутки после НЭХО крови	7-е сутки после НЭХО крови
эозинофилы крови	0,02-0,3 (x10 ⁹ /л)	0,00025 ± 0,0005**	0,005 ± 0,006**	0,06 ± 0,09**	0,10 ± 0,12	0,09 ± 0,08
лимфоциты крови	1,2-3,0 (x10 ⁹ /л)	0,90 ± 0,50	0,86 ± 0,22	0,74 ± 0,23**	0,48 ± 0,19**	0,50 ± 0,10**

** - различие достоверно по сравнению с аналогичными данными пациентов 1 группы в те же сроки (p<0,05)

нофилов и лимфоцитов крови у больных 2-й группы не имели достоверного различия за весь период контроля внутри группы. Однако при сравнении результатов с аналогичными данными в 1-й группе были обнаружены достоверные различия: 1) количества эозинофилов крови до 1-го сеанса НЭХО крови, после 1-го сеанса НЭХО крови и на 1-е сутки контроля; 2) количества лимфоцитов крови на 1-е, 3-и и 7-е сутки после проведения первого сеанса НЭХО крови раствором ГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью функций классификации, разработанных на основе изучения динамики абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов периферической крови после проведения НЭХО крови 0,06 % раствором ГН, имеется возможность осуществить прогнозирование благоприятного или летального исхода и оценить адекватность проводимой комплексной интенсивной терапии у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы.

Эозинофилы и лимфоциты крови являются маркерами тяжести переживаемого стресса и функциональной активности приобретенного адаптивного иммунитета в ответ на микробную инвазию.

0,06 % раствор ГН при НЭХО крови, обладая антистрессорным действием, меняет вектор работы защитно-приспособительных механизмов от деструктивно-катаболических в сторону репаративно-анаболических процессов. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, инфекционно-воспалительные заболевания, непрямо́е электрохимическое окисление крови.

Key words: sodium hypochlorite, urological infections, indirect electrochemical blood oxidation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы иммунологии. В кн.: Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов [под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова]. М.: Практическая медицина. 2006. С.17-57.
2. Данилков А.П., Иващенко В.В., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Лавринова Л.Н. Влияние непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия на течение воспалительного процесса в почках и мочевых путях. // Урология и нефрология. 1998. № 3. С. 25-27.
3. Данилков А.П., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Иващенко В.В., Салманов С.А., Дрожжева В.В., Бойко Т.А. Повышение структурно-функциональной толерантности почек к ишемии при парентеральном введении гипохлорита натрия в предышемическом периоде. // Урология. 2002. № 3. С. 29-33.
4. Иващенко В.В. Непрямое электрохимическое окисление крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в комплексе консервативной терапии острого пиелонефрита.: Автореф. дисс. канд. мед.наук. М. 1999. С.24.
5. Иващенко В.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С., Никонова Л.М., Казаченко А.В. Стресс и синдром системного воспалительного ответа. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 4. С. 20-22.
6. Федоровский Н.М., Гостищев В.К., Долина О.А. Методика непрямо́й внутривенной электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндотоксикации. // Вестник интенсивной терапии. 1993. № 1. С. 31-33.
7. Федоровский Н.М. Непрямая внутривенная электрохимическая детоксикация в клинической практике. // В кн. Непрямая электрохимическая детоксикация (окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). Москва, «Медицина». 2004. С. 21-29.
8. Боровиков В.П. Классификация данных в системе STATISTICA – модуль Discriminant Analysis (Дискриминантный анализ). // В кн. Популярное введение в программу STATISTICA. Москва. «Компьютер Пресс». 1998. С. 163-184.
9. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М.: «Медгиз». 1960. 254 с.
10. Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В., Лайпанов А.М., Рыкунова В.Е., Багдасарьян А.С., Петросян Э.А. Влияние натрия гипохлорита на состояние системной воспалительной реакции и гормональный обмен при лечении желчного перитонита. // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 9. С. 149-152.

Комбинированная антимикробная терапия урогенитальных инфекций у мужчин

Combination therapy of the urogenital infections in men

S. V. Popov

Nowadays, the growth of the urogenital infections frequency could be visible because of the introduction of the screening programs and utilization of the high-sensitive diagnostic methods and also because of the full registration of the primary cases.

Clinical significance of the sexually-transmitted diseases (STD) in young men is a consequence of the high transmission and acquisition risks of HIV-infection and the possibility of the development of the chronic diseases of genitalia, complicated in some cases by infertility. Modern antibiotics therapy, which is effective against the atypical intracellular microorganisms – causative agents of the non-gonococci urethritis – is performed using the medications groups of macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones. Nitroimidazoles are still the only group for treatment of the patients with trichomoniasis. Of special interest is now a combination medication for mixed infection, which recently entered the market, Combyflox®, the combination of the ofloxacin 200 mg and ornidazole 500 mg in one tablet. This new drug has a number of merits: a high activity against Chlamydia, Mycoplasma and Trichomonas, ability to create high and stable concentrations in the tissues, long half-life period and good tolerance profile. These merits make this medication a good alternative for treatment of men with STD.

С.В. Попов

Лаборатория нейроурологии и уродинамики ФГБУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва

В настоящее время наблюдается увеличение частоты встречаемости урогенитальных инфекций у мужчин, обусловленное эффективным внедрением скрининга и использованием высокочувствительных методов диагностики, а также полной регистрацией первичных случаев инфекций. В 2002 г. в США было зарегистрировано 835 тыс. больных, страдающих урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХИ), а экономические потери от хламидийных заболеваний оценены в 1 млрд. долларов в год [1]. В Российской Федерации заболеваемость УГХИ в 2011 г. составляла 66,3 на 100 тысяч населения. Следует отметить, что в последнее время в Российской Федерации отмечено снижение уровня заболеваемости урогенитальным трихомонозом с 199,5 в 2006 г до 112,2 в 2011 г. на 100 000 населения [2]. Наиболее часто инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), у мужчин регистрируют в возрасте 20-24 лет. На втором месте по частоте встречаемости ИППП находится возрастная группа мужчин 15-19 лет, а на третьем – 25-

29 лет [3]. Клиническое значение ИППП у мужчин молодого возраста связано с повышенным риском передачи, а также приобретения ВИЧ-инфекции, и возможностью развития хронических воспалительных заболеваний половых органов, осложняющихся в ряде случаев бесплодием.

Негонококковые уретриты (НГУ) представляют собой обширную группу различных по этиологии и патогенезу воспалительных заболеваний мочеиспускательного канала, за исключением вызванных гонококками. По данным Aral S.O., ежегодно в мире выявляют 50 млн случаев НГУ. В Российской Федерации, по статистическим данным, регистрируют около 350 тысяч случаев НГУ каждый год [4]. Этиологическими агентами НГУ у мужчин являются Chlamydia trachomatis (16-24% случаев), Mycoplasma genitalium (11,5-41,7%), Trichomonas vaginalis (до 34,8%), а также условно-патогенные микроорганизмы Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis, частота обнаружения которых составляет от 10 до 50% [1,2,5]. Этиологическую структуру НГУ демонстрирует таблица 1 [6].

Таблица 1. Этиология негонококковых уретритов (по Barton S., Hay P., 1999, модиф.) [6]

Основные агенты	Второстепенные агенты	Прочие причины
Chlamydia trachomatis	Herpes simplex	Инвазивные лечебно-диагностические манипуляции
Mycoplasma genitalium	Аденовирус	Инородные тела
Ureaplasma urealyticum	Candida albicans	Стриктуры уретры
	Trichomonas vaginalis	Мочекаменная болезнь
	Neisseria meningitidis	Химические реагенты
	Haemophilus spp.	Синдром Стивенса-Джонсона
Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом		

Механизм развития воспалительного процесса в уретре определяется состоянием ее слизистой. Антимикробная резистентность слизистой уретры зависит от ее механической целостности, выработки достаточного количества слизи секреторными эпителиальными клетками и определенным биохимическим составом уретральной слизи, обладающей противомикробным действием (иммуноглобулины, лизоцим и т.д.). При нарушении целостности слизистой в зону ее поражения внедряются микроорганизмы, что приводит к развитию воспалительного процесса [7].

Клиническими проявлениями острого уретрита являются обильные выделения из мочеиспускательного канала, боли, зуд и жжение в уретре, покраснение и отечность ее наружного отверстия, боль при мочеиспускании. Клиническая картина торпидного и хронического уретрита менее выражена и характеризуется дискомфортом и зудом в уретре, парестезией в области головки полового члена. Выделения из уретры беспокоят только по утрам или отсутствуют вообще. При этом в первые 2 месяца наличия таких симптомов уретрит называют торпидным, а при дальнейшем течении - хроническим [8].

Современными методами верификации атипичных внутриклеточных микроорганизмов – возбудителей НГУ являются молекулярно-биологические методы, основанные на обнаружении генетического материала внутриклеточных микроорганизмов. Чувствительность таких методов составляет 98-100%, а специфичность – 100%. Культуральное исследование считают методом диагностики, при помощи которого можно сравнивать эффективность других методик. Специфичность данного метода составляет 96-100%, а чувствительность – 70-80%.

К лабораторным методам, необходимым для диагностики клинически выраженных форм трихомониаза относят: микроскопическое исследование нативного препарата (световое, фазово-контрастное и темнопольное) - заболевания, которое должно проводиться немедленно, сразу после получения материала; микроскопию препарата, окрашенного 1% раствором метиленового синего, по Граму и Романовскому-Гимзе (чувствительность 40-60% из-за субъективной оценки результатов), а также молекулярно-

биологические методы исследования. Для верификации мало- и бессимптомных форм трихомониаза может применяться культуральное исследование [2].

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ НЕГОНОКОККОВЫХ УРЕТРИТОВ У МУЖЧИН

Всемирной Организацией Здравоохранения были разработаны специальные рекомендации, которым должны соответствовать препараты, применяемые для лечения ИППП: эффективность препарата не менее 95%, доступная цена, хорошая переносимость и малая токсичность, возможность однократного применения, пероральный прием, медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии. Препараты выбора для лечения ИППП должны обеспечивать наилучшее соотношение между необходимой эффективностью и доказанной безопасностью лекарства [9]. Этиотропное лечение может назначаться после обследования обоих половых партнеров только при идентификации возбудителя. Следует отметить необходимость одновременного лечения половых партнеров и использования барьерных методов контрацепции при половых контактах в период терапии.

В настоящее время антимикробная терапия, эффективная в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов - возбудителей НГУ, осуществляется препаратами из групп макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и опубликованным в 2012 г., препаратами выбора для лечения уретрита, обусловленного *Chlamydia trachomatis*, являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней и азитромицин 1 г однократно. В качестве альтернативных препаратов рекомендованы левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней и офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 7 дней. Продолжительность лечения уретрита, обусловленного *Mycoplasma genitalium*, должна составлять 10 дней теми же препаратами, кроме азитромицина.

Нитроимидазолы продолжают оставаться единственной группой антимикробных препаратов для этиотропной терапии трихомониаза. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, препаратами выбора для лечения уретрита, обусловленного *Trichomonas vaginalis*, являются метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 7 дней, орнидазол 500 мг 2 раза в сутки 5 дней, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки 5 дней. К альтернативным схемам терапии относят назначение этих препаратов однократно в дозах 2 г, 1,5 г и 2 г соответственно [2].

Установление излеченности хламидийной, микоплазменной и трихомонадной инфекций на основании методов амплификации РНК (NASBA) и культурального исследования рекомендовано проводить через 14 дней, при помощи методов ПЦР - через 1 месяц после окончания лечения.

В течение продолжительного времени лекарственные средства применяют в различных сочетаниях. Как правило, основной целью при этом является повышение эффективности лечения, а в ряде случаев и улучшение его переносимости. В настоящее время существует большое количество готовых комбинированных лекарственных препаратов, в том числе и антимикробных. Комбинированные антимикробные препараты должны оптимизировать проведение фармакотерапии и расширять ее границы [10]. Так или иначе, каждый раз при очередном появлении на отечественном рынке нового комбинированного препарата возлагаются надежды на его высокую клиническую и бактериологическую эффективность, а также благоприятный профиль безопасности его компонентов, обеспечивающих долгосрочное успешное применение данного лекарственного средства в клинической практике. В связи с вышеизложенным, в контексте проблемы лечения урогенитальных инфекций у мужчин, особый интерес представляет недавно появившаяся на отечественном рынке оригинальная комбинация - антимикробный препарат для лечения микст-инфекций Комбифлокс®, представляющий собой сочетание 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола в одной таблетке. Необходимо отметить, что всегда при назначении

комбинированного антимикробного препарата следует учитывать фармакологические свойства каждого из его компонентов. В связи с этим, в данной статье будут рассмотрены фармакологические свойства офлоксацина и орнидазола, а также результаты ряда клинических исследований, подтвердивших эффективность этих препаратов при лечении урогенитальных инфекций у мужчин.

ОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ УРЕТРИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО CHLAMYDIA TRACHOMATIS, MYCOPLASMA GENITALIUM, У МУЖЧИН

Офлоксацин широко применяется в мировой клинической практике с высокой клинической эффективностью с 1985 года. По химической структуре он является пиперазинзамещенным фторхинолоном с дополнительно «встроенным» метилзамещенным оксазиновым ядром. Это соединение характеризуется стабильностью молекулы, практически не метаболизируется в организме и обеспечивает высокий уровень концентрации в тканях и органах. Механизм действия офлоксацина – антибиотика, относящегося к группе фторхинолонов, связан с ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, за счет чего нарушается синтез ДНК и происходит гибель микроорганизма. Офлоксацин проявляет высокую антимикробную активность в отношении хламидий и микоплазм, обеспечивая значительные концентрации в пораженных тканях и, что особенно важно, внутри полинуклеаров [11, 12, 13]. В ряде исследований была продемонстрирована способность данного препарата увеличивать продукцию ИЛ-2 при фитогемагглютинин-индуцированной трансформации лимфоцитов периферической крови человека, что свидетельствует о его модулирующем воздействии на субпопуляцию Т-лимфоцитов [14]. Кроме этого, было показано, что офлоксацин подавляет синтез фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1, что подтверждает его противовоспалительную активность [15].

Офлоксацин обладает рядом достоинств, в их числе широкий спектр антимикробной активности, наиболее высокая активность *in vitro* среди фторхинолонов в отношении хламидий и микоплазм, высокая биодоступность при приеме внутрь (95%), создание высоких концентраций в тканях и клетках, превышающих сывороточные, хорошая переносимость [11, 12, 13]. Некоторые фармакокинетические характери-

цином по 200 мг 2 раза в сутки наблюдали в 58,2 %, после 10 дней терапии - в 96,8 %. У 46 больных с уретритом другой этиологии эрадикацию микроорганизмов регистрировали в 73,1% после 5 дней и в 79,4% - после 10 дней лечения офлоксацином. По данным еще одного исследования, после 10 и 20 дней терапии офлоксацином по 200 мг два раза в сутки клинический эффект регистрировали у 77% и 92% боль-

Таблица 2. Некоторые фармакокинетические характеристики офлоксацина (400 мг в один прием)

Максимальная концентрация в плазме (мг/л)	3,5 - 5,3
Время достижения максимальной концентрации в плазме (часы)	0,9 - 1,4
Выведение с мочой (% от введенной дозы препарата)	79 - 90
Период полувыведения (часы)	3,8 - 7,0

стики офлоксацина представлены в таблице 2.

В клинических исследованиях была подтверждена эффективность офлоксацина в лечении больных с хламидийными и микоплазменными НГУ. Эффективность препарата при данных инфекциях обусловлена его действием на внутриклеточную стадию развития микроорганизмов в результате хорошего проникновения в клетки макроорганизма и созданию в них концентраций, превышающих МПК для хламидий и микоплазм. Так, при назначении офлоксацина по 200 мг 2-3 раза в сутки в течение 14 дней 315 мужчинам с уретритом гонококковой, хламидийной и микоплазменной этиологии клиническая эффективность препарата при трехкратном назначении через 7 и 14 дней терапии при УГХИ составила 79,6% и 90,9%, а при двукратном - 73,6% и 85% соответственно. В другом исследовании (105 больных) элиминацию хламидий после 5 дней лечения офлокса-

ных хламидийным уретритом, а эрадикацию инфекции в 86% и 82% соответственно. По сводным данным серии исследований, при применении офлоксацина по 200-400 мг два раза в сутки (или по 400 мг один раз в сутки) в течение 7-28 дней при лечении 860 больных с УГХИ, эрадикации хламидий удалось добиться в 83%-100% случаев [11, 13]. Разница в эффективности обусловлена различными сроками контрольного наблюдения и использованием различных методов диагностики хламидийной инфекции. В серии работ также приведены данные о сопоставимой эффективности офлоксацина и доксицилина при терапии УГХИ. По результатам многочисленных исследований из группы фторхинолонов только офлоксацин был рекомендован Food and Drug Administration (США) для терапии НГУ, обусловленных Chlamydia trachomatis.

Необходимо отметить, что при терапии нехламидийных НГУ у мужчин в ряде исследований не было выявлено существенных различий по

Таблица 3. Профиль безопасности офлоксацина (по Падейской Е.Н., Яковлеву В.П., 1996, модиф.) [11]

Со стороны ЖКТ	флероксацин > пефлоксацин > спарфлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин
Со стороны ЦНС	флероксацин > норфлоксацин > ципрофлоксацин > пефлоксацин > офлоксацин
Со стороны кожи	ломефлоксацин > пефлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин > норфлоксацин

эффективности между офлоксацином и доксициклином, а также эритромицином [11].

Большинство исследователей отмечают хорошую переносимость офлоксацина (табл. 3). Moller BR. с соавт. отмечает, что при лечении хламидийных инфекций офлоксацин является наиболее эффективным из всех фторхинолонов, учитывая достаточно высокую антимикробную активность офлоксацина в отношении микоплазм (МПК 0,5-2 мг/мл) и уреоплазм (МПК 2,0 мг/кг) [16].

Таким образом, приведенные результаты исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность офлоксацина и целесообразность дальнейшего его применения при лечении НГУ у мужчин.

ОРНИДАЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ УРЕТРИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО TRICHOMONAS VAGINALIS, У МУЖЧИН

Нитроимидазолы являются ДНК-тропными препаратами с бактерицидным типом действия, с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы, способные внутриклеточно восстанавливать нитрогруппу с образованием активных метаболитов. Мишенью действия восстановленных нитроимидазолов в микробной клетке являются ДНК, РНК и клеточные белки.

Антимикробный эффект этих препаратов реализуется за счёт:

- проникновения в микробную клетку;
- восстановления нитрогруппы под действием ферментных систем бактерий;
- антимикробного действия восстановленных продуктов;
- выведения из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации.

Восстановление нитроимидазолов в микробной клетке осуществляется под действием нитроредуктаз бактерий, катализирующих процесс взаимодействия в клетке белков групп ферридоксина с нитросоединениями. Процесс внутриклеточной трансформации нитроимидазолов сопровождается и образованием сво-

бодных радикалов, повреждающих ДНК (в аэробных условиях наблюдают снижение образования свободных радикалов). Продукты восстановления нитроимидазолов ингибируют синтез ДНК-микробных клеток, образуют комплексы с ДНК, вызывая ее разрушение и нарушают процесс репликации и транскрипции ДНК. Кроме того, продукты внутриклеточной трансформации нитроимидазолов обладают прямым цитотоксическим действием и нарушают процессы клеточного дыхания [17].

Необходимо отметить, что при создании орнидазола, исходно учитывались ранее известные недостатки других производных нитроимидазола. Таким образом, орнидазол оказался препаратом с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение 3 часов. После однократного приёма 85% дозы выводится в течение первых пяти дней, что в ряде случаев, при подозрении на заражение, даёт возможность проводить срочную профилактику трихомониаза [18]. Биодоступность при пероральном применении в пределах 80%–100% позволила отказаться от его парентерального введения. Кроме этого, данный препарат способен обеспечивать в крови и органе-мишени устойчивые высокие концентрации, благодаря более медленному, в сравнении с метронидазолом, выведению из организма (периоды полувыведения 12,4 и 8,4 часов соответственно) [19]. В отличие от других производных нитроимидазола, орнидазол не ингибирует альдегиддегидрогеназу и совместим с алкоголем. По данным исследования *in vitro*, проведенного Inceboz T. с соавт., было показано, что орнидазол оказался более эффективным, чем метронидазол, в отношении трофозоитов *Trichomonas vaginalis* по показателям минимальных ингибирующей и летальной концентраций. Авторы продемонстрировали, что при одинаковой концентрации препаратов (50 мкг/мл) существенно большая доля трофозоитов утрачивает подвижность или погибает при добавлении орнидазола [20]. Данный препарат также хорошо сочетается с

антиинфекционными препаратами других групп. Широко распространено его применение в сочетании с фторхинолонами, макролидами, антимикотиками и противовирусными средствами. Следует отметить еще одно важное достоинство орнидазола: отсутствие резистентности к нему характерно не только для *Trichomonas vaginalis*, но и для других возбудителей, входящих в спектр его действия.

При проведении ранних исследований орнидазола при однократном применении в дозе 1,2 и 5 г при неосложнённом трихомониазе оказалось, что эффективность лечения составила 95-100%, но при этом часто наблюдали выраженные нежелательные явления при дозировках 2 и 5 г. По данным сравнительного исследования, проведенного Коганом Б.Г. и соавт., эффективность лечения урогенитального трихомониаза у мужчин метронидазолом и орнидазолом составила 67,8% и 92,3% соответственно [21]. В сравнительном исследовании, проведенном Хряниным А.А. и соавт., клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин составила 57,6% и 77% соответственно, в то время как орнидазола - 94,5% и 98,2%. При этом у 59% больных, получавших метронидазол, были отмечены побочные реакции, а у 42,4% мужчин через 1-2 недели после окончания терапии сохранялись некоторые клинические проявления уретрита [19].

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрировано, что орнидазол оказался значительно клинически эффективнее и безопаснее метронидазола при лечении урогенитального трихомониаза у мужчин.

Высокая противотрихомонадная активность, низкая частота побочных эффектов, а также фармакокинетические свойства орнидазола обуславливают возможность дальнейшего успешного применения этого препарата для лечения трихомонадного уретрита у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предполагать, что недавно появившийся на отечественном

рынке комбинированный антимикробный препарат - Комбифлокс® займет особое место в арсенале эффективных лекарственных средств для терапии микст-урогенитальных инфекций у мужчин, обусловленных *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, а также *Trichomonas vaginalis*. Рекомендо-

ванная схема применения данного препарата по одной таблетке два раза в сутки в течение 7 - 10 дней представляется клинически и микробиологически эффективной и достаточной для терапии НГУ у мужчин. Ряд важных достоинств компонентов препарата, таких как высокая активность в отношении

внутриклеточных возбудителей и трихомонад, создание высоких и стабильных концентраций в тканях, длительный период полувыведения, хорошая переносимость обуславливают возможность успешного использования препарата Комбифлокс® для лечения уrogenитальных инфекций у мужчин. ■

Ключевые слова: уrogenитальные инфекции, негонококковый уретрит, хламидии, трихомонады, комбинированная терапия, офлоксацин, орнидазол.

Key words: urogenital infections, non-gonococci urethritis, Chlamydia, Trichomonas, combination therapy, ofloxacin, ornidazole.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология. Клинические рекомендации [под ред. Кубановой А.А.]. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 227-246.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путём и уrogenитальными инфекциями. Клинические рекомендации [под ред. Кубановой А.А.]. // М.: Деловой Экспресс, 2012. 12 с.
3. Забиров К.И., Мусаков В.Ю., Самхарадзе А.Д., Ширшова Е.В., Разина С.Е. Негонококковые уретриты у мужчин. // *Consilium medicum*. 2005. Т.7, № 7. С. 526-532.
4. Гомберг М.А., Соловьёв А.М., Ковалык В.П. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии. // *Лечащий Врач*. 2006. № 7. С. 26- 31.
5. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Смирнова Т.С., Захаркив Ю.Ф. Уrogenитальный трихомониаз. // *Пособие для врачей*. СПб. — Великий Новгород, 2007. 96 с.
6. Barton S.E., Hay P.E. Handbook of genitourinary medicine. London: Arnold, 1999.
7. Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. // Челябинск: «Челябинская государственная медицинская академия», 2002. 240 с.
8. Horner P.J. European guideline for the management of urethritis. // *Int J STD AIDS*. 2001. Vol. 12. P.63-67.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.]. // М.: 2002. С.248.
10. Машковский М.Д. Лекарства XX века. М.: Новая Волна, 1998. С.217- 219.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Офлоксацин (Таривид). Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов. М.: 1996. 116 с.
12. Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15- летнего применения. // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2000. Т. 2, № 5. С. 154- 156.
13. Гомберг М.А., Соловьёв А.М. Относится ли офлоксацин к разряду универсальных антибактериальных препаратов, используемых в венерологии? // *Инфекции, передаваемые половым путём*. 2000. № 5. С. 22- 29.
14. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет [под ред. Ющука Н.Д., Балмасовой И.П., Царёва В.Н.] М.: Практическая медицина. 2012. С. 208-221.
15. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. // *Lancet Infect Dis*. 2003. Vol. 3, № 7. P.359- 371.
16. Møller BR, Herrmann B, Ibsen NH, Halkier-Sørensen L, From E, Mårdh PA. Occurrence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in non-gonococcal urethritis before and after treatment in a double-blind trial of ofloxacin versus erythromycin. // *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990. Vol. 68. P. 31-34.
17. Падейская Е.Н. 5- Нитроимидазолы- антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. // *Consilium medicum*. 2004. Т.6, № 1. С. 32- 40.
18. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Уrogenитальный трихомониаз. // *Лечащий Врач*. 2003. № 7. С. 10- 14.
19. Хрянин А.А. Проблема выбора в лечении трихомонадной инфекции: метронидазол или орнидазол? // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. № 4. С. 51- 53.
20. Inceboz T. et al. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. // *J Chemother*. 2004. Vol. 16, № 5. P.459- 462.
21. Коган Б.Г., Барабанчик Т.В. Современная этиотропная терапия трихомониаза. // *Ліки України*. 1999. № 10. С. 30- 33.

КОМБИФЛОКС®

Офлоксацин 200 мг
+ Орнидазол 500 мг

В 60-70% случаев причиной
воспалительных заболеваний мочеполовой
системы является МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ¹

Таблетки № 10, 20, 100

Режим дозирования:

1 таблетка 2 раза в день
в течение 7-10 дней

**Комбифлокс - единственный в России комбинированный препарат,
активный в отношении всего спектра клинически значимых
патогенов**

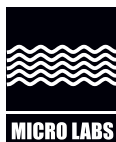
АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕНОВ СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ²

	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydiae trachomatis</i>	Гр -	Анаэробы	Гр +	<i>Trichomonas vaginalis</i>
КОМБИФЛОКС®	++	++	++	++	++	++
Тетрациклины	+	++	+-	+-	+-	-
Макролиды	+-	++	-	-	++	-
Цефалоспорины III поколения	++	-	++	+-	++	-
Пенициллины	+-	-	+-	++	++	-
Фторхинолоны	++	+	+-	-	+-	-
Клиндамицин	-	-	-	++	++	-

Показания к применению:

- воспалительные процессы уrogenитального тракта неизвестной (невьясненной) этиологии
- микст-инфекции
- хронические воспалительные заболевания мочеполовой сферы

Производитель:
«Микро Лабс
Лимитед»



Официальный дистрибьютор в РФ: ЗАО «Мединторг»

123103 Москва, проспект Маршала Жукова, дом 74, к. 2

+7 (495) 921-25-15 | mail@medintorg.ru

www.medintorg.ru



Основано в 1994 году

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

1. Генитальные инфекции. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В.: М.: Издательский дом «Династия», Москва, 2003, 140

2. Barbone FJ, Austin H, Louv WC, et al. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. Amer J Obstet Gynec 1990; 163 (2): 510-4

ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАЙТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Сравнительное исследование результатов лечения недержания мочи у женщин с применением сетчатых имплантов

Comparative study of the treatment results using mesh prosthesis in women with urinary incontinence

A.A. Kachmasov, V.V. Romih

Stress urinary incontinence in women is one of the actual urogynecological problems, which negatively influences the life quality, professional and personal activity and makes the women social vulnerable. Minimal invasive free-implanted synthetic meshes (predominately, polypropylene) are preferred to the bucket of the other used methods and considered as a "gold standard" in the treatment of this disease.

This investigation was aimed to compare the efficacy of different types of slings according to the clinical and subjective parameters: TVT, TVT-obturator, TVT-secur, IVS, IVS-obturator, Aris and Urosling. All studied meshes showed high efficacy estimated both objectively and subjectively within a follow-up of 1-24 months. Summary effect (no incontinence and substantial improvement) was in a range from 95.3% (TVT) up to 97.4 (TVT-O). Significance was not reached for superiority when individual types of meshes were analyzed. The complication rate was similar between the groups and was no statistically significant. Economical benefit was shown for Urosling mesh (Lyntex, Saint-Petersburg, Russia), which showed comparable efficacy result but at reduced (at 18000-21000 rubles) cost while compared with TVT-secur, TVT-O and TVT.

А.А. Качмазов, В.В. Ромих
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

Стрессовое недержание мочи (СНМ) у женщин является одной из актуальных проблем современной урогинекологии. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, недержание мочи встречается у 20-67% женщин, оно значительно ухудшает качество жизни, влияет на профессиональную и личную активность, делает пациенток социально уязвимыми [1-5].

Из большого количества существующих методов хирургической коррекции СНМ у женщин в последние годы бесспорное предпочтение отдается малоинвазивным вмешательствам с использованием свободно имплантируемых синтетических, чаще полипропиленовых субуретральных лент [6-10]. Число публикаций, посвященных данной проблеме, по данным Национальной медицинской библиотеки США, увеличилось с 902 (1989-1998 гг.) до 2270 (1999-2008 гг.). После сообщений Р. Petros и У. Ulmsten [11-12] о разработанной ими интегральной теории развития недержания мочи у женщин, применение свободной синтетической петли слинга в течение десятилетия получило широкое распространение, приобретая статус «золотого стандарта» [13-17].

Несмотря на малую травматичность, относительную простоту вы-

полнения и высокую эффективность slingовой операции, описаны и серьезные осложнения: повреждение крупных сосудов; травмы мочевого пузыря; гематомы; паховые абсцессы; перфорация кишечника [18-20].

В настоящее время на рынке представлено большое количество синтетических материалов различных компаний для выполнения slingовых операций. Эти изделия отличаются плетением и растяжимостью синтетических лент, методикой имплантации slingов (трансобтураторная, надлонная, минислинг без точек выхода). При многих достоинствах таких операций, существенным «недостатком» является высокая стоимость самой ленты, что значительно снижает возможности широкого использования данных методик в России.

Несмотря на большое число публикаций по оперативной коррекции стрессового недержания мочи, отсутствуют как единые показания к выбору материала и методики slingовой операции, так и критерии оценки эффективности данных операций. При выборе метода коррекции СНМ отмечается недостаточная оценка важности анамнестических данных, жалоб, результатов уродинамического обследования, что приводит к существенному количеству рецидивов СНМ и появлению специфических осложнений, связанных с не-

адекватной методикой операции [19-22]. Кроме того, в литературе недостаточно представлены данные о результатах сравнительного анализа клинико-экономической эффективности различных методик слинговых операций, выполненных у женщин по поводу стрессового недержания мочи. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для получения более точных данных относительно качества жизни, эффективности, безопасности и стоимости петлевых операций при СНМ.

Учитывая актуальность проблемы, мы провели сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности различных методик слинговых операций при СНМ у женщин, а также выполнили клинико-экономическую оценку этих операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу данного анализа положены результаты обследования, хирургического лечения и послеоперационного наблюдения 269 пациентов со СНМ, которым в Научно-исследовательском институте урологии Минздрава России и в урологической клинике Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга в 2007-2011 гг. были выполнены различные методики имплантации синтетических среднеуретральных слингов.

17 из 269 пациенток исключены из исследования: не соответствовали критериям включения 6 больных, отказались от участия – 7, выбыли по другим причинам – 4. Прошли рандомизацию 252 пациентки. 240 пациенток завершили исследование и были включены в окончательный анализ.

Критерии включения в исследование: наличие СНМ, требующего хирургического вмешательства; согласие женщины на операцию и участие в исследовании (вести дневник, заполнять опросник).

Критерии исключения больных из исследования: отказ больной от операции; органическая инфравези-

кальная обструкция; нестабильная уретра и нарушение анатомии тазовых органов; острый инфекционный процесс любой локализации; наличие беременности или планируемая беременность; некорректируемая коагулопатия; тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет в фазе декомпенсации, ишемическая болезнь сердца, тяжелая недостаточность кровообращения).

Все пациентки были обследованы по единому плану - осуществлялся сбор анамнеза, заполнение дневника мочеиспусканий и анкетно-опросника. Проводился физикальный осмотр, инструментальные и лабораторные методы обследования.

Нами проанализирован опыт применения 7 различных сетчатых имплантов 4-х производителей из США, Европы, России.

По виду примененных лент при выполнении слинговых операций для коррекции недержания мочи все пациенты распределились следующим образом:

- **TVT** – Tension-free Vaginal Tape, (Jonson & Jonson) – 42 чел.
- **TVT-O** – Transobturator vaginal tape (Jonson & Jonson) – 39 чел.
- **TVT-secur** (Jonson & Jonson) - 28 чел.
- **IVS** – Intra-vaginal sling (Tyco Healthcare LTD) – 34 чел.
- **IVS-O** (Tyco Healthcare LTD) – 35 чел.
- **Aris** (Coloplast) – 36 чел.
- **УроСлинг** (ООО «Линтекс», Россия) – 26 чел.

Изучена частота возникновения различных послеоперационных осложнений во всех исследуемых группах.

Спустя месяц после операции проводили оценку выраженности симптомов и объема утечки мочи путем подсчета количества использованных в течение суток прокладок.

Через 3, 6, 12 и 24 месяцев изучали отдаленные результаты лечения, используя специальный опросник. Также эффективность оперативного лечения СНМ оценивали по изменению параметров комбинированного уродинамического исследования больных, которое включало в себя цистометрию с определением

максимальной цистометрической емкости (МСС), профилометрию уретры с регистрацией функциональной длины уретры (FUL), максимального уретрального давления (P_{ura}) и порога абдоминального давления (ALPP). Состояние уретрального сфинктера оценивали по величине давления закрытия уретры (P_{clous}).

Экономический анализ проводили по критерию «минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis/CMA), при котором сравнительная оценка двух и более разных форм вмешательств одной медицинской технологии, характеризуется идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Анализ «минимизации затрат» имел целью определение прямых затрат 7 альтернативных методов лечения больных с СНМ.


Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica for Windows 8.0. При анализе данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения. При нормальном распределении данных величины анализируемых признаков представляли как среднее арифметическое ($M \pm m$) и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Значимость различий количественных показателей в независимых группах определяли при использовании критерия Манна-Уитни (p_{m-w}), а сравнение связанных групп – 

Таблица 1. Средний возраст больных в различных группах

Группа	Средний возраст
TVT	48,6±9,1
TVT-O	49,5±7,3
TVT-secur	50,8±8,2
IVS	51,2±7,9
IVS-O	49,7±6,9
Aris	51,0±7,9
УроСлинг	49,8±7,1
Общая группа	50,1±7,7

p между группами >0,05

Таблица 2. Степень стрессового недержания мочи у женщин в зависимости от количества используемых прокладок (Pad-тест) до лечения и через месяц после выполнения операции (%)

Степень недержания	TVT n=42		TVT-O. n=39		TVT-secur n=28		IVS n=34		IVS-O n=35		Aris n=36		УроСлинг n=26	
	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп
Прокладки не применяли	0	37 (88,1%)	0	33 (84,6%)	0	24 (85,7%)	0	24 (85,7%)	0	30 (85,7%)	0	31 (86,1%)	0	22 (84,6%)
Легкая (3 и менее штук)	2 (4,8%)	3 (7,1%)	2 (5,1%)	3 (7,7%)	1 (3,6%)	2 (7,2%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	1 (3,9%)	2 (7,7%)
Средняя (4-6 штук)	34 (80,9%)	1 (2,4%)	31 (79,5%)	2 (5,1%)	24 (85,7%)	1 (3,6%)	27 (79,4%)	2 (5,9%)	29 (82,9%)	2 (5,7%)	29 (80,6%)	2 (5,6%)	22 (84,6%)	1 (3,8%)
Тяжелая (более 6 штук)	6 (14,3%)	1 (2,4%)	6 (15,4%)	1 (2,5%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	5 (14,7%)	1 (2,9%)	4 (11,4%)	-	5 (13,9%)	1 (2,8%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)

Между группами – $p_{m-w}>0,05$

непараметрическим критерием Вилкоксона (p_w). Сравнение качественных показателей осуществляли при помощи критерия Фишера (p_F). Различия считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных

Средний возраст пациенток в общей группе составил $50,1 \pm 7,7$ лет (16-75 лет), при этом не отмечено статистически достоверного отличия по возрасту в различных группах больных (табл. 1). Средняя длительность заболевания у обследованных женщин в группах составила от $5,8 \pm 0,4$ до $6,7 \pm 0,5$ лет (от 2 до 10 лет). Соматический статус у половины пациенток был отягощен сопутствующими заболеваниями - каждая вторая имела два и более заболевания, среди которых преобладали патологические изменения со стороны сердечно-сосуди-

стой системы (от 15,4% до 26,2% случаев).

Таким образом, распределение больных по возрасту, продолжительности заболевания, соматическому статусу у пациентов в сравниваемых группах однородно ($p>0,05$), что позволило провести адекватный сравнительный анализ результатов оперативного лечения.

Оценка результатов различных sling-операций при стрессовом недержании мочи по данным теста с прокладками

В нашем исследовании оценку степени недержания мочи оценивали по данным дневника наблюдений до лечения и через месяц после выполнения sling-операций (табл.2).

Степень недержания мочи после операции снизилась практически у всех больных в исследуемых группах. Так, средняя степень недержания мочи уменьшилось с 79,5% (TVT-O) –

85,7% (TVT-secur) до 2,4% (TVT) – 5,9% (IVS). По степени недержания мочи между группами значимых различий не установлено ($p_{m-w}>0,05$).

Полное удержание мочи удалось достичь у 84,6% женщин при использовании ленты TVT-O. и УроСлинг и у 88,1% пациенток при операции TVT. Улучшение состояния подразумевало снижение эпизодов НМ $\geq 50\%$ от исходного состояния, оно отмечено у 5,6% при операции Aris и у 8,6% при операции IVS-O.

Для объективной количественной оценки степени недержания мочи определяли количество используемых в сутки прокладок, что является показателем для практического применения и позволяет объективно оценить степень недержания мочи до операции и после установки слинга.

Было установлено, что все пациентки до лечения пользовались гигиеническими прокладками. Число использованных прокладок в сутки колебалось от 3 до 12, причем 79,4%–85,7% пациенток использовали 4-6 прокладок в сутки и имели среднетяжелую степень СНМ по классификации Д.В. Кана [23].

Через месяц после проведенных операций среднее число прокладок, используемых женщинами за сутки, снизилось во всех группах с $5,1 \pm 1,6$ – $6,2 \pm 1,8$ перед началом лечения до $2,5 \pm 0,8$ – $3,3 \pm 1,1$ штук. Результаты непараметрического анализа продемонстрировали статистическую значимость различия во всех группах ($p_w<0,05$).

Таблица 3. Эффективность проведения sling-операций у женщин со стрессовым недержанием мочи через месяц после выполнения операции (%)

Параметры	TVT	TVT-O	TVT-secur	IVS	IVS-O	Aris	УроСлинг
Суммарная эффективность	40 (95,3%)	38 (97,4%)	27 (96,5%)	33 (97,1%)	34 (97,1%)	35 (97,3%)	25 (96,1%)
Излечение	38 (90,5%)	36 (92,3%)	26 (92,9%)	31 (91,2%)	32 (91,4%)	33 (91,7%)	24 (92,3%)
Улучшение	2 (4,8%)	2 (5,1%)	1 (3,6%)	2 (5,9%)	2 (5,7%)	2 (5,6%)	1 (3,8%)
Отсутствие эффекта	2 (4,7%)	1 (2,6%)	1 (3,5%)	1 (2,9%)	1 (2,8%)	1 (2,7%)	1 (3,9%)

Между группами – $p_{m-w}>0,05$

Таблица 4. Показатели уродинамических исследований у женщин с недержанием мочи до лечения и после операции

Параметры (M±m)	TVT n = 42		TVT-O n = 39		TVT-secur n = 28		IVS n = 34		IVS-O n = 35		Aris n = 36		УроСлинг n = 26	
	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп	До опер.	Через месяц п/оп
Макс. цистометрическая емкость (МСС), мл	267,5±16,0	278,4±15,1	263,1±17,2	283,9±13,4	250,9±15,8	275,4±14,4	239,5±13,9	269,6±14,5	259,7±17,2	289,6±14,8	256,1±17,6	286,7±14,0	245,0±15,8	284,6±13,3
Функц. длина уретры (FUL), мм	21,8±1,0	29,3±1,1	20,3±1,1	28,1±1,0	24,6±0,9	30,1±1,7	22,0±1,1	27,1±1,8	23,9±0,9	28,8±1,4	24,5±0,8	29,5±0,9	23,0±0,7	26,6±0,8
Макс. уретральное давление (Pura), см H ₂ O	37,5±1,7	61,3±2,7	38,4±2,2	64,1±2,3	41,7±2,1	58,7±2,2	40,3±1,9	65,3±3,1	39,7±2,4	59,8±3,4	38,7±1,6	62,9±3,6	37,6±2,1	61,5±3,1
Макс. давление закрытия уретры (Pclos), см H ₂ O	28,8±1,3	40,9±2,5	26,5±1,8	38,2±1,9	30,2±1,1	36,8±2,7	28,1±1,7	41,3±2,7	26,0±1,3	39,2±1,8	27,9±1,9	42,8±2,5	25,5±1,3	38,4±2,1
Порог абдоминального давления (ALPP), см H ₂ O	71,9±4,2	110,3±5,3	68,6±2,9	113,4±5,4	72,3±3,4	114,3±5,1	69,9±3,1	111,7±4,9	70,6±4,0	109,9±4,8	68,8±2,5	112,2±5,5	69,7±3,2	113,6±4,8

Между группами до операции – $p_{m-w} > 0,05$

Между группами после операции – $p_{m-w} > 0,05$

При сравнении данных до операции и после операции $p < 0,05$ между группами

Суммарная эффективность (улучшение + излечение) через месяц после выполнения операций с использованием свободной синтетической петли у больных, страдающих недержанием мочи при напряжении по результатам прокладочного теста в группах колебалась от 95,3 % (TVT) до 97,4 % (TVT-O) и не имелось значимых различий между группами (табл. 3)

Уродинамические показатели до операции

Основные уродинамические показатели у больных до операции представлены в таблице 4.

Максимальная цистометрическая емкость (МСС) до лечения статистически не отличалась в различных группах больных и колебалась от 239,5±13,9 мл (IVS) до 267,5±16,0 мл (TVT).

Функциональная длина уретры (FUL) также не отличалась у больных различных групп, наименьшей она оказалась у женщин, которым была применена лента TVT-O, и наибольшей – у больных с лентой TVT-secur.

По результатам профилометрии уретры средние показатели максимального уретрального давления (Pura) колебались от 37,5±1,7 см H₂O в группе TVT до 41,7±2,1 см H₂O в группе TVT-secur. Статистически достоверных отличий между группами не выявлено ($p_{m-w} > 0,05$).

Максимальное давление закрытия уретры (Pclos) у пациенток в среднем составило от 25,5±1,3 см H₂O в группе УроСлинг до 30,2±1,1 см H₂O в TVT-secur и также не имело статистически значимого различия между группами. Также не отличался порог абдоминального давления (ALPP) в различных группах.

Таким образом, до операции уродинамические показатели у больных всех групп были практически одинаковы.

Уродинамические показатели после операции

При проведении сравнительного анализа уродинамических показателей у пациенток со СНМ в группах после проведения различных модификаций слинговых операций, нами установлена следующая тенденция. По сравнению с дооперационными показателями произошло увеличение FUL на 15,7 %-38,4 %, Pclos на 21,9 %-50,8 %. Так же отмечено сравнимое для изучаемых групп увеличение максимальной цистометрической емкости (МСС) на 4,1 %-16,2 %. Максимальное уретральное давление (Pura) у больных возросло на 40,8 %-66,9 %, порог абдоминального давления (ALPP) повысился на 55,75%- 65,3 % (табл. 4).

По данным цистометрии после различных модификаций слинговых операций отмечено увеличение мак-

симальной цистометрической емкости (МСС) у женщин во всех группах: от 269,3±14,5 мл в группе IVS до 289,6±14,8 мл в группе IVS-O). По сравнению с дооперационными показателями не выявлено значимых различий – $p_w > 0,05$.

Отмечено увеличение функциональной длины уретры (FUL) у больных СНМ после лечения по сравнению с результатами до лечения во всех группах: до 26,6±0,8 мм (УроСлинг) – 30,1±1,7 мм (TVT-secur). Достоверное увеличение по сравнению с дооперационными данными отмечалось только в группах TVT, TVT-O, TVT-secur ($p < 0,01$).

Максимальное уретральное давление (Pura) у больных со СНМ в каждой группе после оперативного лечения достоверно ($p_w < 0,05$; $p_w < 0,01$) повысилось (58,7±2,2 см H₂O TVT-secur – 65,3±3,1 см H₂O IVS), в отличие от значений до операций.

В ходе выполнения КУДИ отмечено статистически достоверное повышение ($p_w < 0,05$) послеоперационных показателей максимального давления закрытия уретры (Pclos) во всех группах по сравнению с показателями до лечения, что соответствовало увеличению силы замыкательной функции внутреннего сфинктера уретры.

Сразу после операции порог абдоминального давления у женщин

Таблица 5. Частота послеоперационных осложнений после различных slingовых операций (%)

Параметры (%)	TVT	TVT-О	TVT-secur	IVS	IVS-О	Aris	УроСлинг
Обструктивное мочеиспускание	1 (2,4%)	1 (2,6%)	1 (3,6%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,7%)	1 (3,8%)
Ургентность «denovo»	1 (2,4%)	-	-	1 (2,9%)	-	1 (2,7%)	1 (3,8%)
Гематомы	-	-	-	-	-	-	-
Травма мочевого пузыря	1 (2,4%)	-	-	1 (2,9%)	-	-	-
Инфекции мочевыводящих путей	-	-	1 (3,6%)	-	-	1 (2,7%)	-
Болевой синдром	-	1 (2,6%)	-	-	1 (2,9%)	-	-
Всего	2 (4,8%)	2 (5,2%)	2 (7,2%)	2 (5,8%)	3 (8,6%)	3 (8,3%)	2 (7,7%)

Между группами – $p_{m-w} > 0,05$

в каждой группе возрос от 109,9±4,8 см H₂O (IVS-О) до 114,3±5,1 см H₂O (TVT-secur) ($p_w < 0,05$), что эффективно доказывает патогенетическую обоснованность выполненных методик.

Таким образом, каждая из анализируемых методик приводит к улучшению уродинамических показателей.

Послеоперационные осложнения

Нами проведен анализ послеоперационных осложнений у больных СНМ после различных slingовых операций (табл. 5). Признаки инфравезикальной обструкции после операции отмечены у пациенток во всех группах

с разбросом показателей от 2,4% (TVT) до 3,8% (УроСлинг), при этом по одной пациентке из групп TVT и TVT-secur через 6 мес. была проведена повторная операция - IVS-О, одной больной из группы TVT-О через 2 месяца после хирургического вмешательства выполнена повторная slingовая операция IVS. Остальным пациенткам проводилась медикаментозное лечение.

В раннем послеоперационном периоде у 2,4%, 2,9%, 2,7% и 3,8% больных соответственно с лентами TVT, IVS, Aris и УроСлинг отмечены жалобы на частые позывы к мочеиспусканию (ургентность «denovo»). Перфорация мочевого пузыря была у 1 женщины (2,4%) при использовании ленты TVT.

Таблица 6. Стоимость петель и общие затраты на операцию

Вид операции	Стоимость петли (рублей)	Затраты на операцию (рублей)
TVT	32 000	55 008,05
TVT-О	32 000	55 127,87
TVT-secur	33 500	58 159,44
IVS	24 000;	48 299,58
IVS-О	24 000	50 551,07
Aris	16 000	42 310,96
УроСлинг*	10 000 (до сентября 2009 г. – 3650)	36 311,05

*По данным официальных представителей компании УроСлинг в Москве.

Инфекция мочевыводящих путей отмечена в группах TVT-secur (3,6%), Aris (2,7%). Болевой синдром наблюдался у одной больной в группе TVT-О (2,6%) и одной – в группе IVS-О (2,9%). Это осложнение расценено нами как результат сдавления веток бедренного нерва. После применения НПВС болевой синдром был купирован. В целом при статистическом анализе частоты послеоперационных осложнений у женщин со СНМ выявлено, что при применении ленты TVT послеоперационные осложнения возникали достоверно ниже, чем при других видах операции ($p_{m-w} < 0,05$)

Отдаленные результаты

С целью оценки эффективности лечения стрессового недержания мочи через 3-24 месяца после операции проанкетировано 202 (84,2%) пациентки. Анкетирование проводилось посредством частного телефонного интервью на основе опросника.

Случаев гнойно-воспалительных осложнений, а также отторжения имплантированной полипропиленовой ленты не зафиксировано. При анализе полученных данных было установлено, что все пациентки хорошо удерживают мочу. Ухудшения состояния не отмечено ни в одном случае. Необходимо отметить, что, результаты лечения носили постоянный характер на протяжении всего прослеженного 24-месячного послеоперационного периода. Эффективность семи модификаций slingовых операций сравнима, значимых различий выявлено не было.

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов позволил сделать, что эффективность лечения стрессового недержания мочи практически не зависит от вида ленты.

Клинико-экономический анализ slingовых операций у больных со стрессовым недержанием мочи

Цель проведенного клинико-экономического исследования состояла в определении экономической эффективности различных вариантов slingовых операций у женщин со стрессовым недержанием мочи.

В связи с тем, что конечные клинические результаты данного исследования в семи группах были одинаковы, для экономического исследования применен анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis/CMA). В этом случае сравнение сводилось к оценке суммарной стоимости лечения в каждой группе, где учитывалась и стоимость синтетических петель TVT, TVT-O, TVT-secur, IVS, IVS-O, Aris, УроСлинг. В расчет принимались также затраты на лечение осложнений, возникших при применении данных методик.

Для вычисления медицинских расходов на лечение был произведен перерасчет стоимости медицинских услуг по ценам 2010 года, поскольку в исследование вошли истории болезни за период с 2007 по 2011 годы. При сопоставлении результатов лечения были рассчитаны все прямые затраты на одного больного, понесенные при подготовке и выполнении каждого из указанных оперативных вмешательств, расходы на предоперацион-

ное обследование и стационарный период лечения. Оценка стоимости лекарственных препаратов, и импортных и отечественного синтетических протезов производилась в рублях.

В таблице 6 приведена стоимость синтетических петель и затраты на операции.

Нами выявлено значительное снижение стоимости ($p_{m-w} > 0,05$) оперативного вмешательства в группе, где применялась отечественная лента по сравнению со стоимостью операций, при которых применялись импортные синтетические протезы. Выявлено, что УроСлинг является экономически более выгодным методом лечения больных со стрессовым недержанием мочи. Значительная разница расходов при slingовых операциях является следствием высокой цены импортных синтетических протезов.

Внедрение в практику различных методик имплантации синтетических среднеуретральных slingов в Научно-исследовательском инсти-

туте урологии г. Москвы и в урологической клинике Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбург позволило существенно повысить эффективность лечения данной категории больных и улучшить качество жизни пациенток. В 95,2%-97,4% случаев удалось добиться положительного эффекта и ликвидировать стрессовое недержание мочи. Кроме того, мы доказали, что изученные методики являются равнозначными и высокоэффективными. Частота осложнений при использовании различных slingовых операций может варьировать, но разность частоты осложнений не является статистически значимой. Это позволяет нам считать эти методы равнозначными также и по безопасности.

Таким образом, благодаря хирургическому вмешательству, женщины избавились от проблем, связанных с недержанием мочи, и получили полную социальную, гигиеническую и моральную реабилитацию. ■

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи у женщин, slingовые операции, осложнения, отдаленные результаты, клинико-экономический анализ.

Key words: female stress urinary incontinence, surgical sling procedures, complications, results, clinical and economic analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.П., Куренков А.В., Николаева Е.В. Стрессовое недержание мочи у женщин. СПб: СПбМАПО, 2006. 92 с.
2. Аполихина И.А., Адилям В.М. Эпидемиологические аспекты недержания мочи. // Журн. рос. общества акушеров-гинекологов. 2005. № 1. С. 12.
3. Аполихина И.А., Константинов В.В., Деев А.Д. Распространенность и социальные аспекты недержания мочи у женщин. // Акушерство и гинекология. 2005. №5. С. 32-36.
4. Железная А.А. Об особенностях эпидемиологии и факторов риска недержания мочи у женщин. // Медико-социальные проблемы семьи. 2010. Т. 15, № 2. С. 79-86.
5. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи. // Материалы пленума правления Рос. общества урологов. Ярославль. 2001. С. 21-41.
6. Нечипоренко Н.А., Юцевич Г.В., Нечипоренко А.Н., Кажина В.М. Генитальный пролапс со стрессовым недержанием мочи: хирургическое лечение с использованием синтетических протезов. // Медицинские новости. 2009. № 5. С. 93-96.
7. Дубрович В.Н. Малоинвазивная кольпосуспензия при стрессовом недержании мочи у женщин. // Урология. 2004. № 3. С. 16-18.
8. Шалаев О.Н., Радзинский В.Е., Салимова Л.Я., Плаксина Н.Д., Белковская М.Э., Оленев А.С., Озова М.М. Опыт реконструкции тазового дна у женщин репродуктивного возраста с использованием синтетического имплантата. // Акушерство и гинекология. 2008. № 1. С. 63-65.
9. Жуковский В.А., Петров С.Б., Куренков А.В., Шкарупа Д.Д. Разработка новой синтетической субуретральной петли для хирургического лечения стрессового недержания мочи. // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Том LV, № 4. С. 43-49.
10. Pushkar D.Y. Synthetic slings – which procedure and how to get started. // ESU of course 9 Vaginal surgery for urologists: materials of 19 congresses of the European society of urologists. – Vienna, 2004.
11. Petros PE, Ulmsten U, Papadimitriou J. The autogenic Neoligament procedure: a technique for planned formation of an artificial neo-ligament // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1990. Vol. 153. P. 53–59.
12. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of Female Stress Urinary Incontinence. // Scand J Urol Nephrol Suppl. 1993. Vol. 153. P. 1-93.
13. Novara G, GaLfano A, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. Использование свободной синтетической петли в лечении стрессового недержания мочи: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований. //Международный реферативный журнал Урология. 2009. № 1. С. 13-17
14. Козаченко И.Ф. Малоинвазивные операции при хирургическом лечении стрессового недержания мочи у гинекологических больных: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004. 34 с.
15. Тарабанова О.В. Петлевые операции (TVT, TOT) при стрессовом недержании мочи у гинекологических больных : Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 107 с.
16. Guidelines on Urinary Incontinence / A. Schroder, P. Abrams, K-E. Andersson [et al.] // Eur. Assoc. of Urology. 2010. 54 p.
17. Sadig A, Manunta A, Chograni S, Kabbaj M, Bensalah K, Vincendeau S, Patard JJ, Lobel B. TVT colposuspension without preoperative urodynamic studies. // Eur Urol. 2005. Vol. 4, № 3. P. 15.
18. Петров С.Б., Куренков А.В., Шкарупа Д.Д. УроСлинг в позадилонном и трансобтураторном положении: трехлетний опыт малоинвазивного хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин. // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Том LVIII, № 1. С. 33-37.
19. Taub DA, Hollenbeck BK, Wei JT, Dunn RL, McGuire EJ, Latini JM. Complications following surgical intervention for stress urinary incontinence: a national perspective. // NeuroUrol Urodyn. 2005. Vol. 24, № 7. P. 659-665.
20. Kuuva N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT*) procedure // Acta Obstet Gynecol Scand. 2002. Vol. 81. P. 72-77.
21. Кононов П.А. Совершенствование оперативных методов лечения недержания мочи при напряжении у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2008. 113 с.
22. Демина О.А. Клиническое и экономическое обоснование выбора метода хирургической коррекции недержания мочи при напряжении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 25 с.
23. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1986. 486 с.

Лечение гидронефроза – от нефрэктомии до NOTES технологий

Hydronephrosis treatment: from nephrectomy to NOTES technology

A.E. Minin, I.M. Kagantsov,
I.A. Turabov

In the last time the wide implication of the ultrasound led to the substantial increase in the diagnosis rate of the congenital hydronephrosis in children. The most popular method of the treatment currently is the Anderson-Hynes operation, described as early as 1949, however the contemporary requirements of the surgery suppose the less traumatic and esthetic approaches. A tendency to decrease the operative trauma have roots in 60s years of the last century, when many mini-invasive approaches were developed. By the middle of 70s years it was possible according to the progress of the endoscopic instrumentation to make an “endopyelotomy”, but the results were shown to be worse than in open surgery series. Since the end of the 80s years laparoscopy is actively introduced in the everyday practice. First performed in 1993, laparoscopic operation for hydronephrosis was then widely adopted, and the results were shown to be similar to open technique. Nowadays worldwide the laparoscopic operation is considered as the operation of the choice for treatment of the congenital hydronephrosis. A growing popularity achieve the robot-assisted surgery, single-port operations, and even the NOTES operation was described as a case report for this disease. The evidence for the applicability of the laparoscopic operations in the treatment of the congenital hydronephrosis is very solid, so that these operations could be counted as safe, effective and preferable way to correct the problem when compared to the “open” alternative.

А.Е. Минин¹, И.М. Каганцов¹, И.А. Турабов²

¹Детская республиканская больница, Сыктывкар

²Кафедра детской хирургии Северного государственного медицинского института, областная детская клиническая больница, Архангельск

Проблема гидронефроза занимает одно из ведущих мест среди урологических заболеваний детского возраста. После повсеместного внедрения ультразвукового исследования плода во время беременности частота выявления данной аномалии развития значительно возросла [1]. Однако, несмотря на появление современных методов диагностики, и по настоящий день остаются крайне дискуссионными вопросы выбора терапии данного заболевания. Эволюция оперативного лечения гидронефроза буквально за несколько десятков лет прошла путь от практически неизбежной нефрэктомии, связанной с поздней диагностикой и потерей функции почки, до эффективных реконструктивно-пластических операций, позволяющих сохранить и частично восстановить функцию пораженного органа. В условиях современной хирургии все более остро встает вопрос о снижении инвазивности различных оперативных вмешательств и накопленный мировой опыт позволяет пересмотреть существующие «золотые стандарты» терапии через призму эндоскопических вариантов лечения.

До 1869 года описание гидронефротически измененной почки было возможно лишь посмертно после вскрытия. В 1869 году Gustave Simon выполнил первую успешную нефрэктомию, ставшую точкой отсчета для всей будущей хирургии почки, которая в тот период сводилась лишь к удалению пораженного органа. К концу 19 века ак-

тивно стала развиваться органосохраняющая хирургия, и в 1891 году Trendelenburg выполнил первую в мире пиелопластику путем резекции суженного участка с анастомозированием конец в конец [2]. К сожалению, пациент умер через несколько дней в связи с перитонитом, вызванным повреждением кишки. Честь выполнения первой успешной пиелопластики принадлежит Ernest Kuster, который в 1891 году выполнил аналогичную пиелопластику мальчику 13 лет с гидронефрозом единственной почки.

В начале 20 века смертность после нефрэктомий составляла 20%, а процент удачных пиелопластик составлял 37%, при этом каждый десятый пациент умирал в ближайшем послеоперационном периоде. В последующие годы с развитием анестезиологического обеспечения и появлением антибактериальных препаратов результаты операций значительно улучшились.

В 1916 году Schwyzer применил Y-V пиелопластику, которая была модифицирована в 1937 году Foley и применялась, в основном, в случаях высокого отхождения мочеточника. Позднее стали появляться более универсальные лоскутные (flap) методики, включая спиральный лоскут по Culp DeWeerd (1951), или вертикальный лоскут по Scardino и Prince (1953), позволяющие выполнить пиелопластику при протяженной стриктуре мочеточника. Применялись и довольно экзотические методики. Так, Thompson в 1953 году использовал лоскут почечной капсулы в случае, когда размеры лоханки оказывались недостаточными для пластики [2].

В этот период времени активно изучается техника интубационной уретеротомии (рассечение всех слоев мочеточника и шинирование рассеченной зоны). Последняя была популяризирована Davis в 1943 году [3], хотя данный метод был описан еще Albarran в 1903 году в его статье «*ureterotomie externe*».

В 1949 году Nesbit описал модификацию методики Kuster, которая заключалась в создании анастомоза овальной формы, что увеличивало его площадь и приводило к снижению частоты послеоперационных стриктур анастомоза. Тогда же, в 1949 году, Anderson и Hynes предложили усовершенствованный метод данной пиелопластики, при котором выполнялось дистальное рассечение (*spatulation*) мочеточника и анастомоз с нижней частью лоханки, при этом выполнялась резекция ее избыточной части [4]. Данный метод и по сей день остается «золотым стандартом» при выполнении пиелопластики в большинстве мировых клиник.

С начала 60-х годов в хирургии появилось большое количество публикаций, посвященных различным видам мини-доступов при выполнении пиелопластики, которые с появлением новых инструментов неоднократно совершенствовались. В числе малотравматичных доступов особое место занимала открытая прямая ретроперитонеоскопия (мини-доступ). Впервые ретроперитонеоскопию с целью выполнения симпатэктомии осуществил M. Bartel в 1969 году. В нашей стране M. Зильберманом и В. Баевым в 1978 году была опубликована методика прямой люмбоскопии с целью доступа к почкам и мочеточникам, которая с успехом применяется в некоторых центрах и на сегодняшний день. Преимущество малоинвазивных доступов оказались очевидны – пациенты быстрее восстанавливались и активизировались, отмечали явное уменьшение болевого синдрома, в результате сокращались сроки госпитализации и, также, улучшился косметический результат.

Развитие технологий во второй половине 20 века помогло реализовать желание многих урологов к снижению травматичности операций, поскольку традиционные доступы имели большое количество недостатков (большая болезненная рана, возможность разви-

тия послеоперационных грыж, долгий, до 12 недель восстановительный период, хронические боли в области явного, неэстетичного рубца и т.д.). В 1955 году Goodwin впервые применил чрескожную нефростомическую трубку для лечения гидронефроза, вызванного стриктурой мочеточника, путем его рассечения. Это положило начало эпохе перкутанного эндоскопического лечения гидронефроза. Принцип операций был описан еще в 1903 году, однако лишь в 1955 году Oppenheimer и Hinman опубликовали научные исследования «*Ureteral regeneration: contracture vs. hyperplasia of smooth muscle*», в которых было экспериментально доказано, что заживление дефекта мочеточника осуществляется не за счет формирования рубца из соединительной ткани, а путем гиперплазии гладкомышечных волокон [5]. В их работах также показано, что уротелий покрывает открытый дефект в течение 5 дней, регенерация мышц происходит за 6 недель, а перистальтика в оперированном мочеточнике восстанавливается к 8 неделе. Данное исследование дало патогенетическое обоснование подобных операций. И Smart в 1961 году опубликовал результаты первых 20 случаев интубационной пиелотомии с описанием методики [6]. Дальнейшее развитие эндоскопических технологий было замедлено ограниченными возможностями визуализации. Лишь в 1976 году Fernström и Johansson модифицировали рентгенологическую методику, использующуюся при экстракции камней в желчных протоках, и выполнили первую эндоскопическую чрескожную пиелолитотомию. Спустя 8 лет Wickham et al. совместили принцип интубационной уретеротомии по Davis с техникой чрескожной хирургии и опубликовали первую серию эндопиелотомий (*pyelolysis*) [7]. Были описаны 28 случаев, среди них 18 оказались успешными. Впоследствии Badlani, Smith и Karlin предоставили результаты 56 последовательных манипуляций, названных ими эндопиелотомией, с успехом в 87,5% [19], после чего процедура стала активно распространяться по всем мировым клиникам, вытеснив, к середине девяностых годов во многих странах, стандартную «открытую» пиелопластику как метод выбора [8].

Неоспоримыми преимуществами этой методики являются неболь-

шой разрез, адекватное послеоперационное дренирование почки и возможность интраоперационно наблюдать полостную систему органа, контролируя гемостаз и имея возможность симультанного извлечения камней. В 1994 году Gerber, проанализировав результаты лечения 672 пациентов из 12 различных центров, выяснил, что, в среднем, успех манипуляции составляет 73,5% [9]. Данная методика, естественно претерпевшая значительные изменения в плане инструментария (использование электрической и лазерной деструкции тканей) и качества визуализации, на сегодняшний день с успехом используется во многих урологических стационарах, при этом хорошие результаты, по данным разных авторов, составляют от 60 до 100% (в среднем 80%) [10].

В 1964 году Marshall впервые описал использование фиброоптического уретероскопа для визуализации камней в мочеточнике. Впоследствии, в начале 70-х годов, Takayasu и Takagi et al. впервые использовали фиброоптический уретеропиелоскоп, чтобы исследовать чашечно-лоханочную систему почки. Лишь в 1986 году Inglis и Tolley выполнили первую в мире ретроградную эндопиелотомию, которая применяется во многих клиниках на сегодняшний день [2]. Основным преимуществом методики является отсутствие необходимости установки нефростомического дренажа, что уменьшает риск кровотечения, снижает травматичность процедуры, позволяя выполнять ее амбулаторно, и улучшает косметический результат. Также имеется возможность непосредственно наблюдать пиелоуретеральный сегмент и с большей точностью выполнять полнослойный разрез в определенном месте. Среди недостатков авторы отмечают периодические сложности при прохождении через мочеточник (особенно у физически развитых лиц), затруднения при установке стента, при этом имеется риск проведения стента в забрюшинное пространство, обрекающий манипуляцию на неудачу, а также развитие стриктуры уретеровезикального соустья, связанного, очевидно, с длительностью нахождения уретероскопа в мочеточнике и развитием вторичных ишемических повреждений сегмента. Так, Meretyk et al. приводят данные о развитии стриктур дистального

отдела мочеточника после эндопиелотомии в 21% случаев. Эффективность этого вмешательства, по данным ряда авторов, доходит до 90%, в среднем составляя 80-85% [8, 10].

В попытке упростить операцию эндопиелотомии Клаупан с коллегами в 1993 году разработали специальный баллонный режущий катетер Acucise™ (Applied Medical Systems, Laguna Hills, CA, USA), который совмещает в себе режущую кромку (струну) с баллонным дилататором [11]. Авторы указывают на эффективность эндопиелотомии с применением данного устройства в пределах 75-87%, хотя некоторые исследователи считают, что эффективность Acucise™ ниже остальных методик на 15% [9]. Преимуществами методики являются малая инвазивность (возможность выполнения амбулаторно), и техническая простота выполнения, не требующая большого эндоурологического опыта. С помощью Acucise™ можно выполнять уретеротомии при стриктурах до 2 см, располагающиеся выше перекреста мочеточника с подвздошными сосудами. Из недостатков следует отметить «слепое» выполнение процедуры (Smith приводит данные о 3% селективных эмболизаций в послеоперационном периоде в связи с кровотечениями), невозможность повторного использования инструмента и его высокую стоимость.

Среди других эндоскопических методов лечения гидронефроза следует отметить баллонную дилатацию пиелoureтерального сегмента - данная методика применяется с 1982 года и в литературе описаны довольно противоречивые данные в отношении эффективности этой процедуры. Например, Kwak et al. опубликовали данные об успешности баллонной дилатации лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) лишь у 18% больных, в то время, как другие авторы отмечают эффективность данной методики практически в 80% случаев [12]. В среднем эффективность составляет 60-80%, при этом с увеличением времени наблюдения за пациентами увеличивается и риск рецидива обструкции [13]. Преимуществами методики являются простота выполнения, возможность как ante-, так и ретроградного доступа и меньшее количество осложнений (в литературе описаны единичные случаи развития в послеоперационном периоде уриномы или сепсиса).

В начале 90-х годов показаниями для эндопиелотомии являлись практически все случаи первичного и вторичного гидронефроза. Однако с накоплением опыта в последнее десятилетие многие авторы стали указывать на необходимость конкретизации показаний к эндоскопическому лечению гидронефроза. В частности, как указывает Bernardo в своих исследованиях, обобщая опыт более 400 эндопиелотомий, значительное снижение функции почки (менее 25%) снижает эффективность методики с 92 до 54%, а в случае выраженной дилатации чашечно-лоханочной системы (4 степень по SFU) с 96 до 50%, что, в свою очередь, определяет показания к выполнению первичного пиелoureтероанастомоза [10]. Сходные данные опубликованы и многими другими авторами [14].

Большой интерес вызывает возможность эндоскопического лечения так называемых вторичных (рецидивных) стриктур пиелoureтерального сегмента, т.к. повторные открытые вмешательства являются довольно сложной задачей. Так, некоторые авторы рекомендуют выполнение «пробного» эндоскопического лечения вторичной обструкции, и лишь при отсутствии эффекта - проведение стандартной пиелопластики.

Особым предметом обсуждения в литературе является влияние добавочных почечных сосудов на эффективность лечения. В 1994 году Van Cangh опубликовал данные, в которых выявление добавочных сосудов в области пиелoureтерального сегмента на ангиограммах снижало эффективность эндопиелотомии с 86 до 42%. Позднее, Nakada предоставил сходные данные, при этом выявление добавочных сосудов, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, снижало эффективность процедуры с 92 до 64% [15].

В педиатрической практике применение эндоскопических методов лечения началось также с 80-х годов, однако темпы внедрения были значительно ниже. Данные методики сначала применялись большей частью для лечения детей старшей возрастной группы. И только с середины 90-х годов с появлением инструментов соответствующих размеров в литературе стали появляться многочисленные сообщения о применении эндопиелотомии при лечении гидронефроза у детей

младше 5 лет. При этом публикуемые результаты были сходны с таковыми у взрослых [16]. Сегодня эндопиелотомию применяют во многих урологических центрах. Однако с развитием более современных методов лечения гидронефроза показания к подобным манипуляциям сокращаются. Обобщая публикуемые результаты можно сделать вывод, что эффективность эндоскопических методов лечения гидронефроза ниже, чем эффективность стандартных операций, которые продолжают оставаться основными в лечении этого заболевания [10, 14].

«Невероятно, но в течение десятилетий хирургия отвергала лапароскопию, которая произвела настоящую революцию в гинекологии. Та степень равнодушия, с которой мы, как хирурги, наблюдали за развитием этой успешной технологии и отказывались ей пользоваться, просто поразительна...». Эти слова были произнесены Hans Troidl в его вступительном слове на международном конгрессе эндоскопической хирургии в Берлине в 1988 году [2], и этим словам предшествовали более 80 лет довольно нелегкого развития этого направления медицины.

В начале 19 века Phillip Bozzini сконструировал первый цистоскоп, используя довольно примитивную систему линз и свечей. Однако он никогда не применялся на людях и исследования ограничивались осмотром мочевого пузыря собак. Со временем оптические технологии постепенно развивались. И в 1901 году немецкий хирург George Kelling выполнил первый осмотр брюшной полости у собаки, чтобы исследовать эффект пневмоперитонеума. В 1910 году он впервые выполнил аналогичную операцию у человека. Тогда же шведский хирург Hans Christian Jacobaeus впервые ввел термин «лапароторакоскопия» и опубликовал результаты лечения 19-ти пациентов. Исследования подобного рода в то время подвергались огромной критике. Однако энтузиазм хирургов, предвидящих потенциальные возможности эндохирургии, позволял им постепенно развивать и изучать возможности новой методики. Так, в 1925 году, Rendle Short публикует первое руководство по лапароскопии. В 1929 году Heinz Kalk разработал новый, аналогичный современному, лапароскоп, используя усовершенствованную систему линз. Это изобретение справед-

ливо дало повод считать его «отцом современной лапароскопии» [17].

Распространению лапароскопии препятствовали несовершенные методы визуализации, примитивные инструменты и, как следствие, большое количество осложнений. До середины 70-х годов лапароскопию воспринимали исключительно как диагностическую манипуляцию, а те немногие хирурги, пытавшиеся внести элементы оперативной эндоскопии, подвергались массовой критике. В Германии, к примеру, с 1956 по 1961 год лапароскопия была официально запрещена.

В конце 70-х годов происходит одно из самых важных внедрений в лапароскопии - Samran Nezhad, молодой резидент из Нью Йорка, применил комбинацию лапароскопа с видеокамерой, начав тем самым эру видеолапароскопии. В 1983 году английский хирург John Wicker ввел термин «минимально инвазивная хирургия» и основал одноименное отделение в институте урологии. В 1985 году Nezhad выступает на ежегодной встрече American Fertility Society с докладом о лапароскопическом лечении эндометриоза, при этом указывая на возможность выполнения практически любой операции с использованием видеоассистенции. Преимущества нового метода (вертикальное положение, возможность коллегиального выполнения операции) были быстро оценены многими хирургами, и видеолапароскопия с середины 80-х годов начинает активно распространяться по всему миру. В 1988 году Francois Dubois впервые публикует результаты лапароскопических операций. За несколько последующих лет во всей мировой медицине происходит то, что принято называть «революцией» – активное внедрение лапароскопических методик, освоение новых операций, открытие учебных центров и массовый выпуск пособий по эндовидеохирургии. В 1991 году Clayman выполнил первую лапароскопическую нефрэктомии. К 1992 году он публикует данные о 16 успешных операциях. К 2000 году данная операция является регулярно выполняемой в более чем 55% мировых клиник, при этом время операций и количество осложнений в публикуемых данных сопоставимы с открытыми операциями [18].

В 1992 году Schuessler выполнил первую в мире лапароскопическую пиелопластику. А в декабре 1993 года

он опубликовал данные обследования и лечения 5 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая пиелопластика по методике Хайнс-Андерсена по поводу симптоматического гидронефроза [19]. Операции были выполнены трансперитонеальным доступом, экспозиция почки достигалась путем мобилизации ободочной кишки и перемещения ее медиальнее. Время операции составило от 3 до 7 часов, период наблюдения в катамнезе – от 9 до 17 месяцев. Во всех случаях достигнуто устранение симптомов обструкции.

В течение последующих лет появляется большое количество публикаций, в которых описывается применение этой методики. Большинство авторов при этом указывают, что длительность операции, являющаяся одним из основных ограничивающих факторов, имеет явную тенденцию к снижению по мере накопления хирургического опыта. Так, Zhang et al. в своих исследованиях указывают, что длительность лапароскопических операций оказалась меньше стандартных «открытых» [20].

Многие урологи быстро оценили возможности лапароскопического доступа с точки зрения выполнения различных видов пиелопластики (Anderson Hynes, Fenger, Foleys VY), симультанного удаления камней, хорошей визуализации добавочных сосудов, установки как внешнего, так и внутреннего дренажа и т.д. В большинстве публикаций, посвященных оценке результатов эффективности лапароскопических операций, отмечено, что последняя приближалась или даже превосходила стандартные методики, учитывая еще и меньшую инвазивность метода [21].

Jarrett в 2002 году, обобщая результаты 100 последовательных лапароскопических пиелопластик, приводит данные об общей эффективности метода 96%. Inagaki (2005) и Romero (2006), располагая одними из самых крупных наблюдений на сегодняшний день, сообщают о 95,0% и 94,1% успешных операций, что соответствует результатам большинства публикаций [22]. В 1995 году Sundaram и Grubb выполнили первую лапароскопическую пиелопластику при рецидиве гидронефроза. А в 2003 году они опубликовали серию подобных наблюдений. Впоследствии в литературе появляются многочисленные сообщения о выпол-

нении данной операции, результаты которой в большинстве случаев также соответствовали открытым методикам.

В подавляющем большинстве случаев при лапароскопических операциях авторы применяют пиелопластику по Хайнс-Андерсену. Однако есть отдельные сообщения о выполнении лапароскопических пластик без резекции пиелоуретерального сегмента. Так, например, Janetschek сообщает о 98% успешных подобных пиелопластик [23].

В 2006 году Kavoussi описал метод трансмезентериального доступа к пиелоуретеральному сегменту [24]. Проведя ретроспективный анализ операций, автор пришел к выводу, что трансмезентериальный доступ чаще применяется у молодых пациентов, как правило, при левостороннем гидронефрозе. Благодаря данному доступу удалось добиться сокращения времени операции на 22% без увеличения количества осложнений.

Moon et al. (2007), проведя анализ результатов 376 пиелопластик, выполненных в различных центрах, сообщили об их общей эффективности равной 95,5% [25]. Bansal et al. в 2008 году опубликовали результаты рандомизированного проспективного исследования, сравнивающего лапароскопическую и открытую пиелопластику [26]. При этом авторы пришли к выводу, что лапароскопическая операция является менее инвазивной, а эффективность ее сравнима со стандартной.

Первая лапароскопическая пиелопластика у ребенка была выполнена в 1995 году Peters и Schluskel [27] по методике Хайнс-Андерсена. Время операции составило 5 часов. Авторы предположили, что, учитывая многообещающие результаты лапароскопического лечения гидронефроза у взрослых, можно применять эту методику у детей. В 1999 году Tan впервые опубликовал данные лечения 18 детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет, которым была выполнена лапароскопическая пиелопластика. Среднее время операции составило 89 минут, эффективность метода равнялась 87%. В последующие годы в литературе появляется большое количество публикаций, посвященных лапароскопической пиелопластике у детей, при этом результаты операций в большинстве случаев сопоставимы со стандартными [28]. ■

Внедрению лапароскопических технологий в детскую урологию способствовало появление специальных педиатрических 2 и 3 мм инструментов, которые позволили выполнять подобные операции у детей младшей возрастной группы с большей точностью и деликатностью. В одних из самых крупных наблюдений Nerli и Maheshwari [29] сообщают о 92% успешных лапароскопических пиелопластик. Szavay, выполнив более 70 пиелопластик к 2010 году, сообщил об улучшении показателей функции почек по данным ренограмм в 100% случаев. Одним из первых возможность безопасного выполнения лапароскопической пиелопластики у детей младшей возрастной группы, в том числе до года, показал Schier F. в 2006 году [30]. Одному из детей в его исследовании на момент операции было лишь 8 недель. Penn HA. в 2010 году опубликовал проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались результаты лапароскопической и традиционной пиелопластики у детей, при этом их эффективность составила 100 и 95%, а среднее время операции – 150 и 120 минут соответственно.

Обобщая публикуемые результаты можно отметить, что эффективность лапароскопической пиелопластики у детей составляет 89-100% [25, 28], что сопоставимо со стандартными методиками. Данная операция быстро приобрела популярность и стала методом выбора при лечении детей с гидронефрозом во многих мировых клиниках [21]. Свообразным «переходным звеном» между традиционными и лапароскопическими методами операций являются лапароскопически-ассистированные операции. Одним из первых данную методику применил Lee в 1997 году в Корее.

Лапароскопическим доступом производилась мобилизация пиелуретерального сегмента, который выводился в небольшую рану на брюшной стенке, и, в дальнейшем, мануально выполнялась пиелопластика. В 2006 году Gao и Shi в Китае опубликовали данные лечения 51 пациента от 2 до 64 лет, которым была успешно выполнена лапароскопически-ассистированная пиелопластика, причем время операции составило от 40 до 90 минут [31]. Преимуществами данной методики являются уменьшение длительности операции, снижение инвазивности по

сравнению с открытой операцией и надежная аппроксимация краев мануально формируемого анастомоза. Авторы указывают, что данная методика хорошо подходит для детей младшей возрастной группы, у которых имеется тонкая и податливая брюшная стенка. В литературе имеется не так много подобных исследований, при этом некоторые авторы указывают на больший, по сравнению с лапароскопической пиелопластикой, процент возникновения рецидивов.

Техника транспозиции добавочных сосудов для устранения внешней обструкции пиелуретерального сегмента была предложена еще в 1949 году Hellstrom на международном хирургическом конгрессе в Париже [2]. Принцип ее основан на устранении внешней обструкции пиелуретерального сегмента в виде добавочного сосуда, то есть манипуляция абсолютно противопоказана при подозрении на внутреннюю обструкцию. Операция предусматривает мобилизацию добавочных сосудов, перемещение их в краниальном направлении выше пиелуретерального сегмента и фиксацию в новом месте. После первичного описания в литературе встречались лишь единичные публикации, посвященные этой операции. Однако в 2003 году Meng и Stoller дали «вторую жизнь» данной методике, используя лапароскопический доступ [32]. Операция была успешно выполнена 9 пациентам с симптоматическим гидронефрозом. Период наблюдения за пациентами составил от 14 до 31 месяца.

В 2008 году британский уролог Mushtaq в своей лекции «Vascular hitch? A new alternative for vascular pyeloureteric junction obstruction» опубликовал результаты лечения 20 детей, которым было произведено устранение обструкции пиелуретерального сегмента за счет транспозиции добавочных сосудов, с успешными результатами у 19 пациентов. Данная операция производилась в большинстве случаев детям старше 7 лет с небольшой степенью дилатации полостной системы почки, выявленными добавочными сосудами и неизменным по внешнему виду пиелуретеральным сегментом. В 2010 году Nasser Simforoosh публикует результаты 9 «перемещающих» пиелопластик, при этом он выполнял пересечение добавочных вен для облегчения перемещения артерии. Успех операции, по его данным, достиг-

нут в 92% случаев. Длительность наблюдения составила, в среднем, 29 месяцев [33]. Авторы, применяющие данную методику, считают, что основная дилемма стоит в интраоперационной оценке состояния пиелуретерального сегмента – при наличии сомнений в этиологии обструкции необходимо выполнять эндопиелотомию. Однако некоторые исследователи считают, что по внешнему виду невозможно исключить стеноз пиелуретерального сегмента, поэтому необходимы дополнительные исследования для точной постановки диагноза (КТ, МРТ, ретроградная пиелография и т.д.). Возможно, именно с неправильным отбором пациентов и, в связи с этим, частыми рецидивами заболевания и связан изначально небольшой интерес к этой методике после ее первичного описания. Преимуществами данной операции являются значительное уменьшение длительности вмешательства (50-90 минут по данным разных авторов), отсутствие необходимости в дренировании и малая инвазивность. Хирурги, выполняющие подобные операции, сходятся во мнении, что при грамотном подборе пациентов «вазопликация», или «васкулопексия» является сопоставимой альтернативой стандартным методикам.

Стремление следовать изначально описанному в традиционных методиках забрюшинному доступу с развитием лапароскопических технологий реализовалось в методику, получившую название «ретроперитонеоскопия». В 1979 году Wickham произвел первую видеоретроперитонеоскопию, используя лапароскоп и пневмоинсуффляцию для выполнения уретеролитотомии. К сожалению, данная методика не имела популярности в связи с крайне небольшим рабочим пространством и определенными техническими трудностями [2]. Bay-Nielsen, Schultz и Clayman et al. первыми применили метод механической диссекции забрюшинного пространства с целью увеличения рабочего пространства, что позволило в дальнейшем значительно расширить спектр манипуляций, выполняемых при использовании этого доступа. В 1992 году Gaur описал применение метода баллонной дилатации для создания пневморетроперитонеума, нагнетая воздух через резиновый катетер в хирургическую перчатку. В дальнейшем, успешно использовал

этот метод для выполнения различных манипуляций (биопсия почки, пиелоретеролитотомия и т.д.). Влияние этого простого, на первый взгляд, приспособления, привело к массивному внедрению ретроперитонеоскопии в различных клиниках по всему миру. Так, за предыдущие 80 лет в литературе имелось всего около дюжины публикаций касательно данного метода, а в 1991 году их появилось более десятка [18].

Активное внедрение ретроперитонеоскопии и накопление опыта позволили со временем производить более сложные оперативные вмешательства. Первая пиелопластика ретроперитонеоскопическим доступом выполнена Janetschek в 1996 году [34]. За несколько последующих лет в литературе появилось довольно много публикаций, посвященных этой операции, с обнадеживающими результатами. Изначально в связи с техническими трудностями в большинстве случаев выполнялись виды пиелопластик без резекции пиелоретерального сегмента, такие как экзопиелотомия, Fenger-пластика и т.д. Однако с накоплением опыта все больше авторов публикует серии операций, выполненных с резекцией пиелоретерального сегмента, при этом эффективность операций не отличается от стандартных открытых методик. Rassweiler в 2008 году выполнил анализ результатов 189 подобных операций, из которых 96% оказались успешными. Chuang в 2009 году опубликовал результаты данной операции у 150 пациентов с успешным исходом в 98%. Среднее время операции составило 105 минут [35].

В 2001 году Yeung опубликовал первую серию подобного рода операций, выполненной 13 детям. У 12 из них она оказалась успешной [36]. Несмотря на технические сложности при выполнении забрюшинной пиелопластики у детей (небольшой объем рабочего пространства, близкое расположение портов), в литературе за последнее десятилетие опубликовано значительное число работ, в которых отмечена эффективность методики в 90-98% [37]. Zhou H. опубликовал результаты 60 операций данным доступом, при этом у всех детей после операции отмечалось улучшение функции почки по данным радиоизотопного исследования и устранение обструкции. Среднее время операции составило 70 минут, что

значительно меньше, чем в опубликованных ранее работах.

В литературе имеется много работ, сравнивающих результаты лапароскопической и ретроперитонеоскопической пиелопластики, при этом большинство авторов сходятся во мнении, что разница в исходах незначительна. Так, Shoma AM. в 2007 году опубликовал рандомизированное проспективное исследование по сравнению результатов лапаро- и ретроперитонеоскопической пиелопластики и пришел к выводу, что эффективность операций является идентичной вне зависимости от доступа, однако в последнем случае занимает больше времени [38]. Аналогичные данные приводит Canon SJ. проведя анализ послеоперационных результатов у 49 пациентов.

Mialdea в 2007 году опубликовал результаты лечения пациентов, которым была выполнена ретроперитонеоскопически-ассистированная пиелопластика. Мобилизация пиелоретерального сегмента проводилась аналогично таковой при лапароскопическом доступе, далее выполнялось выведение выделенного сегмента через небольшую рану в поясничной области и мануальное наложение анастомоза. При длительном наблюдении из 30 операций 29 оказались успешными. Однако на сегодняшний день опыт данной операции представлен лишь в нескольких публикациях.

Авторы, применяющие ретроперитонеоскопический доступ для пиелопластики, указывают, что основными преимуществами данного метода являются прямой и более быстрый доступ к пиелоретеральному сегменту, а также отсутствие вскрытия брюшной полости и, как следствие, снижение риска возможных абдоминальных осложнений [35]. К тому же, данная методика может применяться при выраженном спаечном процессе в брюшной полости. Недостатками доступа являются небольшой, ограниченный объем рабочего пространства, близкое расположение портов и отсутствие четких анатомических ориентиров, которые есть в брюшной полости. Следствием этого являются большая продолжительность операции и технические трудности при выполнении анастомоза, требующие большего срока обучения и адаптации [17]. Кроме того, забрюшинный доступ затруднен при выполнении повторных пиелопластик

в связи с фиброзом околопочечной жировой ткани. Таким образом, выбор транс- или ретроперитонеального доступа остается лишь предпочтением хирурга, и достоверных различий в эффективности и количестве осложнений при данных операциях на сегодняшний день не опубликовано [21].

Разработка роботизированных технологий для медицинского применения началась еще в 80-х годах прошлого века в национальном центре аэронавтики и космоса (NASA). В 1996 году создан первый аппарат, обеспечивающий точную дистанционную передачу движений рук хирурга (принцип master-slave) на манипуляторы робота (ARTREMIS), который впоследствии был модифицирован и оборудован двумя рабочими манипуляторами-руками и системой трехмерной визуализации изображения (Zeus). В 1995 году Sung выполнил первую робот-ассистированную пиелопластику в эксперименте на животном, предположив активное распространение данных технологий в будущем [18]. В 2000 году разработана самая популярная и единственная доступная в коммерческой сети на сегодняшний день медицинская роботизированная система daVinci (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA). Одним из первых робот-ассистированную пиелопластику на этой системе выполнил Gettman в 2001 году. К 2002 году он опубликовал результаты успешного лечения 6 пациентов [39]. При этом он указал, что среднее время операции, составляющее 235 минут при лапароскопической пиелопластике, уменьшилось до 140 минут при использовании робота. В последующих исследованиях также были опубликованы отличные результаты, сравнимые со стандартными методиками.

Schwenter et al. в 2007 году опубликовали результаты 92 последовательных пиелопластик с робот-ассистенцией с успехом в 97%, при этом среднее время операции составило 108 минут. Mufarrrij et al., выполнив к 2008 году более 140 подобных операций, сообщили о 95,7% успешных результатов [40]. В его лекции по поводу данной операции прозвучала фраза «если вы один раз попробуете прооперировать при помощи робота, то вам не захочется возвращаться к лапароскопии...». Комфортное положение хирурга, трехмерное изображение, точность и плавность движений, семь степеней

свободы по аналогии с человеческой кистью – все это значительно упростило процедуру формирования анастомоза, надежность и герметичность которого, по мнению некоторых авторов, аналогична накладываемому вручную. Gettman, сравнивая результаты лапароскопической и робот-ассистированной пиелопластики, пришел к выводу, что при выполнении последней значительно уменьшается общая длительность операции и время, затрачиваемое на формирование анастомоза.

Одним из первых в педиатрической практике Olsen в 2004 году представил результаты ретроперитонеоскопической робот-ассистированной пиелопластики по Хайнс-Андерсену у 15 детей. К 2007 году его серия наблюдений составила 65 пациентов с устранением обструкции в 96% случаев [41]. Lee et al. в 2006 году опубликовали контролируемое исследование, включающее 33 трансперитонеальные робот-ассистированные и 33 открытые пиелопластики. Успешность операций составила 97 и 100% соответственно, при этом сроки госпитализации, выраженность болевого синдрома и реабилитация детей оказались значительно меньше в первой группе. На сегодняшний день в литературе опубликовано несколько десятков подобных публикаций, при этом эффективность операции составляет 93-98% [42].

Многие авторы, использующие робот в практике, указывают на значительно меньший период обучения и адаптации к инструментам по сравнению с лапароскопией. Единственным недостатком данной методики является отсутствие обратной тактильной связи между манипулятором робота и рукой оперирующего и, естественно, неприемлемо высокая для многих клиник стоимость оборудования. Несмотря на это, робот-ассистированные технологии на сегодняшний день активно распространяются по всему миру, о чем красноречиво говорит растущее количество публикаций.

Стремление минимизировать операционную травму привело к появлению нового направления, так называемой хирургии единого доступа - laparoendoscopic single-site surgery (LESS), или single laparoscopic port procedure (SLiPP). Данный доступ стал возможен благодаря появлению специальных инструментов (R-port, Uni-X, GelPort, QuadPort), через которые он

осуществляется доступ. Одним из первых данную методику в урологической практике применил Rapé, который в 2007 году опубликовал опыт применения монопортов для выполнения нефрэктомии и пиелолитотомии через единственный разрез в пупочной области [43]. Впоследствии в литературе появляется много публикаций, посвященных применению однопортовых систем для выполнения нефрэктомии, резекции почки, орхиопексии, адреналэктомии и т.д. Недостатком данного метода, по словам авторов, является ограниченная подвижность и близкое расположение инструментов, что создает дополнительные технические трудности и удлиняет время операции. В 2008 году Desai опубликовал первый опыт выполнения лапароскопической пиелопластики единым доступом. В педиатрической практике одними из первых данный доступ применили Kaouk and Palmer при выполнении варикоцелэктомии у подростков. В этом же году появились первые публикации о выполнении робот-ассистированных операций единым доступом.

В 2009 году Трасу опубликовал ретроспективное исследование, сравнивающее стандартный лапароскопический и single-port доступ при выполнении пиелопластики. В обеих группах результат операции был отличный, однако сроки реабилитации, количество анальгетиков, и выраженность послеоперационных рубцов оказались меньше в последнем случае. Несмотря на относительную новизну, операции единого доступа на сегодняшний день имеют статус стандартных во многих мировых клиниках [44]. Естественно, пластика пиелоуретерального сегмента через единый порт на настоящий момент имеет статус экспериментальной методики, которая выполняется лишь в нескольких клиниках и требует дальнейшего исследования, накопления опыта и анализа результатов.

Одной из самых современных, миниинвазивных и «продвинутых» методик на сегодняшний день является эндоскопическая хирургия через естественные отверстия - Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). Методика была описана в 2002 году Gettman et al. которые впервые в мире выполнили нефрэктомия у свиньи трансвагинальным доступом [45]. Antony Kalloo в 2005 впервые использовал трансгастральный доступ в

клинической практике. Впоследствии были описаны также чрезпузырный и чрезкишечный доступы. С момента зарождения методики многие хирурги высказывают весьма логичный скептицизм относительно безопасности и целесообразности вхождения в брюшную полость через стенки полых органов, однако великолепный косметический результат, близкий к идеальному в хирургии, поддерживает энтузиазм хирургов, выполняющих данные операции. В литературе имеются публикации о применении NOTES для выполнения нефрэктомии, геминефрэктомии, простатэктомии, варикоцелэктомии и т.д. В 2008 году Desai et al. опубликовал опыт выполнения 10 пиелопластик подобным доступом у свиней. На сегодняшний день в литературе имеются публикации о выполнении NOTES операций с робот- и Single-port ассистенцией [46].

Самая молодая методика, NOTES, естественно, имеет право на место в строю современных доступов в хирургии. Данный метод являет собой третье поколение миниинвазивной хирургии, при этом трудно себе представить операцию, при которой косметический результат будет лучше. Естественный научный консерватизм, технические трудности и необходимость применения специфических дорогих инструментов ограничивают данную методику лишь несколькими десятками публикаций, однако с накоплением опыта и развитием современных технологий кожный разрез в недалеком будущем рискует остаться пережитком.

Rassweiler et al., проведя анализ более 600 пиелопластик с применением лапароскопического доступа, пришел к выводу, что количество осложнений не превышает уровень стандартных операций [47]. Процент конверсий (перехода на открытую операцию) составил 0,5-5%, что было связано в большинстве случаев с трудностью формирования анастомоза или установки мочеточникового стента. Стойкая стриктура пиелоуретерального сегмента, потребовавшая повторной операции, возникла у 3,5-4,8% пациентов. Как отмечают авторы исследования, большинство осложнений встречалось на этапе освоения методики и с накоплением опыта имело неуклонную тенденцию к уменьшению.

На сегодняшний день лапароскопическая пиелопластика, совмещаю-

щая в себе эффективность стандартной операции и малоинвазивность эндоскопических методов, является «золотым стандартом» лечения обструкции пиелoureтерального сегмента во многих мировых клиниках, оставив открытые травматичные методики в прошлом [25,35,38]. Длительность операции, изначально доходившая до 7 часов, теперь в среднем составляет 120-180 минут. Описаны случаи выполнения данной операции при гидронефрозе подковообразной, единственной или дистопированной почки, а также при двухстороннем процессе.

Интересно, что в некоторых центрах проводились успешные исследования по проведению лапароскопической пиелопластики в стационаре одного дня, при этом пациенты к вечеру выписывались домой [48]. Несмотря на экспериментальный характер данного подхода, он является очередным примером минимальной инвазивности лапароскопической операции.

Несмотря на первоначальный энтузиазм в отношении эндоскопического лечения гидронефроза, эффективность этих методик остается на 15-30% ниже пиелопластики лапароскопическим доступом или стандарт-

ных операций [8,10,16]. На успех эндоскопического лечения влияют определенные факторы, такие как протяженность стриктуры пиелoureтерального сегмента, выраженность дилатации полостной системы почки (3-4 степень гидронефроза по SFU), снижение почечной функции, наличие добавочного сосуда, неудачная первичная манипуляция и т.д. [14,15]. Кроме того, при различных анатомических вариантах расположения почки и пиелoureтерального сегмента (дистопия почки, подковообразная почка, высокое отхождение мочеточника) выполнение эндопиелотомии значительно затруднено [9]. Пиелопластика с лапароскопическим доступом может быть эффективно выполнена при всех перечисленных состояниях. Единственным противопоказанием для лапароскопического доступа на настоящий момент является неконтролируемая коагулопатия. Авторы, проводящие исследования по сравнению результатов лапароскопической пиелопластики и различных вариантов эндопиелотомий, сходятся во мнении, что эффективность лапароскопических операций, в особенности в случаях с выраженным снижением функции

почки или выраженным гидронефрозом, является достоверно выше [49]. Несомненно, грамотный подбор пациентов для эндопиелотомии с исключением группы риска может стать надежной альтернативой пиелопластике, однако данные методики не обладают той универсальностью и мобильностью в плане интраоперационного выбора метода устранения обструкции, которыми располагает лапароскопический доступ [50].

Стандартные «открытые» методики надежно зарекомендовали себя, как эффективный и относительно безопасный метод лечения обструкции пиелoureтерального сегмента. Однако с развитием малоинвазивных хирургических технологий столь травматичный и косметически неприемлемый доступ уже не удовлетворяет потребностей хирургов и их пациентов. Лапароскопические методики, пройдя испытание временем, приобрели мощную доказательную базу, которая позволяет считать их, наравне со стандартными операциями, столь же эффективными и, учитывая значительно меньшую инвазивность, более предпочтительными в условиях современной хирургии. ■

Ключевые слова: гидронефротическая трансформация, дети, пиелопластика, эндопиелотомия, малоинвазивные операции, лапароскопия, ретроперитонеоскопия, робот-ассистированные операции.

Key words: hydronephrosis transformation, children, pyeloplasty, endopyelotomy, minimally invasive surgery, laparoscopy, retroperitoneoscopy, robot-assisted surgery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography. // AJR Am J Roentgenol. 1987. Vol. 148, № 5. P. 959-963.
2. Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss D, Rathert P, Becht E. History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Trendelenburg (1886) to the present. // UROLOGE AUSGABE. 2004. Vol. 43, № 12. P. 1544-1559.
3. Davis DM. Intubated ureterotomy: A new operation for ureteral and ureteropelvic stricture. // Surg Gynecol Obstet. 1943. Vol. 76, № 5. P. 513-516.
4. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. // Br J Urol. 1949. Vol. 21, № 9. P. 209-214.
5. Oppenheimer R, Hinman F Jr. Ureteral regeneration: contracture vs. hyperplasia of smooth muscle. // J Urol. 1955. Vol. 74, № 10. P. 476-484.
6. Smart WR. An evaluation of intubation ureterotomy with a description of surgical technique. // J Urol. 1961. Vol. 85. P. 512-524.
7. Wickham JE, Kellet MJ. Percutaneous pyelolysis. // Eur Urol. 1983. Vol. 9, № 2. P. 122-124.
8. Khan AM, Holman E, Pasztor I, Toth C. Endopyelotomy: experience with 320 cases. // J Endourol. 1997. Vol. 11. P. 243-246.
9. Gerber GS, Lyon ES. Endopyelotomy: Patient selection, results, and complications. // Urology. 1994. Vol. 43. P. 1.
10. Bernado N, Smith AD. Endopyelotomy review. // Arch Esp Urol. 1999. Vol. 52. P. 541-548.
11. Chandhoke P, Clayman R, Stone M. Endopyelotomy and endoureterotomy with the Acucise ureteral cutting balloon device: preliminary experience. // J Endourol. 1993. Vol. 7. P. 45-51.
12. Kwak S, Leef JA, Rosenblum JD. Percutaneous balloon catheter dilatation of benign ureteral strictures: Effect of multiple dilatation procedures on long-term patency. // AJR Am J Roentgenol. 1995. Vol. 165. P. 97.
13. Webber RJ, Pandian SS, McClinton S, Hussey J. Retrograde balloon dilatation for pelviureteric junction obstruction: Long-term follow-up. // J Endourol. 1997. Vol. 11. P. 239.
14. Van Cangh PJ, Nesa S. Endopyelotomy. Prognostic factors and patient selection. // Urol Clin North Am. 1998. Vol. 25. P. 281.

15. Nakada SY, Wolf JS Jr, Brink JA. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. // *J Urol* 1998. Vol. 159. P. 62.
16. Sherburne R, Figenshau, Ralph V. Clayman Pediatric Endopyelotomy. // *The Washington University Experience The Journal of Urology*. 1996. Vol. 156, № 12. P. 2025-2030.
17. Nezhat C. The Rise of Advanced Operative Video-Laparoscopy. // *Nezhat's History of Endoscopy*. 2005. http://laparoscopyblogs.com/endoscopyhistory/chapter_22/index.html
18. Vecchio R, Macfayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. // *Panminerva Med*. 2000. Vol. 42. P. 87-90.
19. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. // *J Urol*. 1993. Vol. 150. P. 1795-1799.
20. Calvert RC, Morsy MM, Zehlf B, Rhodes M, Burgess NA. Comparison of laparoscopic and open pyeloplasty in 100 patients with pelvi-ureteric junction obstruction. // *Endoscopy*. 2008. Vol. 22. P. 411-414.
21. Moon DA, El-Shazly MA, Chang CM, Gianduzzo TR, Eden CG. Laparoscopic pyeloplasty: Evolution of a new gold standard. // *J Urol*. 2006. Vol. 67. P. 932-936.
22. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: current status. // *BJU Int*. 2005. Vol. 95. P. 102-105.
23. Janetschek G, Peschel R, Frauscher F. Laparoscopic pyeloplasty. // *Urol Clin North Am*. 2000. Vol. 7. P. 695.
24. Kavoussi LR, Link RE. Transmesenteric laparoscopic pyeloplasty. // *J Urol*. 2006. Vol. 176, № 12. P. 2526-2529.
25. Moon DA, El-Shazly MA, Eden CG. Laparoscopic pyeloplasty: status and review of literature. // *J Endourol*. 2007. Vol. 21, № 7. P. 673-678.
26. Punit B, Aman G. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches- a single centre experience of three years. // *JMAS*. 2008. Vol. 4. P. 76-79.
27. Peters CA, Schluskel RN, Retik AB. Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. // *J Urol*. 1995. Vol. 153, № 6. P. 1962-1965.
28. Lam PN, Wong C, Mulholland TL, Campbell JB. Pediatric laparoscopic pyeloplasty: 4-year experience. // *J Endourol*. 2007. Vol. 21, № 12. P. 1467-1471.
29. Maheshwari R, Ansari MS. Laparoscopic pyeloplasty in pediatric patients: the SGPGI experience. // *Indian J Urol*. 2010. Vol. 26, № 1. P. 36-40.
30. Metzelder ML, Schier F, Petersen C. Laparoscopic transabdominal pyeloplasty in children is feasible irrespective of age. // *J Urol*. 2006. Vol. 175, № 2. P. 688-691.
31. Gao ZL, Shi L. Small incision combined with laparoscopy for ureteropelvic junction obstruction: comparison with retroperitoneal laparoscopic pyeloplasty. // *Chin Med J (Engl)*. 2009. Vol. 122, № 11. P. 2728-2732.
32. Meng MV, Stoller ML. Hellström technique revisited: Laparoscopic management of ureteropelvic junction obstruction. // *Urology*. 2003. Vol. 62, № 9. P. 404-408.
33. Nasser S, Ahmad J. Laparoscopic management of ureteropelvic junction obstruction in pediatric patients: A new approach to crossing vessels, crossing vein division, and upward transposition of the crossing artery. // *Journal of Pediatric Urology*. 2010. Vol. 6, № 4. P. 161-165.
34. Janetschek G, Peschel R, Altarac S. Laparoscopic and retroperitoneoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction. // *Urology*. 1996. Vol. 47. P. 311.
35. Chuanyu S, Guowei X, Ke X, Qiang D, Yuanfang Z. Retroperitoneal laparoscopic dismembered Anderson-Hynes pyeloplasty in treatment of ureteropelvic junction obstruction (report of 150 cases). *Urology*. 2009 Nov; 74(5):1036-40
36. Yeung CK, Tam YH, Sihoe JD. Retroperitoneoscopic dismembered pyeloplasty for pelviureteric junction obstruction in infants and children. // *BJU Int*. 2001. Vol. 87. P. 509-513.
37. Bonnard A, Fouquet V, Carricaburu E, Aigrain Y, El-Ghoneimi A. Retroperitoneal laparoscopic versus open pyeloplasty in children. // *J Urol*. Vol. 173, № 5. P. 1710-1713.
38. Shoma AM, El Nahas AR, Bazeed MA. Laparoscopic pyeloplasty: a prospective randomized comparison between the transperitoneal approach and retroperitoneoscopy. // *J Urol*. 2007. Vol. 175, № 11. P. 2020-2024.
39. Peschel R, Neururer R, Bartsch G, Gettman MT. Robotic pyeloplasty: Technique and results. // *Urol Clin North Am*. 2004. Vol. 31. P. 737.
40. Hyams, Elias S, Mufarrij, Patrick W, Stifelman, Michael D. Robotic renal and upper tract reconstruction. // *Current opinion in urology*. 2008. Vol. 18. P. 557.
41. Olsen LH, Rawashdeh YF, Jorgensen TM. Pediatric robot assisted retroperitoneoscopic pyeloplasty: a 5-year experience. // *J Urol*. 2007. Vol. 178, № 11. P. 2137-2141.
42. Richard E. Link, Sam B. Bhayani, Louis R. Kavoussi. A Prospective Comparison of Robotic and Laparoscopic Pyeloplasty. // *Ann Surg*. 2006. Vol. 243, № 4. P. 486-491.
43. Rané A, Kommu S, Eddy. Clinical evaluation of a novel laparoscopic port (R-port) and evolution of the single laparoscopic port procedure (SLiPP). // *J Endourol*. 2007. Vol. 21. P. 22-23.
44. Rakesh K, Riccardo A. Laparoendoscopic single-site surgery: current clinical experience. 2010. // *BJUI*. Vol. 106. P. 897-902.
45. Gettman MT, Lotan Y, Napper CA, Cadeddu JA. Transvaginal laparoscopic nephrectomy: development and feasibility in the porcine model. // *Urology*. 2002. Vol. 59, № 3. P. 446-450.
46. Box G, Averch T, Cadeddu J. Nomenclature of natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES) and laparoendoscopic single-site surgery (LESS) procedures in urology. // *J Endourol*. Vol. 22, № 11. P. 2575-2578.
47. Rassweiler J, Teber D, Frede T. Complications of laparoscopic pyeloplasty. // *World Journal of Urology*. 2008. Vol. 26. P. 539-547.
48. Ilie CP, Luscombe CJ, Smith I, Boddy J, Mischianu D, Golash A. Routine day-case laparoscopic pyeloplasty: a paradigm shift? // *J Endourol*. 2011. Vol. 25, № 5. P. 797-801.
49. Ost MC, Kaye JD, Guttman MJ, Lee BR, Smith AD. Laparoscopic pyeloplasty versus antegrade endopyelotomy: comparison in 100 patients and a new algorithm for the minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction. // *Urology*. 2005. Vol. 66, № 11. P. 47-51.
- Szydelko T, Kopec R, Kasprzak J, Apoznański W. Antegrade endopyelotomy versus laparoscopic pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009. Vol. 19, № 2. P. 45-51.

Длительное нахождение инородного тела (иглы) в уретре и мягких тканях промежности у мальчика 10 лет

A longtime stay of the foreign body (needle) in the urethra and soft tissues of the perineum in a 10-year boy

*K.N. Nurmuhamedov,
U.A. Radjabov*

According to the literature the foreign bodies occur very seldom in children. Often the foreign bodies are injected into the urethra through the external orifice. Treating of the children with this pathology could be complicated, while the special urological departments and specialist in this problem are absent.

A 10-year old patient was admitted in the Kashadaryinsk regional multidisciplinary medical center in December 2012 with the complaints of the pain in the perineum and scrotum and macrohematuria.

According to the patient's history in the age of 5 years a home trauma of the perineum occurred with one episode of the urethral bleeding. The child was referred to the adult urologist, but no instrumental investigations were performed and the causes of the bleeding were not identified. The child was discharged. In the age of 10 years (2012) an evidence of micturition disturbances arose, with these complaints he was admitted to the Regional adolescent multidisciplinary medical center to the urological department. In the time of the urethroscopy the foreign body was identified and removed from the urethral lumen (bulbous urethra). This foreign body was an incrustated metallic needle with a length of 7 cm and diameter of 0.2 cm. Postoperatively on the antibacterial and anti-inflammatory medications no complications were evident. A voluntary micturition was restored after catheter removal without residual urine according to ultrasound investigation.

Drawing a conclusion, this clinical case is a rare situation of the longtime stay of the foreign body in the urethra, perineum and scrotum of the young patient.

К.Н. Нурмухамедов, У.А. Раджабов

Кашкадарьинский областной детский многопрофильный медицинский центр, Карши

По данным литературы инородные тела нижних мочевыводящих путей у детей встречаются довольно редко [1]. Основную группу пострадавших составляют молодые мужчины. Через наружное отверстие инородные тела вводят в уретру чаще во время игры, в состоянии алкогольного опьянения или с целью мастурбации. Извлечь их обратно самостоятельно больному, как правило, не удастся. Реже инородные тела могут быть оставлены после лечебных и диагностических манипуляций. Инородные тела, попавшие в уретру, могут перемещаться по направлению к мочевому пузырю, но могут оставаться на месте первоначального внедрения. Инородные тела уретры – это предметы, которые имеют меньший диаметр, чем наружное отверстие уретры. Это камешки, горошины, шпильки, иголки, булавки, карандаши, термометры и т. д. Распознавание инородного тела в мочеиспускательном канале не представляет затруднений. Инородное тело легко определяется в височной части уретры или на промежности при наружном ощупывании, а в перепончатой части – при исследовании через прямую кишку. У детей сложности диагностики на ранних этапах при обращении за медицинской помощью возникают, как правило, из-за отсутствия профильных урологических учреждений и специалистов в этой области.

Клинически инородное тело в момент попадания его в уретру чаще всего вызывает боль, интенсивность которой зависит от его размера и конфигурации [2]. При небольших размерах инородного тела болевой синдром, как правило, незначителен. В дальнейшем могут присоединяться различные формы расстройства мочеиспускания: от затрудненного до острой задержки. Несвоевременная и некачественная медицинская помощь при инородном теле уретры у детей приводит к различным формам уретрита, нарушениям кровообращения в стенке уретры и, за счет длительности нахождения предмета в уретре, к формированию различных свищей. Возможно появление и таких грозных осложнений, как мочевая инфильтрация с развитием флегмоны или абсцесса уретры, которые могут угрожать жизни ребенка [3].

Представляем следующее клиническое наблюдение.

Пациент С., 10 лет, в декабре 2012 года поступил в Кашкадарьинский областной многопрофильный медицинский центр в отделение детской урологии с жалобами на боли в промежности и органах мошонки, эпизоды макрогематурии. Из анамнеза: со слов родителей, в 5-летнем возрасте произошла бытовая травма промежности с однократной уретроррагией, в связи с чем ребенок был экстренно доставлен в урологическое отделение, где был осмотрен взрослым урологом. Инструментальное

обследование ребенку не проводилось, причины уретроррагии и последствия травмы не выявлены. Ребенок был отпущен домой. На протяжении последующих пяти лет у пациента периодически отмечались воспалительные изменения кожи мошонки, незначительные светлые выделения из уретры в течение 1-2 дней, которые самостоятельно купировались. В конце 2012 г. ребенок стал отмечать затрудненное мочеиспускание. В связи с чем, в возрасте 10 лет, пациент поступил в Областной детский многопрофильный медицинский центр в детское урологическое отделение с вышеуказанными жалобами.

При поступлении: Общее состояние больного удовлетворительное, температура тела 36,4°C. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы не изменены. Видимые слизистые обычной окраски. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. При пальпации паховой области лимфоузлы не увеличены, безболезненные.

Status localis: наружные половые органы развиты правильно, по мужскому типу. Локально на 1см правее Raphe scrotum на коже мошонки определяется округлое образование 1,5 см в диаметре с гиперемией кожи мошонки и незначительным серозным отделяемым (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид мошонки. Стрелкой указано округлое образование в области правой половины мошонки 1,5 см в диаметре

Общий анализ крови: Hb – 114г/л; эритроциты – $3,6 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты – $8,2 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – 8 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция щелочная, белок – abs, эритроциты – 3-4 в п/з, лейкоциты 4-5 в п/з.

На обзорной рентгенограмме малого таза на 3 см ниже лонного сочленения определяется инородное тело в проекции промежностной части уретры (рис. 2).



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма малого таза. Стрелкой указано инородное тело в проекции промежностной части уретры

При попытке дренирования мочевого пузыря уретральным катетером Фолея № 10 в области бульбозного отдела уретры было выявлено непреодолимое препятствие. С целью верификации диагноза 10 декабря 2012 г. под наркозом было выполнено оперативное вмешательство – ретроградная уретроскопия, при которой в просвете бульбозного отдела уретры выявлено



Рис. 3. Извлечение инородного тела уретры через переднюю поверхность мошонки

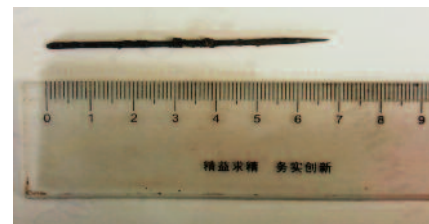


Рис. 4. Инородное тело уретры. Металлическая игла

инкрустированное инородное тело (металл). В ходе оперативного вмешательства первым этапом были удалены инкрустированные камни на инородном теле в уретре, затем вторым этапом через переднюю поверхность мошонки было удалено само инородное тело (рис. 3). Удаленное инородное тело представляло собой металлическую иглу длиной около 7 см и диаметром 0,2 см (рис. 4). После оперативного вмешательства больному был установлен катетер Фолея № 12. Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия (в течение 6 дней). После удаления уретрального катетера восстановлено самостоятельное мочеиспускание. При контрольном ультразвуковом исследовании мочевого пузыря остаточной мочи не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение описывает очень редкий клинический случай длительного нахождения инородного тела в просвете уретры, промежности и органах мошонки в течение 5 лет.

В доступной нам литературе мы не нашли описания столь длительного нахождения инородных тел уретры у детей. Следует отметить, что при поступлении ребенка на раннем этапе после травмы в стационар взрослый уролог должен был собрать полноценный анамнез, оценить жалобы пациента и провести необходимое рентгенологическое и ультразвуковое обследование. ■

Ключевые слова: инородное тело, уретра, промежность, мошонка.

Key words: foreign body, urethra, perineum, scrotum.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инородные тела мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Урология. Национальное руководство [под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 701-703
2. Елисеев О.М. Справочник по оказанию скорой и неотлож-

ной помощи. // Спб. Лейла, 1996 г. С. 87 - 89.

3. Holland AJ, Cohen RC, McKertich KM, Cass DT. Urethral trauma in children. // *Pediatr Surg Int*. 2001. Vol. 17, № 1. P. 58-61.

К 80-летию Степанова Валерия Николаевича 1933-2001

В январе 2013 года исполнилось 80 лет со дня рождения члена-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук, профессора Степанова В.Н., заведующего кафедрой урологии Российской медицинской академии последипломного образования в 1992-2001 гг. Вся его практическая, педагогическая, научная деятельность связана с работой многочисленного коллектива городской больницы им. С.П. Боткина, в которой он вырос от клинического ординатора до заведующего кафедрой.

Степанов В.Н. родился 23 января 1933 г. в Омске. После окончания 1 Ленинградского медицинского института в течение двух лет работал урологом в городской больницы г. Даугавпилса, Латвия. Далее он прошел клиническую ординатуру на кафедре центрального института усовершенствования врачей, поступил в аспирантуру на этой же кафедре и успешно закончил ее, защитив кандидатскую диссертацию «Хирургическое восстановление проходимости семявыносящих путей».

Валерий Николаевич прошел прекрасную урологическую школу на кафедре, возглавляемую крупнейшим урологом нашей страны профессором Фрумкиным А.П. Его окружали замечательные педагоги, которые в последующие годы выросли в крупных отечественных урологов: профессора Кулаков Г.П., Кан Д.В., Шабад А.Л., Войно-Ясенецкий А.И., Горилловский Л.М. и многие другие. Ведущий уролог



Германии – Манинбах Е.Б. – воспитанник этой же кафедры был одним из ближайших друзей В.Н. Степанова. Именно благодаря такому коллективу, В.Н. Степанов быстро достиг совершенства в диагностике и лечении урологических больных. Он уделял большое внимание андрологическому направлению в урологии – мужскому бесплодию. Его научные исследования широко использованы в практической медицине не только в нашей стране, но и за рубежом. Его докторская диссертация «Мочекисечные свищи» и вышедшая в последствие монография на эту тему стали учебным пособием для практических урологов.

В.Н. Степанов неоднократно представлял отечественную урологию на зарубежных конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Будучи заведующим кафедрой урологии, на которой он был избран в 1992 году, ему пришлось

уделять большое внимание и педагогическому процессу. Он разработал унифицированную программу последипломного образования, расширил цикл тематических направлений (эндоурология, литотрипсия, ультразвуковое сканирование), переподготовку специалистов и другие циклы. Он был научным руководителем 30 кандидатских и 4 докторских диссертаций, опубликовал более 400 работ по различным разделам урологии.

Большую педагогическую, лечебную и научную работу В.Н. Степанов сочетал с общественной деятельностью: в течение многих лет он был членом Правления, а позже и членом Президиума Советского (Российского) Общества урологов. Более 10 лет он возглавлял Московское общество урологов.

Признанием заслуг в мировой урологии явилось награждение его «Медалью чести» в Международном биографическом центре (Кембридж, Англия). В 1999 году он был избран членом-корреспондентом РАМН.

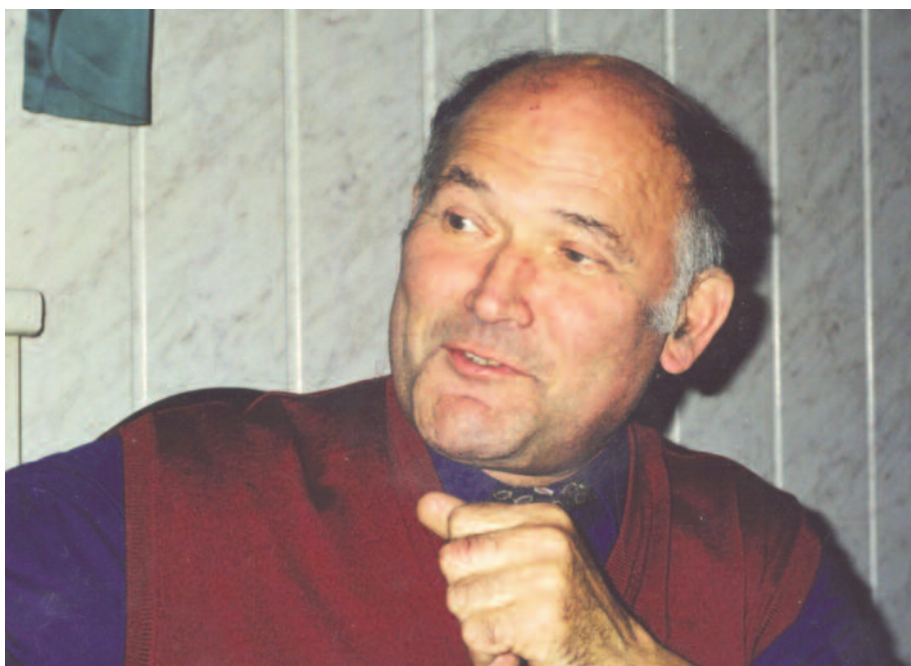
Доброжелательность, справедливость, честность являлись характерными чертами В.Н. Степанова.

Он прожил трудную, но прекрасную жизнь. Его ученики продолжают дело своего учителя. Светлая память этому выдающемуся отечественному урологу. ■

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, председатель Московского общества урологов А.Г. Пугачев.

Памяти Бориса Матвеевича Кренделя

(14.09.1935 – 24.05.2013)



После тяжелой продолжительной болезни 24 мая 2013 года ушел из жизни Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ урологии» Борис Матвеевич Крендель.

Борис Матвеевич родился 14 сентября 1935 года в г. Тбилиси. В 1957 году он поступил в Куйбышевский медицинский институт, который блестяще закончил в 1963 г.

Сразу после окончания института Б.М. Крендель начал работать хирургом-урологом в Центральной больнице г. Муром, став впоследствии заведующим урологическим кабинетом.

Стремление к более глубокому познанию своей специальности,

желание приобрести не только практический, но и научный опыт привело Бориса Матвеевича Кренделя в 1967 году на кафедру урологии 2 Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, возглавляемую академиком Н.А. Лопаткиным. На этой кафедре Борис Матвеевич окончил клиническую ординатуру и аспирантуру по урологии. После защиты в 1972 году кандидатской диссертации на тему: «Сравнительная оценка рентгено-радиологических методов определения стадий рака мочевого пузыря по данным кликопатоморфологических исследований», стал работать в должности ассистента, а с 1982 года - доцента кафедры.

При создании в 1980 году первого в стране научно-исследовательского института урологии Б.М. Крендель заслуженно вошел в число его организаторов.

С 1984 года стал заместителем директора по научной части, а затем в 1996 году заместителем директора по лечебной работе. В 2000 году Борис Матвеевич был назначен главным врачом, а в 2005 году – главным консультантом НИИ урологии.

Он был великолепным диагностом, человеком, обладающим удивительной врачебной интуицией. С больными он всегда был чутким и терпеливым, с коллегами – требовательным и непримиримым, если речь шла о защите интересов пациента.

Высокий профессионал, блестящий хирург и педагог, Б.М. Крендель воспитал и подготовил к самостоятельной работе практически всех врачей НИИ урологии и ординаторов, проходивших обучение в институте.

Светлая память о нем навсегда останется в сердцах его друзей, коллег, учеников и вылеченных им больных. ■

*Коллектив
Научно-исследовательского
института урологии
Минздрава России*

Отдохни, ургентность не торопит!



Для специалистов здравоохранения



Представительство компании "Астеллас Фарма Юроп Б.В." (Нидерланды)
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16
Тел.: (495) 737-07-55 Факс: (495) 737-07-57



Везикар®
солифенацин

Регистрационное удостоверение: № ЛС-000687 от 05.07.2010



"...Не делай зла, и тебя не постигнет зло; удаляйся от неправды, и она уклонится от тебя..."

(Книга Премудрости Иисуса, сына Сирахова. VII, 1,2).



Москва 2013
www.euro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК (№2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 №22/49)

