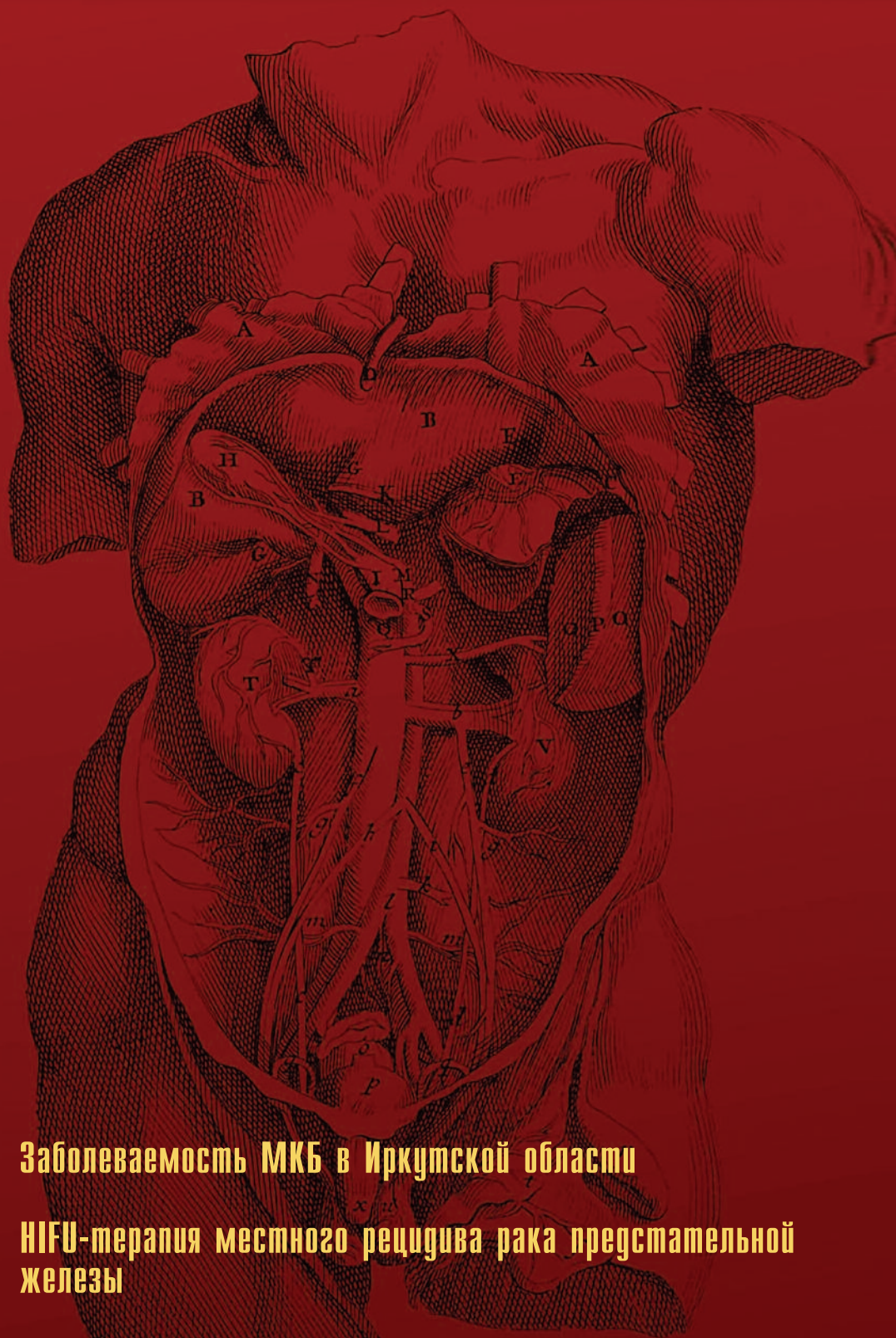


УРОЛОГИЯ



**Заболеваемость МКБ в Иркутской области**

**HIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы**

**Внепростатические источники простатического специфического антигена**

**Молекулярно-генетические нарушения в дифференциальной диагностике редких опухолей почки**



# 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

№3 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](http://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, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин,  
И.В. Карпухин, А.Б. Пучкин, Д.В. Семёнычев, А.Д. Кочкин*

Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области..... 4

*В.Ф. Оношко, С.В. Зеленкова, А.Д. Ботвинкин*

Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения Иркутской области..... 8

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*И.С. Шорманов, И.Г. Дряженков, М.С. Лось,  
М.М. Ворчалов, Д.Л. Комлев*

Влияние α-Токоферола ацетата и гипербарической оксигенации на адаптивные возможности кортико-симпатико-адреналовой системы в условиях резекции почки.....12

*В.М. Попков, Д.А. Усанов, А.Д. Усанов, В.Г. Ребров,  
Д.Г. Верхов*

Влияние переменного магнитного поля на растворимость органоминералов человека в водных растворах мочевины in vitro..... 18

### ОНКОУРОЛОГИЯ

*О.И. Аполихин, Д.С. Михайленко, А.Е. Михальченко,  
Д.В. Залетаев, Г.Д. Ефремов, А.В. Сивков*

Молекулярно-генетические нарушения как критерии в дифференциальной диагностике редких опухолей почки... 21

*А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Э.З. Рабинович,  
Н.Г. Кешишев, Г.А. Ковченко, С.А. Прохоров*

Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы..... 28

*А.В. Сивков, Ш.Ш. Гурбанов, Н.Г. Кешишев,  
Г.Д. Ефремов, Д.А. Роцин*

Внепростатические источники простатического специфического антигена..... 35

*А.В. Сивков, Д.А. Роцин, Н.Г. Кешишев,  
И.А. Шадеркин, А.А. Цой*

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия и другие методы лечения местного рецидива рака предстательной железы..... 40

*А.В. Сивков, Д.А. Роцин, Д.В. Перепечин,  
Л.М. Никонова, М.О. Положенцева*

Молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря в клинической практике..... 48

### МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, О.В. Константинова,  
П.А. Сломинский, Т.В. Тупицына, Д.Н. Калиниченко*

Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции..... 56

*Ю.А. Гуденко, И.В. Казанская, З.Б. Лобжанидзе*

Применение препарата роватинекс в детской урологии... 61

## EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

### HEALTHCARE ORGANIZATION IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, F.A. Sevrukov, D.A. Sorokin,  
I.V. Karpukhin, A.B. Puchkin, D.V. Semenichev, A.D. Kochkin*

Dynamics and prognosis of the benign prostatic hyperplasia morbidity in Nizhegorodsky region ..... 4

*V.F. Onopko, S.V. Zelenkova, A.D. Botvinkin*

Epidemiological analysis of prevalence and incidence of urolithiasis in the adult population of Irkutsk region ..... 8

### EXPERIMENTAL UROLOGY

*I.S. Shormanov, I.G. Dryazhenkov, M.S. Los,  
M.M. Vorchalov, D.L. Komlev*

Effect of α-Tocopherol acetate and hyperbaric oxygenation on the adaptive capacity of the cortico-sympathetic-adrenal system in partial nephrectomy ..... 12

*V.M. Popkov, D.A. Usanov, A.D. Usanov, V.G. Rebrov,  
D.G. Verkhov*

Influence of the variable magnetic field on the solubility of the human organic minerals in the water solutions of the urea in vitro..... 18

### ONCOUROLOGY

*O.I. Apolikhin, D.S. Mikhaylenko, A.E. Mikhilchenko,  
D.V. Zaletayev, G.D. Efremov, A.V. Sivkov*

Molecular-genetic alterations as criteria in differential diagnostics of rare renal tumors.....21

*A.V. Sivkov, G.D. Efremov, A.Z. Rabinovich,  
N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko, S.A. Prohorov*

Experience with the somatostatin analogues in the treatment of the castration-refractory prostate cancer..... 28

*A.V. Sivkov, Sh. Sh. Gurbanov, N.G. Keshishev,  
G.D. Efremov, D.A. Roshin*

Extraprostatic sources of the prostate specific antigen ..... 35

*A.V. Sivkov, D.A. Roshchin, N.G. Keshishev,  
I. A. Shaderkin, A.A. Tsoy*

High-intensity focused ultrasound therapy of prostate cancer local recurrence ..... 40

*A.V. Sivkov, D.A. Roschin, D.V. Perepechin,  
L.M. Nikonova, M.O. Polozhentseva*

Molecular-genetic markers of bladder cancer in clinical practice ..... 48

### UROLITHIASIS

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova, P.A. Slominskii,  
T.V. Tupitsina, D.N. Kalinichenko*

The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in russian population..... 56

*Yu.A. Gudenko, I.V. Kazanskaya, Z.B. Lobjanidze*

Rovatinex usage in pediatric urology..... 61

*О.И. Аполихин, С. С. Давыдова*

Подготовка больных с артериальной гипертензией к малоинвазивным методам лечения мочекаменной болезни . . . 66

**АНДРОЛОГИЯ**

*В.В. Ярман, В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, Г.В. Долгов*

О взаимозависимости и значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности при лечении бесплодия в супружеской паре. . . . . 72

*Е.А. Ефремов, С.Д. Дорофеев, Я.И. Мельник, А.О. Куликов, С.С. Красняк*

Высокоточное исследование системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики эректильных нарушений. . . . . 79

*В.В. Дутов, А.А. Румянцев*

Эффективность и безопасность применения препарата Урорек® (силодозин) в монотерапии пациентов с сочетанием ДГПЖ и хронического неинфекционного простатита. . . . . 83

**НЕФРОЛОГИЯ**

*С.К. Яровой, Р.Р. Максудов*

Нарушения обмена пуринов в практике врача уролога. . . . 88

**ЭНДОУРОЛОГИЯ**

*Д.С. Меринов, Д.А. Павлов, Р.Р. Фатихов, В.А. Епишов, Ш.Ш. Гурбанов, А.В. Артемюк*

Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек. . . . . 94

*А.В. Гудков, В.С. Бощенко, В.Я. Афонин, М.С. Лозовский*

Зависимость эффективности и безопасности ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии от расположения и размеров конкремента. . . . . 100

**НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

*В.В. Протошак, В.Н. Цыган, А.Ю. Шестаев, А.В. Рассветаев, Н.Н. Харитонов, А.И. Матич, А.М. Гулько, Д.Г. Кулай*

Современное представление о патофизиологии ноктурии . . . . . 108

*И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, С.С. Анетов, Л.О. Ворслов, С.Ю. Калинин*

Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики. . . . . 113

*А.А. Качмазов, А.В. Верзин, В.В. Ромих, Д.В. Перепечин*

Использование мужского слинга в реабилитации больных после операций на предстательной железе. . . . . 123

**ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ**

Памяти Николая Алексеевича Лопаткина. . . . . 127

Памяти Анатолия Егоровича Пугачева . . . . . 128

*O.I. Apolikhin, S.S. Davydova*

Preparation of patients with hypertension for minimally invasive methods of treating kidney stones. . . . . 66

**ANDROLOGY**

*V.V. Jarman, V.V. Mikhailichenko, A.I. Novikov, G.V. Dolgov*

About interdependence and the importance of medico-biological factors affecting pregnancy in the treatment of infertility in married couples. . . . . 72

*E.A. Efremov, S.D. Dorofeev, Ia.I. Melnik, A.O. Kulikov, S.S. Krasniak*

High-precision evaluation of systemic endothelial function in the complex diagnosis of erectile disorders. . . . . 79

*V.V. Dutov, A.A. Romyancev*

Efficacy and safety of Urorec® (silodosin) in monotherapy of the patients with benign prostatic hyperplasia and chronic non-infectious prostatitis . . . . . 83

**NEPHROLOGY**

*S.K. Jarovoy, R.R. Maksudov*

Purine metabolism disturbances in the urological practice . . . 88

**ENDOUROLOGY**

*D.S. Merinov, D.A. Pavlov, R.R. Fatihov, V.A. Epishov, Sh.Sh. Gurbanov, A.V. Artemov*

Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy: delicate and effective tool in the treatment of large kidney stones. . . . . 94

*A. V. Gudkov, V.S. Boshenko, V.Ya. Afonin, M.S. Losovsky*

Dependence of the efficacy and safety of the retrograde contact electroimpulse ureterolithotripsy on the stone location and size. . . . . 100

**URINATION DISORDERS**

*V.V. Protoshchak, V.N. Tsygan, A. Yu. Shestaev, A.V. Rassvetaev, N.N. Haritonov, A.I. Matich, A.M. Goolko, D.G. Kulai*

The current view of the pathophysiology of nocturia . . . . . 108

*I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, S.S. Apetov, L.O. Vorslov, S.Yu. Kalinchenko*

Nocturia: modern gender aspects of epidemiology, pathogenesis and diagnostics. . . . . 113

*A.A. Kachmasov, A.V. Verzin, V.V. Romich, D.V. Perepechin*

Male sling as a rehabilitation procedure after operations due to prostate surgery. . . . . 123

**THE MEMORY OF OUR COLLEAGUES**

Nikolai Alekseevich Lopatkin's memory. . . . . 127

Anatoly Yegorovich Pugachev's memory. . . . . 128

# Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области

Dynamics and prognosis of the benign prostatic hyperplasia morbidity in Nizhegorodsky region

*O.I. Apolikhin, F.A. Sevrakov, D.A. Sorokin, I.V. Karpuhin, A.B. Puchkin, D.V. Semenichev, A.D. Kochkin*

This article contains the results of the dynamics investigation for the adult patients morbidity from the benign prostatic hyperplasia (BPH) according to the ambulatory medical aid appealability and admission rates.

The characteristics of the primary and general morbidity were analyzed in comparison with those of Russian Federation and Privolzhsky Federal Region. For the last 6 years of the observation a clear trend to the morbidity increase was evident for these 3 administrative units. In the Nizhegorodsky region the increment was registered at 9.3% for primary cases of BPH and at 25.5% for the overall morbidity by year 2010. Nevertheless, the morbidity rates for Nizhegorodsky region are substantially decreased when compared to 2 other units and the heterogeneity of the dynamics was evident. Clarification of the officially registered morbidity using the data extrapolation from the previously performed cross-sectional studies for the male patients older than 40 years let to define a very low part of the officially detected BPH morbidity – only 8.1%. Admittance analysis was done using the hospitalization data of the male patients older than 40 years to the urological clinics of Nizhegorodsky region. For the sake of the optimization, the medico-demographic peculiarities of the patients structure and some parameters of the organization and treatment quality were estimated. The results were used as statistical basis for the prognosis of the admittance morbidity for BPH, demonstrating a 1.4-fold increment of the hospitalizations by year 2015.

*О.И. Аполихин<sup>1</sup>, Ф.А. Севрюков<sup>2</sup>, Д.А. Сорокин<sup>2</sup>, И.В. Карпухин<sup>2</sup>, А.Б. Пучкин<sup>2</sup>, Д.В. Семёнычев<sup>2</sup>, А.Д. Кочкин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup>Урологический центр НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Горький ОАО «РЖД»

**М**ировая статистика свидетельствует, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – самая распространенная урологическая патология среди мужчин пожилого и старческого возраста. В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается выраженная тенденция к распространению ДГПЖ, что обусловлено старением населения и, соответственно, увеличением доли мужского населения старших возрастных групп [1]. В России по официальным данным заболеваемость ДГПЖ с начала века выросла в 1,5 раза, составив к 2009 г. 2221, 5 на 100 тыс. взрослого мужского населения [2].

Сведения о распространенности данного заболевания в мире разноречивы из-за недостаточной обращаемости мужчин за медицинской помощью. По данным отечественных исследований, доля мужчин, обращающихся к урологам по поводу ДГПЖ, составляет не более 7% от предполагаемого числа лиц с клинической симптоматикой [3,4]. Низкая активная выявляемость ДГПЖ приводит к поздней диагностике, про-

грессированию заболевания и развитию осложнений, требующих дорогостоящего стационарного лечения. Это выводит данное заболевание в ряд первоочередных медицинских, социальных и экономических проблем здравоохранения.

Состав населения Нижегородской области имеет некоторые медико-демографические отличия от среднероссийской структуры, связанные с проживанием на ее территории большей доли лиц старше трудоспособного возраста – 24,1% (в РФ – 21,4%). В этой связи нижегородское население более подвержено распространению возрастнo-обусловленной патологии, и в т.ч. ДГПЖ, что необходимо учитывать при проведении мероприятий модернизации урологической службы области. Отсутствие данных о состоянии и динамике заболеваемости ДГПЖ указывает на актуальность проведения региональных эпидемиологических исследований, поскольку эти сведения являются определяющими в планировании ресурсов и объемов специализированной медицинской помощи и профилактической работы с мужским населением.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Изучение динамики первичной и общей заболеваемости ДГПЖ взрослого мужского населения проводилось на основе данных обращаемости в ЛПУ ретроспективно за период 2005-2010 гг. в сравнительном исследовании по трем административным единицам – Нижегородская область, Приволжский Федеральный Округ (ПФО) и РФ в целом. С целью уточнения данных обращаемости была проведена экстраполяция результатов зарубежных и отечественных эпидемиологических исследований распространенности ДГПЖ на мужское население Нижегородской области соответствующих возрастных групп, что позволило определить предполагаемую численность контингента с клиническими проявлениями данного заболевания и, соответственно, долю официально регистрируемой заболеваемости.

Определение доли случаев ДГПЖ у уронефрологических пациентов по данным амбулаторных приемов и госпитализаций, анализ состава больных профильных стационаров и ряда других показателей организации и качества стационарного лечения проводились за период 2007-2010 гг. для мужского населения возрастной группы старше 40 лет. Полученные результаты послужили статистической основой для разработки прогноза госпитализированной заболеваемости ДГПЖ до 2015 г. при помощи линейной и экспоненциальной аппроксимации

уровней. За основу прогноза частоты госпитализаций мужского населения по поводу ДГПЖ был взят линейный тренд, согласно которому каждому временному периоду придается одинаковая значимость и не делается акцент на периоды роста.

Источниками информации послужили электронная база данных Росстата, сведения Нижегородского областного медицинского информационно-аналитического центра (в том числе годовые отчеты по формам № 12 и № 14), годовые отчеты о деятельности урологической службы Министерства здравоохранения и социального развития Нижегородской области.

Для обработки данных использовался комплекс математико-статистических методов: расчет относительных и средних величин, ошибок репрезентативности, параметрические и непараметрические методы оценки достоверности различий сравниваемых показателей и выборок (по Т-критерию Стьюдента, Т-критерию Уайта). Различие сравниваемых показателей считалось достоверным при  $p \leq 0,05$ . Обработка данных проводилась с применением специализированных пакетов прикладных программ SPSS 13.0 и STATISTICA- 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

По данным 2010 г. уровень первичной заболеваемости ДГПЖ в Ни-

жегородской области составил 421,9±5,8 случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения, что на 17,1% ниже, чем в РФ и ПФО ( $p < 0,001$ ). Уровень общей заболеваемости ДГПЖ, равный 1575,4±9,9‰, также значительно понижен относительно РФ – на 34,9% ( $p < 0,001$ ) и относительно ПФО – на 33,8% ( $p < 0,001$ ).

Динамика показателей первичной заболеваемости ДГПЖ за 2005-2010 гг. по всем трем административным единицам характеризуется высоким темпом прироста первичных случаев, составившим к 2010 г. в РФ – 14,2%, в ПФО – 7,7%, в Нижегородской области – 9,3%, (табл. 1). Прирост показателей прослеживается также при анализе динамики общей заболеваемости ДГПЖ – на 33,9% в РФ, на 24,9% – в ПФО и на 25,5% – в Нижегородской области. Ежегодный прирост числа пациентов с ДГПЖ объясняется не только процессами старения населения, но и улучшением качества диагностики, увеличением обращаемости мужчин за специализированной медицинской помощью благодаря повышению информированности населения о современных возможностях профилактики и лечения гиперплазии предстательной железы.

Вместе с тем следует отметить, что прирост общей заболеваемости в 2-3 раза превышает прирост первичной заболеваемости, что следует трактовать как увеличение обращаемости мужчин по поводу ДГПЖ, ■

**Таблица 1. Динамика первичной и общей заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в РФ, ПФО и Нижегородской области за 2005–2010 гг. (на 100 тыс. взрослого мужского населения)**

Административная единица		Зарегистрировано больных ДГПЖ на 100 тыс. мужского населения (P±m)						Темп прироста, %	P
		2005 г	2006 г	2007 г	2008 г	2009 г	2010 г		
РФ	ПЗ <sup>1</sup>	445,7±0,9	499,3±1,0	504,5±1,0	529,1±1,0	516,1±1,0	509,1±1,0	14,2	<0,001
	ОЗ <sup>2</sup>	1805,8±1,9	1943,2±1,9	2067,7±2,0	2152,1±2,0	2221,5±2,0	2419,3±2,0	33,9	<0,001
ПФО	ПЗ <sup>3</sup>	472,7±2,1	527,2±2,2	525,7±2,2	528,7±2,2	536,2±2,2	509,0±2,1	7,7	<0,001
	ОЗ <sup>3</sup>	1904,0±4,1	2069,6±4,3	2094,9±4,3	2135,7±4,4	2223,5±4,4	2378,4±4,2	24,9	<0,001
НОЗ	ПЗ <sup>3</sup>	385,9±5,9	402,4±5,8	387,4±5,9	409,1±5,8	437,2±5,9	421,9±5,8	9,3	<0,001
	ОЗ <sup>3</sup>	1255,0±9,9	1301,6±9,9	1215,6±9,9	1221,7±9,9	1475,8±9,9	1575,4±9,9	25,5	<0,001

\* 1ПЗ – первичная заболеваемость;  
 2ОЗ – общая заболеваемость;  
 3НО – Нижегородская область.

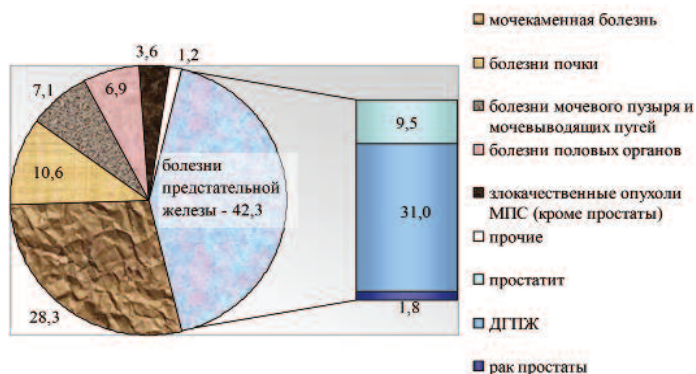


Рис. 1. Доля доброкачественной гиперплазии предстательной железы в структуре заболеваемости взрослого мужского населения Нижегородской области болезнями мочеполовой системы (по данным амбулаторных приемов 2010г., %)

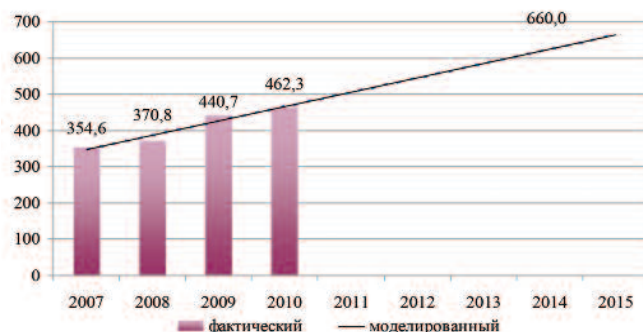


Рис. 2. Динамика и прогноз госпитализированной заболеваемости мужчин старше 40 лет доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области до 2015 г. (на 100 тыс. мужчин соответствующего возраста)

выявленной в предыдущие годы. Эту тенденцию также демонстрирует относительное понижение уровней первичной заболеваемости в 2010 г. по отношению к 2009 г., регистрируемое по всем 3 административным единицам и характеризующее положительный результат диспансерных мероприятий, реализованных в соответствии с Приоритетным Национальным проектом «Здоровье».

Анализ 6-ти летней динамики заболеваемости ДГПЖ свидетельствует о значимом снижении в Нижегородской области показателей общей заболеваемости в 2007-2008 гг. (в среднем на 6,3% по отношению к уровню предыдущего года). В РФ и ПФО данных колебаний не отмечено. Отсутствие полноценной интерпретации выявленных колебаний, также как и значительная разность показателей заболеваемости ДГПЖ в Нижегородской области, РФ и ПФО инициировали дополнительное исследование причин установленных различий.

Для получения представления об истинных размерах официально регистрируемой заболеваемости ДГПЖ была проведена экстраполяция результатов ряда эпидемиологических исследований, ранее проведенных в раз-

личных странах мира и в России, на мужское население Нижегородской области (табл. 2). В соответствии с международными рекомендациями по вопросам ДГПЖ статистический учет пациентов с ДГПЖ необходимо проводить как минимум с 40-летнего возраста, когда выраженные клинические проявления уже имеют не менее 14% мужчин. Располагая данными возрастного состава мужского населения области за 2010 г. и используя расчетное процентное соотношение для отдельных возрастных групп, была определена прогнозируемая численность мужчин старше 40 лет с возможными клиническими признаками ДГПЖ, составившая 215 139 человек.

Сравнение прогнозируемой и фактической численности больных по данным амбулаторных приемов (17501 чел., 2010 г.), выявило долю официально регистрируемой заболеваемости, составившую всего 8,1%. Полученные данные коррелируют с результатами аналогичных исследований, проведенных в других регионах России [3, 4], и свидетельствуют о том, что обращаемость мужчин по поводу ДГПЖ в Нижегородской области по-прежнему остается низкой.

Таблица 2. Расчет численности мужского населения Нижегородской области с клиническими признаками ДГПЖ методом экстраполяции результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований

Возрастные группы	Абс. число мужчин Нижегородской области (2010г.)	Доля мужчин с клиническими признаками ДГПЖ (по данным исследований, %)	Абс. расчетное число мужчин с клиническими признаками ДГПЖ в Нижегородской области
40-49	229 109	14	32075,3
50-59	224 933	24	53983,9
60-69	104 884	43	45100,1
70 и более	103 679	81	83980,0
Итого (>40 лет)	662 605	-	215139,3

\* абс. числа – данные Росстата Нижегородской обл., 2010;  
% – данные W.M. Garraway et. al., 1991, Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э., 2003

Анализ структуры заболевания у уронефрологических пациентов мужского пола старше 40 лет по данным амбулаторных приемов в специализированных подразделениях медицинских учреждений Нижегородской области показал, что на первом месте по частоте их обращаемости находятся болезни предстательной железы, на втором – мочекаменная болезнь, на третьем – болезни почек. По данным 2010 г. в структуре общей заболеваемости мужчин болезнями мочеполовой системы доля обращений по поводу болезней предстательной железы составляет 42,3%, в том числе ДГПЖ – 31,0% (рис. 1).

Изучение сведений о стационарном лечении ДГПЖ среди мужчин старше 40 лет за период 2007-2010 гг. показало, что частота госпитализаций за 4 года наблюдения возросла на 30,4%, составив в 2010 г. 462,3 случая на 100 тыс. мужчин соответствующего возраста ( $p < 0,001$ ). В то же время динамика госпитализированной заболеваемости ДГПЖ неоднородна, и темп роста показателей варьирует в значительных пределах. Для получения устойчивых во времени прогнозов по 4-летнему линейному тренду госпитализированной заболеваемости ДГПЖ мужчин в возрасте от 40 лет и старше было проведено математическое моделирование, позволившее подтвердить негативную тенденцию. Исходя из регистрируемого неуклонного повышения показателя за весь период наблюдения и, учитывая разный ежегодный темп прироста, расчетный уровень госпитализированной заболеваемости к 2015 г. составит 660,0 на 100 тыс. мужского населения старше 40 лет, что соответствует темпу прироста по отношению к 2010 г. – 42,8% (рис. 2).



По данным урологических стационаров области средний возраст госпитализированных больных с ДГПЖ составил 67,2±0,49 лет. При этом более половины пациентов (52,6%) поступили на стационарное лечение по экстренным показаниям, остальные (47,4%) – в плановом порядке. Большинство пациентов (74,8%) кроме основного заболевания имели те или иные осложнения со стороны мочеполовой системы, такие как: инфекции мочевых путей, камни мочевого пузыря, обструкция мочевых путей, хроническая почечная недостаточность. Наиболее грозные осложнения, в частности острая задержка мочи, наблюдалась у 4,6%, острая почечная недостаточность – у 1,2% пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям. Кроме того, 78,2% пациента с ДГПЖ имели различные сопутствующие заболевания других органов и систем, зафиксированные в истории болезни. Из их числа 2/3 составляли болезни системы кровообращения и третья часть – болезни эндокринной, костно-мышечной систем, глаза и придаточного аппарата, органов дыхания и пищеварения, что коррелирует с возрастными особенностями заболеваемости контингента госпитализированных больных.

За последние 4 года отмечается плавное снижение показателя средней длительности пребывания в стационаре пациентов с ДГПЖ – с 12,6 – в 2007 г. до 11,7 дней – в 2010 г. Темп

убыли показателя за 6 лет составил – 7,2%, ( $p < 0,02$ ). Это, прежде всего, связано с внедрением эндоскопических методов лечения ДГПЖ, что позволяет постепенно сокращать длительность госпитализации, сроки восстановления трудоспособности и объемы потребления дорогостоящей стационарной помощи.

Ведущим методом лечения больных ДГПЖ в стационарных условиях остается оперативный метод. Из общего числа госпитализированных пациентов с ДГПЖ в 2010 г. были прооперированы 87,1%. В структуре оперативных вмешательств наблюдается положительная тенденция: удельный вес открытых операций (одномоментной, двухэтапной аденомэктомии, радикальной простатэктомии) в последние 4 года снизился с 32,3 в 2007 г. до 24,2% – в 2010 г., уступая место прогрессивным эндоскопическим методам (биполярная трансуретральная резекция, трансуретральная энуклеация, биполярная электровапоризация простаты) доля которых в общем объеме оперативных вмешательств на предстательной железе возросла соответственно с 24,1 до 37,3%.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопреки ожиданиям, обусловленным демографическими особенностями изучаемой территории, уровни первичной и общей за-

болеваемости ДГПЖ в Нижегородской области оказались существенно ниже в сравнении с РФ и ПФО. В то же время имеет место выраженная тенденция к росту заболеваемости ДГПЖ как по данным амбулаторных приемов, так и по данным госпитализаций, что в большей мере является результатом повышения объема и качества диагностики.

По результатам прогнозирования частота госпитализаций с данным заболеванием к 2015 г. возрастет в 1,5 раза. Данный прогноз, также как и определенные исследованием медико-демографические особенности госпитализируемого контингента и изменения объема и качества предоставляемых медицинских услуг, необходимо учитывать при планировании затрат на оказание стационарной медицинской помощи пациентам данного профиля.

Исследованием установлен крайне низкий уровень обращаемости нижегородских мужчин как за специализированной помощью, так и по вопросам профилактики ДГПЖ. Следовательно, в числе неотложных задач первичного звена здравоохранения необходимо предусмотреть мероприятия, направленные на повышение активной выявляемости заболевания среди мужчин группы риска (скрининг-обследования, диспансерные осмотры), а также на повышение их информированности по вопросам профилактики и лечения гиперплазии предстательной железы. ■

#### Резюме:

В статье представлены результаты изучения состояния и динамики заболеваемости взрослого мужского населения Нижегородской области доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) по данным обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения и госпитализаций. Показатели первичной и общей заболеваемости анализировались в сравнительном аспекте с аналогичными данными по Российской Федерации и Приволжскому Федеральному округу.

За 6 лет наблюдения по всем трем административным единицам отмечен выраженный рост заболеваемости ДГПЖ. В Нижегородской области темп прироста первичных случаев ДГПЖ к 2010г. составил – 9,3%, общей заболеваемости ДГПЖ – 25,5%. Вместе с тем, регистрируемые уровни заболеваемости среди нижегородцев существенно ниже относительно РФ и ПФО, к тому же имеет место неоднородность динамики показателей. Уточнение размеров официально регистрируемой заболеваемости методом экстраполяции данных ранее проведенных эпидемиологических исследований на мужское население Нижегородской области в возрасте старше 40 лет позволило определить крайне низкую долю официально регистрируемой заболеваемости ДГПЖ – всего 8,1%. Анализ госпитализированной заболеваемости проводился на основе сведений о госпитализации мужчин старше 40 лет по поводу ДГПЖ в урологические стационары Нижегородской области. С целью повышения эффективности стационарной медицинской помощи также были изучены медико-демографические особенности состава пациентов данного профиля и некоторые показатели организации и качества лечения. Полученные результаты послужили статистической основой для разработки прогноза госпитализированной заболеваемости ДГПЖ, демонстрирующего ожидаемый прирост стационарных случаев к 2015г. в 1,4 раза.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, первичная и общая заболеваемость, частота госпитализации, прогнозирование.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, primary and overall morbidity, hospitalization rate, prognosis.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC, Oelke M. // Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia European Association of Urology. 2006. 59 p.
2. 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.
3. Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. // СПб. СпецЛит. 2003.109с.
4. Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд. // Урология сегодня. 2010. № 6. С. 7-11.

# Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения Иркутской области

Epidemiological analysis of prevalence and incidence of urolithiasis in the adult population of Irkutsk region

V.F. Onopko, S.V. Zelenkova, A.D. Botvinkin

The analysis of the prevalence and incidence of urolithiasis of the adult population of the Irkutsk region for the period 2001 to 2011 was presented. The median incidence and prevalence of urolithiasis in Irkutsk region were 152,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> и 649,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, correspondently. A tendency to an increase of the urolithiasis prevalence (on average by 3,3% per year) was demonstrated. The average annual growth rate of urolithiasis incidence was 1,38%. On the base of statistical data (both primary detected, as well as already registered patients with urolithiasis) the population morbidity (prevalence and incidence) of urolithiasis was firstly calculated in the context of areas of the Irkutsk region. Over a 5-year period (2007-2011 year) the population morbidity was unevenly distributed by districts of the Irkutsk region and had a zonal character. The areas, endemic for incidence of urolithiasis, were identified. The median prevalence during the study period is the highest in the Ust-Ilimsk city – 1005,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, it exceeds the average for the Irkutsk region (649,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) to 62,7%. The average incidence is maximum in one of the northern districts, Kazachinskoye, (315,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) and exceeds the average for the region (152,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) to 106,8%.

В.Ф. Онопко<sup>1</sup>, С.В. Зеленкова<sup>1</sup>, А.Д. Ботвинкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России (Иркутск)

<sup>2</sup>Кафедра эпидемиологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России (Иркутск)

З аболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) в последние годы имеет тенденцию к неуклонному росту [1,2]. В период с 2002 по 2009 гг. ежегодный прирост заболеваемости МКБ в Российской Федерации составил 18,1% [3]. В некоторых регионах РФ (Астраханская область, Томский район, Северо-Кавказский, Южно-Уральский, Московский регионы) и ближнего зарубежья (Таджикистан, Белоруссия) [4] изучены факторы, способствующие формированию МКБ. Эндемичность мочекаменной болезни в этих регионах связывают с особенностями климата, состава воды и качества ее очистки [5, 6], характером питания, уровнем загрязнения почв и вод, наследственными и другими факторами [5, 7, 8, 9, 10, 11]. Максимальный показатель заболеваемости МКБ за период 2002 по 2009 гг. зарегистрирован в Алтайском крае (Сибирский Федеральный округ) в 2009 году [12]. В связи с этим, актуальным является изучение инцидентности (первичности) и превалентности (распространенности) мочекаменной болезни в Иркутской области, что обусловлено наличием в этом регионе большого числа факторов риска, как эндогенного, так и экзогенного происхождения, способствующих развитию заболевания. Кроме того, до настоящего времени не изучалась связь факторов риска с ро-

стом заболеваемости МКБ в Иркутской области.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику заболеваемости мочекаменной болезнью в Иркутской области и выявить территории, эндемичные по этой патологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили статистические данные, предоставленные Министерством здравоохранения Иркутской области о количестве выявленных случаев мочекаменной болезни за 2001-2011 гг. (Форма 12 – «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных»).

Для расчета интенсивных показателей за этот период использовали данные Иркутскстата (территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области) о численности взрослого населения (18 лет и старше) Иркутской области.

Расчет инцидентности МКБ производился по формуле:

*число случаев МКБ среди взрослого населения, впервые выявленных за год x 100 000 / среднегодовая численность взрослого населения.*

Расчет превалентности МКБ производился по формуле:

число больных МКБ, состоящих на учете на конец отчетного года  $\times 100\ 000$  / средне-годовая численность населения.

По общепринятым методам медицинской статистики вычислены экстенсивные (ЭП), интенсивные (ИП) и выровненные (ВП) показатели. Показатели общей и первичной заболеваемости рассчитаны на  $100\ 000$  населения ( $\text{‰}$ ). Определены среднее значение ( $M$ ), средняя ошибка ( $m$ ), вычислена ошибка среднего и среднегодовые темпы прироста ( $T_{\text{пр.}}\%$ ) для инцидентности и превалентности МКБ в Иркутской области. Доверительный интервал (ДИ) рассчитан для 95% уровня значимости ( $2m$ ). Значимость различий оценивалась по критерию  $t$  Стьюдента.

Нормальность распределений, корреляция, уровень значимости различий оценивались с использованием стандартного пакета программ Excel и Statistica (v. 6.0).

Кроме того, проанализированы данные о числе зарегистрированных больных с диагнозом МКБ по годам (2007- 2011 гг.) в 10 крупных городах и 30 районах Иркутской области. На основании данных статистических

бюллетеней о численности населения в муниципальных образованиях Иркутской области за указанный период, нами были вычислены инцидентность и превалентность МКБ среди взрослого населения. Для выявления эндемичности районов было проведено сравнение средних показателей инцидентности и превалентности за 5 лет в районах Иркутской области со средними областными показателями в целом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иркутская область относится к числу субъектов РФ с уровнем заболеваемости МКБ, примерно соответствующим средним показателям по Российской Федерации. По статистическим данным за 2002-2011 годы [1,2] показатели инцидентности МКБ среди взрослого населения в среднем по РФ составили  $161,6 \pm 5,1 \text{‰}$ ; показатели превалентности  $598,1 \pm 36,3 \text{‰}$ . При сравнении средних показателей инцидентности и превалентности МКБ по РФ и ИО выявлено, что различия не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ) для превалентности, но значимы ( $p < 0,05$ ) для инци-

дентности. В Иркутской области показатели впервые выявленной заболеваемости МКБ среди взрослых в 3-4 раза меньше показателей превалентности (табл. 1).

За 11 лет превалентность МКБ среди взрослого населения в Иркутской области увеличилась: абсолютный прирост показателей превалентности за указанный период составил 46,4%; средний выровненный темп прироста – 3,3%.

Первичная заболеваемость (инцидентность) МКБ в Иркутской области за указанный период также увеличилась: абсолютный прирост составил 30,9%, средний выровненный темп прироста – 1,38%. Среднее значение одного процента прироста – 1,47.

На рисунке 1 представлена взаимосвязь между увеличением инцидентности и превалентности МКБ в Иркутской области с 2001 по 2011 гг.

Таким образом, показатель превалентности увеличивался более высокими темпами, по сравнению с первичной заболеваемостью.

Значения обоих анализируемых признаков распределены нормально, связь между признаками является линейной. Коэффициент корреляции

Таблица 1. Инцидентность и превалентность МКБ в Иркутской области среди взрослого населения (2001 – 2011 гг.)

Год	Численность взрослого населения Иркутской области	Число случаев МКБ на конец отчетного года	Число случаев МКБ, выявленных впервые в отчетном году	Инцидентность (на 100 тыс. населения)	95% ДИ	Превалентность (на 100 тыс. населения)	95% ДИ
2001	2140457	10239	2781	129,9	124,9÷134,8	478,4	469,0÷487,8
2002	2037623	10539	3142	154,2	148,7÷159,7	517,2	507,1÷527,3
2003	2043212	11117	2999	146,8	141,4÷152,2	544,1	533,8÷554,4
2004	2047142	10826	3062	149,6	144,2÷155,0	528,8	518,7÷538,9
2005	2046377	10753	2764	135	129,9÷140,1	525,5	515,4÷535,6
2006	2046144	11564	2851	139,3	134,1÷144,5	565,2	554,7÷575,7
2007	1922963	12065	2713	141,1	135,7÷146,5	627,4	616,0÷638,8
2008	1923950	11910	2821	146,6	141,1÷152,1	619,0	607,7÷630,3
2009	1919579	12193	2739	142,7	137,3÷148,1	635,2	623,7÷646,7
2010	1910080	12669	3112	162,9	157,1÷168,7	663,3	651,6÷675,0
2011	1899757	13308	3235	170,1	164,2÷176,0	700,5	688,4÷712,6
$M \pm m$	—	—	—	$147,1 \pm 7,9$	—	$582,2 \pm 47,3$	—

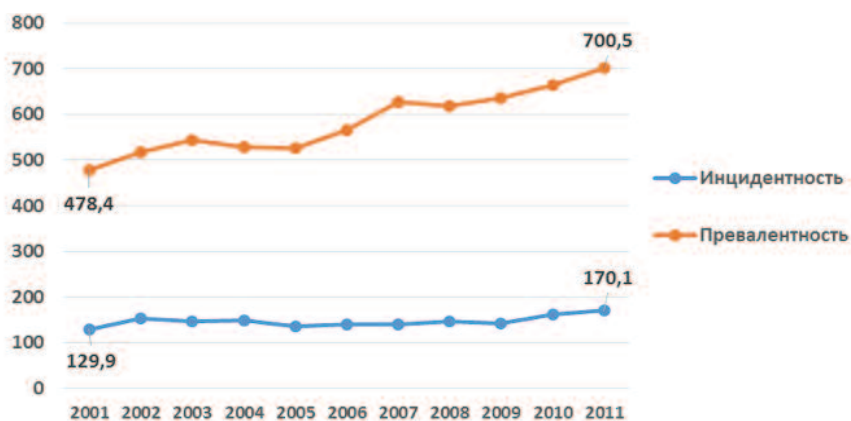


Рис. 1. Динамика превалянтности и инцидентности МКБ среди взрослого населения Иркутской области с 2001 по 2011 г.

Пирсона составил  $r=0,66$ , ( $p<0,05$ ). Регрессионный анализ также показал статистически значимую связь между увеличением инцидентности и превалянтности МКБ за исследуемые годы ( $p<0,05$ ). Преобладание темпов роста превалянтности над темпами роста инцидентности, на наш взгляд, обусловлено тем, что учет больных с МКБ и уровень специализированной урологической помощи в регионе имеют тенденцию к улучшению.

При исследовании заболеваемости МКБ среди взрослого населения Иркутской области по районам и городам за 5-летний период (2007 – 2011 гг.) был выявлен зональный характер заболеваемости.

В таблице 2 приведены средние

за 5 лет (2007 – 2011 гг.) показатели превалянтности и инцидентности МКБ в ряде районов и городов, которые статистически значимо превышают средний показатель по Иркутской области в целом за эти же годы.

При сравнении средней превалянтности и инцидентности МКБ по Иркутской области в целом и по районам с использованием критерия  $t$  показано, что в представленных регионах эти показатели достоверно ( $p<0,05$ ) превышают средние по Иркутской области.

Максимальная инцидентность выявлена в Казачинско-Ленском районе на северо-востоке области. Высокий показатель инцидентности еще в одном северном районе Иркутской области (Чунский район) и

г. Усть-Илимске. Более высокие, чем в среднем по области, показатели превалянтности характерны почти для всех крупных городов. Очевидно, показатели превалянтности в большей степени зависят от качества диспансерного учета больных, который лучше организован в городах. С другой стороны, высокие показатели инцидентности и на некоторых северных территориях области могут свидетельствовать о наличии социальных и природно-климатических условий, способствующих развитию этой патологии.

Таким образом, среди 30 областей и 10 городов наиболее высокими показателями заболеваемости отличаются г. Усть-Илимск, г. Иркутск, г. Братск, г. Черемхово, Чунский, Казачинско-Ленский район, г. Шелехов и Шелеховский район.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование динамики превалянтности и инцидентности мочекаменной болезни среди взрослого населения Иркутской области за 11 лет выявило устойчивый рост показателей на 46,4% (ежегодный прирост 3,3%) и 30,9% (ежегодный прирост 1,38%), соответственно.

Определены города и районы Иркутской области, отличающиеся более высокими показателями инцидентности и превалянтности. Приоритетными являются:

Таблица 2. Средние показатели распространенности (превалянтности) и первичной заболеваемости (инцидентности) МКБ в ряде городов и районов Иркутской области (ИО) за 5 лет

Города и районы Иркутской области	Превалянтность		Инцидентность	
	Средний показатель за 5 лет $\pm t$	Превышение среднего в сравнении с ИО (%)	Средний показатель за 5 лет $\pm t$	Превышение среднего в сравнении с ИО (%)
Иркутская область	649,1 $\pm$ 16,6	—	152,7 $\pm$ 6,5	—
г. Иркутск	797,4 $\pm$ 52,6*	22,8	203,2 $\pm$ 10,4*	33,1
г. Братск	783,9 $\pm$ 45,8*	20,8	81,9 $\pm$ 6,3	-46,4
г. Усолье-Сибирское	738,6 $\pm$ 56*	13,8	172,8 $\pm$ 27,6	13,2
г. Усть-Илимск	1005,6 $\pm$ 108,1*	62,7	228,7 $\pm$ 28,5*	49,8
г. Черемхово	714,7 $\pm$ 91,1*	10,1	191,4 $\pm$ 18,7	2,5
г. Шелехов, Шелеховский район	577,8 $\pm$ 58,3	-11	185,7 $\pm$ 9,7*	22,8
Казачинско-Ленский район	540,3 $\pm$ 57,9	-16,8	315,6 $\pm$ 34,4*	106,8
Чунский район	479,6 $\pm$ 34,8	-26,1	194,9 $\pm$ 6,4*	27,6

\* – ( $p<0,05$ )

ритетным направлением дальнейших исследований является изучение факторов, способствующих

росту первичной заболеваемости и распространенности МКБ в Иркутской области, особенно в северных и

северо-восточных ее районах характеризующихся высокой инцидентностью. ■

### Резюме:

Проведен анализ распространенности (превалентности) и первичной заболеваемости (инцидентности) мочекаменной болезнью (МКБ) среди взрослого населения Иркутской области за период с 2001 по 2011 гг.

Средние показатели инцидентности и превалентности для Иркутской области составили 152,7<sup>0</sup>/0000 и 649,1<sup>0</sup>/0000, соответственно. Прослеживается тенденция к увеличению превалентности МКБ (в среднем на 3,3% в год). Среднегодовой темп прироста инцидентности МКБ составляет 1,38%. На основании статистических данных о количестве больных с МКБ (как первично выявленных, так и состоящих на учёте) и численности населения впервые рассчитана заболеваемость (превалентность и инцидентность) мочекаменной болезнью в различных районах.

За 5-летний период (2007-2011 гг.) заболеваемость в районах Иркутской области распределена неравномерно, носит зональный характер. Определены города и районы Иркутской области, отличающиеся более высокими показателями как первичной заболеваемости, так и распространенности мочекаменной болезни. Почти во всех крупных городах Иркутской области отмечаются высокие показатели превалентности, в то время как инцидентность высока в северных и северо-восточных районах. Средняя превалентность за исследуемый период наибольшая в г. Усть-Илимск – 1005,6<sup>0</sup>/0000, превышает средний показатель по Иркутской области (649,1<sup>0</sup>/0000) на 62,7%. Очевидно, показатели превалентности в большей степени зависят от качества диспансерного учёта больных, который лучше организован в городах. Средняя инцидентность максимальна в одном из северных районов, Казачинско-Ленском, (315,6<sup>0</sup>/0000) и превышает средний показатель по области (152,7<sup>0</sup>/0000) на 106,8%.

Высокие показатели инцидентности могут свидетельствовать о наличии социальных и природно-климатических условий для развития МКБ.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, распространенность (превалентность), первичная заболеваемость (инцидентность), Иркутская область.

**Key words:** urolithiasis, prevalence, incidence, Irkutsk region.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы: Часть III. М., 2011. 152 с. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/118/z3.doc> (дата обращения: 24.07.2013).
2. Заболеваемость населения России в 2011 году. Статистические материалы: Часть III. М., 2012. 159 с. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46/ZD3.doc> (дата обращения: 24.07.2013).
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни в различных регионах Российской Федерации. //Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2011.Т.1, №3, Р. 167-176.
4. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Мн: ВЭВЭР, 2006. 268 с.
5. Степанович О.В., Мирошников К.В. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Астраханской области. // Успехи современного естествознания. 2006. №5. С.16-17.
6. Исаев М.Х., Мирошников В.М. Региональные особенности микроэлементного состава, типов мочевых камней и их связь с водными источниками Чеченской республики. // Фундаментальные исследования. 2011. № 9. 1 часть. С. 82-86.
7. Севостьянова О. А. Минералого-геохимические особенности уролитов томского района и их связь с факторами природной среды и техногенного воздействия: Автореф. дис. ... канд. геолого-минералогических наук. Томск, 2012. 22 с.
8. Мусихина Е.А., Дмитриева Л.Ю. Характер зависимости медико-демографических показателей от степени загрязнения почвенного покрова. //Успехи современного естествознания. 2009. №11. С. 50-52.
9. Низамов Д.С. Экологические факторы и уровень заболеваемости мочекаменной болезнью в регионах Таджикистана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 107 с.
10. Чиглинцев А. Ю. Факторы риска и клинко-патогенетические характеристики уроли-тиаза на Южном Урале: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 184 с.
11. Медведев Е. В. Гигиеническая оценка факторов риска развития мочекаменной болезни в Московском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2007. 24 с.
12. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области за 2011 год. Иркутск: ООО «Форвард», 2012. 400 с.

# Влияние $\alpha$ -Токоферола ацетата и гипербарической оксигенации на адаптивные возможности кортико-симпато-адреналовой системы в условиях резекции почки

**Effect of  $\alpha$ -Tocopherol acetate and hyperbaric oxygenation on the adaptive capacity of the cortico-sympathetic-adrenal system in partial nephrectomy**

**I.S. Shormanov, I.G. Dryazhenkov, M.S. Los, M.M. Vorchalov, D.L. Komlev**

Carrying out through a patient organ-saving efficient interference on a kidney is a stressful situation, causes hormone-mediator disbalance with a predominance of vasoconstrictive mechanisms in an organism. Such reaction exacerbates hypoxia of nephritic tissue, which appeared as a result of operation trauma. The most examined stress markers are adrenalin, noradrenaline and dopamine; the marker of albuminous synthesis is 11-oxycorticoid. These biologically active substances take a big physiological role in inflammation, microcirculation, pain mechanisms, autoimmune reactions and reparative processes realization of functioning tissue. The aim of investigation become the nature and catecholamine exchange and blood 11-oxycorticoid exchange of resected kidney change significance specification in different periods after organ-saving operation, and the possibility and efficiency of their correction by using therapeutic actions which are hyperbaric oxygenation and alpha-tocopherol acetate introduction of the laboratory animals experiment, modeling a corresponding situation (kidney resection). The investigation showed that as a result of these types of treatment complex application the level acceleration stabilization of studying hormones happens. This is the evidence of introduced way of treatment positive influence on capillary bed vessels tone, ischemic tissue injury nidus size and reparation processes flow. This positive dynamic requires after-resection kidney functional ability improvement and thinner scar forming.

**И.С. Шорманов<sup>1</sup>, И.Г. Дряженков<sup>2</sup>, М.С. Лось<sup>2</sup>, М.М. Ворчалов<sup>1</sup>, Д.Л. Комлев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии с нефрологией Ярославской ГМА

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной хирургии Ярославской ГМА

<sup>3</sup> Урологическое отделение Ярославской ОКБ

**В** последние годы отмечается рост удельного веса органосохраняющих операций на почке в общей массе оперативных вмешательств, выполняемых при лечении объемных образований данного органа и ее травматического повреждения [1, 2, 3, 4]. Как на дооперационном этапе, так и в течение операции, существует множество факторов, вызывающих ишемию почечной ткани, приводящую в итоге к нарушению ее функциональной активности [5, 6]. Одним из значимых вазоконстрикторных воздействий является стресс, испытываемый пациентом перед операцией [7, 8, 9]. Согласно теории «самопожертвования почек», для защиты от гипоксии жизненно важных органов происходит спазм почечных сосудов и юкстамедулярное шунтирование крови, в результате почечный кровоток уменьшается на 30-90% [10]. Для устранения гипоксии в различных органах и тканях широко применяется гипербарическая оксигенация (ГБО). Основой лечебного действия ГБО является значительное повышение содержания растворенного кислорода, в частности, в плазме крови, что ведет к резкому увеличению уровня  $P_{O_2}$ . Благодаря этому гипербариче-

ская оксигенация: 1) компенсирует практически любую форму кислородной недостаточности, и прежде всего гипоксию, обусловленную потерей или инактивацией значительной части циркулирующего гемоглобина; 2) существенно удлиняет расстояние эффективной диффузии кислорода в тканях; 3) обеспечивает метаболические потребности тканей при снижении объемной скорости кровотока; 4) создает определенный резерв кислорода в организме. ГБО снижает тонус сосудов, улучшает деятельность оставшихся неповрежденными нефронов, а так же стимулирует биосинтетические, репаративные и регенераторные процессы [10, 11]. Под действием ГБО активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для того, чтобы нивелировать его патологическое действие необходимо усилить антиоксидантную систему [10, 11]. Витамин Е –  $\alpha$ -токоферола ацетат ( $\alpha$ -ТА), являясь естественным антиоксидантом, способен увеличивать плотность упаковки фосфолипидных мембран (стабилизирующее действие на мембраны), тушить синглетный кислород, акцептировать супероксидный анион-радикал, ингибировать фосфолипазу А2 [12].

Почка является важнейшим не только экскреторным, но и инкреторным органом. В иннервации почки принимают участие симпатические норадренергические волокна. Они не только суживают приносящие и выносящие артериолы, но и стимулируют секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почки и увеличивают концентрацию ангиотензина II, который так же обладает мощным вазоконстрикторным действием. Почка снабжена и богатой сенсорной иннервацией, в ней имеются баро- и хеморецепторы [13, 14]. Исходя из этого, любое оперативное вмешательство на почке должно отражаться на изменении активности симпатoadреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, обмене катехоламинов (КА) в организме.

Цель исследования: уточнить характер и значимость изменений в обмене КА: адреналина (АД), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в крови и резецированной почке в различные сроки после органосохраняющей операции, а также возможность и эффективность их коррекции с помощью терапевтических мероприятий – ГБО и введения  $\alpha$ -токоферола ацетата ( $\alpha$ -ТА), в эксперименте на лабораторных животных, моделируя соответствующую ситуацию (резекцию почки).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 130 белых беспородных крысах – самцах весом 180-200 гр. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: 1-я группа – группа интактных животных, у которых уровень биологически активных веществ (БАВ) определялся в крови и в почке в дооперационном периоде (10 животных); 2-я группа – контрольная (30 крыс), крысам выполнялось только оперативное лечение (резекция нижнего полюса левой почки); 3-я группа (30 крыс), в послеоперационном периоде животные получали внутримышечные инъекции 10% масляного раствора  $\alpha$ -ТА по 0,2 мл 2 раза в день в течение 5 дней; в 4-й группе 30 крыс в послеоперационном периоде ежедневно в течение 5 дней получали се-

ансы ГБО в режиме 2,4 ата, продолжительностью 60 минут; в 5-й группе 30 крыс в послеоперационном периоде в течение 5 дней получали сочетанную терапию (ГБО и  $\alpha$ -ТА).

Оперативные вмешательства у животных проводились под интраперитонеальным дипривановым наркозом из расчета 2,5 мг/кг веса. У крыс в условиях стерильности выполняли резекцию нижнего сегмента левой почки, с наложением Z-образных швов на резецированный орган. Рана ушивалась послойно с наложением на рану асептической повязки. После операции все крысы содержались в одинаковых условиях.

Крысы 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп были забиты одновременно гильотинным методом на 7-е, 14-е, 28-е сутки послеоперационного периода (по 10 крыс из каждой группы в каждый срок соответственно), после чего выполнялось исследование крови и ткани резецированного органа.

Изучение показателей БАВ осуществлялось при помощи спектрофлуориметрических (спектрофлуориметр "Hitachi" MPF-4) методов. Для исследования у крыс брали кровь и оперированную почку. Определяли концентрацию АД, НА, ДА, 11-ОКС в крови (мкг/мл) и в почке (мкг/г).

Анализ данных исследования проводился с помощью статистических стандартных программ EXCELL, XP SP2 и Statistica for Window v. 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Адреналин** является типичным стрессорным гормоном – это первый этап ответной реакции организма на любые эндогенные и экзогенные воздействия. Синтезируется только в мозговом слое надпочечников и поэтому характеризует гормональную компоненту симпатoadреналовой системы. Действие АД связано с влиянием на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Он вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек; оказывает выраженное противоаллергическое и противовоспалительное действие, тормозит высвобождение гистамина, серотонина, кининов, проста-

гландинов, лейкотриенов и других медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток (мембраностабилизирующее действие), понижает чувствительность тканей к этим веществам; оказывает стимулирующее действие на свертывающую систему крови, повышая число и функциональную активность тромбоцитов, что, наряду со спазмом мелких капилляров, обуславливает гемостатическое (кровоостанавливающее) действие [14, 15].

Нами выявлено, что в крови контрольной группы лабораторных животных на 7-е сутки после операции уровень изучаемого показателя увеличивался на 26% ( $p > 0,05$ ) (табл. 1), в почках его повышение было статистически достоверным и составило 40% (табл. 2). На 14-е сутки исследования показатели АД резко снизились – в крови на 53% ( $p < 0,05$ ), что на 41% ниже исходного уровня, а в почках – на 59% ( $p < 0,05$ ), что на 43% меньше дооперационного значения. В дальнейшем, к 28 дню эксперимента произошла нормализация уровня АД как в крови, так и в почках. При использовании терапевтических мероприятий качественно (за редким исключением) изменения изучаемого параметра были схожи с контролем, но имелись выраженные количественные отклонения. Так, на 7-й день после операции в крови уровень АД при применении монотерапии был достоверно повышен на 41% и 54% соответственно при использовании  $\alpha$ -ТА и ГБО. На 14 сутки данный показатель так же как и в контрольной группе снижался: на 50% в группе с применением в послеоперационном периоде  $\alpha$ -ТА ( $p < 0,05$ ), на 48% – в группе с ГБО ( $p < 0,05$ ). Данные показатели были на 29% и 20% соответственно ниже дооперационных. В почках на 7-е сутки послеоперационного периода отмечено достоверное повышение (на 46%) уровня АД при проведении ГБО. При использовании только  $\alpha$ -ТА на 7-е сутки эксперимента отмечалась лишь тенденция к повышению (на 26%) изучаемого показателя ( $p > 0,05$ ). К 14 дню достоверное снижение уровня АД (на 45%) наблюдалось лишь при использовании  $\alpha$ -ТА, в остальных изучаемых группах снижение не было статистически достоверным. К 28 дню

происходила достоверная нормализация уровня АД как в крови, так и в почках во всех опытных группах с применением монотерапии.

Если рассматривать изменения АД при сравнении контрольных и опытных групп, то изменение показателя было менее выраженное, и достоверное его повышение определялось только на 14-е сутки эксперимента на фоне ГБО в комплексе с  $\alpha$ -ТА как в крови (на 35%), так и в почках (на 38%). Комбинированная терапия позволила избежать резких скачков уровня изучаемого показателя и получить более быстрое его восстановление. Статистически значимое изменение уровня АД в сторону повышения определялось только на 7-е сутки исследования: в крови – на 31%, в почках – на 43%. В дальнейшем происходила нормализация исследуемого показателя. Как в крови, так и в почках на 14-е сутки наблюдения на фоне комбинированной терапии уровень АД достоверно не отличался от такового в контрольной группе.

**2. Норадреналин** преимущественным образом влияет на  $\alpha$ -адренорецепторы. На 80% попадая в кровь из синаптической щели нервных окончаний он характеризует медиаторную компоненту симпатoadrenalовой системы или функциональную активность симпатической нервной системы. НА принимает участие в регуляции артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, отличаясь от АД гораздо более сильным сосудосуживающим и прессорным действием [14, 15].

Данное экспериментальное исследование показало, что после оперативного вмешательства в крови животных контрольной группы достоверное повышение концентрации на 42% определялось только к 14 дню эксперимента с последующей нормализацией показателя. При использовании в послеоперационном периоде  $\alpha$ -ТА к 14 суткам эксперимента также происходило достоверное повышение НА на 51% с последующим его снижением, но, несмотря на это, к окончанию эксперимента изучаемый показатель оставался достоверно повышенным (на 39% от исходного фона). В группе с применением ГБО терапии на протяжении всего периода наблюдения происходило достоверное изменение данного параметра: повышение на 34% к 7 дню, на 45% – к 14 дню, с последующим резким снижением на 45% к концу эксперимента, в результате чего уровень НА становится ниже дооперационного показателя на 21% ( $p < 0,05$ ). В группе с применением комбинированной терапии наблюдалась лишь тенденция к повышению содержания НА в крови к 14 дню на 28% ( $p > 0,05$ ) с последующим снижением к концу эксперимента ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

В почках качественная тенденция в целом сохранялась та же, за исключением групп, где в качестве послеоперационной терапии использовалось ГБО. Здесь снижение показателя начиналось уже с 14 дня эксперимента. В контрольной группе на 7 день имело место достоверное

повышение уровня НА в почках на 31% к 7 дню, на 43% – к 14 дню, с последующим снижением на 43% к концу эксперимента, в результате чего уровень НА становится ниже дооперационного показателя на 21% ( $p < 0,05$ ). В группе с применением комбинированной терапии наблюдалась лишь тенденция к повышению содержания НА в почках к 14 дню на 28% ( $p > 0,05$ ) с последующим снижением к концу эксперимента ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1. Изменение уровня БАВ в крови белых крыс после резекции почки, мкг/мл

Группа	До операции n=10	7 день n=10	14 день n=10	28 день n=10
<b>АДРЕНАЛИН</b>				
Контроль	0,094 ± 0,007	0,118 ± 0,015	0,055 ± 0,009*	0,080 ± 0,006
$\alpha$ -ТА	0,094 ± 0,007	0,133 ± 0,016*	0,067 ± 0,008*	0,100 ± 0,009
ГБО	0,094 ± 0,007	0,145 ± 0,014*	0,075 ± 0,008	0,080 ± 0,008
ГБО+ $\alpha$ -ТА	0,094 ± 0,007	0,123 ± 0,010*	0,085 ± 0,007**	0,092 ± 0,005
<b>НОРАДРЕНАЛИН</b>				
Контроль	0,114 ± 0,008	0,135 ± 0,010	0,162 ± 0,011*	0,122 ± 0,014
$\alpha$ -ТА	0,114 ± 0,008	0,144 ± 0,013	0,172 ± 0,016*	0,158 ± 0,013*
ГБО	0,114 ± 0,008	0,153 ± 0,010*	0,165 ± 0,014*	0,090 ± 0,005*/**
ГБО+ $\alpha$ -ТА	0,114 ± 0,008	0,135 ± 0,011	0,146 ± 0,015	0,122 ± 0,012
<b>ДОФАМИН</b>				
Контроль	0,111 ± 0,007	0,068 ± 0,011*	0,055 ± 0,008*	0,082 ± 0,006*
$\alpha$ -ТА	0,111 ± 0,007	0,060 ± 0,010*	0,085 ± 0,007*/**	0,165 ± 0,020 */**
ГБО	0,111 ± 0,007	0,077 ± 0,011*	0,065 ± 0,007*	0,062 ± 0,008 */**
ГБО+ $\alpha$ -ТА	0,111 ± 0,007	0,099 ± 0,009**	0,112 ± 0,016**	0,163 ± 0,018 */**
<b>11-ОКС</b>				
контроль	0,65 ± 0,06	0,98 ± 0,11*	0,86 ± 0,10	1,18 ± 0,12*
$\alpha$ -ТА	0,65 ± 0,06	0,98 ± 0,11*	0,86 ± 0,10	0,48 ± 0,10**
ГБО	0,65 ± 0,06	1,21 ± 0,22*	1,02 ± 0,12*	0,93 ± 0,10*
ГБО+ $\alpha$ -ТА	0,65 ± 0,06	0,91 ± 0,10*	0,90 ± 0,11*	0,60 ± 0,06**

\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между опытными и интактными животными.

\*\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между группой контрольных животных и группами, которым проводилось лечение



повышение уровня НА на 18%, к 14-му дню – на 30%, с дальнейшей нормализацией к концу эксперимента ( $p>0,05$ ). В группе с применением ГБО терапии на 7-е сутки произошло достоверное повышение показателя на 32%, затем отмечено снижение на 5%, что выше исходного фона на 30% ( $p<0,05$ ). К концу эксперимента уровень НА продолжал снижаться и его отличия от дооперационного показателя стали статистически недостоверными. Изменения НА в почках в группах с применением  $\alpha$ -ТА и комбинированной терапии так же не были достоверными, но в отличие от первой, при использовании ГБО с  $\alpha$ -ТА тенденция к снижению определялась уже на 14-е сутки и была на 5% ниже уровня 7-го дня ( $p>0,05$ ), с дальнейшим снижением к 28-му дню эксперимента на 10% ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

Сравнивая результаты контрольной и опытной групп можно сказать, что лишь в крови при применении ГБО имело место достоверное снижение уровня НА на 26%.

3. **Дофамин** регулирует тонус сосудов паренхиматозных органов. Уровень ДА в крови повышается вследствие повышения его синтеза из ДОФА в почечной ткани при ее ишемии. Взаимодействуя с постсинаптическими Д1 рецепторами по-

чек он уменьшает сопротивление почечных сосудов, оказывая сосудорасширяющий эффект, увеличивает кровоток и почечную фильтрацию. Возбуждая Д2 пресинаптические рецепторы он препятствует выделению НА в область синапса, чем так же оказывает вазодилатирующее действие. Поэтому уровень дофамина во многом характеризует мощность внутриорганного кровотока [14, 15, 16].

В контрольной группе уровень ДА прогрессирующе падал в крови до 14 дня (на 39% – к 7 дню и на 50% – к 14 дню). К концу эксперимента его содержание имело тенденцию к повышению, но остался ниже исходного уровня на 26% ( $p<0,05$ ) (табл. 1). В почках максимальное падение ДА в 3 раза ( $p<0,05$ ) наблюдалось на 7 день, затем его содержание постепенно повышалось, но и к 28 дню не достигло предоперационного уровня и осталось ниже контрольного на 37% (табл. 2).

Использование лечебных мероприятий в целом повышало уровень ДА в крови и почках. Однако достоверные сдвиги по отношению к контролю чаще всего наблюдались при комплексной терапии. Так на 7-й день после операции при отдельном применении  $\alpha$ -ТА и ГБО в крови наблюдалось падение ДА на 46% и 31% соответственно, а в почках – на

56% и 37%. При использовании комбинированной терапии снижение этого показателя в крови составило всего 11%, а в почках – 26%. На фоне применения  $\alpha$ -ТА концентрация ДА стала повышаться с 14-го дня и к концу эксперимента в крови достоверно превосходила исходный уровень на 49%, а в почках наоборот, достоверно не достигала исходного уровня на 32%. При применении ГБО на 14-й день в крови наблюдалось снижение уровня дофамина до 41% от исходного, а на 28-й день – до 44% от исходного. В почках наблюдалась иная тенденция: на 14-й день уровень ДА был достоверно снижен по отношению к исходному на 28%, но к 28 дню нормализовался. При комплексной терапии в крови на 14-й день уровень ДА был идентичен исходному состоянию, а на 28 день – достоверно повышался в 1,5 раза, в почках изменения уровня ДА на протяжении всего опыта оставались статистически недостоверными.

Сравнивая результаты контрольной и опытных групп можно отметить, что в крови на 7 день эксперимента уровень ДА достоверно отличался только при комплексной терапии (на 46% выше контрольного), к 14-му дню эксперимента наблюдалось повышение

Таблица 2. Изменение уровня БАВ в почке белых крыс в различные сроки после ее резекции, мкг/г

Группа	До операции n=10	7 день n=10	14 день n=10	28 день n=10
<b>АДРЕНАЛИН</b>				
Контроль	0,562 ± 0,052	0,788 ± 0,084*	0,321 ± 0,039*	0,540 ± 0,033
$\alpha$ -ТА	0,562 ± 0,052	0,706 ± 0,066	0,388 ± 0,042*	0,525 ± 0,040
ГБО	0,562 ± 0,052	0,820 ± 0,068*	0,493 ± 0,033	0,633 ± 0,054
ГБО+ $\alpha$ -ТА	0,562 ± 0,052	0,806 ± 0,087*	0,515 ± 0,038**	0,492 ± 0,037
<b>НОРАДРЕНАЛИН</b>				
Контроль	3,186 ± 0,198	3,764 ± 0,194*	4,077 ± 0,232*	3,433 ± 0,230
$\alpha$ -ТА	3,186 ± 0,198	3,705 ± 0,172	3,865 ± 0,288	3,222 ± 0,221
ГБО	3,186 ± 0,198	4,200 ± 0,304*	3,980 ± 0,270*	3,607 ± 0,255
ГБО+ $\alpha$ -ТА	3,186 ± 0,198	3,880 ± 0,355	3,670 ± 0,298	3,310 ± 0,287
<b>ДОФАМИН</b>				
Контроль	1,230 ± 0,126	0,408 ± 0,049*	0,653 ± 0,075*	0,780 ± 0,099*
$\alpha$ -ТА	1,230 ± 0,126	0,544 ± 0,077*	0,690 ± 0,098*	0,842 ± 0,087*
ГБО	1,230 ± 0,126	0,780 ± 0,105*/**	0,890 ± 0,090*/**	1,087 ± 0,164
ГБО+ $\alpha$ -ТА	1,230 ± 0,126	0,910 ± 0,188**	0,980 ± 0,140**	1,105 ± 0,156

\* достоверная разница ( $p<0,05$ ) между опытными и интактными животными.

\*\* достоверная разница ( $p<0,05$ ) между группой контрольных животных и группами, которым проводилось лечение

уровня ДА в группе с применением  $\alpha$ -ТА и комплексной терапии (на 55% и 104% соответственно), к концу эксперимента достоверные отличия изучаемого показателя определялись во всех опытных группах (на 101% и 99% выше в группах с  $\alpha$ -ТА и комплексной терапией и на 24% ниже при использовании ГБО). В почках, по отношению к контрольной группе, статистически достоверные результаты получены только на 7-е и 14-е сутки эксперимента в группе с применением ГБО (выше на 91% и 36% соответственно) и в группе с комплексной терапией (выше на 123% и 50% соответственно). По окончании эксперимента в почках достоверного различия показателей ДА не наблюдалось ни в одной из групп.

4. **11-оксикортикостероиды** – это фракция глюкокортикостероидов, которая обладает умеренной микрокарбонатной активностью и поэтому участвует в регуляции водно-солевого обмена. Она также повышает белковый синтез паренхиматозных органов, обладает противовоспалительным действием, усиливает действие катехоламинов на сосудистую стенку [14, 15].

В послеоперационном периоде в контрольной группе имело место достоверное повышение глюкокортикоидной активности: на 7-й день – на 51 %, с некоторым снижением (на 12%) на 14-й день, что на 32% выше интактного контроля, с дальнейшим повышением показателя к концу эксперимента на 82% от исходного фона ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

На фоне применения  $\alpha$ -ТА 7-й и 14-й дни идентичны контрольной группе, а на 28-й день наблюдалось снижение уровня глюкокортикоидной активности на 44% и показатель достиг дооперационного уровня ( $p > 0,05$ ). При воздействии ГБО основной пик гормональной активности наблюдался на 7 день (на 86% выше исходного) с последующим постепенным снижением к 14 (16%) и 28 дням (23%), но уровень контрольной группы так и не был достигнут, он был на 43% ( $p < 0,05$ ) выше дооперационного результата. При использовании комплексной терапии данные по уровню 11-ОКС на 7-й и 14-й дни практически не от-

личались друг от друга и были на 40% выше исходного фона ( $p < 0,05$ ), но к концу эксперимента происходила нормализация глюкокортикоидной активности (табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Положительные терапевтические эффекты ГБО давно известны и широко применяются в разных сферах практической медицины [10]. Изучено так же влияние данного метода лечения на воспалительные и гнойно-деструктивные процессы в почке, его действие при хронической болезни почек и острой почечной недостаточности [11]. Но в настоящее время нет научных публикаций, посвященных использованию ГБО после органосохраняющих операций на почках. Данное исследование показало, что комплексное применение ГБО-терапии и  $\alpha$ -ТА благоприятно сказывается на уровне вазоконстрикторных веществ как в крови, так и в почках. Оно позволяет оптимизировать эффекты АД так, чтобы максимальное сосудосуживающее, противовоспалительное, мембраностабилизирующее и гемостатическое действие оказывалось в первые сутки послеоперационного периода, с дальнейшим сбалансированным воздействием его эффектов как на капиллярное русло оперированного органа, так и центральную гемодинамику. Повышение уровня НА в период репаративных процессов, особенно в оперированном органе, говорит о выраженном вазоспазме и, как следствие, о недостаточной гемодинамике. При комплексном применении ГБО и  $\alpha$ -ТА ни в крови, ни в почках экспериментальных животных достоверно значимых изменений НА не наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует о положительном влиянии данного лечения на процессы микроциркуляции и репарации. Значимое снижение уровня ДА в контрольной группе, как в крови, так и в резецированном органе, на фоне повышения концентрации НА является свидетельством неблагоприятного их влияния на внутриорганный кровоток. При применении в послеоперацион-

ном периоде ГБО в комплексе с  $\alpha$ -ТА и в крови и в почках к 7-м и 14-м суткам наблюдения уровень ДА не претерпевает значимых изменений по отношению к дооперационному уровню и остается достоверно выше, чем в других группах наблюдения, а к 28 дню увеличивается в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. В почке уровень ДА к концу наблюдения остается на дооперационном уровне, но достоверно выше тех групп, где ГБО не использовалось. Первый пик повышения уровня глюкокортикоидов в контрольной группе в крови приходится на 7-е сутки и является ответом на операционный стресс; второй пик повышения на 82% от дооперационного показателя в конце эксперимента, по видимому, связан с инициацией репаративных и регенераторных процессов в оперированной почке. Комплексное применение ГБО и  $\alpha$ -ТА дает менее выраженное повышение уровня 11-ОКС и более плавное его снижение до нормальных значений к окончанию эксперимента, достоверно отличающихся от контрольных величин. Это может свидетельствовать о раннем начале и более активном течении репаративных процессов в почечной паренхиме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами экспериментальное исследование показало, что комплексное применение в раннем послеоперационном периоде после органосохраняющей операции на почке ГБО и  $\alpha$ -ТА ведет к ускорению восстановления уровней АД, НА, ДА и 11-ОКС, что, по нашему мнению, способствует улучшению микроциркуляции в поврежденной паренхиме, уменьшению зоны инфаркта в области резекции и предотвращению ишемической гибели нефронов, а так же снижению интенсивности воспалительного процесса и увеличению скорости репаративных реакций. Все вышеперечисленные процессы создают предпосылки для сокращения сроков восстановления функции поврежденных тканей почки и формирования более тонкого рубца в зоне операции. ■

**Резюме:**

Органосохраняющее оперативное вмешательство на почке, проводимое пациенту, является стрессовой ситуацией и вызывает гормонально-медиаторный дисбаланс в организме с преобладанием вазоконстрикторных механизмов. Подобная реакция усугубляет возникшую в результате операционной травмы гипоксию почечной ткани. Наиболее изученными маркерами стресса являются адреналин, норадреналин и дофамин; показателем уровня белкового синтеза - 11-оксикортикостероиды. В функционирующей ткани эти биологически активные вещества играют большую физиологическую роль в реализации механизмов воспаления, микроциркуляции, боли, аутоиммунных реакций и репаративных процессов.

Целью исследования стало уточнение характера и значимости изменений в обмене катехоламинов и 11-оксикортикостероидов в крови и резецированной почке в различные сроки после органосохраняющей операции, а также возможность и эффективность их коррекции с помощью терапевтических мероприятий – гипербарической оксигенации и введения  $\alpha$ -токоферола ацетата, в эксперименте на лабораторных животных, моделируя соответствующую ситуацию (резекцию почки).

Исследование показало, что в результате комплексного применения данных видов лечения происходит ускорение стабилизации уровня изучаемых гормонов. Это свидетельствует о позитивном влиянии предложенного способа лечения на тонус сосудов капиллярного русла, размеры очага ишемического повреждения ткани и течение репаративных процессов. Данная положительная динамика предполагает улучшение функциональных способностей почки после ее резекции и формирование более тонкого рубца.

**Ключевые слова:** резекция почки, гипербарическая оксигенация,  $\alpha$ -токоферола ацетат, почечная ишемия, репарация почки, операционный стресс.

**Key words:** partial nephrectomy, hyperbaric oxygen therapy,  $\alpha$ -tocopherol Acetate, renal ischemia, kidney repair, surgical stress.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. М., 2005. 221 с.
2. Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Фигурин К.М., Волкова М.И., Органосохраняющее лечение рака почки. // Практическая онкология. 2005. Т. 6, N 3. С. 162-166.
3. Lane BR, Gill IS. 5-year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. // J Urol. 2007. Vol. 177, N 1. P. 70 – 74.
4. Lane BR, Babineau D, Kattan MW. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. // J Urol. 2007. Vol. 178, N 2. P. 429 – 434.
5. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Musso F, Volpe A, Burruni R, Terrone C, Colla L, Piccoli G, Podio V, Scarpa RM. Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, Iss. 4. P. 1170 – 1178.
6. Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS. Surgical, renal ischemia: a contemporary overview. // J Urol. 2008. Vol. 180, N 1. P. 19-30
7. Спиридонов В. К. Индивидуальные особенности развития предоперационного стресса в зависимости от типа темперамента: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. 102 с.
8. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. Киев: Фитосоцицентр, 2006. 424 с.
9. Самушия М.А. Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования. // Consilium Medicum. 2007. Т.2, N 1. С. 42-48.
10. Байдин С.А., Граменицкий А.Б., Рубинчик Б.А., Руководство по гипербарической медицине. М., 2008. 560 с.
11. Матъе Д. Гипербарическая медицина. М., 2009. 720 с.
12. Aktoz T, Aydogdu N, Alagol B, Yalcin O, Huseyinova G, Atakan IH. The protective effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats. // Ren Fail. 2007. Vol. 29, N 5. P.535-42.
13. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. М., 2007. 656 с.
14. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. М.: Логосфера, 2008. 1296 с.
15. Харкевич Д.А. Фармакология., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
16. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. М., 2002. 208с.

# Влияние переменного магнитного поля на растворимость органоминералов человека в водных растворах мочевины *in vitro*

**Influence of the variable magnetic field on the solubility of the human organic minerals in the water solutions of the urea *in vitro***

*V.M. Popkov, D.A. Usanov, A.D. Usanov, V.G. Rebrov, D.G. Verkhov*

The goal of this study was to establish the impact made by urea on the process of dissolving of organomineral compounds in water solution, including the one which was processed by 2 Hz frequency alternating magnetic field (AMF), *in vitro*. Solubility of organominerals in experiment was evaluated by finding the portion of organic component of urinary concrement using the spectrophotometric and gravimetric analysis. It is shown that optical density of dissolved organominerals in urea solution after 4 hours with active AMF was 21.5 times higher than optical density after dissolving in distilled water. When there was no influence of AMF the optical density in urea solution was about 20.4 higher than in control solution. Also, after 4 hours of dissolving the minerals, gravimetric method determined that simple water dissolved 8.14% of initial specimen mass, urea solution without AMF – 29.02%, urea solution processed by 2 Hz AMF – 31.15%. This demonstrates the effectiveness of using the urea to facilitate the dissolving of human urinary concrements *in vitro*, with or without AMF.

*В.М. Попков<sup>1</sup>, Д.А. Усанов<sup>2</sup>, А.Д. Усанов<sup>2</sup>, В.Г. Ребров<sup>2</sup>, Д.Г. Верхов<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>ФГБОУ высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России*

*<sup>2</sup>ФГБОУ высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», кафедра медицинской физики*

**В** работе Попкова В.М. с соавт. [1] приведены результаты эксперимента по определению влияния переменного магнитного поля (ПМП) в диапазоне 2-22 Гц на растворимость находящегося в воде диспергированного органоминерала из организма человека. С помощью спектрофотометрических и ареометрических измерений авторами [1] было установлено, что максимальный отклик системы на воздействие ПМП при растворении органоминералов в условиях *in vitro* наблюдался при частоте ~2 Гц и был на 14% выше, чем в контроле (без воздействия ПМП). Авторы отмечали, что влияние магнитного поля (МП), регистрируемое также по изменению величины плотности в этих суспензиях, связано с растворением органической составляющей этих минералов и выходом мочевины в состав растворителя. Следует отметить, что мочевина оказывала существенное влияние на изменение плотности этих растворов.

Возникает вопрос о влиянии мочевины на общий ход реакции растворения в присутствии ПМП. Как известно, мочевина, находясь в составе водного раствора, является

эффективным растворителем как органических, так и неорганических веществ [2].

Задача настоящего исследования – установить степень влияния мочевины в составе водного раствора, в том числе предварительно обработанного ПМП частотой 2 Гц, на процесс растворения органоминералов человека *in vitro*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовались органоминералы (оксалатного типа), предоставленные кафедрой урологии Саратовского государственного медицинского университета, мочевина ЧДА ГОСТ 6691-71. В качестве опытных растворов использовали водные растворы мочевины различной концентрации, в которые помещались образцы мочевых камней. Контрольный раствор на дистиллированной воде с мочевым камнем находился в той же лаборатории при фоновых уровнях МП, характерных для места проведения опытов. Во всех экспериментах (контрольных и опытных) использовались образцы от одного донора.

Исходные образцы мочевых камней взвешивались на аналитиче-

ских весах фирмы OHAUS Corp. RV214 с точностью 0,0001 г. Приготовленные растворы мочевины, используемые в опытах, обрабатывались магнитным полем при частоте поля 2 Гц с индукцией 50 мТл в течение 1 часа [3]. Растворимость органоминерала в опытах определяли по выходу в раствор органической составляющей мочевых камней спектрофотометрическим методом, а также весовым методом. Регистрацию проводили через каждые 60 мин воздействия ПМП на спектрофотометре Shimadzu UV-1700 (Япония) при комнатной температуре в кварцевых кюветах размером 1×1×4,5 см. Спектры анализировали в максимумах поглощения матричных белков мочевых камней при длине волны 289-293 нм [1]. Нерастворенную часть суспензий промывали дистиллированной водой, а затем обсушивали на фильтре под струей горячего воздуха. Окончательную дегидратацию мочевых камней проводили в СВЧ-поле с использованием генератора типа Г4-141, после чего проводили взвешивание на аналитических весах. Дальнейшее фотометрирование проводили с надосадочным раствором.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Для того чтобы исследовать влияние концентрации мочевины на процесс растворения мочевых камней, был проведен следующий эксперимент. Предварительно измельченный органоминерал помещался в водные растворы мочевины с раз-

личной концентрацией на 1 час. В качестве контрольного раствора использовали водные растворы мочевины без камня. На рисунке 1 приведены результаты зависимости оптической плотности D от концентрации мочевины на длине волны 290 нм. Как следует из приведенных результатов, максимальная растворимость белковой фракции органоминерала наблюдалась при концентрации мочевины 10,36 г на 100 мл воды. Именно такое значение концентрации мочевины было выбрано нами для дальнейших исследований, что соответствует величинам, используемым при исследованиях in vivo (0,4 – 30 г на 100 мл воды) [4]. Следует отметить, что оптическая плотность контрольного раствора на длине волны 290 нм незначительно изменялась при изменении концентрации мочевины.

Дальнейшие эксперименты проводили с исходно целыми органоминералами.

На рисунке 2 приведена зависимость величины оптической плотности D на длине волны максимума поглощения белковой фракции 290-292 нм растворов мочевых камней от способов их приготовления и времени воздействия ПМП. Из полученных результатов следует, что уже спустя 1 час после начала эксперимента наблюдалось достоверное увеличение оптической плотности опытных растворов мочевины с камнем и мочевины с камнем обработанной ПМП с частотой 2 Гц по сравнению с контрольным раствором камня в воде. Величина оптической плотности

продуктов растворения органоминералов в растворе мочевины при одновременном воздействии ПМП после 4-х часового растворения примерно в 21,5 раз превышала величину оптической плотности при растворении в обычной дистиллированной воде, а для случая, когда воздействия ПМП на раствор не осуществлялось - примерно в 20,4 раза по сравнению с контрольным раствором. Различие в оптической плотности опытных растворов мочевины с камнем, на которые осуществлялось воздействие ПМП, и растворов мочевины с камнем без ПМП, с течением времени становилось менее выраженным: в течение 1-го часа отношение оптической плотности растворов с камнем, мочевиной и полем к оптической плотности растворов с камнем и мочевиной составило 1,46 раза; через 2 часа – 1,15; через 3 часа – 1,07 и через 4 часа – 1,06 раза соответственно. Уменьшение этого отношения можно объяснить увеличением эффективности воздействия мочевины как химического фактора при длительном процессе растворения мочевых камней над ПМП. Необходимо отметить, что результаты измерений, полученные спектральным методом, дают лишь качественную оценку влияния воздействующих факторов на исследуемые растворы в силу того, что при реакции в раствор выходит мелкодисперсная взвесь, влияя при этом на величину оптической плотности. В связи с этим, для определения количества растворенного вещества органоминерала был проведен прямой весовой метод, результаты

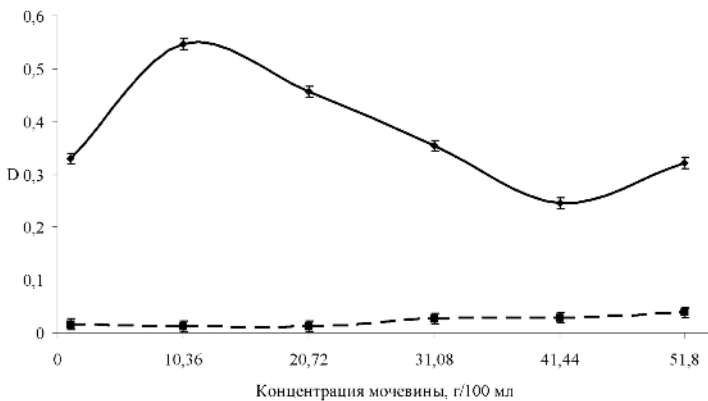


Рис. 1. Зависимость оптической плотности растворов мочевины от ее концентрации

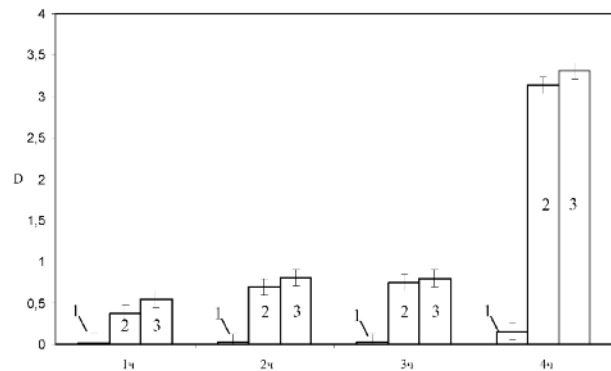


Рис. 2. Зависимость величины оптической плотности растворов мочевых камней от способов их приготовления и времени воздействия ПМП: 1 – дистиллированная вода с камнем 2 – водный раствор мочевины с камнем 3 – водный раствор мочевины + ПМП 2 Гц + камень

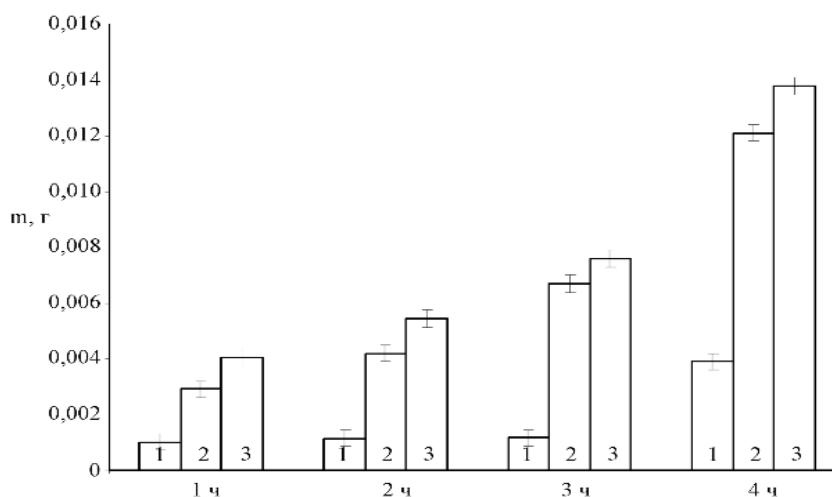


Рис. 3. Весовой метод определения количества растворенного вещества органоминарала при различной пробоподготовке и времени воздействия ПМП:

1 – дистиллированная вода с камнем; 2 – водный раствор мочевины с камнем  
3 – водный раствор мочевины + ПМП 2 Гц + камень

измерений которого приведены на рисунке 3.

Для этого были выбраны три исходно целых органоминарала от одного донора близкие по массе. Первый органоминарал, исходная масса которого до опытов составляла 0,0479 г, растворялся затем в обычной дистиллированной воде. Второй органоминарал с исходной

массой 0,0417 г растворялся в растворе мочевины, а третий с исходной массой 0,0443 г – в растворе мочевины, обработанном ПМП частотой 2 Гц. Согласно полученным результатам растворенная часть мочевого камня при его растворении в обработанном ПМП растворе мочевины превышает значения растворенной части минерала в растворе

мочевины без воздействия поля, в ~1,4 раза после 1-го часа растворения, в ~1,3 раза после 2-го часа, в ~1,13 раза после 3-го часа и в ~1,14 раза после 4-го часа соответственно. Также в результате 4-х часового растворения минералов обнаружено, что в обычной воде растворилось 8,14% от исходной массы образца, в растворе мочевины без воздействия поля 29,02%, а в предварительно обработанном ПМП частотой 2 Гц растворе мочевины – 31,15%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований с помощью фотометрического и весового методов свидетельствуют об эффективности применения мочевины для усиления процесса растворения мочевых камней человека *in vitro*, как в присутствии ПМП, так и в его отсутствии. Максимальная растворимость мочевых камней наблюдалась при предварительной обработке раствора мочевины с помещенным в него мочевым камнем ПМП с частотой 2 Гц в течение 4 часов. ■

## Резюме:

В настоящее время изучается вопрос о влиянии мочевины на общий ход реакции растворения в присутствии переменного магнитного поля (ПМП). Как известно, мочевина, находясь в составе водного раствора, является эффективным растворителем как органических, так и неорганических веществ.

Задача настоящего исследования заключалась в установлении степени влияния мочевины в составе водного раствора, в том числе предварительно обработанного ПМП частотой 2 Гц, на процесс растворения органоминаралов человека *in vitro*. Для этого растворимость органоминарала в опытах была определена по выходу в раствор органической составляющей мочевых камней спектрофотометрическим методом, а также весовым методом. Показано, что величина оптической плотности продуктов растворения органоминаралов в растворе мочевины при одновременном воздействии ПМП после 4-х часового растворения примерно в 21,5 раза превышала величину оптической плотности при растворении в обычной дистиллированной воде, а для случая, когда воздействия ПМП на раствор не осуществлялось - примерно в 20,4 раза по сравнению с контрольным раствором. Также в результате 4-х часового растворения минералов весовым методом обнаружено, что в обычной воде растворилось 8,14% от исходной массы образца, в растворе мочевины без воздействия поля 29,02%, а в предварительно обработанном ПМП частотой 2 Гц растворе мочевины – 31,15%.

Это свидетельствует об эффективности применения мочевины для усиления процесса растворения мочевых камней человека *in vitro*, как в присутствии ПМП, так и в его отсутствии.

**Ключевые слова:** переменное магнитное поле, органоминаралы, растворимость, мочевина.

**Key words:** alternating magnetic field, organominerals, solubility, urea.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попков В.М., Усанов Д.А., Усанов А.Д., Ребров В.Г., Верхов Д.Г., Буланов В.М. Влияние низкочастотного магнитного поля на растворимость органоминаралов человека оксалатного типа в воде *in vitro*. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, N 3. С. 735-738.
2. Зотов А.Т. Мочевина. М.: Гос. науч.-техн. изд-во хим. литературы, 1963. 173 с.
3. Устройство для воздействия магнитным полем на биообъекты. Патент на полезную модель. А61N2/00 (2006.01), опубл. 20.01.2008. Сучков С.Г., Усанов Д.А., Сергеев А.А., Усанов А.Д., Сучков Д.С., Селифонов А.В.
4. Cook WH, Alsberg CL. Preparation of glutenin in urea solutions. // Canad J Res. 1931. Vol. 5, N 3. P. 355-374.

# Молекулярно-генетические нарушения как критерии в дифференциальной диагностике редких опухолей почки

Molecular-genetic alterations as criteria in differential diagnostics of rare renal tumors

*O.I. Apolikhin, D.S. Mikhaylenko, A.E. Mikhalychenko, D.V. Zaletayev, G.D. Efremov, A.V. Sivkov*

Renal cancer is a heterogeneous group of tumors, the most common of which is the clear cell carcinoma, less common papillary and chromophobe carcinomas. Pathological examination faces difficulties in the differential diagnosis of malignant chromophobe carcinoma and benign oncocytomas, and between types I and II papillary renal carcinoma. However, the precise verification of these types of tumors is required for an adequate prognosis and treatment planning. We have provided search for STR-markers and a complex molecular genetic analysis of chromosome 1, 2, 6, 10, 13q, 21q and 17 in four chromophobe carcinomas and three oncocytomas, and analysis of the MET gene mutations in 13 papillary carcinomas to develop criteria for differential diagnosis of rare tumors of the kidney. It was demonstrated that allelic imbalance and/or microsatellite instability in two or more from the 12 selected loci are characteristic for chromophobe carcinomas and missing in oncocytomas ( $p = 0.029$ ). Next, we have performed development of criteria for the differential diagnosis of chromophobe carcinomas and oncocytomas by the supervised classification analysis, based on a logistic regression model with regularization. Accuracy on the training set was more than 90%, which allows us to clearly determine the pattern of alterations in 10 STR-markers typical for chromophobe carcinoma. Somatic mutations in the MET gene, in contrast, cannot be considered as diagnostic markers of papillary carcinoma type I due to the low frequency. Thus, we have provided a method for differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma by molecular genetic analysis of the primary tumor.

*The reported study was partially supported by RFBR, research project No. 12-04-31005 мол\_а.*

*О.И. Аполихин<sup>1</sup>, Д.С. Михайленко<sup>1,2</sup>, А.Е. Михальченко<sup>2</sup>, Д.В. Залетаев<sup>2</sup>, Г.Д. Ефремов<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН

Ежегодно в мире регистрируют около 200 000 новых случаев рака почки (РП) и 100 000 смертей от этого заболевания, что позволяет считать его одной из основных проблем современной онкоурологии. Это гетерогенная группа опухолей, самой частой из которых является светлоклеточная карцинома (80%), реже встречаются папиллярная (15%) и хромофобная (5%) карциномы [1]. Большинство работ по поиску новых маркеров РП в качестве основного предмета исследования рассматривают светлоклеточную карциному, при этом наблюдается недостаток лабораторных тестов, которые могут использоваться в диагностике других гистологических форм РП. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в ряде случаев не позволяют провести дифференциальную диагностику между хромофобной карциномой и онкоцитомой. Хромофобная карцинома – злокачественная опухоль, склонная к метастазированию, а онкоцитомы – доброкачественная опухоль с благоприятным прогнозом [2, 3]. Генетические нарушения представляют собой наиболее ранние события в канцерогенезе, некоторые из них специфичны для определенных типов новообразований и представляют собой потенциальные маркеры РП [4]. Ряд

авторов провели сравнительное исследование хромофобного РП и онкоцитомы на наличие делеций и амплификаций участков генома с помощью сравнительной геномной гибридизации (Affymetrix GeneChip Mapping 250 K NspI), определения копийности участков генома по генотипированию большого количества однонуклеотидных полиморфизмов (Affymetrix GeneChip Mapping 100 K SNP) и генотипирования по 53 STR-маркерам, распределенным по всем хромосомам. Результаты этих работ во многом согласуются и показывают, что отклонения от диплоидного набора хромосом 2, 6, 10, 13q, 17 и, в меньшей мере, 1 и 21q в совокупности могут представлять собой критерий дифференциальной диагностики хромофобного РП и онкоцитомы [5-7]. Было бы целесообразно наряду с дорогостоящими микрочиповыми технологиями сформировать панель из STR-маркеров для дифференциальной диагностики этих опухолей с помощью ПЦР и фрагментного анализа на капиллярном секвенаторе, что позволило бы внедрить ее в работу большинства учреждений урологического и онкологического профилей. Другой аспект диагностики редких вариантов РП – определение I и II подтипов папиллярной карциномы почки. Трудность заключается в том, что среди опухолей почек, ■

не только указанный выше тип РП имеет папиллярное строение (папиллярный компонент в ряде случаев находят в медуллярной карциноме, карциноме собирательных протоков, почечно-клеточной-карциноме с транслокацией области Хр11.2, муцинозных тубулярной и веретенчатых карциномах). Кроме того, истинные папиллярные карциномы почек могут иметь смешанное строение, в котором соседствуют участки I и II типов, и содержать тубулярный, солидный или гломерулоподобный компонент. В таких случаях применяют трудоемкий и затратный иммуногистохимический анализ [8]. Тип II характеризуется неблагоприятным прогнозом по сравнению с типом I, что установлено в ходе мета-анализа ряда работ и рекомендуется Европейской ассоциацией урологов учитывать как прогностический критерий [9, 10]. Показано, что наследственная папиллярная карцинома 1-го типа (OMIM 605074) развивается вследствие герминальных активирующих мутаций в протоонкогене *MET* в эк-

зонах 15-21 [11]. Позднее у пациентов со спорадическим папиллярным РП в части случаев были выявлены соматические мутации *MET*, аналогичные герминальным мутациям при наследственном папиллярном РП I типа, однако их частота и специфичность для спорадических первичных опухолей I типа остаются дискуссионными вопросами [12].

Целью настоящей работы является комплексный молекулярно-генетический анализ аллельного дисбаланса хромосом 2, 6, 10, 13q, 17 и 21q, мутаций *MET* для выявления маркеров дифференциальной диагностики при хромофобной карциноме, онкоцитоме и папиллярной карциноме почки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Клинический материал.** В работе проанализированы 20 парных образцов редких первичных опухолей почки (опухольная и гистологически не измененная прилегающая ткани) в виде парафиновых блоков: 13 папил-

лярных карцином (6 – I типа, 5 – II типа и 2 – смешанные), 4 хромофобные карциномы и 3 онкоцитомы. Дополнительно исследовали 39 образцов светлоклеточной карциномы почки.

**Получение геномной ДНК.** Срезы с парафиновых блоков, содержащие не менее 70% опухолевых клеток, предварительно депарафинизировали с помощью ксилола и этанола, затем выделяли геномную ДНК с помощью набора AllPrep®DNA/RNA FFPE Kit («QIAGEN», Германия).

**Полимеразную цепную реакцию (ПЦР)** проводили в реакционной смеси следующего состава: 20-50 нг геномной ДНК, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,5 мМ каждого dNTP, по 2,5 пмоль праймеров, 1 ед. термостабильной Taq-полимеразы, 5 мкл буфера для ПЦР 5x («Интерлабсервис», Москва), объем смеси составлял 25 мкл. Температурные параметры: начальная денатурация при 95 °С 1 мин 30 сек, далее 30 циклов при 95 °С 45 сек, 30 сек при T<sub>m</sub> праймеров, 72 °С 30 сек, финальная элонгация 72 °С 2 мин (табл. 1).

Таблица 1. Праймеры для ПЦР

Экзон <i>MET</i>	Последовательность, 5'→3'	T <sub>m</sub> , °С	ПЦР-продукт, п.н.	Локус	Последовательность, 5'→3'	T <sub>m</sub> , °С	ПЦР-продукт, п.н.
Поиск мутаций в гене <i>MET</i>				Определение аллельного дисбаланса (продолжение)			
15	gct ttc aaa att aat act tag tct ac	60	552	D2S1336	TAMRA-gac agg gtt gaa aac aca gc	64	241-261
	ctt gtt atc act gct ctg tca gtt g				aaa taa tga gca tgg gct tg		
16	ggc cga tgt tac tca cct ttt cag tg	60	507	D2S1782	FAM-ctg act tca ctg ctg tta ttg c	55	119-135
	cca caa ggg gaa agt gta aat caa c				aaa ggc aaa gaa agg gac tg		
17	caa gat gct aac tgt gtg gtt tac c	60	432	GAAT3A06	R6G-ccc atg aat gct gag act tt	55	177-189
	gag gtg cat ttg aat gat gct aac				ttg cag tcc ttt tca gta agg		
18	gac caa act aat ttt tga gac aag	60	367	D10S1216	ROX-tgg gta aca cag taa gat ccc	65	207-235
	cac atc gat tta aga ttg taa cag				gac tac tcc tga cac gag agg		
19	ctt cct tca gaa gtt atg gat ttc	57	404	D10S2469	FAM-tta att cta cat cta ggt tta ggg g	55	186-218
	gaa gaa aac tgg aat tgg tgg tgt tg				ata ggc aga tac aca gaa tat gtc c		
20	cag aaa ccg tat tga gta tgt aaa gc	59	369	D13S634	FAM-tca ata gga taa ata gac aga	58	367-385
	gca ttt tag cat tac ttc ata tct g				tag gat tca cac cag taa ccc		
21	gaa gac tcc tac aac ccg aat act g	59	489	D13S742	R6G-ccc acc tcc aga gtt ccc aat	58	340-364
	caa gtc cta taa tag tgc aat ttt g				tag gaa tgg aaa tag gtt gta		
Определение аллельного дисбаланса				D17S1298	R6G-ttc aca ctt tta gtg ttg gtg g	55	246-254
Локус	Последовательность, 5'→3'	T <sub>m</sub> , °С	ПЦР-продукт, п.н.		tga cct gag ttt gac tgg gt		
D1S2142	FAM-tgg tag cag gat atg att gtg aag c	60	104-132	D21S11	FAM-ttt ctc agt ctc cat aaa tat gtg	58	172-260
	agc cca gaa caa tct gtg ac				gat gtt gta tta gtc aat gtt ctc		
D1S3465	ROX-aga tag ata gga agg cag gc	60	119-135	D21S1411	ROX-ctc cca gcc ttc taa ata ttc	58	221-245
	acc tgt gag aaa taa cag ttt gc				gga taa ata gaa cat agg tag		



Оборудование и расходные материалы  
для гемодиализа

AsahiKASEI  
NIKKISO



Nikkiso DBB05 – высокотехнологичный аппарат, выполняющий все виды гемодиализа с возможностью кардиопротективного диализа с помощью безацитатной биофильтрации.

Оборудование и расходные материалы  
для терапевтического плазмафереза

Plasauto Σ  
AsahiKASEI



Plasauto – для острого гемодиализа и терапевтической плазматерапии с возможностью функции поддержки печени, удаления вируса гепатита С и больших молекул таких как: холестерин; липопротеиды низкой плотности; циркулирующие иммунные комплексы; антитела и тд. Широко применяется при кризах отторжения трансплантата в отделениях трансплантации органов.



МЕДИЦИНСКАЯ  
КОМПАНИЯ

121108, Россия, Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, корп. 15, оф. 9  
Тел.: +7 (495) 380-00-80; Факс: +7 (495) 780-31-11  
[www.medicalcompany.ru](http://www.medicalcompany.ru)

Оригинальная игла SPROTTE®  
Отдельный класс спинальных игл

PAJUNK®

EpiSpin Lock – наборы  
для комбинированной  
спино-эпидуральной анестезии



**Фрагментный анализ.** Аллели STR-маркеров определяли методом фрагментного анализа 0,5-4 мкл ПЦР-продуктов с использованием стандарта молекулярной массы LIZ500 и полимера POP4 на генетическом анализаторе ABI PRISM 3100 («Applied Biosystems», США) согласно руководствам фирмы-производителя.

**Секвенирование ПЦР-продукта.** ПЦР-продукт объемом 7 мкл обрабатывали смесью 5 ед. экзонуклеазы I из *E.coli* и 1 ед. щелочной фосфатазы, затем проводили секвенирование с помощью набора ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 и генетического анализатора ABI PRISM 3100 по протоколам фирмы «Applied Biosystems». Идентификацию мутаций и полиморфизмов проводили с помощью интерактивной базы данных HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

**Статистическая обработка результатов.** Для формирования критерия дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы использовали классификационный анализ с обучением, основанный на модели логистической регрессии с регуляризацией. Точный двусторонний критерий Фишера (программа GraphPad InStat v. 3.05.) использовали при сравнении частот аллельного дисбаланса и микросателлитной нестабильности в различных типах опухолей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ доступной литературы показал, что критерии для дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы с помощью

микросателлитов целесообразно формировать на основе исследования хромосом 1q, 2, 6p, 10, 13q, 17p и 21q, показывающих наиболее выраженные различия по количеству копий между хромофобной карциномой и онкоцитомой [5-7]. Каждая из этих областей была проанализирована по 1-2 STR-маркерам. Основными критериями отбора, помимо локализации, были структура простого тандемного повтора (совершенный повтор с единицей 3-5 нуклеотидов) и наличие информации в базах данных о его полиморфизме.

Поиск подходящих локусов проводили с помощью интерактивной программы UCSC Genome Browser (<http://www.genome.ucsc.edu/>), в результате которого сформировали панель из 12 тетра-нуклеотидных STR-маркеров. Генотипирование проводили с помощью ПЦР, в которой один из праймеров в каждой паре был конъюгирован с флуоресцентным красителем, и последующего фрагментного анализа меченых ПЦР-продуктов на капиллярном генетическом анализаторе ABI3100 «Applied Biosystems» (США). Значение аллельного дисбаланса, где площади пиков опухолевого образца были нормализованы по сигналам этих же аллелей от нормальной ткани для корректировки эффекта преимущественной амплификации более короткого аллеля, вычисляли по формуле:

$$AI = \frac{\frac{S_{1T}}{S_{1N}}}{\frac{S_{1T}}{S_{1N}} + \frac{S_{2T}}{S_{2N}}}$$

где:

AI – показатель аллельного дисбаланса,  $S_{1T}$  и  $S_{2T}$  – площади пиков от первого и второго аллелей в опухолевом образце,  $S_{1N}$  и  $S_{2N}$  – площади пиков от первого и второго аллелей в образце нормальной ткани (рис 1). Значение AI при этом могло изменяться в интервале [0;1], если AI находился в границах  $[0;0,3) \cup (0,7;1]$ , то считали, что в образце опухолевой ткани присутствует аллельный дисбаланс. Хотя фирма «Applied Biosystems» предлагает проводить вычисления потери гетерозиготности (частный случай аллельного дисбаланса) по высотам пиков [13], ряд работ основаны на вычислении отношений площадей пиков как показателей, характеризующих количество ПЦР-продуктов, а не их концентрацию в зоне локального максимума при капиллярном электрофорезе [14, 15]. Эти подходом руководствуются и мы, анализируя площади пиков, соответствующих аллелям исследуемых STR-маркеров. Результаты генотипирования парных образцов (опухоль и прилегающая нормальная ткань от каждого из 4 пациентов с хромофобной карциномой и 3 пациентов с онкоцитомой) представлены в таблице 2. При генотипировании в образцах также выявляли микросателлитную нестабильность – aberrantные аллели STR-маркера в опухолевой ткани, которые отсутствуют в нормальной ткани и возникают вследствие ошибок репликации простых тандемных повторов при инактивированной системе репарации неспаренных оснований [16].

Показано, что аллельный дисбаланс и/или микросателлитная нестабильность по двум и более локусам из 10 встречаются во всех хромофобных карциномах, тогда как в онкоцитомах отсутствуют нарушения в тестируемых STR-маркерах (точный двусторонний критерий Фишера,  $p=0.029$  при  $\alpha=0.05$ ). Далее аллельный дисбаланс интерпретировали как количественную переменную, преобразованную с помощью функции  $Y = |AI - 0,5|$  в значение от 0 до 0,5. Образцам, в которых была выявлена только микросателлитная нестабильность, придавалось значение 0,5 для того, чтобы это нарушение можно было учитывать на-

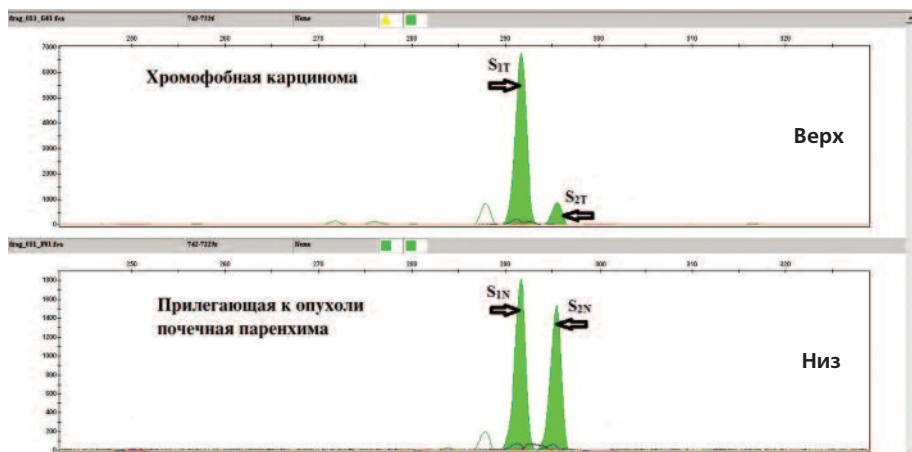


Рис. 1. Аллельный дисбаланс по локусу D13S1742 в хромофобной карциноме

ряду с аллельным дисбалансом. Неинформативным случаям (гомозиготам) приписывали пограничное значение 0,2. Нарушения в хромосомах, анализируемых по двум STR-маркерам, коррелируют друг с другом (кроме неинформативных локусов). Поэтому для уменьшения эффекта переобучения из каждой анализируемой хромосомы был выбран локус с большим числом нарушений в образцах хромофобной карциномы, и была сформирована панель из 7 STR-маркеров: D1S2142, D2S1782, GAAT3A06, D10S2469, D13S634, D17S1298 и D21S11. Далее применяли метод классификационного анализа с обучением, основанный на модели логистической регрессии с регуляризацией. Решающее правило имеет следующий вид:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-\theta^T X}}$$

где:

$Y = 1$  для хромофобной карциномы и  $Y = 0$  для онкоцитомы,  $X$  – вектор значений от 0 до 0,5, в которые был преобразован AI,  $\theta$  – вектор с оптимизированными параметрами при  $X$ . Для оптимизации параметров использовался алгоритм градиентного спуска с функцией:

$$J(\theta) = -\frac{1}{m} \left[ \sum_{i=1}^m y^{(i)} \log h_{\theta}(x^{(i)}) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - h_{\theta}(x^{(i)})) \right]$$

где

$m$  – число пациентов в обучающей выборке;  $y^{(i)}$  – тип опухоли для пациента  $i$  (1 в случае хромофобной карциномы и 0 – онкоцитомы);  $h_{\theta}(x^{(i)})$  – предсказанное значение типа опухоли (от 0 до 1) для пациента  $i$  по его переменным  $x$ . Точность при сформированной обучающей выборке составила 92%. В результате был сформирован алгоритм, который использует в качестве входных данных матрицу значений аллельного дисбаланса и микросателлитной нестабильности для панели STR-маркеров, затем осуществляет подгонку введенных данных к логистической кривой и на выходе дает ряд значений вектора  $\theta$ , однозначно задающих логистическую функцию для вероятностной дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы. Однако 7 STR-маркеров представляют собой необходимый и достаточный набор локусов для обучающей выборки, тогда как целесообразно в дальнейшем апробировать этот алгоритм на тестовой выборке большего объема, при этом включая в анализ все локусы, показавшие аллельный дисба-

ланс и/или микросателлитную нестабильность при высокой гетерозиготности, т.е. 10 STR-маркеров из 12 первоначально выбранных для настоящего исследования (табл. 2). В нашей работе доброкачественные опухоли – онкоцитомы – не показали наличие aberrаций по тестируемым локусам, как и образцы нормальной почечной паренхимы. Это отчасти не согласуется с данными высокоразрешающих методов анализа хромосомных aberrаций на микрочипах, хотя подтверждается методами молекулярной цитогенетики (FISH на интерфазных и метафазных хромосомах) [7, 17]. Вместе с тем, имеются данные о том, что некоторые онкоцитомы имеют потерю гетерозиготности или амплификацию по хромосомам 1, X и Y, а также транслокации с вовлечением хромосом 6, 9 и 11 [18]. Возможно, целенаправленное тестирование этих нарушений позволит сформировать паттерн aberrаций, который позволит дифференцировать онкоцитому не только от хромофобной карциномы, но и от других типов опухолей почки.

В настоящей работе проведены ПЦР и последующее секвенирование экзонах 15-21 гена MET, кодирующих тирозинкиназный домен рецептора HGF, с целью определения мутаций, которые характерны для папиллярной карциномы почки I типа. В одном образце опухоли смешанного строения (I/II типов) выявлена соматическая мутация с.3743A→G, приводящая к замене аминокислоты p.Y1248C и охарактеризованная в базе данных HGMD как активирующая миссенс-мутация при наследственной папиллярной карциноме I типа (rs121913246). Другие обнаруженные однонуклеотидные замены представляли собой известные синонимичные SNP в 20 и 21 экзонах: с.3912C→T (rs41736), с.4026C→T (rs201519623), с.4071G→A (rs2023748) и с.4146G→A (rs41737). Таким образом, мутации MET редко встречаются в спорадических папиллярных карциномах и не могут быть использованы в качестве маркера дифференциальной диагностики, даже если со временем будут накоплены данные, подтверждающие их

Таблица 2. Аллельный дисбаланс и микросателлитная нестабильность в хромофобной карциноме и онкоцитоме почки

STR-маркер	Хромофобные карциномы				Онкоцитомы		
	5006	13579	7226	10763	5858	14912	22058
D1S3465	MSI	NI	AI	N	NI	NI	N
D1S2142	MSI	N	AI	MSI	N	N	N
D2S1782	N	NI	AI	N	NI	N	N
D2S1336	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
GAAT3A06	MSI	N	NI	N	N	N	N
D10S2469	AI, MSI	N	AI	N	N	N	N
D10S1216	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
D13S634	MSI	AI, MSI	AI	N	N	N	N
D13S742	AI	N	AI	N	N	N	NI
D17S1298	MSI	N	AI	N	NI	NI	N
D21S11	AI, MSI	MSI	AI	AI	N	N	N
D21S1411	AI, MSI	N	AI	N	N	N	N

Примечание: сверху указаны номера блоков с материалом опухолей, курсивом выделены неинформативные STR-маркеры, полужирным шрифтом – минимальный набор локусов для алгоритма дифференциальной диагностики; NI (non-informative) – неинформативные случаи, AI (allelic imbalance) – аллельный дисбаланс, MSI (microsatellite instability) – микросателлитная нестабильность.

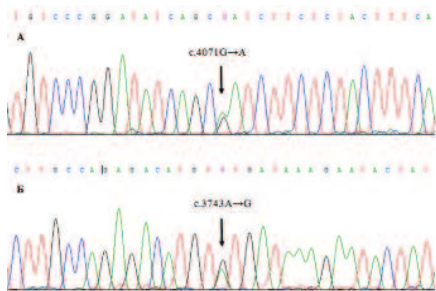


Рис. 2. Секвенирование однонуклеотидных замен *MET* в папиллярной карциноме  
Обозначения: стрелками указаны позиции однонуклеотидных замен, А – полиморфизм с.4071G→А, Б – миссенс-мутация с.3743А→G (р.Y1248С).

специфичность для папиллярного РП I типа. Приблизительная оценка частоты мутаций на уровне 8% (1/13) в нашей работе близка к данным других авторов, обнаружившим мутации *MET* в 12% папиллярных карцином почки [12]. Ранее показано, что определенный тип опухоли, развивающейся при моногенном наследственном онкологическом синдроме и имеющей герминальные мутации в соответствующем гене-кандидате, часто не имеет или характеризуется низкой частотой аналогичных соматических мутаций в идентичных спорадических новообразованиях. В нарушении экспрессии *MET* и/или связанного с ним сигнального пути могут играть роль другие механизмы (регуляция на уровне транскрипции или трансляции, эпигенетические факторы, отношение скоростей синтеза и деградации белка и т.п.). Несмотря на

низкую частоту соматических мутаций, гиперэкспрессию *MET* наблюдают в 90% папиллярных карцином почки [19]. Похожая ситуация встречается и в регуляции экспрессии других онкогенов, например, активация *HRAS* в результате соматических мутаций показана в 10% случаев рака мочевого пузыря, однако гиперэкспрессия белка *HRAS* происходит значительно чаще, что свидетельствует о наличии других механизмов активации гена [2]. Относительно редко наблюдают иную картину, как, например, в случае светлоклеточной карциномы почки: герминальные точечные мутации *VHL* являются причиной синдрома Хиппеля-Линдау (наследственный светлоклеточный РП), соматические точечные мутации *VHL* встречаются в 50-70% спорадических светлоклеточных карцином почки и специфичны для этого типа РП [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патоморфологическое исследование зачастую сталкивается с трудностями в определении хромофобной карциномы и онкоцитомы почки, так как эти опухоли имеют общее происхождение и сходство на гистологическом уровне. Однако хромофобная карцинома – злокачественная, а онкоцитома – доброкачественная опухоль, что обуславливает различный прогноз заболевания. Нами проведен поиск STR-маркеров и комплексный

молекулярно-генетический анализ аллельного дисбаланса участков хромосом 1, 2, 6, 10, 13q, 17 и 21q в 4 хромофобных карциномах и 3 онкоцитомах. Показано, что аллельный дисбаланс и/или микросателлитная нестабильность по 2 и более из 12 выбранных локусов встречаются во всех хромофобных карциномах, тогда как в онкоцитомах отсутствуют нарушения в тестируемых STR-маркерах ( $p = 0.029$  при  $\alpha = 0.05$ ). Разработку критерия дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы осуществляли методом классификационного анализа с обучением, основанном на модели логистической регрессии с регуляризацией. Точность критерия при сформированной обучающей выборке составила более 90%, что позволяет достоверно выявлять паттерн нарушений, характерный для хромофобной карциномы. Соматические мутации гена *MET*, напротив, не могут служить диагностическим маркером папиллярного рака почки I типа вследствие низкой частоты встречаемости. Таким образом, предложена система из 10 STR-маркеров для дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы почки с помощью молекулярно-генетического анализа образцов первичной опухоли.

*Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-04-31005 мол\_а.* ■

## Резюме:

Рак почки – гетерогенная группа опухолей, самой частой из которых является светлоклеточная карцинома, реже встречаются папиллярная и хромофобная карциномы. Патоморфологическое исследование сталкивается с трудностями в дифференциальной диагностике злокачественной хромофобной карциномы и доброкачественной онкоцитомы, а также между I и II типами папиллярной карциномы почки. Вместе с тем, точная верификация указанных типов опухолей необходима для адекватного прогноза заболевания и планирования лечения. В работе проведен поиск STR-маркеров и комплексный молекулярно-генетический анализ участков хромосом 1, 2, 6, 10, 13q, 17 и 21q в 4 хромофобных карциномах и 3 онкоцитомах, а также анализ мутаций гена *MET* в 13 папиллярных карциномах для разработки критериев дифференциальной диагностики редких опухолей почки. Показано, что аллельный дисбаланс и/или микросателлитная нестабильность по 2 и более из 12 выбранных локусов встречаются во всех хромофобных карциномах и отсутствуют в онкоцитомах ( $p = 0.029$ ). Разработку критерия дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы осуществляли методом классификационного анализа, основанном на модели логистической регрессии с регуляризацией. Точность критерия на обучающей выборке составила более 90%, что позволяет достоверно выявлять паттерн нарушений 10 STR-маркеров, характерный для хромофобной карциномы. Соматические мутации гена *MET*, напротив, не могут служить диагностическим маркером папиллярного рака почки I типа вследствие низкой частоты встречаемости. Таким образом, предложен метод дифференциальной диагностики хромофобной карциномы и онкоцитомы почки с помощью молекулярно-генетического анализа первичной опухоли.

**Ключевые слова:** рак почки, хромофобная и папиллярная карциномы, онкоцитомы, аллельный дисбаланс, микросателлитная нестабильность, ген MET, точечные мутации.

**Key words:** renal cancer, chromophobe and papillary renal cell carcinomas, oncocyoma, allelic imbalance, microsatellite instability, gene MET, point mutations.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms // *Hum Pathol.* 2009. Vol. 40, N 1. P. 10-29.
2. Yusenko MV. Molecular pathology of renal oncocyoma: a review // *Int J Urol.* 2010. Vol. 17. P. 602-614.
3. Yusenko MV. Molecular pathology of chromophobe renal cell carcinoma: a review // *Int J Urol.* 2010. Vol. 17. P. 592-601.
4. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. [Под ред. Пальцева М.А., Залетаева Д.В.]. М.: Медицина. 2009. 384 с.
5. Nagy A, Buzogany I, Kovacs G. Microsatellite allelotyping differentiates chromophobe renal cell carcinomas from renal oncocytomas and identifies new genetic changes // *Histopathol.* 2004. Vol. 44. P. 542-546.
6. Tan MH, Wong CF, Tan HL, Yang XJ, Ditlev J, Matsuda D, Khoo SK, Sugimura J, Fujioka T, Furge KA, Kort E, Giraud S, Ferlicot S, Vielh P, Amsellem-Ouazana D, Debre B, Flam T, Thiounn N, Zerbib M, Benoit G, Droupy S, Molinie V, Vieillefond A, Tan PH, Richard S, Teh BT. Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocyoma // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 196.
7. Yusenko MV, Kuiper RP, Boethe T, Ljungberg B, van Kessel AG, Kovacs G. High-resolution DNA copy number and gene expression analyses distinguish chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 152.
8. Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture // *Adv Anat Pathol.* 2011. Vol. 18. P. 120-132.
9. Lee JH, Choi JW, Kim YS. The value of histologic subtyping on outcomes of clear cell and papillary renal cell carcinomas: a meta-analysis // *Urol.* 2010. Vol. 76. P. 889-894.
10. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Онкоурологические заболевания. [пер. Российского общества онкоурологов]. М.: «АБВ-пресс», 2009.
11. Schmidt LS., Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, Warren MB, Choyke PL, Torres-Cabala CA, Merino MJ, Brunet J, Berez V, Borrás J, Sesia G, Middleton L, Phillips JL, Stolle C, Zbar B, Pautler SE, Linehan WM. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene // *J Urol.* 2004. Vol. 172. P. 1265-1261.
12. Salvi A, Marchina E, Benetti A, Grigolato P, De Petro G, Barlati S. Germline and somatic c-met mutations in multifocal/bilateral and sporadic papillary renal carcinomas of selected patients // *Int J Oncol.* 2008. Vol. 33. P. 271-276.
13. Relative fluorescent quantitation on capillary electrophoresis systems: screening for loss of heterozygosity in tumor samples on the Applied Biosystems 3130 series genetic analyzers with GeneMapper® Software v3.7. Applied Biosystems. © – 2004.
14. Pinheiro RF, Serio FM, Silva MR, Briones MR, Chauffaille ML. Association of loss of heterozygosity with cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // *Braz J Med Biol Res.* 2008. Vol. 41. P. 610-614.
15. Zaky AH, Watari J, Tanabe H, Sato R, Moriiche K, Tanaka A, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y. Clinicopathological implications of genetic instability in intestinal-type gastric cancer and intestinal metaplasia as a precancerous lesion // *Am J Clin Pathol.* 2008. Vol. 129. P. 613-621.
16. Altavilla G, Fassan M, Busatto G, Orsolan M, Giacomelli L. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression in renal tumors // *Oncol Rep.* 2010. Vol. 24. P. 927-932.
17. Brunelli M, Delahunt B, Gobbo S, Tardanico R, Eccher A, Bersani S, Cossu-Rocca P, Parolini C, Balzarini P, Menestrina F, Cheng L, Eble JN, Martignoni G. Diagnostic usefulness of fluorescent cytogenetics in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocyoma // *Am J Clin Pathol.* 2010. Vol. 133. P. 116-126.
18. Hudako R, May M, Aviv H. A new translocation between chromosomes 6 and 9 helps to establish diagnosis of renal oncocyoma // *Ann Diagn Pathol.* 2011. Vol. 15. P. 278-281.
19. Choi JS, Kim MK, Seo JW, Choi YL, Kim DH, Chun YK, Ko YH. MET expression in sporadic renal cell carcinomas // *J Korean Med Sci.* 2006. Vol. 21. P. 672-677.
20. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Mukeria A, Holcatova I, Schmidt LS, Toro JR, Karami S, Hung R, Gerard GF, Linehan WM, Merino M, Zbar B, Boffetta P, Brennan P, Rothman N, Chow WH, Waldman FM, Moore LE. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. P. 4726-4734.

# Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Experience with the somatostatin analogues in the treatment of the castration-refractory prostate cancer

A. V. Sivkov, G. D. Efremov,  
A. Z. Rabinovich, N. G. Keshishev,  
S. A. Prohorov, G. A. Kovchenko

Castration-refractory prostate cancer (CRPC) makes up 5-20% of all prostate cancer (PCa) cases. Basically the reason for CRPC is a regulation breakdown of the androgen receptors (AR). The altered ARs are seldom to see in the untreated cases, which stands for the role of the hormonal therapy on these AR changes. One of the perspective directions in the CRPC treatment is a combination therapy using somatostatin analogues (octreotide) and dexamethasone. Somatostatin plays an important role in the physiology of different organs, including prostate. Somatostatin receptors are the potential target during prostate cancer treatment. Somatostatin analogues (for example, octreotide) inhibit the growth of the PCa in vitro, showing indirect anti-hormonal action (due to feedback loop) and direct anti-mitotic effect related to the inhibition of the SSTR type 2-5. A rationale for the anti-tumor action of the somatostatin analogues could be the inhibition of the cell growth and of the tumor angiogenesis, so as promotion of the tumor cell apoptosis. The patients with CRPC are being treated with the second-line hormonal therapy (estrogens, ketoconazole), which are in general far from ideal substances in terms of efficacy and tolerability. This was a main trigger to seek for other treatment modalities. One of the medications is Octreotide-Depo, which is an somatostatin analogue by nature, intended to have a direct and indirect anti-tumor action on the PCa cells. Current evidence shows the high efficacy of the combination therapy in patients with CRPC using Octreotide-Depo and dexamethasone and a good tolerability profile with low rate of side effects in the majority of patients.

*А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Э.З. Рабинович, Н.Г. Кешисhev,  
Г.А. Ковченко, С.А. Прохоров  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [1]. В России в 2010 году зарегистрировано 26268 новых случаев РПЖ и в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на второе место с показателем заболеваемости 40,2 на 100 000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2010 году в России от данной патологии умерло 9971 мужчин, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56%. Несмотря на улучшение методов диагностики и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Так, по данным 2010 г. локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный и метастатический – у 53,4% пациентов. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных [2].

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) в среднем развивается в течение

15 – 20 месяцев после хирургической или медикаментозной кастрации, а в 5-20% случаев опухоль первично резистентна к гормонам. Критериями КРРПЖ являются:

1. Кастрационный уровень тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл).

2. Три последовательных повышения уровня ПСА (с интервалом определения не менее 1 недели), при этом уровень маркера должен увеличиться более чем на 50% от надира и не должен быть менее 2,0 нг/мл.

3. Если больному проводили максимальную андрогенную блокаду, необходимо отменить антиандроген и через 4 недели зафиксировать «синдром отмены» [3].

4. Прогрессирование костных или висцеральных метастазов: появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при скинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST [2].

«Кастрационно-резистентный» или «кастрационно-рефрактерный» РПЖ – процесс, рефрактерный к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогена, эстрогены, кетоконазол и др.). Определения же «андроген-независимый» или «гормон-рефрактерный» рак используются для описания процесса, резистентного к

воздействию гормонов и любым вариантам гормональной терапии [4].

В основе формирования КРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР). Измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению, что позволяет говорить о влиянии гормональной терапии на появление изменений в АР [4].

Для понимания механизмов развития гормонорезистентности важным является определение первичного или вторичного ее характера. Четких критериев разделения первично- и вторично-резистентных форм опухоли на сегодняшний день нет, а существующие различия базируются только на сугубо клинических признаках. К первичным формам относят новообразования, которые либо изначально не реагируют на гормональное лечение либо, если прогрессирование развивается в течение нескольких месяцев после первичного ответа. Вторичная гормонорезистентность развивается как следствие длительной (успешной на начальных этапах) гормонотерапии [5].

Доказано, что первичный или вторичный характер гормонорезистентности опухоли напрямую зависит от типа образующих ее клеток [5]. В клеточный состав тканей предстательной железы входят нейроэндокринные клетки (НЭК), которые способны осуществлять паракринную регуляцию секреторных клеток. Эти клетки экспрессируют хромогранин-А, нейронспецифическую энолазу, серотонин и другие нейропептиды. Для пациентов с такими опухолями характерно снижение уровня ПСА в ткани предстательной железы и повышение уровня хромогранина А. Это связано с увеличением количества нейроэндокринных клеток, экспрессирующих хромогранин [6]. Малигнизируясь, эти клетки могут формировать 3 типа злокачественной нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) [5]:

### **1. Фокальная НЭД аденокарциномы предстательной железы.**

НЭД в первичной ацинарной аденокарциноме представлена редкими одиночными НЭК, располагающимися в слое базальных клеток железистых структур, но в 5-10% случаев она может быть представлена мультифокальными колониями. Прогностическое значение подобного фокального усиления НЭД гормоно-чувствительного РПЖ остается противоречивым. Одни авторы де-

монстрируют достоверную негативную значимость НЭД [7], другие не подтверждают этих данных [8]. Однако все единодушны в том, что усиление фокальной НЭД приобретает независимую негативную прогностическую значимость при прогрессировании РПЖ и особенно при развитии гормонорезистентности [9]. Это подтверждается и при оценке уровня нейропептидов крови (хромогранин А и нейрон-специфической энолазы) [10], а также при оценке уровня экспрессии их генов в НЭК [11]. Таким образом, при гормонотерапии определение уровня хромогранина А, бомбезина и нейрон-специфической энолазы может быть полезным в диагностике гормонорезистентности, особенно при низких уровнях ПСА [10].

### **2. Карциноидная опухоль.**

Это крайне редко встречающийся вариант опухоли предстательной железы. Имеет строение типичного карциноида легких, экспрессирует хромогранин А и синаптофизин, не продуцирует ПСА. Может протекать на фоне ацинарной аденокарциномы [12]. Прогноз не ясен вследствие единичных сообщений по данной проблеме.

### **3. Мелкоклеточная карцинома.**

Встречается в 1% случаев РПЖ. Имеет агрессивное течение, чаще выявляется в поздних стадиях с висцеральным метастазированием. Может сопровождаться паранеопластическим синдромом. Чаще развивается после гормональной терапии ацинарной аденокарциномы [13]. В самой большой серии (95 случаев), опубликованной Wang W. и Epstein JI., среднее время от диагностики первичной ацинарной аденокарциномы до развития мелкоклеточной карциномы составило 25 месяцев (от 1 до 300 месяцев) [14]. Эта форма НЭД РПЖ требует дифференциальной диагностики с низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой, так как часто протекает на ее фоне. В большинстве случаев может помочь иммуно-гистохимическое исследование – маркеры НЭК мелкоклеточной карциномы будут позитивны. Маркеры секреторных клеток – АР и ПСА должны быть негативны. Однако в силу разных обстоятельств подобная панель может полностью не совпадать или соответствовать только частично. Поэтому на сегодняшний день ведущим для диагноза остается морфологическая картина [14].

Прогноз течения мелкоклеточной

карциномы предстательной железы плохой, выживаемость этих больных не превышает 1 года. Гормональная терапия неэффективна. Некоторые работы демонстрируют ответ на системную химиотерапию, однако, с кратковременной эффективностью [15].

НЭД РПЖ позволяет объяснить еще один из возможных механизмов развития гормонорезистентности. НЭК за счет своей секреторной активности могут осуществлять паракринную стимуляцию опухолевого процесса. Они целенаправленно выделяют многие регуляторные пептиды: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF- $\alpha$ ), Bcl-2, бомбезин, серотонин, интерлейкин-6, мидкин и другие нейропептиды. Экспрессия рецепторов этих молекул найдена в ацинарных клетках опухоли [9]. Данные факторы обеспечивают, как минимум, три патогенетических пути гормонорезистентности РПЖ:

1. За счет секреторных пептидов НЭК осуществляется стимуляция транскрипционной активности АР перечисленными выше андроген-независимыми путями [16].

2. Блокирование апоптоза как следствие секреции Bcl-2, уровень которого коррелирует с выраженностью НЭД [11]. Антиапоптотической активностью также обладают бомбезин и кальцитонин [6].

3. НЭК способны активировать процессы ангиогенеза, так как являются основными продуцентами VEGF [15]. Количество НЭК продемонстрировало прогностическую значимость для оценки плотности неоваскуляризации [17]. Также была продемонстрирована корреляция между экспрессией VEGF и микрососудистой плотностью, степенью дифференцировки, стадией заболевания и развитием гормонорезистентности [18].

В процессе НЭД важную роль играет провоспалительный цитокин-фактор ингибирования миграции макрофагов. Повышение его уровня в сыворотке крови коррелирует с агрессивностью рака предстательной железы. Фактор ингибирования миграции макрофагов, активно выделяясь в процессе НЭД раковых клеток, способствует прогрессированию заболевания и его рецидивированию, в особенности после проведенной антиандрогенной терапии. Также фактор может угнетать

апоптоз раковых клеток, индуцированный химиопрепаратами паклитаксел и таксигаргин [19].

Также известно, что трансформирующий фактор роста альфа участвует в процессе нейроэндокринной дифференцировки клеток рака предстательной железы типа DU145. Более того, трансформирующий фактор роста альфа способствует повышению резистентности этих клеток к химиотерапии цисплатином [20]. В клетках «агрессивного» рака предстательной железы обнаруживается повышенное содержание белка мидкина, причем одновременно определяется повышение маркера НЭД хромогранина А и тубулина бета3. Поэтому с высокой вероятностью можно предположить, что мидкин вовлечен в процесс НЭД [21].

НЭК, экспрессирующие специфические маркеры (хромогранин А, нейрон-специфическую энолазу, серотонин и другие нейропептиды), встречаются как в нормальной ткани предстательной железы, так и на всех стадиях рака [22]. Гипотетически они присутствуют в ткани РПЖ всегда, однако практически их идентификация затруднена и может быть осуществлена либо при иммуногисто-химическом исследовании (хромогранин А, серотонин и другие нейропептиды), либо при электронной микроскопии. Частота выявления НЭК зависит от количества, полученного для исследования материала, качества его обработки, полноты диагностической иммуно-гистохимической панели [9]. Исследование Восан Е.В. и соавторов продемонстрировало, что в образцах ткани рака предстательной железы количество НЭК значительно выше такового в образцах ткани с ДГПЖ [23].

При усилении НЭД на поверхности раковых клеток увеличивается количество соматостатиновых рецепторов. Потому для выявления этого процесса у потенциальных кандидатов для терапии аналогами соматостатина возможно применение метода соматостатин-рецепторной скинтиграфии с использованием октреотида [24]. По данной теме нами в 2008 году было проведено исследование диагностической значимости Октреотида  $^{111}\text{In}$  (Октреоскан, «Фарм Синтез», Россия) – синтетического аналога природного нейропептида соматостатина, меченного  $^{111}\text{In}$ . В основе метода лежит связывание Октреотид  $^{111}\text{In}$  с соматостатиновыми рецепторами (S2, S5) нейроэндокринных клеток предстательной железы, что позволяет визуализи-

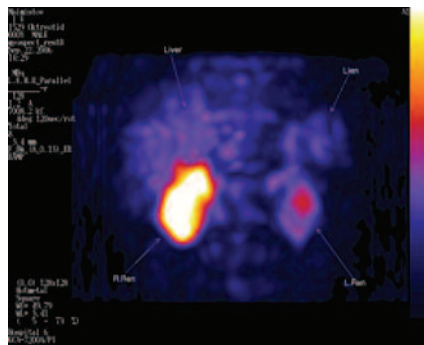


Рис. 1. Выделение препарата Октреоскана почками

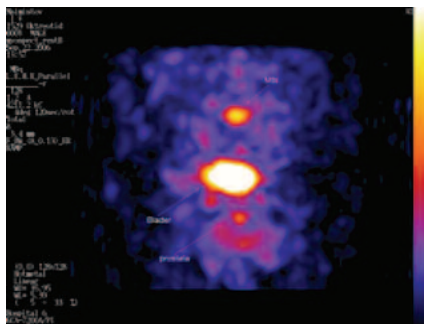


Рис. 2. Накопление препарата Октреоскана в простате и MTS лимфоузлах

зировать их радионуклидной диагностикой. В исследование было включено 5 пациентов КРПЖ в стадии T3-4N1M1. У 3 пациентов из 5 было выявлено накопление Октреоскана в предстательной железе, у одного больного – в отдаленных метастатических лимфатических узлах (рис.1, 2).

КРПЖ один из немногих сложных онкологических заболеваний, тактика лечения которого вызывает большие разногласия среди ученых и клиницистов всего мира. Связано это с тем, что эффективность большинства традиционных химио-терапевтических агентов при лечении КРПЖ крайне низкая. С учетом современных разработок в области биологии КРПЖ в последние годы созданы новые препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли. Эти препараты демонстрируют значительный терапевтический эффект, доказывают эффективность по увеличению общей выживаемости и повышению качества жизни пациентов, регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, стабилизации костных метастазов, снижению уровня ПСА. В связи с этим усилия исследователей всего мира сфокусированы на поиске наиболее эффективных лекарственных комбинации, которые смогли бы улучшить результаты лечения этой очень тяжелой категории больных [25].

Одним из перспективных направлений в лечении КРПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) и дексаметазоном. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе предстательной железы. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении РПЖ. В эксперименте показано, что аналоги соматостатина, такие как октреотид, ингибируют рост клеток предстательной железы, оказывая не прямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием SSTR 2-5 типов [26]. Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, возможно, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухоли рецепторов к соматостатину, и не прямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину [27]. Прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижения пролиферации опухолевых клеток [27]. Непрямое действие является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (TGF). IGF 1 вырабатывается, главным образом, в печени и стромальных клетках предстательной железы. До 90% IGF 1 в крови связано с протеином, связывающим инсулиноподобный фактор роста 3 типа (IGFBP-3). Свободный IGF 1, связываясь с соответствующими рецепторами, которые находятся на эпителиальных клетках предстательной железы, стимулирует их рост и развитие. Под действием плазминогенного активатора класса урокиназ, который вырабатывается раковыми клетками простаты, а также под действием ПСА происходит расщепление IGFBP-3. Это снижает аффинность IGFBP-3 для связывания с IGF 1 и создает благоприятные условия для взаимодействия IGF 1 с соответствующим рецептором, что приводит к дальнейшей прогрессии заболевания. Назначение аналогов соматостатина уменьшает син-



тез IGF 1, главным образом, в печени. Назначение дексаметазона уменьшает биодоступность IGF 1 в метастатические костные очаги [28].

Соматостатин – ингибирующий пептид с экзокринной, эндокринной, паракринной и аутокринной активностью (выделен в 1973 г.). Включает группы пептидов, содержащих 14 и 28 аминокислот. В настоящее время идентифицировано не менее 5 типов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1-5), располагающихся на плазматической мембране клеток. Клетки ряда опухолей и их метастазы экспрессируют рецепторы соматостатина с высокой плотностью, существенно превышающей их плотность на клетках нормальных тканей. Наибольшая экспрессия соматостатиновых рецепторов (2 и 5 типов) наблюдается в нейроэндокринных клетках КРРПЖ [27].

В настоящее время проведен ряд клинических исследований, показывающих эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном, на фоне медикаментозной кастрации аналогами ГнРГ у больных с КРРПЖ.

Koutsilieris M. et al. в исследовании с участием 11 больных КРРПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии трипторелином (3,75 мг), дексаметазоном и ланреотидом (30 мг). У 8 из 11 (72,7%) пациентов было зарегистрировано уменьшение ПСА на 50% и более. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса. Общая выживаемость составила 18 месяцев, общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам [29].

Koutsilieris M. et al. в исследовании с участием 38 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффек-


тивность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, дексаметазоном и депо октреотидом (20 мг). У 23 из 38 больных (60,5%) отмечен клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более); стабилизация (прекращение роста ПСА) и прогрессия болезни (рост ПСА) отмечены у 9 (21%) и 7 (18,4%) соответственно. У 47,7% пациентов с клиническим ответом не зарегистрировано снижения ПСА до нормального уровня. Средняя продолжительность времени до достижения ПСА исходного уровня составило 12 месяцев, средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам, общая выживаемость составила 18 месяцев [30].

Dimopoulos M.A. et al. в рандомизированном исследовании с участием 40 больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы сравнивали эффективность полихимиотерапии (эстрамустин, этопозид) с комбинированной терапией диферелином (3,75 мг), аналогом соматостатина ланреотидом (30 мг) и дексаметазоном. Снижение ПСА на 50% и более зарегистрировано у 45% и 44% пациентов соответственно ( $p>0,05$ ). Частичный клинический ответ на лечение имел место в 29% и 30% соответственно ( $p>0,05$ ). Не отмечено значимых различий в изменениях соматического статуса и интенсивности болевого синдрома. С достоверно более высокой частотой в группе, получавшей химиотерапию, отмечались проявления гематологической токсичности (80% больных). Нарушение толерантности к глюкозе чаще развивалось среди пациентов, получавших гормонотерапию (22% больных). Общая выживаемость в первой группе составила 18,8 месяца, во второй – 18 месяцев ( $p>0,05$ ). Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 6 и 4 ме-

сяцам соответственно, а среди пациентов, у которых на фоне лечения отмечено снижение ПСА, 8 и 7,7 месяцам соответственно ( $p>0,05$ ). Авторы полагают, что новый вид комбинированного лечения с включением аналога ГнРГ, аналога соматостатина и дексаметазона имеет эффективность, аналогичную таковой при стандартной химиотерапии, но значительно лучше переносится [31].

Di Siverio F. et al. в исследовании с участием 10 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилестрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса [12].

Mitsiades C.S. et al. в рандомизированном исследовании с участием 38 пациентов кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ сравнивали эффективность зометы (группа I) с сочетанным применением депо октреотида (20 мг) и дексаметазона против использования зометы в режиме монотерапии (группа II). Все пациенты получали аналоги ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%) группы I. В группе II снижение ПСА не отмечено. Таким образом, комбинированная терапия оказалась более эффективной [28].

Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Капурин А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и соавт. в 2010 году опубликовали мультицентровое исследование (МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии России и РНЦПР) с участием 66 больных КРРПЖ [27]. Оценивалась эффективность комбинации октреотида 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии ( $n=36$ ) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетаксолом ( $n=30$ ). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1-15); во 2-й группе – 5,9 (2-16). Снижение уровня ПСА  $>50%$  и  $>80%$  в 1-й группе составило соответственно 38,9% и 16,7%. Во 2-й группе 26,7% и 6,7% соответственно. Стабилизация уровня ПСА 41,7% и 53,3% соответственно в 1-й и 2-й группах лечения. Большой клинический эффект наблюдался у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию (табл. 1). 

**Таблица 1. Результаты сравнительного исследования применения аналогов соматостатина до и после ХТ**

Параметр	До химиотерапии	После химиотерапии	p
Число больных КРРПЖ (Т3-4)	36	30	
N+/M+	4/29	6/24	
Возраст (лет)	68,8±7,7	66,3±8,5	0,18
ПСА (нг/мл)	120,3±200,9	414,5±801,4	0,0014
Среднее число курсов ХТ	–	6 (1-20)	
Число терапевтических циклов	6,8±3,3	5,9±3,3	
Снижение ПСА $\geq 50\%$	14 (38,9%)	8 (26,7%)	0,29
Снижение ПСА $\geq 80\%$	6 (16,7%)	2 (6,7%)	0,22
Средняя продолжительность ПСА ответа (мес.)	7 (2-13)	5 (1-10)	0,43
Стабилизация (снижение ПСА менее 50%)	15 (41,7%)	16 (53,3%)	$>0,05$
Прогрессия	7 (19,4%)	6 (20%)	$>0,05$

**Таблица 2. Эффективность Октреотида-депо у пациентов с нормальным и повышенным сХгА (нмоль/л)**

Группы	Число больных (n)	Исходный сХгА (нмоль/л)	Число ответчиков		
			Полный ответ (снижение ПСА $\geq 50\%$ )	Частичный ответ (снижение ПСА менее 50%)	Без ответа
I	10	5,3	50% (n=5)	40% (n=4)	10% (n=1)
II	12	1,9	8% (n=1)	8% (n=1)	84% (n=10)

Ганов Д.И., Варламов С.А. в 2011 году опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме 15 больным КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – 26,7%. Прогрессирование отмечено у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 мес. Следует отметить, что данный режим терапии отличает весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом [32].

Тем не менее, поиск новых препаратов и методов лечения КРРПЖ постоянно продолжается. Hashimoto К. и соавт. провели сравнительное исследование эффективности лечения КРРПЖ золедроновой кислотой и аналогами соматостатина (октреотидом и пасиреотидом). Для исследования использовались нейроэндокринные аллогraftы, введенные трансгенным мышам и их клеточные линии. Применялись следующие схемы лечения: монотерапия золедроновой кислотой, монотерапия октреотидом, монотерапия пасиреотидом, комбинация золедроновой кислоты с октреотидом. Комбинация золедроновой кислоты с пасиреотидом. При оценке результатов было выявлено, что монотерапия золедроновой кислотой, а также терапия ее комбинацией с октреотидом и пасиреотидом вызывает более выраженное подавление роста опухолевых клеток *in vivo*, в отличие от монотерапии октреотидом и пасиреотидом. Это обусловлено механизмами индукции апоптоза и угнетения клеточного цикла. *In vitro* золедроновая кислота продемонстрировала время- и дозозависимый эффект угнетения пролиферации нейроэндокринных опухолевых клеток. Октреотид и пасиреотид подобного эффекта не показали. *In vitro* также отмечено свойство золедроновой кислоты подавлять миграцию нейроэндо-

кринных клеток. Авторы предполагают, что золедроновую кислоту возможно применять на ранних этапах заболевания, чтобы контролировать нейроэндокринные клетки, предотвращая перерождение в КРРПЖ [33].

Нами в 2013 году проведено клиническое исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии больных КРРПЖ в условиях медикаментозной (аналогами ГнРГ) или хирургической кастрации. В исследование было включено 39 мужчин КРРПЖ, из них 3 месячный этап лечения прошли только 22 мужчин. Местно-распространенный РПЖ (Т3-4N0M0) был диагностирован у 3 (13,6%) больных, метастатический (Т3-4N0-1M1) – у 19 (86,4%). В группу I (10 больных) вошли пациенты с повышенным уровнем сывороточного хромогранина А (сХгА  $> 3$  нмоль/л), во вторую (12 больных) – пациенты с нормальным уровнем сХгА. Комбинированная терапия проводилась по следующей схеме: октреотид – депо по 20 мг 1 раз в 28 дней с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 мес., затем дексаметазон назначался в дозе 2 мг в сутки в течение 2 недель, после чего доза дексаметазона уменьшалась до 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Так же всем больным КРРПЖ назначали аналоги ГнРГ – за исключением больных с предшествующей хирургической кастрацией. Всем пациентам в ходе лечения определяли сХгА, уровень ПСА. Получены промежуточные результаты. В группе I у 50% пациентов был отмечен полный ответ на проводимую комбинированную терапию, у 40% – частичный и у 10% – ответа не было. В группе II полный ответ был выявлен у 8% больных, частичный – также у 8%, без ответа – у 84% (табл. 2). В связи с малым числом пациентов, различия между группами недостоверны, однако выявлена тенденция превышения уровня начального сХгА у мужчин I группы по сравнению с II группой ( $p < 0,1$ , U-критерий).

Из 22 пациентов, получавших ком-

бинированную терапию, сХгА снизился или стабилизировался у 20 (91%) ( $p < 0,05$ ; парный T-критерий Вилкоксона). Различия между группами ответчиков и не ответчиков достоверны ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

**Таблица 3. Различия в степени снижения сХгА (%) при комбинированной терапии**

Снижение сХгА (%)	
Ответчики (n = 11)	Не ответчики (n = 11)
76%	24%

У всех ответчиков ПСА снизился или стабилизировался в течение 3 мес. терапии. У всех не ответчиков ПСА устойчиво повышался уже после 1 и 2 мес. лечения (табл. 4).

**Таблица 4. Различия в степени снижения ПСА (%) при комбинированной терапии**

Изменение ПСА (%)	
Ответчики (n=11) (снижение ПСА)	Не ответчики (n=11) (повышение ПСА)
- 73%	+ 27%

Различия между ответчиками и не ответчиками также достоверны  $p < 0,001$  (U-критерий).

Согласно нашим промежуточным данным комплексная терапия Октреотидом – депо в 50% случаев позволяет добиться ответа или стабилизации процесса при КРРПЖ. Однако полученные данные требуют дальнейших более долгосрочных наблюдений.

## ВЫВОДЫ

Работами зарубежных и отечественных авторов показана эффективность и безопасность комбинированной терапии аналогами соматостатина с преднизолоном у больных КРРПЖ. Однако существует необходимость в проведении широкомасштабных рандомизированных исследований, которые бы обеспечили доказательную научную базу применения данного метода лечения при КРРПЖ.

По нашему мнению оправданным является назначение аналогов соматостатина пациентам КРРПЖ:

- При повышенном уровне сывороточного хромогранина А (сХгА  $> 3$  нмоль/л);
- До системной химиотерапии доцетакселом при отсутствии выраженной симптоматики заболевания;
- При прогрессии заболевания после системной химиотерапии доцетакселом, кабацитакселом и т.д. ■

№1\*

\*Первый российский аналог соматостатина

# Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы<sup>1</sup>

## Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

- 60%\*** снижение уровня ПСА<sup>2</sup>
- 88%\*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.<sup>2</sup>
- 80%\*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома<sup>2</sup>
- 85%\*** объективный положительный ответ на лечение<sup>1</sup>

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

\* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/

Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



ДЕПО  
ФОРМА  
в/м 1 раз  
в 28 дней

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru



РУ №ЛС-001945-03811

**Резюме:**

Кастрационнорезистентный рак предстательной железы (КРПЖ) занимает 5-20% из всех случаев рака предстательной железы (РПЖ). В основе формирования КРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР). Измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению, что позволяет говорить о влиянии гормональной терапии на появление изменений в АР. Одним из перспективных направлений в лечении КРПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) и дексаметазоном. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе простаты. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении рака предстательной железы. Аналоги соматостатина, такие как октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая не прямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием SSTR 2-5 типов. Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток.

Пациенты с КРПЖ получают лечение препаратами 2-ой линии гормонотерапии (эстрогены, кетоконазол), недостаточная эффективность и высокая токсичность которых, побудили ученых искать новые лекарственные препараты. Одним из таких препаратов, является Октреотид-Депо, представляющий собой аналог соматостатина, гормона ингибирующего рост РПЖ прямым и непрямым действием. Работами зарубежных и отечественных авторов доказана высокая эффективность комбинированной терапии КРПЖ Октреотидом-Депо с дексаметазоном и ее лучшая переносимость, благодаря отсутствию побочных эффектов у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, хромогранин, нейроэндокринная дифференцировка, лечение, аналоги соматостатина.

**Key words:** castrat-refractory prostate cancer, chromogranin, neuroendocrine differentiation, treatment, somatostatin analog.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. // Eur Urol. 2012. Vol. 61, N 6. P. 53-66.
- Чисов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Москва, 2011. 106 с.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer EAU. 2012. P. 142-148
- Волкова М.И. Гормоно-рефрактерный рак предстательной железы: роль гормонотерапии второй линии (отделение урологии ГУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН) // Материалы интернет-журнала урологов Беларуси.
- Носов А.К., Воробьев Н.А. Гормонорезистивный рак предстательной железы. // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 2. С. 104-116
- Salido M, Vilches J, Roomans GM. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. // Cell Biol Int. 2004. Vol. 28. P. 397-402.
- Yu DS, Hsieh DS, Chen HI, Chang SY. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. // J Urol. 2001. Vol. 166. P. 871-875.
- Bostwick DG, Qian J, Pacelli A, Zincke H, Blute M, Bergstralh EJ, Slezak JM, Cheng L. Neuroendocrine expression in node positive prostate cancer: correlation with systemic progression and patient survival. // J Urol. 2002. Vol. 168. P. 1204-1211
- Abrahamsson P.A. Neuroendocrine cells in tumor growth of the prostate. // Endocr Relat Cancer. 1999. Vol. 6. P. 503-519.
- Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Bellina M, Mari M, Torta M, Tarabuzzi R, Bollito E, Fontana D, Angeli A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. // Cancer. 2000. Vol. 88. P. 2590-2597.
- Segal NH, Cohen RJ, Haffjee Z, Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. // Arch Pathol Lab Med. 1994. Vol. 118. P. 616-618.
- Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. // J Urol. 2003. Vol. 170, N 5. P. 1812-1816.
- Spieth ME, Lin YG, Nguyen TT. Diagnosing and treating small cell carcinomas of prostatic origin. // Clin Nucl Med. 2002. Vol. 27. P. 11-17.
- Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. // Am J Surg Pathol. 2008. Vol. 32. P. 65-71.
- Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. // Cancer. 2002. Vol. 95. P. 1415-1420.
- Jin RJ, Wang Y, Masumori N, Ishii K, Tsukamoto T, Shappell SB, Hayward SW, Kasper S, Matusik RJ. NE 10 Neuroendocrine cancer promotes the LNCaP xenograft growth in castrated mice. // Cancer Research. 2004. Vol. 64. P. 5489-5495.
- Grohholz R, Boher MH, Siegmund M, Jünemann KP, Bleyl U, Woenckhaus M. Correlation between neovascularization and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. // Pathol Res Pract. 2000. Vol. 196. P. 277-284.
- Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF expressing neuroendocrine differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // Clin Cancer Res. 2000. Vol. 6. P. 1882-1890.
- Tawadros T, Alonso F, Jichlinski P, Clarke N, Calandra T, Haefliger JA, Roger T. Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. // Endocr Relat Cancer. 2013. Vol.20. P.137-149.
- Wang J, Zu X, Li Y. TGF- $\alpha$  increases neuroendocrine differentiation and strengthens chemoresistance in prostate cancer DU145 cells. // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013. Vol. 38, N 2. P. 142-147.
- Nordin A, Wang W, Welén K, Damber JE. Midkine is associated with neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 6. P. 657-667
- Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schroder FH. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. // Urol Res. 1995. Vol. 22. P. 33-41
- Bocan EV, Mederle O, Sáró S, Minciu R, Agapie D, Raica M. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer. // Rom J Morphol Embryol. 2011. Vol. 52, N 4. P. 1215-1218.
- Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. // Clin Genitourin Cancer. 2012. Vol.10, N 3. P. 164-173.
- Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы: роль эстрацила. // Современная онкология. 2004. Т.6, N 3ю С. 116-121.
- Степанов В.Н., Горилковский Л.М. Рак предстательной железы. // Материалы пленума правления Российского общества урологов, М., 1999, стр. 5-24.
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011. N 2. С. 84 – 88
- Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26, N 5B. P. 3693-3700.
- Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambou T. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. // J Clin Endocrinol Metab. 2001. Vol. 86, N 12. P. 5729-5736.
- Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanos J, Dimopoulos T, Karamanolakis D, Milathianakis C, Tsintavis A. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases // Clin Cancer Res. 2004. Vol. 10, N 13. P. 4398-4405.
- Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Zervas A, Alamanis C, Constantinidis C, Koutsilieris M. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study // Urol. 2004. Vol. 63, N 1. P.120-125.
- Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. //Онкоурология. 2011. N 4. С. 71 – 73
- Hashimoto K, Masumori N, Tanaka T, Maeda T, Kobayashi K, Kitamura H, Hirata K, Tsukamoto T. Zoledronic acid but not somatostatin analogs exerts anti-tumor effects in a model of murine prostatic neuroendocrine carcinoma of the development of castration-resistant prostate cancer. // Prostate. 2013. Vol.73, N 5. P. 500-511.

# Внепростатические источники простатического специфического антигена

## Extraprostatic sources of the prostate specific antigen

*A. V. Sivkov, Sh. Sh. Gurbanov, N.G. Keshishev, G.D. Efremov, D.A. Roshin*

The studies of the last years showed, that prostate specific antigen (PSA) is not absolutely organ specific and could be detected in endometrium, in mammary gland, in breast milk, in adrenal tumors, in tumor tissue of renal cell carcinoma, in secretory epithelial cells of the trachea, thyroid gland, breast, salivary gland, jejunum and ileum, epididymis, seminal vesicles and urethra, also in Leydig cells, pancreatic cells, exocrine glands' cells and cells of the epidermis.

Clinical practice is full of the cases, when in patients with high serum PSA level primary and secondary biopsy shows no prostate cancer cells, even when a template biopsy is used.

According to this data we have developed an algorithm of the surveillance for the patients with elevated PSA level.

We consider, that it is necessary to perform a template biopsy, when a primary transrectal multifocal biopsy (12-16 cylinders) showed no malignant cells in a patient with constantly elevated PSA level before starting the differential diagnosis with the tumors of other organs.

The absence of the tumor confirmation according to the template biopsy and constantly elevated PSA is an indication for the differential diagnosis with the tumors of other localization.

The necessary investigations list is following: chest CT, mammography and breast ultrasound (US), US of the salivary, thyroid and parathyroid glands, abdominal and retroperitoneal CT, head and spine MRI and colonoscopy.

When the positive results are obtained within these investigations a referral to the corresponding specialist should be done.

*А.В. Сивков, Ш.Ш. Гурбанов, Н.Г. Кешишев, Г.Д. Ефремов, Д.А. Рошин*  
ФГБУ «НИИ урологи» Минздрава России

**П**ростатический специфический антиген (ПСА) – маркер, определение которого проводится в сыворотке крови, применяющийся для диагностики и наблюдения за течением рака предстательной железы (РПЖ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Считается, что ПСА является органоспецифическим маркером, а не маркером, связанным с каким-либо конкретным заболеванием предстательной железы. Тест на ПСА с момента его появления в конце 1980-х годов, вызвал революционные изменения в диагностике РПЖ, особенно его ранних форм, которые подлежат радикальному лечению [1]. В нашей стране внедрение определения ПСА в клиническую практику связано с работами, выполненными в НИИ урологии [2, 3, 4].

ПСА представляет собой калликреинподобную протеазу сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками предстательной железы и является полипептидом, состоящим из 237 остатков аминокислот, имеющим несколько дисульфидных мостиков. Белок гликозилирован и вырабатывается как нормальными, так и опухолевыми клетками выводных протоков простатических желез [1, 5]. ПСА является протеазой химотрипсинового типа. Эта ферментативная функция необходима для разжижения эякулята [6].

В норме небольшое количество ПСА поступает в эякулят и секрет предстательной железы и очень не-

значительное количество попадает в кровь. Его содержание в сыворотке крови в сотни тысяч раз меньше, чем в сперме. Основная часть ПСА в крови связывается с различными белками, подавляющими его протеолитическую активность. От 55 до 95% ПСА, обнаруживаемого в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа, находится в комплексе с  $\alpha 1$ -антихимотрипсином. Часть ПСА сохраняет свободное состояние. Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом. Наиболее часто к повышению уровня ПСА приводят воспалительные процессы (простатит, абсцесс), доброкачественная гиперплазия и злокачественные новообразования предстательной железы. Нельзя забывать, что урологические манипуляции, травмирующие предстательную железу, тоже могут сопровождаться повышением уровня ПСА.

Концентрация ПСА в сыворотке крови имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Поэтому «допустимая верхняя граница нормы» для разных возрастных групп различна.

## ВНЕПРОСТАТИЧЕСКИЕ ИСТОЧНИКИ ПСА

Обладая органоспецифичностью, ПСА не является специфическим опухолевым маркером, чем и объясняется значительное количество ложно-положительных заключений при

использовании ПСА в качестве теста скрининга РПЖ. Строго говоря, органоспецифичность ПСА также не абсолютна. Исследования последних лет показали, что ПСА может быть обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в секреторных эпителиальных клетках трахеи, щитовидной железы, молочной железы, слюнных желез, тощей и подвздошной кишки, придатке яичка, семенных пузырьков и уретры, а также в клетках Лейдига, поджелудочной железы, экзокринных желез и эпидермиса [1, 7-9].

Однако по мнению некоторых авторов, клинического значения внепростатическая продукция ПСА не имеет, так как концентрация антигена при этом чрезвычайно мала [10].

В настоящей работе мы попытались проанализировать имеющиеся на сегодняшний день работы, посвященные исследованиям внепростатических источников ПСА.

Впервые внепростатические источники ПСА были обнаружены в парауретральных железах. Данные утверждения основывались на результатах иммуногистохимического исследования, определивших положительное окрашивание, свидетельствующего о присутствии ПСА в парауретральных железах как мужчин так и женщин [11 – 14], а также в моче мужчин, страдающих РПЖ, ранее подвергшихся радикальной простатэктомии [11]. Дальнейшие гистологические исследования показали, что женская парауретральная железа по структуре морфологически эквивалентна мужской предстательной железе до периода полового созревания, однако остается «недоразвитой» на протяжении всей жизни в связи с отсутствием андрогенной стимуляции [15].

Данный факт также подтверждает интересный эксперимент, проведенный Boutin EL. et al., который показывает, что эпителий уретры, полученный от новорожденных самок мышей и помещенный в организм самцов, по мере развития становится схожим по структуре с предстательной железой и также вырабатывает белок, подобный ПСА [16].

Интересные наблюдения проведены Goh V.H. [17], в которых автор стремился оценить вклад яичников, эндометрия и тканей молочной же-

лезы в процессы выработки андроген-регулируемого ПСА у транссексуалов женского пола. Уровень ПСА сыворотки крови, исследуемой после предшествующей длительной стимуляции андрогенами, до операции был значительно выше ( $35,3 \pm 6,2$  пг/мл), по сравнению с пациентами без таковой терапии ( $1,53 \pm 0,25$  пг/мл). Кроме того, у женщин транссексуалов концентрации ПСА до операции были значительно ниже ( $14,5 \pm 2,8$  пг/мл), чем у женщин транссексуалов после операции, но в то же время выше, чем у обычных женщин. Ежемесячные внутримышечные введения 250 мг сустанона 250 женщинам транссексуалам привели к подъему уровня тестостерона до диапазона мужских значений. В пяти случаях через 24 часа после андрогенной стимуляции выявлено значительное повышение уровня сывороточного тестостерона ( $19,5 \pm 2,1$  нг/мл). Но, несмотря на такие высокие уровни тестостерона, существенного повышения уровня ПСА ( $2,2 \pm 0,9$  пг/мл) не наблюдали. Тем не менее, через 12 месяцев у данных пациентов средний уровень ПСА составлял  $47 \pm 11,6$  пг/мл, что было значительно выше, чем у женщин транссексуалов не получавших андрогенную терапию. Данное исследование свидетельствует о том, что высокие дозы тестостерона в состоянии стимулировать выработку ПСА у женщин, зависящую также от дозы препарата и длительности терапии.

Так Filella X. et al. подвергли сверхчувствительному анализу материалы из 276 образцов, полученных от женщин, которые включали в себя сыворотку крови, грудное молоко, кисты молочной железы, амниотическую жидкость и бронхо-альвеолярный смыв. Присутствие ПСА в несывороточных материалах было констатировано в 90% случаев, в то время, как в сыворотке крови положительная реакция на ПСА была выявлена в 58% случаев. Однако превышение ПСА более 0,1 мкг/л было зафиксировано только в 6 случаях [9].

Небольшие концентрации ПСА были обнаружены в амниотической жидкости и человеческой плаценте [18.]. Средняя концентрация ПСА в амниотической жидкости увеличивается в сроки от 14 до 21 недель беременности, а затем идет на спад по

мере приближения сроков родоразрешения. Уровень ПСА значительно выше у беременных женщин, по сравнению с небеременными. Также была выявлена положительная корреляция между концентрацией ПСА, содержащегося в сыворотке крови, и амниотической жидкости. Melegos ON. et al. на основании проведенных исследований предположили, что чрезвычайно низкие или высокие цифры ПСА в амниотической жидкости в определенный срок беременности могут свидетельствовать об аномалиях развития плода [19]. Источники и физиологическая роль ПСА в амниотической жидкости остаются до конца неизвестными, но определенно можно сказать, что пол внутриутробного плода не влияет на его уровень [20].

### РОЛЬ НЕПРОСТАТИЧЕСКИХ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ПРОДУКЦИИ ПСА

Относительно недавно было установлено, что ПСА может экспрессироваться различными солидными образованиями. Присутствие ПСА в тканях было обнаружено при почечно-клеточном раке (в том числе и у женщин), опухолях надпочечников, толстой кишки, слюнных и потовых желез, в онкоцитомах околоушных желез [21 – 25].

Также, в некоторых случаях, клетки опухоли при немелкоклеточном раке легких у мужчин и женщин могут экспрессировать некоторое количество ПСА, о чем свидетельствуют сообщения Levesque MA и соавт. [26].

Silver DA. et al. методом иммуногистохимического анализа получили положительную реакцию на присутствие ПСА в тканях, пораженных почечно-клеточным раком в 8 случаях из 17, в 7 из 13 – в структурах переходо-клеточного рака, и в 3 из 19 – при раке толстой кишки [27].

Описан клинический случай, сопровождавшийся высокой экспрессией ПСА при раке слюнных протоков [28].

ПСА также может вырабатываться тканями опухолей нервной системы. Stone JG. et al. на основании иммуногистохимических исследований доказали присутствие в нейронах головного мозга человеческой каликреин-пептидазы 3 типа [29].

Наибольший интерес представляют публикации, посвященные исследованиям уровня ПСА при раке молочной железы [30, 31, 32]. Описаны случаи обнаружения высокого уровня ПСА в сыворотке крови у мужчин, страдающих раком молочной железы, что изначально заставило авторов предпринимать неоднократные попытки выявления злокачественного процесса в предстательной железе и вызвало некоторые диагностические затруднения [33]. В 1993 году Diamandis P. et al. в процессе изучения аналитической специфичности нового сверхчувствительного ПСА-теста, разработанного для мониторинга больных РПЖ после радикальной простатэктомии, случайно обнаружили ПСА-иммунореактивность в цитозольном экстракте опухоли молочной железы, подготовленного для измерения рецепторов стероидных гормонов [34]. Авторы изначально предположили, что присутствие ПСА-иммунореактивности в непроводимой ткани было обусловлено перекрестной реакцией поликлональных антител к другим белкам. Однако данное мнение было отвергнуто в связи с тем, что подобная иммунореактивность наблюдалась и при использовании двойных моноклональных ПСА-тестов. Кроме того, присутствие ПСА при раке молочной железы было предположено на основании определения молекулярного веса ПСА-иммунореактивных веществ в цитозоле. Молекулярный вес, определяемый с помощью гель-электрофореза и гель-фильтрации, был идентичен весу ПСА в семенной жидкости или в сыворотке крови мужчин. Кроме того матричная РНК ПСА была обнаружена в тканях пораженных раком молочной железы, имеющих положительную реакцию на ПСА при иммунном анализе [20].

В связи с тем, что концентрация ПСА в цитозоле при раке молочной железы является относительно низкой по сравнению с содержанием в предстательной железе, количество обнаруживаемых образцов может варьировать в зависимости от чувствительности применяемого теста. Уровень ПСА более 0,03 нг/мл в цитозоле при раке молочной железы авторами был обнаружен в 30% случаев.

На основании анализа работ, посвященных внепростатическим источникам ПСА при онкологических заболеваниях, можно сделать вывод, что многие исследователи оптимистически относятся к прогностической значимости данного показателя у этой категории пациентов. Однако тот факт, что ПСА экспрессируется не только клетками объемных образований, оставляет дискуссионным вопрос о возможном широком применении этого маркера в будущем для контроля непроводимых опухолевых процессов.

ПСА, до недавних пор считавшийся органоспецифическим, в настоящее время таковым в полной мере не является. Тем не менее, предстательная железа вырабатывает основное количество ПСА и секретирует его в семенную жидкость. В непроводимых тканях ПСА, как правило, присутствует в свободной форме. Экспрессия гена и продукция белка ПСА контролируется стероидными гормонами посредством их рецепторов. Андрогены, глюкокортикоиды, и прогестины также регулируют экспрессию генов ПСА. Эстроген сам по себе не оказывает влияния на выработку ПСА, но может подавлять этот процесс, индуцированный андрогенами. Остается до конца непонятным, какова же роль ПСА в непроводимых тканях. Возможно ПСА может участвовать в регуляции факторов роста [20].

#### АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ПСА

В клинической практике довольно часто возникает ситуация, когда у пациентов с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови после неоднократно выполненных биопсий предстательной железы, даже после расширенной – template биопсии, не удается подтвердить или опровергнуть наличие РПЖ. Это ставит перед урологом вопрос: "Как дальше вести этих пациентов? Необходимо ли продолжить выполнение биопсий или же перевести пациента на динамическое наблюдение с периодическим контролем ПСА?". В сложных и неоднозначных случаях ответить на этот вопрос

могло бы иммуногистохимическое исследование препаратов предстательной железы с антителами к рацемазе, ERG-продуктам химерного гена TMPRSS2, а также ряд молекулярно-генетических исследований. Однако такая возможность имеется далеко не везде.

С одной стороны, известно, что вероятность выявления РПЖ с каждой последующей трансректальной биопсией прогрессивно снижается. После первой биопсии РПЖ определяется у 20% пациентов, второй – у 10%, третьей – у 5%, четвертой – у 4% [34]. С другой стороны – длительно сохраняющееся повышение уровня ПСА не может не беспокоить и врача, и пациента.

В связи с этим, на основании собственного опыта и данных анализа литературы, мы разработали и предлагаем к обсуждению алгоритм ведения пациентов с повышенным уровнем ПСА при отрицательных результатах трансректальной биопсии предстательной железы (рис. 1). В данный алгоритм включаются больные с уровнем ПСА  $\geq 4$  нг/мл, при отсутствии клинических данных за обострение хронического простатита и подозрений на РПЖ по результатам пальцевого ректального исследования и трансректального ультразвукового исследования.

Изначально важно выделить в разные группы пациентов с уровнем ПСА 4-10 и более 10 нг/мл. В группе больных с уровнем ПСА 4-10 нг/мл необходимо проведение комплексного обследования (микроскопическое исследование секрета предстательной железы, бактериологический анализ секрета и/или эякулята предстательной железы) для исключения асимптоматического хронического простатита. При выявлении последнего показано проведение антибактериальной и противовоспалительной терапии с последующим определением ПСА через 1 мес. Сохранение показателей ПСА более 4 нг/мл, при отсутствии данных за наличие воспалительных изменений в контрольных анализах, является показанием к выполнению трансректальной биопсии предстательной железы.

В группе пациентов с исходным значением ПСА более 10 нг/мл первым этапом проводится трансректальная

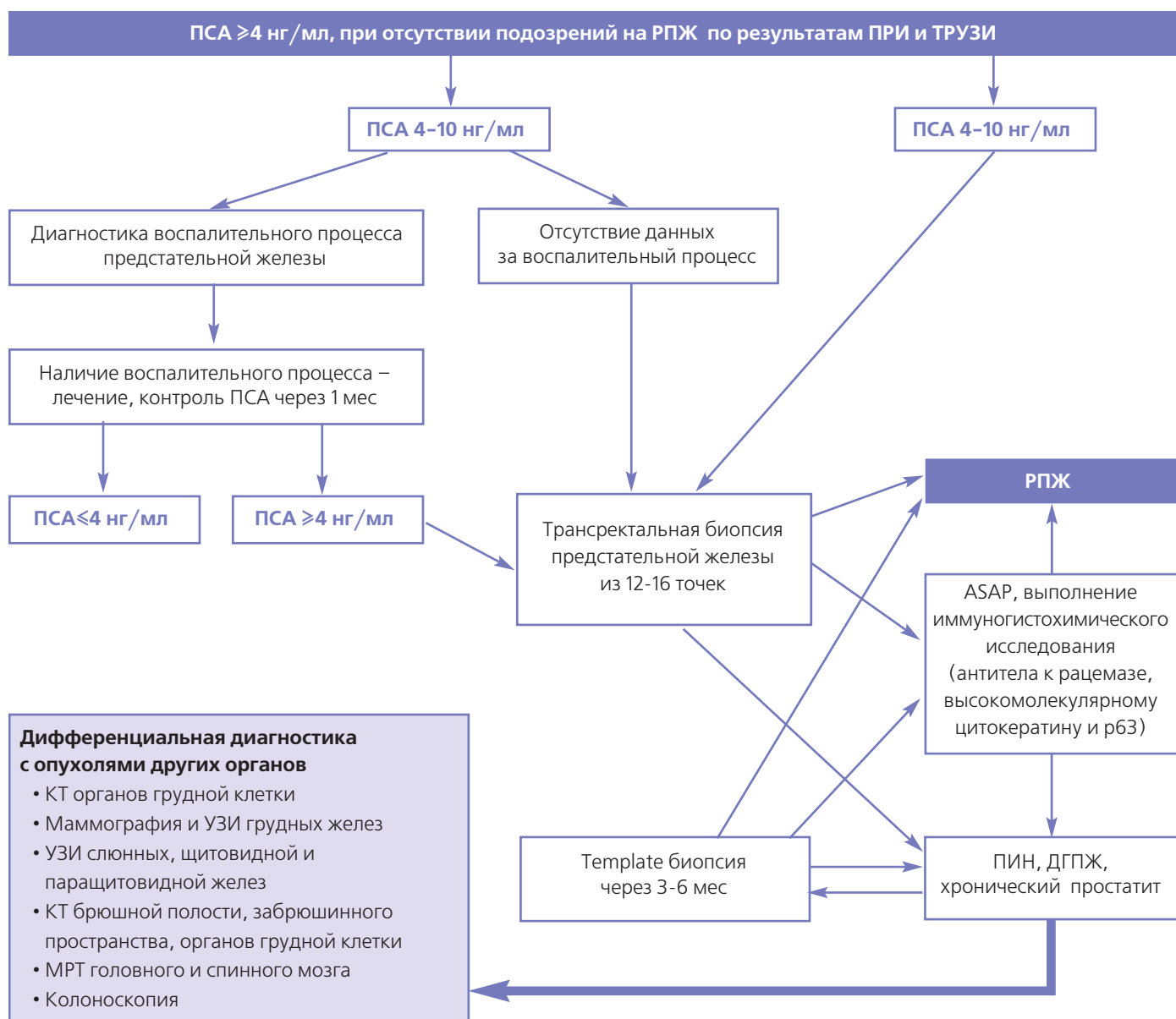


Рис.1. Алгоритм ведения пациентов с повышенным уровнем ПСА

биопсия предстательной железы (12-16 точек).

При отсутствии гистологических данных за РПЖ и выявлении ASAP (atypical small acinar proliferation) для уточнения диагноза показано выполнение иммуногистохимического исследования с определением антител к рацемазе, высокомолекулярному цитокератину и р63.

В случаях наличия в гистологическом материале ПИН, ДГПЖ и хронического простатита, сохраняющихся повышенных цифрах ПСА, прежде чем начать дифференциальную диагностику с опухолями других органов, следует выполнить template биопсию через 3-6 месяцев с предварительным выполнением магнитоно-резонансной томографии органов малого таза с контрастированием на аппарате не менее 1,5 Т.

Тактика ведения пациентов после template биопсии аналогична алгоритму обследования больных после трансректальной биопсии предстательной железы.

Повторное выявление ПИН, ДГПЖ и хронического простатита по результатам template биопсии, при сохраняющихся повышенных цифрах ПСА, является показанием для проведения дифференциальной диагностики с опухолями других органов. В перечень необходимых исследований рекомендуем включить: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, маммографию, УЗИ грудных, слюнных, щитовидной и паращитовидной желез, МРТ головного и спинного мозга, колоноскопию.

По результатам этих исследований при подозрении или выявлении

объемных образований вне мочеполовой системы следует направить пациентов к соответствующим специалистам для получения специализированной помощи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ работ, посвященных изучению внепростатических источников ПСА, свидетельствует о необходимости проведения широкомасштабных исследований в этом направлении, дальнейшего поиска и внедрения новых более чувствительных и специфичных молекулярно-генетических маркеров РПЖ. Считаем, что применение предлагаемого алгоритма позволит повысить эффективность выявления РПЖ и акцентировать внимание специалистов на другие источники роста ПСА. ■



**Резюме:**

Исследования последних лет показали, что органоспецифичность ПСА не абсолютна и что ПСА может быть обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в опухолях надпочечника, в ткани опухоли при почечно-клеточном раке, в секреторных эпителиальных клетках трахеи, щитовидной железы, молочной железы, слюнных желез, тощей и подвздошной кишки, придатке яичка, семенных пузырьков и уретры, а также в клетках Лейдига, поджелудочной железы, экзокринных желез и эпидермиса.

В клинической практике довольно часто возникает ситуация, когда у пациентов с высокими цифрами ПСА в сыворотке крови после неоднократного выполнения биопсий предстательной железы, даже после расширенной – template биопсии, не удается подтвердить или опровергнуть наличие РПЖ.

В связи с этим, на основании данных анализа литературы, нами был разработан алгоритм ведения пациентов с повышенным уровнем ПСА.

Считаем, что при отсутствии рака предстательной железы в биоптатах по результатам трансректальной полифокальной биопсии предстательной железы (12-16 точек), при сохраняющихся повышенных цифрах ПСА, прежде чем начать дифференциальную диагностику с опухолями других органов, следует выполнить template биопсию.

Отсутствие РПЖ по результатам template биопсии, при сохраняющихся повышенных цифрах ПСА, является показанием для проведения дифференциальной диагностики с опухолями других органов.

В перечень необходимых исследований включаются: КТ органов грудной клетки, маммография и УЗИ грудных желез, УЗИ слюнных, щитовидной и паращитовидной желез, КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, органов грудной клетки, МРТ головного и спинного мозга, колоноскопия.

По результатам этих исследований при подозрении или выявлении объемных образований вне мочеполовой системы необходимо направить пациентов к соответствующим специалистам для получения специализированной помощи.

**Ключевые слова:** простатический специфический антиген, template биопсия, внепростатический ПСА.

**Key words:** prostate specific antigen, template biopsy, extraprostatic PSA.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И.: Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М., МЕДпресс-информ, 2008. 320 с.
2. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии, Том 3. М., 1998. С. 368-522.
3. Лопаткин Н.А., Зиборова И.В., Сивков А.В.: Экономические вопросы лечения рака предстательной железы.// Материалы пленума Правления Российского общества урологов 22-24 сентября 1999, Омск. М., 1999. С. 30-31.
4. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Имамов О.Э., Ощепков В. Н., Жданова С.Н.: Особенности распространения простатической интраэпителиальной неоплазии у пациентов с показателями простатического специфического антигена (ПСА) в пределах от 4 до 15 нг/мл. Диагностические возможности плотности ПСА.// Материалы пленум правления Российского общества урологов. Диагностика рака предстательной железы. 22-24 сент. 1999, Омск. М., 1999. С. 96-97
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.// N Engl J Med. 1987. Vol. 317, N 15. P. 909-916.
6. Клиническая андрология. Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. Москва. «ГЭОТАР-Медиа». 2011. С. 800.
7. Waheed A, Van Etten RL. The biosynthesis of prostate-specific antigen in non prostatic cell lines.// Clin Biochem. 2001. Vol. 34, N 8. P. 617-621.
8. Olsson AY, Bjartell A, Lilja H, Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues.// Int J Cancer. 2005. Vol.113, N 2. P. 290-297.
9. Filella X, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women.// Int J Cancer. 1996. Vol. 68, N 4. P.424-427.
10. Зайцев В.Г., Скворцов В.В. Простатический специфический антиген (ПСА) в диагностике рака предстательной железы.// Поликлиника. 2012. Т. 4, N 3. С.55-58.
11. Iwakiri J, Grandbois K, Wehner N, Graves HC, Stamey T. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: Evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. // J Urol. 1993. Vol. 149, N 4. P. 783-786.
12. Nowels K, Kent E, Rinsho K, Oyasu R. Prostate specific antigen and acid phosphatase-reactive cells in cystitis cystica and glandularis.// Arch Pathol Lab Med. 1988. Vol. 112, N 7. P.734-737.
13. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands.// Urol. 1984. Vol. 23. P. 303-304.
14. Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate.// Arch Pathol Lab Med. 1984. Vol. 108, N 5. P. 423-425.
15. Wernert N, Albrecht M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, Inniger R, Remberger K. The "female prostate": Location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance.// Eur Urol. 1992. Vol. 22, N 1. P. 64-69.
16. Boutin EL, Battle E, Cunha GR. The response of female urogenital tract epithelia to mesenchymal inductors is restricted by the germ layer origin of the epithelium: Prostatic inductions. // Differentiation. 1991. Vol. 48, N 2. P. 99-105.
17. Goh VH. Breast tissues in transsexual women – a nonprostatic source of androgen up-regulated production of prostate-specific antigen.// J Clin Endocrinol Metab. 1999. Vol. 84, N 9. P. 3313-3315.
18. Malatesta M, Mannello F, Luchetti F, Marcheggiani F, Condemni L, Papa S, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen synthesis and secretion by human placenta: a physiological kallikrein source during pregnancy.// J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol. 85, N 1. P. 317-321.
19. Melegos ON, Yu H, Allen LC, Diamandis EP. Prostate specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies.// Clin Biochem. 1996. Vol. 29, N 6. P. 555-562.
20. Diamandis P, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen.// Urol Clin North Am. 1997. Vol.24, N 2. P. 275-282.
21. Papotti M, Paties C, Peveri V, Moscuzza L, Bussolati G. Immunocytochemical detection of prostate-specific antigen (PSA) in skin adnexal and breast tissues and tumors.// Basic Appl Histochem. 1989. Vol. 33, N 1. P. 25-29.
22. Pummer K, Wimsberger G, Purstner P, Stettner H, Wandschneider G. False positive prostate specific antigen values in the sera of women with renal cell carcinoma.// J Urol. 1992. Vol. 148, N 1. P. 21-23.
23. Van Krieken JH: Prostate marker immunoreactivity in salivary gland neoplasms.// Am J Surg Pathol. 1993. Vol. 17. P. 410-414.
24. Levesque MA, Yu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate specific antigen expression by various tumors.// J Clin Lab Anal. 1995. Vol. 9, N 2. P. 123-128.
25. Holmes GF, Eisele DW, Rosenthal D, Westra WH. PSA immunoreactivity in a parotid oncocytoma: a diagnostic pitfall in discriminating primary parotid neoplasms from metastatic prostate cancer.// Diagn Cytopathol. 1998. Vol. 19, N 3. P. 221-225.
26. Levesque MA, Yu H, D'Costa M, Tadross L, Diamandis EP. Immunoreactive prostate specific antigen in lung tumors.// J Clin Lab Anal. 1995. Vol. 9, N 6. P. 375-379.
27. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues.// Clin Cancer Res. 1997. Vol. 3, N 1. P. 81-85.
28. James GK, Pudek M, Berean KW, Diamandis EP, Archibald BL. Salivary duct carcinoma secreting prostate-specific antigen.// Am J Clin Pathol. 1996. Vol.106, N 2. P. 242-247.
29. Stone JG, Rolston RK, Ueda M, Lee HG, Richardson SL, Castellani RJ, Perry G, Smith MA. Evidence for the novel expression of human kallikrein-related peptidase 3, prostate-specific antigen, in the brain.// Int J Clin Exp Pathol. 2009. Vol. 2, N 3. P. 267-274.
30. Zarghami N, Diamandis EP. Detection of prostate-specific antigen mRNA and protein in breast tumors.// Clin Chem. 1996. Vol. 42, N 3. P. 361-366.
31. Hsieh ML, Charlesworth MC, Goodmanson M, Zhang S, Seay T, Klee GG, Tindall DJ, Young CY. Expression of human prostate-specific glandular kallikrein protein (hK2) in the breast cancer cell line T47-D.// Cancer Res. 1997. Vol. 57, N 13. P. 2651-2656.
32. Mannello F, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen (PSA/hK3): a further player in the field of breast cancer diagnostics?// Breast Cancer Res. 2001. Vol. 3, N 4. P. 238-243.
33. Gupta RK. Immunoreactivity of prostate-specific antigen in male breast carcinomas: two examples of a diagnostic pitfall in discriminating a primary breast cancer from metastatic prostate carcinoma.// Diagn Cytopathol. 1999. Vol. 21, N 3. P. 167-169.
34. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update // Can J Urol. 2005. Vol. 12, Suppl 1. P. 44-48.

# Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия и другие методы лечения местного рецидива рака предстательной железы

**High-intensity focused ultrasound therapy of prostate cancer local recurrence**

*A. V. Sivkov, D. A. Roshchin,  
N. G. Keshishev, I. A. Shaderkin,  
A. A. Tsoy*

This literature review is dedicated to the problem of prostate cancer local recurrence. Prostate cancer takes one of the leading places in the structure of cancer incidence and mortality. With an aging population, the number of such patients will only increase. Modern radical treatments have a high, but not sufficient efficiency. Relapse after radical prostatectomy, is observed in 29% – 40% of patients within the next 10 years after surgery. After external beam radiotherapy relapse during the first 5 years is observed in 31% – 46% of patients and after brachytherapy in 17% – 29% of patients. The comparative characteristics of the existing methods of treatment of prostate cancer local recurrence after radical treatment are given. The results of salvage radical prostatectomy, brachytherapy and cryoablation are represented. As far as oncological and functional results, major complications. Salvage radical prostatectomy, with 55 – 69% 5-year disease-free survival rate is associated with a high risk of intra- and postsurgical complications. With 40% 5-year disease-free survival rate after salvage cryoablation large numbers of complications, often related to the violation of urination are observed. When disease-free 3- and 5-year survival rates after salvage brachytherapy are 48% and 34%, respectively. A brief history of high intensive focused ultrasound therapy method is given. The results of various studies of prostate cancer local recurrence HIFU-treatment after radiation treatments are described. Thus disease free survival rate according to two studies in the first five years may reach 53% and has a risk dependence. There are very few publications of HIFU-treatment of local recurrence after radical prostatectomy. Thus, according to the results of 4 studies, where only 54 patients participated, in the early stages of observation authors conclude the relative safety of the method, since no significant complications were met, despite the fact that in some patients HIFU-therapy was performed again. The short period of observation and the small number of patients does not allow to make specific conclusions about the efficiency of this method in patients with local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.

*А.В. Сивков, Д.А. Рошин, Н.Г. Кешисhev, И.А. Шадеркин,  
А.А. Цой*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**В**о всем мире рак предстательной железы (РПЖ) признан одним из самых значимых онкологических заболеваний, занимающим лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИИ

В России в 2010 г. на учете состояло 107 942 больных с РПЖ. Прирост за последние 10 лет (2000 – 2010 гг.) составил 155% [1]. При этом 44,8% вновь выявленных заболеваний приходилась на долю локализованного РПЖ (I-II стадии) (по сравнению с 2003 г. – 34,7%). В конце 2009 года летальность от РПЖ в РФ составляла 8,9% (по сравнению с 2003 г. – 17,5%) [2]. Таким образом, налицо неуклонный рост показателей заболеваемости РПЖ, но уменьшение летальности позволяет сделать вывод об успехах раннего выявления заболевания и эффективности применяемых методов лечения.

## РПЖ: МИГРАЦИЯ СТАДИЙ

В настоящее время существует тенденция увеличения доли локализованных форм РПЖ, подлежащих радикальному лечению. В крупном

мультицентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2007 г. [3], проводится сравнение миграций стадий РПЖ в Европе и США с 1988 по 2005 г. с участием 11 350 больных (5739 – Европа, 5611 – США), перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ). При этом за 20 лет отмечается увеличение доли пациентов с локализованной формой РПЖ: клинической стадии Т1с с 17,7 до 78,1% в Европе; с 27,8 до 63,9 % – в США; локализованного процесса по данным патоморфологического исследования после РПЭ с 47,2 до 73,1 % в Европе и с 49,2 до 56,8 % в США. Рост доли локализованных форм соответственно приводит к увеличению количества радикального лечения РПЖ.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Нельзя не отметить успехи различных методов лечения локализованного РПЖ. Так, по данным различных авторов, специфическая 10-летняя выживаемость после радикальной простатэктомии у больных с локализованным РПЖ (группа низкого и среднего риска прогрессирования заболевания) составляет 94 – 98% [4-7]. Но по данным тех же авторов, безрецидивная 10-летняя выжи-

ваемость составляет уже 60 – 75%, что означает, что у трети больных с локализованным РПЖ в течение 10 лет после РПЭ возможен рецидив заболевания. После дистанционной лучевой терапии РПЖ показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составляют 54 – 69% в зависимости от режима и дозы [8,9]. При интерстициальной лучевой терапии 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость

варьируют в пределах 71 – 93% и 65 – 85% соответственно [10-15].

Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных группы низкого риска после криотерапии составляет 60% [16]. После применения HIFU в качестве монотерапии 3-5-летний безрецидивный период наблюдается в 63 – 87% случаев [17].

В таблице 1 приведены обобщенные данные по результатам раз-

личных методов первичного лечения РПЖ и распределение безрецидивной выживаемости по группам риска.

Все приведенные данные говорят о том, что после любого существующего в настоящее время вида первичного лечения РПЖ не менее чем у 15% больных может возникнуть рецидив, что делает проблему поиска оптимального вида спасительных методов лечения актуальной. ■

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных методов лечения локализованного РПЖ, в различных группах риска

Вид лечения	Сроки наблюдения (мес.)	Безрецидивная выживаемость (%)								
		Группа низкого риска			Группа среднего риска			Группа высокого риска		
		кол-во больных	5 лет	10 лет	кол-во больных	5 лет	10 лет	кол-во больных	5 лет	10 лет
<b>Радикальная простатэктомия</b>										
Bhatta-Dhar N, 2004 [18]	60	336	90							
Boorjian SA, 2008 [19]	120	3283	90	82	2795	78	65	1513	68	55
Kane CJ, 2010 [20]	120	347	81	34						
Kupelian PA, 2004 [21]	66	765	90		211	70		58		
Nguyen PL, 2008 [22]	72	1381	89,4							
Weight CJ, 2008 [23]	89	336		11,7						
Menon M, 2010 [24]	60	705	95,1	92,6 (7 лет)	479	80,2	69,8	200	72	67,5
<b>Брахитерапия</b>										
Hinnen KA, 2010 [25]	69	232		88	369		61	320		30
Zelevsky MJ, 2007 [14]	63	1444		82	960		70	192		48
<b>Брахитерапия + ДЛТ</b>										
Critz FA, 2004 [26]	72	726		93	447		80	284		61
<b>Брахитерапия + ГТ</b>										
Merrick GS, 2005 [27]	64,8	12,8		99,2	160		97,5	94		95,7
<b>ДЛТ</b>										
Kupelian PA, 2004 [21]	<72 Гр	70	351	75		520	63		164	38
	≥72 Гр		70	79		137	72		57	46
<b>Протонная терапия</b>										
Coen JJ, 2012 [28] (процент рецидивов)	103,2	113		9,7 (8 лет)	28		17,8 (8 лет)			
<b>Криотерапия</b>										
Bahn DK, 2002 [29]	65	94	92		179	89		317	89	
<b>HIFU</b>										
Thuroff, Chaussy, 2013 [30]	63,6	153		98	281		72	178		68

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время нет общепринятых критериев диагностики и лечения местного рецидива РПЖ, т.к. современные методы не обладают убедительной эффективностью и имеют ряд недостатков.

### Спасительная радикальная простатэктомия

Спасительная радикальная простатэктомия (СРПЭ) всегда считалась технически сложным методом лечения, сопряженным с большим количеством осложнений. В многоцентровом исследовании Chade CD. et al. [31] приняли участие 404 больных. Все они первично подверглись различным методам лучевой терапии, в том числе и в сочетанном виде. Средний уровень ПСА до СРПЭ был 4,5 нг/мл. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 48%, 5-летняя выживаемость без метастазов – 83%, 5-летняя онкоспецифическая выживаемость – 92%. К 10 годам аналогичные показатели составляли 37, 77 и 83% соответственно. Для группы низкого риска прогрессирования заболевания на момент СРПЭ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 64%, 10-летняя – 51%. В среднем, 5-летняя безрецидивная выживаемость по данным Touma NJ. после СРПЭ (после дистанционной лучевой терапии) составляла 55 – 69%. [32]. При этом сохранялся достаточный высокий риск интра- и послеоперационных осложнений. Так, в 19% случаев СРПЭ осложнялась повреждением прямой кишки [32], по сравнению с 1% [33, 34] случаев при РПЭ. Средняя интраоперационная кровопотеря превышала 900 мл, а недержание мочи различной степени тяжести развилось у 10 – 80% больных, у 18% больных, перенесших СРПЭ после лучевой терапии имела место контрактура шейки мочевого пузыря [32].

В публикации Kaffenberger SD. et al. [35] приводятся данные по результатам проведения робот-ассистированной СРПЭ у 34 пациентов с рецидивом РПЖ. Следует отметить, что у 5 больных (15%) отмечена биохимическая персистенция, у 7 (21%) –

биохимический рецидив в среднем наступил через 16 месяцев наблюдения. У двух (6%) больных через 14 месяцев после операции выявлены метастазы в костях и один (3%) пациент умер через 14 месяцев после СРПЭ. У одного пациента интраоперационно была повреждена прямая кишка, что в дальнейшем потребовало наложения колостомы. Только 12 больных (39%) после операции хорошо удерживали мочу (0 – 1 прокладка), 8 пациентов (26%) использовали 2 – 3 прокладки в день. У 17 больных до операции сохранялась потенция. После робот-ассистированной СРПЭ число больных с эректильной функцией сократилось до 7. У трех больных развилась контрактура в зоне анастомоза, которая была корригирована эндоскопическим путем.

Все вышеперечисленные данные показывают, что, несмотря на относительно удовлетворительные онкологические результаты, спасительная радикальная простатэктомия все еще сопряжена с высоким риском осложнений.

### Спасительная криоабляция

В ранних сериях исследований Pisters LL. et al. [36] сообщают о результатах проведения спасительной криоабляции у 150 больных (110 после лучевой терапии). У 58% пациентов после среднего периода наблюдения в 13,5 месяцев наблюдался биохимический рецидив. Количество осложнений было весьма существенным: обструктивные нарушения – у 67% больных, боль в промежности – у 8% больных, недержание мочи – у 73% (через год тяжелая форма недержания наблюдалась у 22%). В другом исследовании Izawa JI. et al. с участием 131 пациента отметили, что общая 5-летняя выживаемость после спасительной криоабляции составила 73%, специфическая выживаемость – 79%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 40% [37]. Cespedes RD. et al. наблюдали 143 больных с РПЖ после спасительной криоабляции (среднее время наблюдения 27 месяцев), у 22% из них отмечены обструктивные нарушения, причем 19 пациентам понадобились дополнительные хирургические вмешательства для разрешения обструкции. В ранние сроки после ма-

нипуляции недержание мочи наблюдалось у 42% пациентов, в более поздние сроки у 22% [38].

### Спасительная брахитерапия

Исследование Grado GL. et al. [39] проведено с участием 49 больных после дистанционной лучевой терапии, среднее время наблюдения – 64,1 месяца (26,6 – 96,8). Согласно полученным результатам, специфическая 3-х и 5-летняя выживаемость составила 89% и 79% соответственно, а безрецидивная выживаемость – 48% и 34% соответственно. Beyer DC. [40] при исследовании 17 больных после дистанционной лучевой терапии приводит данные о 5-летней безрецидивной выживаемости у 53% больных и недержании мочи – у 24%. Moman MR. et al. [41] сообщают о 20% 5-летней выживаемости в группе из 31 пациента после спасительной брахитерапии. При этом 45% больных погибли от рака в среднем через 73 месяца. Осложнения со стороны мочевого пузыря 1, 2 и 3-й степени (согласно критериям осложнений STCAE v3.0 от 2006 г.) в острую фазу наблюдались у 29%, 58% и 3% больных соответственно, в позднюю фазу – у 16%, 39% и 19% соответственно. Chen CP. et al. [42] приводят данные результатов применения высокодозной брахитерапии у 52 больных с рецидивом РПЖ после лучевой терапии. Среднее время наблюдения 59,6 месяцев (5,9 – 154,7). Общая 5-летняя выживаемость составила 92%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 51%. Ранние осложнения со стороны мочевого пузыря 1-й степени наблюдались у 62% больных, поздние – у 44%. 2-й степени – у 36% и 54% соответственно.

В таблице 2 приводятся сводные данные о результатах лечения местного рецидива РПЖ после лучевых методов лечения [43].

## НIFU-ТЕРАПИЯ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Краткая история метода

Впервые возможность применения ультразвука в качестве фактора, воздействующего на мягкие ткани млекопитающих, описали Lynn JG. и

Таблица 2. Результаты различных методов лечения местного рецидива рака предстательной железы [43]

Вид лечения	Кол-во исследований	Общее кол-во пациентов	Среднее время наблюдения (мес)	Безрецидивная выживаемость	Недержание мочи	Стриктуры уретры	Боль в промежности	Осложнения со стороны прямой кишки (3 – 4 степени) или повреждение прямой кишки	Ректоуретральные фистулы
Хирургия	14	531	43	55% (50 – 60%)	40% (0 – 67%)	24% (0 – 30%)	н/д	5% (0 – 10%)	н/д
Брахитерапия	10	255	42	62% (34 – 89%)	7,9% (0 – 31%)	н/д	н/д	6,3% (0 – 24%)	3,4% (0 – 12%)
Криотерапия	8	473	24	45% (18 – 77%)	36% (6,5 – 95%)	17% (0 – 55%)	36% (5,6 – 44%)	н/д	2,6% (0 – 11%)

н/д – нет данных

Putnam T]. в 1942 году [44]. В начале 1990-х с развитием технологий и новых методов визуализации HIFU-терапия (или высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия) получила новый виток развития, особенно в отношении новообразований предстательной железы.

Предстательная железа является идеальным объектом для ультразвуковой терапии ввиду близкого расположения к поверхности прямой кишки и малой подверженности дыхательной экскурсии [45]. В начале 1990-х в ряде клиник Европы и США [46-50] и, в том числе, в НИИ урологии (Москва) [51], были проведены попытки лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) с помощью ультразвука. Однако отдаленные результаты показали, что HIFU-терапия не имеет преимуществ перед существующими методами лечения ДГПЖ, в частности, трансуретральной резекцией [52]. Возможность использования HIFU для лечения локализованного РПЖ была доказана в ряде исследований, где ультразвуковая абляция проводилась за несколько дней до радикальной простатэктомии [53, 54].

#### НIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы после лучевых методов лечения

Crouzet S. et al. [55] приводят результаты спасительной HIFU-терапии (на аппаратах Ablatherm первого и второго поколения) местного рецидива РПЖ после дистанционной лучевой терапии. Изначально было отобрано 300 больных с подтвержден-

ным местным рецидивом РПЖ. При этом 145 больных перед началом вторичного лечения проходили курс гормональной терапии. 10 пациентам провести манипуляцию по техническим причинам не удалось (стриктуры прямой кишки, увеличенная толщина прямой кишки). Всего 290 пациентам была проведена 341 сессия HIFU-терапии. Среднее время наблюдения составило 48 месяцев. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группах низкого, среднего и высокого риска прогрессирования заболевания составила 45%, 31% и 21% соответственно. 162 пациентам в дальнейшем была назначена гормональная терапия. По данным мультивариантного анализа было показано, что пациенты с предыдущей гормональной терапией и суммой баллов по Глисону  $\geq 8$  имеют риск развития рецидива заболевания после спасительной HIFU-терапии в 1,3 и 1,2 раза выше соответственно. У 19% больных наблюдали недержание мочи 2 – 3 степени. 49 больных в связи с обструктивным нарушением мочеиспускания перенесли эндоскопические коррекции. У 6 пациентов развились уретроректальные свищи, у 8 больных наблюдали лобковый остит.

Ahmed H. et al. [43] сообщают о результатах спасительной HIFU-терапии у 84 больных после первичной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Исследования проводились на базе двух клинических центров. Среднее время наблюдения составило 19,8 месяцев (3,0 – 35,1). Из всех больных 36% прошли курс гормональной терапии до HIFU-терапии. У всех пациентов объем предстательной железы не

превышал 30 см<sup>3</sup>. Использовался аппарат Sonablate 500. Среднее время манипуляции составило 158 минут. Результаты оценивали согласно уровню ПСА (каждые 3 месяца) и по данным опросников. Безрецидивная выживаемость в первый год составила 59%, во второй – 43%. При этом 17% больных выполнена одна дополнительная процедура; 11% больных – 2; 5% – 3 и 2% – 4. Дополнительные вмешательства для разрешения обструктивных осложнений понадобились 20% больных. У двух больных после первой манипуляции и еще у двух после второго сеанса HIFU-терапии развились ректоуретральные свищи. Инфекционные послеоперационные осложнения (эпидидимиты) наблюдали у 29% больных, зарегистрирован один случай лобкового остита. Недержание мочи возникло у 30% пациентов. Авторы делают вывод о том, что данный метод может быть использован для лечения местного рецидива РПЖ, но сопряжен с высоким риском осложнений, что требует дальнейших исследований и долгосрочных наблюдений.

Uchida T. et al. [56] приводят данные о результатах лечения при помощи аппарата Sonablate 500 22 больных после ДЛТ, брахитерапии и протонной терапии. При среднем сроке наблюдения в 36 месяцев (52 – 80) 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 52%, причем для группы низкого риска данный показатель был равен 100%, среднего риска – 86%, высокого риска – 14%. Недержание мочи 1-й степени наблюдали у 4-х больных, обструктивные нарушения мочеиспускания – также

у 4-х пациентов, ректоуретральную фистулу – у одного пациента, эпидидимит – у одного пациента. Авторы так же подтверждают онкологическую эффективность метода у больных низкой и средней групп риска прогрессии заболевания.

В проспективном исследовании Berge V. et al. [57] приводят данные о ранних результатах HIFU-терапии на аппарате Anlatherm второго поколения местного рецидива РПЖ после ДЛТ. Общее число больных составило 46, все они перенесли первичную дистанционную лучевую терапию не ранее чем за 18 месяцев до начала спасительного лечения. Наличие локализованного РПЖ было доказано ростом ПСА, биопсией предстательной железы и отсутствием отдаленных метастазов по результатам КТ и МРТ. Пациентов с объемом предстательной железы больше 40 см<sup>3</sup> в исследование не включали. Безрецидивная выживаемость при среднем сроке наблюдения 9 месяцев (3 – 24) составила 60,9%. 31,3% больных средней группы риска и 42,9% больных высокой группы риска не достигли надир ПСА < 0,5 нг/мл. Среднее время удвоения ПСА в тех же группах составило 15,7 и 10,3 месяца соответственно. При этом недержание

мочи 2 – 3 степени до вторичного лечения не наблюдалось ни у одного пациента (28,2% – 1-й степени). После спасительной HIFU-терапии полное удержание мочи наблюдалось у 15,2% больных, недержание 1-й степени – у 43,4%, 2-й степени – у 15,2%, 3-й степени – у 2,1%, по остальным пациентам данных нет. Если до лечения 36,9% больных заявляли о полном отсутствии или недостаточной для любой формы сексуальной активности эректильной функции, то после лечения количество таких больных увеличилось до 58,7%. Свищи различной локализации развились у 6,6% больных, стриктуры уретры – у 2%.

Одним из ранних опытов является исследование Murat FJ. et al. [58], в котором приняло участие 167 больных, перенесших ДЛТ. При этом всем пациентам непосредственно перед манипуляцией проводили инцизию шейки мочевого пузыря с целью уменьшения количества послеоперационных обструктивных осложнений. HIFU-терапия проводилась на аппарате Ablatherm первого поколения. 27 пациентам сеанс терапии проводился дважды. Всем пациентам через 3 месяца после процедуры выполняли контрольную биопсию, результаты которой были от-

рицательными у 73% больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 84%. Авторы отмечают зависимость между группой риска и риском развития рецидива. 3-летняя безрецидивная выживаемость для группы низкого риска составила 53%, среднего – 42%, высокого – 25%. Недержание мочи наблюдали практически у половины пациентов, в том числе 2-й и 3-й степени – у 31,5%. Фистулы образовались у 3% больных, а обструктивные нарушения мочеиспускания возникли у 14,5%. Авторы приходят к выводу, что HIFU-терапия является многообещающим методом, особенно у больных группы низкого и среднего риска.

В исследовании Poissonner C. et al. [59] приняли участие 72 пациента. Использовался аппарат Ablatherm различных поколений, включая ранние прототипы. Средний срок наблюдения составил 39 месяцев. Безрецидивная выживаемость через 3 года составила 50%, через 5 лет – 44%. Специфическая выживаемость через 3 и 5 лет составила 94% и 90% соответственно. Недержание мочи 2-й, 3-й степени наблюдалось у 32% больных, обструктивные нарушения – у 30%.

Zacharakis E. et al. [60] провели исследование с участием 31 больного после

Таблица 3. Результаты HIFU-терапии местного рецидива РПЖ после лучевых методов лечения

Авторы	кол-во больных	первичный метод	сроки наблюдения	средний возраст	средний уровень ПСА до HIFU (нг/мл)	средний ПСА надир (нг/мл)	безрецидивная выживаемость (%)	недержание мочи	фистулы	обструктивные нарушения	инфекционные осложнения	сроки дренирования
Murat FJ, 2008 [58]	167	ДЛТ		68,4	6,89	0,19	3-года: 53% – низкий риск 42% – средний риск 25% – высокий риск	31,5% – 2, 3 ст.	3%	14,5%	3,5%	5,8 дн
Poissonnier L, 2008 [59]	72	ДЛТ	39	68,27	6,64	н/д	3 года: 50% 5 лет: 44%	44% (2, 3 ст. 32%)	н/д	30%	н/д	н/д
Zacharakis E, 2008 [60]	31	ДЛТ	7,4	65	7,73	≤0,2	71%	7%	7%	35%	26%	13 дн
Uchida T, 2010 [56]	22	ДЛТ, БТ, ПТ	36	65	4	н/д	5 лет: 52%	18,1%	4,5%	18,1%	4,5%	н/д
Berge V, 2010 [57]	46	ДЛТ	9	67,8	4,9	0,3	60,9%	17,3%	3 (4,6%)	2%	9%	н/д
Ahmed H, 2011 [43]	84	ДЛТ	19,8	68	4,3	0,2	1 год – 59% 2 года – 43%	32%	2 (2,4%)	20%	29%	2 – 4 нед
Crouzet S, 2012 [55]	290	ДЛТ	48	68,7	6,38	0,14	5-лет: 45% – низкий риск 31% – средний риск 21% – высокий риск	19% – 2, 3 ст.	2%	16%	2,7%	3-5 дн

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, БТ – брахитерапия, ПТ – протонная терапия, н/д – нет данных

ДЛТ. Использовался аппарат Sonablate 500. При среднем сроке наблюдения в 7,4 месяца (3 – 24) безрецидивная выживаемость составила 71%. Недержание мочи наблюдали у 2 (7%) больных, фистулы образовались у 2 (7%) больных. Существенным было количество обструктивных (35%) и инфекционных (26%, включая дизурию) осложнений.

В таблице 3 приведены результаты различных исследований, посвященных HIFU-терапии местного рецидива РПЖ после лучевых методов лечения.

### **HIFU-терапия после радикальной простатэктомии**

Публикации по HIFU-терапии местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии малочисленны. Число таких наблюдений также ограничено. Показаниями к HIFU-терапии в подобных случаях является наличие визуализируемого участка, чья злокачественность доказана гистологически, а также исключены отдаленные метастазы.

Самым крупным по числу больных является исследование Tasso M. et al. [61], которые в период с 2002 по 2008 гг. выполнили HIFU-терапию 27 больным с местным рецидивом после радикальной простатэктомии. Средний уровень ПСА до HIFU-терапии составлял 2,17 нг/мл (0,5 – 8). Минимальный период наблюдения – 20 месяцев (20 – 80). Средний уровень ПСА надир был 0,2 нг/мл. 81% контрольных биопсий был отрицательным. Безрецидивная выживаемость составила 51%. При этом не сообщается о каких-либо интра- и послеоперационных осложнениях.

В пилотном исследовании Asimakopoulos AD. et al. [62] участвовали 19 больных с пальпируемым, визуализируемым при трансректальном ультразвуковом исследовании, гистологически верифицированным местным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии. У всех больных наличие метастазов было исключено с помощью остеосцинтиграфии, КТ или ПЭТ/КТ. Использовался аппарат Ablatherm. Процедура, в среднем, занимала 32 минуты. Средний уровень ПСА до HIFU-терапии составлял 3,81 нг/мл. Время дренирования уретральным катетером в среднем составило 7 дней. Отмечено 2 случая острой за-

держки мочеиспускания после удаления катетера. В данных случаях проблема была разрешена более длительным дренированием мочевого пузыря (14 и 15 дней). У 16 (84%) больных до HIFU-терапии сохранялась полная континенция. Из них у 4-х пациентов в первые 6 месяцев отмечалось стрессовое недержание мочи. У двух больных недержание разрешилось после комплекса укрепляющих упражнений. Остальные два пациента перенесли дополнительные малоинвазивные манипуляции для коррекции недержания. У больных с недержанием до HIFU-терапии, явления инконтиненции не усилились. Прочих осложнений не наблюдалось. У 17 (89,5%) больных ПСА надир был ниже или равнялся 0,1 нг/мл. 4-летний безрецидивный показатель составил 47,4%. Авторы считают, что HIFU-терапия местного рецидива при соответствующем отборе пациентов является эффективным минимально-инвазивным методом лечения с приемлемым процентом осложнений. Для более точной оценки метода необходимо проведение проспективного исследования с длительным сроком наблюдения.

Hayashi M. et al. [63] сообщают о результатах лечения 4-х больных. При уровне ПСА перед HIFU-терапией 0,137 нг/мл (0,102–0,290) ПСА надир после лечения был 0,055 нг/мл (0,008–0,097). Двум пациентам HIFU-терапия выполнялась дважды. Сроки наблюдения варьировали в пределах 7 – 18 месяцев. Осложнений выявлено не было. При этом у трех больных уровень ПСА к концу периода наблюдения находился ниже уровня 0,2 нг/мл.

Murota-Kawano A. et al. [64] также сообщают об опыте HIFU-терапии 4-х больных после радикальной простатэктомии, у трех из которых была стадия pT3. При этом, трое из них перед этим перенесли также спасительную дистанционную лучевую терапию. Средний уровень ПСА перед HIFU был 4,3 (1,38 – 10,4). Сроки наблюдения составили 6 – 31 месяц. Осложнений, связанных с манипуляцией не наблюдалось. Уровень ПСА к концу периода наблюдения составлял 17,0; 0,02; 0,21 и <0,01 для каждого пациента соответственно. У троих больных с ПСА < 1 отсутствие онкологического процесса было также доказано биопсией из зоны уретровезикального анастомоза.

### **HIFU-терапия после прочих методов лечения**

Данные по использованию HIFU в качестве спасительной терапии после прочих методов лечения локализованного РПЖ весьма ограничены. В приведенном выше исследовании Uchida T. [56] приняли участие 5 больных после брахитерапии (4 – после высокодозной) и 3 пациента после протонной терапии. Однако автор не выделяет их в отдельные группы и не приводит специфических результатов относительно каждой категории больных. В исследовании Ahmed HU [65] у трех больных из 5-ти, перенесших ранее брахитерапию в сочетании с ДЛТ, через 4 – 8 месяцев после спасительной терапии зарегистрировано образование ректальных фистул. Также технические сложности при спасительной HIFU-терапии после брахитерапии могут быть обусловлены ухудшением визуализации ввиду наличия зерен.

Информативных публикаций по спасительной HIFU-терапии после первичной криоабляции найдено не было.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

HIFU-терапия в настоящее время используется в качестве экспериментального метода лечения местного рецидива РПЖ после различных видов лечения локализованного РПЖ. Единые стандарты и показания для спасительной HIFU-терапии в силу неопределенности в критериях и проблемах диагностики местного рецидива РПЖ, а также существенных различий между больными, перенесшими различные виды первичного лечения, выработать весьма затруднительно.

Рекомендаций по выбору оптимальных методов диагностики и лечения местного рецидива РПЖ в настоящее время не выработано. Это определяет актуальность исследования пациентов с местным рецидивом РПЖ. Публикации относительно опыта лечения подобных пациентов и результатов использования HIFU-терапии в подобных ситуациях в настоящее время малочисленны.

Ранние сроки наблюдения и малое количество больных не позволяют сделать выводы об онкологической эффективности данного метода у пациентов с местным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии. ■

**Резюме:**

Данный литературный обзор посвящен проблеме местного рецидива рака предстательной железы (РПЖ). РПЖ занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В связи со старением населения, количество подобных пациентов будет только увеличиваться.

Современные радикальные методы лечения, обладают высокой, но не достаточной эффективностью. Рецидив заболевания после радикальной простатэктомии наблюдается в 29% – 40% случаев в течение 10 последующих после операции лет. После дистанционной лучевой терапии рецидив заболевания в первые 5 лет наблюдается у 31% – 46% пациентов, после брахитерапии – у 17% – 29% пациентов. Приведена сравнительная характеристика существующих методов лечения локального рецидива РПЖ после радикального лечения. Приводятся результаты спасительной радикальной простатэктомии, брахитерапии и криоабляции. Изучены онкологические и функциональные результаты, основные осложнения. Спасительная радикальная простатэктомия при 5-летней безрецидивной выживаемости, равная 55 – 69% сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. При 5-летней безрецидивной выживаемости в 40% после криоабляции отмечается большое количество осложнений, чаще всего связанных с нарушением мочеиспускания. При спасительной брахитерапии безрецидивная 3-х и 5-летняя выживаемость составляет 48% и 34% соответственно.

Приводится краткая история метода HIFU-терапии ультразвуковой терапии, результаты различных исследований HIFU-терапии местного рецидива РПЖ после лучевых методов лечения. При этом безрецидивная выживаемость, согласно двум исследованиям, в первые 5 лет может достигать 53% и имеет зависимость от группы риска. Весьма малочисленны публикации о HIFU-терапии местного рецидива после радикальной простатэктомии. Так по результатам 4-х исследований, где всего принимало участие 54 пациента, на ранних сроках наблюдения делается вывод об относительной безопасности метода, поскольку существенных осложнений встречено не было, притом, что части пациентов HIFU-терапия проводилась повторно.

Ранние сроки наблюдения и малое количество больных не позволяют сделать выводы об онкологической эффективности данного метода у пациентов с местным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, высокоинтенсивная фокусирующая ультразвуковая терапия.

**Key words:** prostate cancer, prostate cancer recurrence, high-intensive focused ultrasound.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология, 2011, № 2–3, С. 6–7.
2. 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. // Экспериментальная и клиническая урология, 2011, № 1, С. 4 – 10.
3. Gallina A, Chun F K-H, Suardi N, Eastham J A, Perrotte P, Graefen M, Hutterer G, Huland H, Klein E A, Reuther A, Montorsi F, Briganti A, Shariat S F, Roehrborn CG, de la Taille A, Salomon L, Karakiewicz PI. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer // BJU Int. 2008. Vol. 101, № 12. P. 1513–1518.
4. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era // BJU Int. 2010. Vol. 106, № 1. P. 37–43.
5. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results // J Urol. 2004. Vol. 172, № 3. P. 910–914.
6. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK-H, Perrotte P, Karakiewicz PI. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series // J Urol. 2006. Vol. 176, № 2. P. 569–574.
7. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients // J Urol. 2002. Vol. 167, № 2, Pt 1. P. 528–534.
8. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. Vol. 61, № 2. P. 415–419.
9. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV. 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, № 13. P. 1990–1996.
10. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. Vol. 51, № 1. P. 31–40.
11. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation // Radiother Oncol. 2004. Vol. 71, № 1. P. 29–33.
12. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer // J Urol. 2008. Vol. 179, № 5 Suppl, P. S20–24.
13. N N Stone, R G Stock, P Unger. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer // J. Urol., 2005, Vol. 173, № 3, P. 803–807.
14. M J Zelefsky, D A Kuban, L B Levy, L Potters, D C Beyer, J C Blasko, B J Moran, J P Ciezki, A L Zietman, T M Pisansky, M Elshaikh, E M Horwitz. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2007, Vol. 67, № 2. P. 327–333.
15. Lawton CA, Hunt D, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky TM, Sandler H. Long-term results of a phase II trial of ultrasound-guided radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011, Vol. 81, № 1. P. 1–7.
16. Long JB, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate // Urol. 2001. Vol. 57, № 3. P. 518–523.
17. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review // Eur Urol. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934.
18. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer // Urology. 2004. Vol. 63, № 3. P. 528–531.
19. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy // J Urol. 2008. Vol. 179, № 4. P. 1354–1360.
20. Kane CJ, Im R, Amling CL, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Freedland SJ. Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database // Urol. 2010. Vol. 76, № 3, P. 695–700.
21. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. Vol. 58, № 1. P. 25–33.
22. PL Nguyen, M.-H Chen, W J Catalona, B M Alexander, K A Roehl, S Loeb, A V D'Amico. Biochemical recurrence after radical prostatectomy for prevalent versus incident cases of prostate cancer: implications for management // Cancer, 2008, Vol. 113, № 11, P. 3146–3152.
23. C J Weight, A M Reuther, P W Gunn, C R Zippe, N B Dhar, E A Klein. Limited



- pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer // *Urology*. 2008. Vol. 71, № 1, P. 141–145.
24. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up // *Eur Urol*. 2010. Vol. 58, № 6, P. 838–846.
25. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund GHJ, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, van Vulpen M. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010. Vol. 76, № 5, P. 1433–1438.
26. Critz FA, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology // *J Urol*. 2004. Vol. 172, № 6, Pt 1. P. 2232–2238.
27. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Prognostic significance of perineural invasion on biochemical progression-free survival after prostate brachytherapy // *Urol*. 2005. Vol. 66, № 5, P. 1048–1053.
28. Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efstathiou JA, Yan Y, Shipley WU. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. Vol. 82, № 1. P. 25–31.
29. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer // *Urol*. 2002. Vol. 60, № 2, Suppl 1, P. 3–11.
30. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz High intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer over 15 years // *J Urol*. 2013. doi:pii: S0022-5347(13)00277-2. 10.1016/j.juro.2013.02.010.
31. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, Briganti A, Montorsi F, van der Poel HG, Van Poppel H, Joniau S, Godoy G, Hurtado-Coll A, Gleave ME, Dall'Oglio M, Srougi M, Scardino PT, Eastham JA. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration // *Eur Urol*. 2011. Vol. 60, № 2. P. 205–210.
32. Touma NJ, Izawa JI, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer // *J Urol*. 2005. Vol. 173, № 2. P. 373–379.
33. Borland RN, Walsh PC. The management of rectal injury during radical retroperitoneal prostatectomy // *J Urol*. 1992. Vol. 147, № 3, Pt 2. P. 905–907.
34. Schmitges J, Trinh Q.-D, Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Budäus L, Hansen J, Eichelberg C, Perrotte P, Shariat SF, Menon M, Montorsi F, Graefen M, Karakiewicz PI. Annual prostatectomy Volume is related to rectal laceration rate after radical prostatectomy // *Urol*. 2012. Vol. 79, № 4, P. 796–803.
35. Kaffenberger SD, Keegan KA, Bansal NK, Morgan TM, Tang DH, Barocas DA, Penson DF, Davis R, Clark PE, Chang SS, Cookson MS, Herrell SD, Smith JA. Salvage robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a single institution, 5-year experience // *J. Urol*. 2013. Vol. 189, № 2. P. 507–513.
36. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate // *J Urol*. 1997. Vol. 157, № 3. P. 921–925.
37. Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, Tran J-P, McGuire EJ, Von Eschenbach AC, Pisters LL. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome // *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20, № 11. P. 2664–2671.
38. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients // *J Urol*. 1997. Vol. 157, № 1. P. 237–240.
39. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure // *Urol*. 1999. Vol. 53, № 1. P. 2–10.
40. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer // *Urol*. 1999. Vol. 54, № 5. P. 880–883.
41. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, Moerland MA, van Vulpen M. Treatment outcome and toxicity after salvage I-125 implantation for prostate cancer recurrences after primary I-125 implantation and external beam radiotherapy // *Brachyther*. 2010. Vol. 9, № 2. P. 119–125. A
42. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M 3rd, Nash M, Gottschalk, Chang AJ, Hsu IC. Salvage HDR Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer After Previous Definitive Radiation Therapy: 5-Year Outcomes // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013. Vol. 86, № 2. P. 324–329
43. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, Williams A, McCartan N, Freeman A, Kirkham A, Allen C, Chin J, Emberton M. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy // *Cancer*. 2012. Vol. 118, № 12. P. 3071–3078.
44. Lynn JG, Putnam TJ. Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound // *Am J Pathol*. 1944. Vol. 20, № 3. P. 637–649.
45. Uchida T, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Satoh T, Baba S, Usui Y, Terachi T. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer // *Int J Urol*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 187–201.
46. Foster RS, Bihrl R, Sanghvi NT, Fry FJ, Donohue JP. High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostatic disease // *Eur Urol*. 1993. Vol. 23, Suppl 1. P. 29–33.
47. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillière Y, Gorry F, Souchon R, Bouvier R. High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy // *Eur Urol*. 1993. Vol. 23, Suppl 1. P. 44–47.
48. Bihrl R, Foster RS, Sanghvi NT, Donohue JP, Hood PJ. High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience // *J Urol*. 1994. Vol. 151, № 5. P. 1271–1275.
49. Sullivan LD, McLoughlin MG, Goldenberg LG, Gleave ME, Marich KW. Early experience with high-intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hypertrophy // *Br J Urol*. 1997. Vol. 79, № 2. P. 172–176.
50. Uchida T, Muramoto M, Kyunou H, Iwamura M, Egawa S, Koshiba K. Clinical outcome of high-intensity focused ultrasound for treating benign prostatic hyperplasia: preliminary report // *Urol*. 1998. Vol. 52, № 1. P. 66–71.
51. Лопаткин Н.А., Горюнов В.Г., Аполихин О.И., Сивков А.В., Дарий Е.В., Ощепков В.Н. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы воздействием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) // *Материалы 2 съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине*. М., 1995. С. 106.
52. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia // *Eur Urol*. 2000. Vol. 37, № 6. P. 687–694.
53. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo // *Cancer Res*. 1995. Vol. 55, № 15. P. 3346–3351.
54. Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study // *Prostate*. 1999. Vol. 39, № 1. P. 41–46.
55. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, Chapelon JY, Rabilloud M, Belot A, Mège-Lechevallier F, Tonoli-Catez H, Martin X, Gelet A. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes // *Radiother Oncol*. 2012. Vol. 105, № 2. P. 198–202.
56. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Usui Y, Nagata Y. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy // *BJU Int*. 2011. Vol. 107, № 3. P. 378–382.
57. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results // *Scand J Urol Nephrol*. 2010. Vol. 44, № 4. P. 223–227.
58. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer // *Eur Urol*. 2009. Vol. 55, № 3. P. 640–647.
59. Poissonnier L, Murat FJ, Belot A, Bouvier R, Rabilloud M, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy: results of high intensity focused ultrasound // *Prog Urol*. 2008. Vol. 18, № 4. P. 223–229.
60. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy // *BJU Int*. 2008. Vol. 102, № 7. P. 786–792.
61. Tasso M, Varvello F, Ferrando U. Prostate cancer: transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of local recurrence after radical prostatectomy or radiotherapy. // *Urologia*. 2009. Vol. 76, № 2. P. 73–76.
62. Asimakopoulos AD, Miano R, Virgili G, Vespasiani G, Finazzi Agrò E. HIFU as salvage first-line treatment for palpable, TRUS-evidenced, biopsy-proven locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a pilot study // *Urol Oncol*. 2012. Vol. 30, № 5. P. 577–583.
63. Hayashi M, Shinmei S, Asano K. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Int J Urol*. 2007. Vol. 14, № 11. P. 1048–1050.
64. Murota-Kawano A, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Uchida T. Salvage high-intensity focused ultrasound for biopsy-confirmed local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy // *BJU Int*. 2010. Vol. 105, № 12. P. 1642–1645.
65. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, Shaw G, Illing R, Allen C, Kirkham A, Emberton M. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy // *BJU Int*. 2009. Vol. 103, № 3. P. 321–323.

# Молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря в клинической практике

## Molecular-genetic markers of bladder cancer in clinical practice

A. V. Sivkov, D. A. Roschin,  
D. V. Perepechin, L. M. Nikonova,  
M. O. Polozhentseva

Bladder cancer is one of the main problems of modern urology. Currently ultrasound of the bladder and cystoscopy are the primary methods for diagnosing bladder cancer. The "ideal" method for laboratory diagnosis of bladder cancer should have high sensitivity and specificity, should be easily reproducible, inexpensive, be suitable for primary diagnosis, screening and follow-up of patients, for timely detection of recurrence. Urine cytology does not possess these properties. In clinical practice, diagnostic systems have used UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1, and a number of others. Present publication deals with issues of sensitivity, specificity of the known test systems, the analysis of comparative studies. Each method has relative advantages and disadvantages. Influence on the results of the study features of the method was shown for storage and processing of the biologic material, the histological structure of the tumor, presence of chronic urothelium-associated inflammation, urolithiasis, recently produced surgery on the urinary tract. Yet there is no marker that could become an alternative to cytology, despite the fact that the isolated usage of cytological methods is non-informative. Presumably the use of a palette of markers in combination with imaging techniques will enhance the diagnostic capabilities, but it is currently not clear which elements should be present in such palette. Efforts are required from many specialists (oncologists, urologists, pathologists, genetics specialists, molecular biologists) to create the most advanced diagnostic system for the bladder cancer.

А.В. Сивков, Д.А. Рошчин, Д.В. Перепечин, Л.М. Никонова,  
М.О. Положенцева

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Р**ак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РМП занимает 13 место – на его долю приходится 2,7% больных. С 2000 по 2010 гг. отмечен значительный прирост заболеваемости: у мужчин – на 15,14%, у женщин – на 22,23%. Несмотря на агрессивный характер течения некоторых форм уротелиального рака и высокий процент местных и системных рецидивов (30-74%), в последние годы наблюдается положительная тенденция к смещению в структуре заболеваемости. Если в 2000 г. на долю больных I-II стадией приходилось 41,4%, то в 2010 г. уже – 61,3% случаев, что связано с улучшением диагностической техники и системы здравоохранения в целом [1].

При мышечно-неинвазивном РМП в большинстве случаев проводят органосохраняющее лечение: трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря, которую дополняют адьювантным лечением – внутрипузырной химиотерапией, БЦЖ – терапией или фотодинамической терапией (ФДТ). Лишь при наличии неблагоприятных факторов прогноза (низкая дифференцировка опухоли, частые рецидивы, прогрессирование процесса и т.д.) ставят вопрос о радикальной цистэктомии [2, 3, 4].

Эффективность лечения РМП зависит от многих факторов: ранней

диагностики опухоли, адекватности хирургического лечения, своевременной диагностики рецидивов. В последние годы большое внимание в процессе первичной диагностики и выявлении рецидивов заболевания уделяют лабораторной диагностике РМП и, в первую очередь, опухолевым маркерам.

## ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ И МАРКЕРЫ РМП

Идеальный метод лабораторного исследования должен иметь высокую диагностическую точность, воспроизводимость, прогностическую ценность, быть недорогим, простым в исполнении, подходить для раннего выявления опухоли [5]. Основными задачами лабораторной диагностики РМП являются: применение метода для массового обследования населения, входящего в группу риска развития уротелиального рака, обследование пациентов с подозрением на наличие опухоли мочевого пузыря (гематурия, дизурия и прочее), сокращение частоты цистоскопий при динамическом наблюдении [6, 7, 8]. Требования к «идеальному» маркеру можно определить следующим образом: новая диагностическая система должна быть лучше, проще, быстрее и дешевле в сравнении с конкурентными методами.

Вследствие несовершенства существующего диагностического алгоритма и прогностической модели

вероятности прогрессирования РМП, не угасает волна интереса к внедрению новых малоинвазивных и лабораторных методик диагностики (иммуногистохимические, иммуноферментные и молекулярно-биологические методы). Данная тенденция в последние годы подкреплена новыми возможностями и технологиями исследования опухолевых маркеров на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [9, 10, 11].

В ряде работ, посвященных обобщению результатов крупных исследований по экспериментальному и клиническому применению биологических маркеров РМП, прослежены цепочки цитогенетических нарушений в клетке, показан уровень экспрессии онкогенов, генов опухолевой супрессии, факторов роста (FGF, FGFR, VEGF) [12, 13].

Наиболее изучены маркеры p53, Ki-67 & B в последующем внимание ученых было обращено на pRb, p21, mdm2. Развитие молекулярной биологии открывает новые возможности для первичной и уточняющей диагностики РМП, динамического наблюдения.

Существует несколько классификаций опухолевых маркеров. По

задачам исследования маркеры РМП подразделяют на используемые в первичной диагностике, а также для прогноза рецидива, прогрессии и метастазирования [14]. По типу исследуемого материала выделяют маркеры уринарные, сывороточные, тканевые. Исследование маркеров в моче имеет наибольший клинический интерес, т.к. данный подход неинвазивен и позволяет получить достаточное количество материала [15]. По мере понимания всего процесса «поломок» в системе функционирования опухолевой клетки, принципиально новый смысл приобрела классификация опухолевых маркеров по их биологической роли (табл. 1) [16, 17].

Данный обзор посвящен маркерам РМП, применяемым в клинической практике.

В настоящее время на рынке присутствуют несколько диагностических систем, применяемых при РМП. В клинической практике наиболее широкое распространение получили следующие тест-системы: антиген рака UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1, SCC, ImmunoCyt. Данные тест-системы доступны для использования в нашей стране.

## ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Цитологическое исследование мочи (ЦИМ) – стандарт лабораторной диагностики РМП, с которым сравнивают все остальные методики. Необходимо констатировать, что диагностическая значимость данного метода невелика. По сводным данным общая специфичность ЦИМ составляет 40-44%, чувствительность – 30-35%. Выявлена корреляция чувствительности и степени дифференцировки опухоли: G1 – 13-15%; G2-31-36%; G3 – 70-77%; Tis – 92-94%. Ограничения ЦИМ обусловлены малым количеством клеток в препарате, дегенеративными изменениями клеток, различиями терминологии и неоднозначностью интерпретации результатов [18, 19]. Для постановки диагноза необходим квалифицированный цитолог, подготовка которого занимает долгие годы. В связи с этим метод недостаточно применяют в амбулаторной практике и программах скрининга.

Ajit D. et al. доложили результаты применения цитологического исследования мочи у 951 больного РМП (1831 проб). В качестве верифицирующего метода использовали гистологическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря. Получено 173 ложноотрицательных и 6 ложноположительных результатов. Общая чувствительность составила 82%, специфичность – 96%. Основная причина ложноотрицательных результатов была связана с высокой степенью дифференцировки опухоли, при которой чувствительность метода ниже. Ложноположительные результаты можно объяснить изменениями, связанными с хроническим воспалением уротелия. По мнению авторов ЦИМ, с учетом ограничений, может быть применен в диагностике рака мочевого пузыря [20].

Наглядно иллюстрировать недостаточную диагностическую точность ЦИМ можно на следующем примере. Lokeshwar V. et al. исследовали 690 пациентов с единичным эпизодом макрогематурии. Всем пациентам проводили уретроцистоскопию, УЗИ верхних мочевых путей, посев мочи, анализ крови и цитологическое исследование мочи. Результаты: общая

Таблица 1. Классификация маркеров РМП по биологической функции [18]

Группы маркеров	Название маркера
Опухолевые антигены	T138
Антигены групп крови	ABO, Льюис X
Онкогены и продукты их экспрессии	c-H-ras, c-мус, her-2/neu
Регуляторы клеточного цикла	p53, pRb, p21, mdm2, Ki-67
Маркеры пролиферации	Ki-67, PCNA (антиген ядра пролиферирующей клетки)
Маркеры ангиогенеза	FGF (фактор роста фибробластов), FGFR (эпидермальный фактор роста), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TSP1 (тромбоспондин-1), ангиостатин, IL-1, IL-12
Молекулы клеточной адгезии	E-кадерин, катенин, ICAM-1, VCAM-1, селектины, интегрины, десмосомы
Протеазы внеклеточного матрикса и базальной мембраны	ламинин P1, катепсин D, матриксная металлопротеаза
Маркеры апоптоза	Fas, sFas(L), bcl-2, bax

чувствительность ЦИМ – 40,2%, специфичность – 98,7%, положительная прогностическая ценность – 81,4%. Авторы указали, что с помощью ЦИМ не удалось выявить новообразования, которые не были бы диагностированы при рутинном обследовании. Стоимость одного исследования составила € 31,00 [21].

### АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – UVC

UVC представляет собой растворимый фрагмент цитокератин 8 и 18 (промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток). При активной пролиферации и злокачественной трансформации клеток повышается экспрессия цитокератинов [22]. Дискриминационный уровень составляет 32 мкг/л. Повышение уровня маркера возникает при РМП, однако возможны ложноположительные результаты при бактериальных инфекциях мочевых путей, мочекаменной болезни, после проведения цистоскопии. Чувствительность метода составляет для первичных пациентов 60-78%, специфичность – 95%. Отмечена корреляция со стадией опухолевого процесса и пролиферативной активностью опухолевых клеток. Возможно использование данного маркера для мониторинга в послеоперационном периоде, т.к. при наличии рецидива, в том числе на доклинической стадии, в 70% случаев регистрируют повышение уровня UVC.

Объектом исследования является средняя порция утренней мочи. Забор пробы целесообразно проводить до лечения и не ранее 10 суток после инвазивных процедур [23].

По данным Todenhofer T. et al., проанализировавших результаты диагностики РМП у 177 пациентов, при дискриминационном уровне в 12,3 нг/мл, чувствительность метода составила 57,8%, а специфичность – 66,7% [24].

### АНТИГЕН ВТА

ВТА – это одноцепочечный белок, ассоциированный с фактором Н комплемента человека (hCFHrg), обладающий свойствами росткового фактора [25]. ВТА определяют в

моче, дискриминационный уровень – 14 Ед/мл. Методика забора материала аналогична UVC. Причины повышения данного маркера: РМП, мочевиная инфекция, мочекаменная болезнь, внутрипузырные инстилляци.

Отдельные исследования свидетельствуют о преимуществе данного теста по сравнению с цитологическим исследованием. По данным Raitanen M.P. et al. у 53,4% пациентов тест оказался позитивен при наличии подтвержденного при цистоскопии рецидива. При ЦИМ опухоль была выявлена лишь в 17,9% случаев. При отсутствии рецидива частота ложноположительных результатов достигала 7% [26].

Leuyl H. et al. исследовали 414 пациентов с мышечно-неинвазивным РМП. Чувствительность ВТА-теста составила 70%, специфичность – 90%. Ими же была установлена корреляция чувствительности теста со степенью дифференцировки опухоли: отмечен рост чувствительности с 17% при G1 до 64% – при G2 и до 92% – при G3 [27]. Чувствительность метода при рецидивах составила 67% [28]. Чувствительность метода также повышается и с увеличением стадии заболевания: примерно с 50% до 90%. Так, например, при стадии T<sub>a</sub> чувствительность ВТА-теста была равна 53,8%, тогда как при T<sub>1</sub> – уже 76% [29].

### БЕЛОК ЯДЕРНОГО МАТРИКСА NMP-22

Чувствительность диагностики РМП с использованием белка ядерного матрикса NMP-22 составляет не более 70%. Дискриминационный уровень – 10 Ед/мл. Вполне закономерно, что данный маркер не получил широкого распространения вследствие недостаточной диагностической ценности. Однако считают, что его диагностическая роль может оказаться более значимой при использовании в палитре маркеров РМП [30].

К преимуществам данного теста относят высокую отрицательную прогностическую ценность. Это свойство дает возможность у отобранных категорий больных рассматривать NMP-22, как компонент

комплекса неинвазивных методов, применяемых с целью увеличения интервалов между цистоскопиями. Материалом для исследования является утренняя порция мочи. На результаты исследования влияют инвазивные процедуры, проведенные на мочевых путях, поэтому забор материала следует проводить до проведения эндоскопических исследований [30].

### CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 – растворимый фрагмент цитокератина 19. Объектом исследования является сыворотка крови. Дискриминационный уровень составляет 2,8 нг/л. Наиболее изучен данный маркер при уточняющей диагностике рака легкого. В качестве средства мониторинга его использовали при РМП и плоскоклеточных опухолях различных локализаций (рак шейки матки, головы и шеи, прямой кишки, пищевода). Стоит отметить, что повышение уровня маркера может быть вызвано наличием цирроза печени, ХПН, туберкулеза, инфекции дыхательных путей. [31, 32, 33, 34]. Чувствительность при выявлении уротелиального рака составляет 41%, при плоскоклеточном раке – она выше и достигает 54% [35].

### АНТИГЕН ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ РАКОВ SCC

При подозрении на плоскоклеточную форму РМП находит применение антиген плоскоклеточных раков SCC – гликопротеин семейства ингибиторов сывороточных протеаз (химотрипсина, катепсинов S, K, L, клеточной химазы). Дискриминационный уровень метода составляет 1,5 нг/мл, объект исследования – сыворотка крови. Учитывая, что плоскоклеточный рак – редкая гистологическая форма РМП, в настоящее время не представляется возможным в полной мере оценить диагностическую ценность данного маркера [36].

### «IMMUNOCYT»

Тест «ImmunoCyt» основан на выявлении реакции иммунофлюоресценции с тремя моноклональными антителами. Данная методика

обладает высокой чувствительностью в отношении высококодифференцированных опухолей и мало подвержена влиянию сопутствующих воспалительных изменений мочевого выделительного тракта. В качестве материала используется выпущенная естественным образом моча. Чувствительность составляет 50-95%, а специфичность – 60-85% [37]. Авторы считают, что использование данного теста более предпочтительно при первичной диагностике, нежели, чем при динамическом наблюдении за больными, особенно со степенью дифференцировки опухоли G1.

### FISH, «UROVISION»

Относительно широкое распространение получила методика детекции хромосомных перестроек с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Основу данного метода составляет реакция гибридизации между специфичным ДНК-зондом, представляющим нуклеотидную последовательность определенного размера, и комплементарным участком ДНК цитогенетического образца. ДНК-зонд связан с флюорохромами или гаптенем для дальнейшей визуализации антителами, несущими флюорохром. Материалом для исследования является утренняя порция мочи. Некоторую проблему представляет низкая сохранность клеточных элементов в моче. Один из вариантов решения этой проблемы – исследование мочи, собранной в более короткий интервал времени, хотя в этом случае количество клеточных элементов уменьшается.

Наиболее известным тестом этой группы является «UroVision», при котором проводят гибридизацию к центромерным участкам хромосом 3, 7, 17, 9p21. Чувствительность и специфичность метода достаточно высоки и составляют 70-100% и 66-93% соответственно. Данный тест имеет меньшую диагностическую ценность при высококодифференцированных опухолях. В спорных случаях при неубедительных данных цитологического исследования, «UroVision» является разумной альтернативой для подтверждения

диагностической гипотезы. Потенциально данный метод подходит для использования при диагностике рецидива опухоли на субклиническом этапе [38, 39].

### FDP ТЕСТ

FDP тест (fibrin/fibrinogen degradation products) основан на определении уровня распада фибрина в моче с помощью реакции непрямой гемагглютинации или латекс-агглютинации. При разработке данного метода исходили из того, что процесс ангиогенеза в опухолях сопровождается увеличением проницаемости сосудов для белков плазмы и повышением содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в моче. Чувствительность исследования составляет 79%, специфичность – 86% [40, 41].

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРКЕРОВ РМП

Европейское общество урологов рассматривает диагностическую ценность каждой из предложенной тест-системы. По совокупности свойств наиболее предпочтительными считают «ImmunoCyt», NMP-22 и «UroVision». Представляют особый интерес результаты сравнительного анализа различных маркеров РМП [42].

Сравнению данных применения UBC и NMP22 посвящено исследование Mian C. et al., включившее 240 пациентов с подозрением на РМП. Верификация диагноза осуществлена при гистологическом исследовании материала, полученного при ТУР мочевого пузыря. Общая чувствительность теста NMP22 составила 55,5%, а UBC – 64,8%. Чувствительность NMP22 при стадии pTa была равна 51,7%, при pT1 – 46,1%, а при pT2 или выше – 70%. Чувствительность UBC при pTa составила 62,1%, при pT1 – 53,8%, а при pT2 – 80%. При гистологической дифференцировке G1-G3, стадиях pTa, pT1, pT2 чувствительность тестов варьировала: 50%, 50%, 68,7% для NMP22 и 66,6%, 60%, 68,7% для UBC. Специфичность составила 79% и 92% для NMP22 и UBC, соответ-

ственно. Таким образом, по данным авторов тест UBC превосходил NMP22 как по специфичности, так и по чувствительности, однако ни один из них не может заменить цистоскопию [43].

Jeong S. et al. проанализировали результаты исследования CYFRA 21-1, NMP22, UBC и FDP тестов у 250 пациентов. У 54 из них был выявлен РМП. Контрольную группу составили 196 пациентов с воспалительными заболеваниями мочевого тракта, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, гематурией неопухоловой этиологии. Уровень исследуемых маркеров достоверно был выше в исследуемой группе, чем в контрольной. Наиболее хорошие результаты отмечены при использовании CYFRA 21-1 и NMP 22 [44].

Ludecke G. et al. исследовали влияние интенсивности макрогематурии на уровень маркеров UBC, NMP22 и ВТА. В качестве материала исследования использовали свежую гепаринизированную кровь, титрованную в моче условно здоровых людей в различных концентрациях. Уровень UBC и NMP22 не повышался при различной интенсивности макрогематурии. ВТА-тест показал худшие результаты: зафиксированы ложноположительные результаты при наличии более 150 эритроцитов в поле зрения [45].

Babjuk M. et al. в 2008 году опубликовали результаты применения ЦИМ, маркеров ВТА и UBC при динамическом наблюдении за больными РМП. В исследование вошло 88 пациентов с первичной pTa-pT1 опухолью мочевого пузыря. Определение уровней вышеперечисленных маркеров проводили до выполнения первой ТУР мочевого пузыря и перед каждой последующей контрольной цистоскопией. Время наблюдения составило 16 месяцев, всего выполнено 313 цистоскопий. Чувствительность ЦИМ, ВТА и UBC составила 19,8%, 99% и 53,8%, а специфичность – 83,9%, 12,1% и 97,2% соответственно. Чувствительность обнаружения pTis вышеуказанными методами была равна 66,6%, 0% и 100%, соответственно. Высокая специфичность и чувствительность ЦИМ при выявлении pTis может

**Таблица 2. Чувствительность и специфичность диагностических тестов РМП [адаптировано по 48, 49]**

Название теста	Маркер	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Комментарий
<b>ЦИМ</b>	Цитологическое исследование мочи	40-44	30-35	Контроль
<b>ВТА</b>	Антиген, связанный с РМП	50-80	50-75	Снижается диагностическая ценность при наличии заболеваний мочевого пузыря
<b>NMP-22</b>	Ядерный белок	50 - 90	70-85	Невысокая чувствительность при мышечно-неинвазивном раке (50%), при инвазивном РМП – 90%, высокая отрицательная прогностическая ценность
<b>ImmunoCyt</b>	Высокомолекулярные карцио-эмбриональные антигены и муцины	50-95	60-85	Высокая чувствительность при высокодифференцированной опухоли
<b>FDP</b>	Продукты деградации фибрина	78-91	75-90	—
<b>UBC</b>	Уровень цитокератинов 8 и 18	54	97	Невысокая чувствительность
<b>CYFRA 21.1</b>	Уровень цитокератина 19	73	41	Невысокая специфичность
<b>CK 20</b>	Уровень цитокератина 20	85	76	—
<b>UroVision</b>	Флюоресцентная гибридизация in situ	30-72	63-95	Дорогой и трудоемкий метод
<b>ГК-ГИ</b>	Уровень гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы	86	61	Невысокая специфичность
<b>Survivin</b>	Уровень сурвивина	82	90	Дорогой и трудоемкий процесс анализа
<b>LeX</b>	Уровень антигена Льюиса	75	85	—

быть основанием для рекомендации данного метода в качестве вспомогательного к цистоскопии. По мнению авторов, количественные ВТА и UBC тесты имеют низкую чувствительность при выявлении рецидива РМП [46].

Комбинация маркеров увеличивает диагностическую ценность по сравнению с использованием каждого маркера по отдельности. Todenhöfer T. et al. изучили результаты применения ЦИМ, FISH, ImmunoCyt и NMP22. Были проанализированы результаты диагностики 808 больных первичным и 505 рецидивным мышечно-неинвазивным РМП. Продемонстрирована высокая отрицательная прогностическая ценность комплексного применения данных маркеров, что потенциально делает возможным их использование в качестве дополнительного метода контроля между плановыми цистоскопиями [47].

В таблице 2 представлены обобщенные данные о специфичности и чувствительности различных маркеров РМП в сравнении с ЦИМ.

Кроме того, опухолевые маркеры могут быть успешно применены у больных группы риска РМП с низкой вероятностью рецидивов в комплексе с ультразвуковой диагностикой (УЗИ). В этом случае возможно уменьшение числа цистоскопий в ходе динамического наблюдения [50, 51].

Необходимо учитывать, что специфичность инициального УЗИ для диагностики РМП недостаточно высока. При выполнении прицельного исследования повышают чувствительность экспертного метода до 66,2% [52]. Чувствительность ультразвукового исследования на оборудовании экспертного типа достигает 86%, а специфичность 95% [53].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные результаты свидетельствуют, что в настоящее время еще не существует маркера, способного стать альтернативой ЦИМ, несмотря на то, что изолированное использование цитологического метода недоста-

точно информативно. Необходимо констатировать, что «идеального» маркера РМП на сегодня не существует. Большинство известных маркеров демонстрируют разную чувствительность и специфичность в различных клинических ситуациях. Как было показано выше, их диагностическая ценность может существенно отличаться при первичной и рецидивной опухолях, зависеть от стадии и степени дифференцировки новообразования. Специалисты ожидают, что использование палитры маркеров в сочетании с методами визуализации позволит расширить диагностические возможности такой комбинации, однако в настоящий момент не ясно из каких элементов должна быть составлена такая палитра. Клинических материалов, доказательно свидетельствующих в пользу конкретных комбинаций, явно недостаточно. Остается неясным путь интеграции множества разработанных тест-систем в реальную клиническую практику. Также недостаточно изучена ценность существующих опухолевых маркеров в качестве инструмента скрининга РМП, так как клинический дебют уротелиальной опухоли подчас неспецифичен или протекает бессимптомно. Это в корне отличает ситуацию от случаев ранней диагностики рака предстательной железы, когда диагноз устанавливается после обследования по поводу повышения ПСА, обнаруженного при обследовании пациентов при отсутствии каких-либо симптомов.

Логично предположить, что новые опухолевые маркеры либо сочетания тестов должны быть рекомендованы к использованию среди лиц группы риска или пациентов с патогномичным симптомокомплексом. В практике проведения клинических исследований такой подход не является стандартным. Напротив, большая доля проводимых клинических исследований включает неспецифичные, искусственно сформированные когорты пациентов, где частота специфического поражения подчас достигает 50%. Однако опухолевый маркер, показавший высокую чувствительность и специфичность в ходе клинического исследования в подобных группах, может быть менее информативен в популяции.

Исследованию маркеров РМП посвящено несколько крупных исследований, которые были разнород-

ными по своей сути, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Исследования имели разные задачи, дизайн, контрольные точки, принцип отбора пациентов, изучали разные стадии РМП, степени дифференцировки опухоли, что усложняет проведение метаанализа. Возникла необходимость в особом подходе для упорядочивания эмпирического материала. В качестве подобного инструмента предложен опросник для классификации качества исследования (STAND), в основу которого положены Оксфордские критерии достоверности.

Большинство проведенных исследований имеют серьезные недостатки, ведь исследованные группы не упорядочены по половому, расовому, возрастному и другим признакам. Дополнительные сложности внесло соот-

несение степени дифференцировки опухоли по классификации ВОЗ от 1998 и 2004 г. Важным аспектом также является возможность воспроизведения результатов клинических исследований не на ограниченной группе лиц, а в реальной клинической практике. В целом ряде случаев, выводом из исследований были слова о необходимости дальнейшего накопления материала для выработки мнения об «идеальном» маркере РМП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо констатировать, что в настоящее время основными, рутинными средствами первичной и уточняющей диагностики РМП, безусловно, остаются лучевые (УЗИ, МРТ) и эндоскопические (цистоскопия в белом свете, флюоресцентная

цистоскопия и др.) методы. Имеющиеся в настоящее время лабораторные методы диагностики недостаточно информативны. Каждый из рассмотренных в обзоре маркеров имеет серьезные ограничения, однако, возможно, их комплексное применение позволит в перспективе повысить диагностическую ценность. Улучшение диагностики РМП возможно за счет объединения усилий онкологов, урологов, морфологов, генетиков и молекулярных биологов.

Таким образом, как и многие специалисты до нас, мы считаем, что необходима либо разработка новых маркеров РМП, либо изучение результатов комплексного применения нескольких известных маркеров для повышения ценности лабораторной диагностики первичного и рецидивного РМП. ■

### Резюме:

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. В настоящее время основным методом диагностики РМП является ультразвуковое исследование мочевого пузыря и цистоскопия. «Идеальный» метод лабораторной диагностики РМП должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть легко воспроизводимым, недорогим, быть пригодным для первичной диагностики, скрининга и наблюдения за пациентами с целью своевременного выявления рецидива.

В настоящее время предложен целый ряд диагностических систем для первичной, уточняющей диагностики и динамического наблюдения. В клинической практике нашли применение диагностические системы UBC, VTA, NMP-22, CYFRA 21-1 и целый ряд других. В статье рассматриваются вопросы чувствительности, специфичности известных тест-систем, проводится анализ сравнительных исследований. Каждый из методов имеет относительные преимущества и недостатки. На результаты исследования влияют особенности метода, условия забора, хранения и обработки материала, гистологическая структура опухоли, наличие хронического сопутствующего воспаления уретерия, мочекаменной болезни, недавно произведенные оперативные вмешательства на мочевых путях. В настоящее время еще не существует маркера, способного стать альтернативой цитологическому исследованию, несмотря на то, что изолированное использование цитологического метода недостаточно информативно.

Использование палитры маркеров в сочетании с методами визуализации позволит расширить диагностические возможности, однако в настоящий момент не ясно из каких элементов должна быть составлена такая палитра. Требуется усилия многих специалистов (онкологов, урологов морфологов, генетиков, молекулярных биологов) для создания наиболее совершенной диагностической системы РМП.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, молекулярные маркеры, диагностические системы.

**Key words:** bladder cancer, molecular markers, diagnostic systems.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М., 2012. 260 с.
2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. // J Urol. 1976. Vol. 116, N 2. P. 180-183.
3. Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. // Urol Oncol. 2004. Vol. 22, N 4. P. 290-294.
4. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, Buckley R, Soloway M, Akaza H, Böhle A. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. // J Urol. 2011. Vol. 186, N 6. P. 2158-2167.
5. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. // Urol. 2005. Vol. 66, N 6, Suppl 1. P. 35-63.
6. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. // JAMA. 2005. Vol. 293, N 7. P. 810-816.
7. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. // J Urol. 2003. Vol. 169, N 6. P. 1975-1982.
8. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. // Eur Urol. 2005. Vol. 47, N 6. P. 736-748.
9. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Родина И.А. Использование маркера рака мочевого пузыря UBC в диагностике и мониторинге больных. Пособие для врачей. М., 2004. 19 с.
10. Williams SG, Stein JP. Molecular pathways in bladder cancer. // Urol Res. 2004. Vol. 32, N 6. P. 373-385.
11. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M, Ho M. Bladder cancer. // J Natl Compr Canc Netw. 2013. Vol. 11, N 4. P. 446-475.

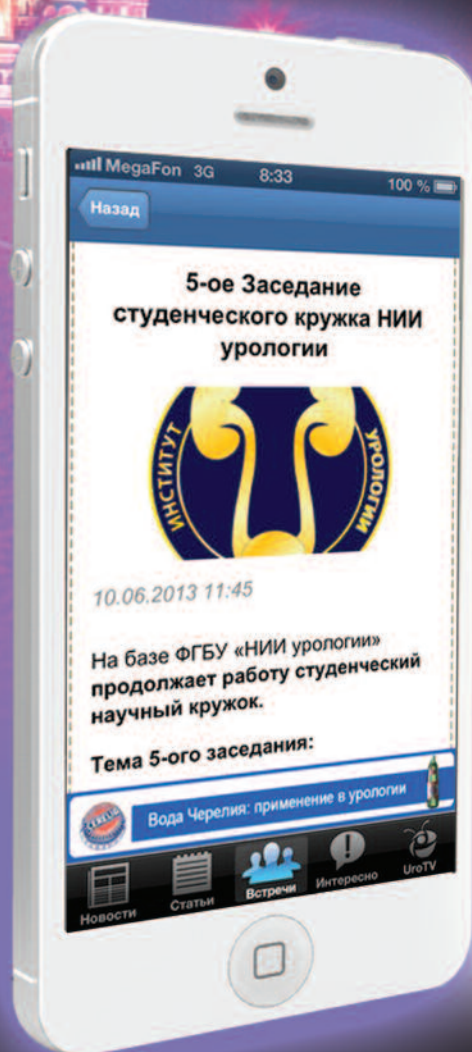
12. Youssef RF, Shariat SF, Kapur P, Kabbani W, Ghoneim T, King E, Cockburn A, Mosbah A, Abol-Enein H, Ghoneim M, Lotan Y. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder. // *Hum Pathol.* 2011. Vol. 42, N 3. P. 347-555.
13. Barbieri CE, Lotan Y, Lee RK, Sonpavde G, Karakiewicz PI, Robinson B, Scherr DS, Shariat SF. Tissue-based molecular markers for bladder cancer. // *Minerva Urol Nefrol.* 2010. Vol. 62, N 3. P. 241-258.
14. Protzel C, Hakenberg OW. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer. // *Urologe A.* 2010. Vol. 49, N 11. P. 1415-1424.
15. Roos PH, Jakubowski N. Methods for the discovery of low-abundance biomarkers for urinary bladder cancer in biological fluids. // *Bioanalysis.* 2010. Vol. 2, N 2. P. 295-309.
16. Patel T, Pitman M, McKiernan JM. Bladder cancer: a review of clinical management and prognostic factors. // *Minerva Urol Nefrol.* 2010. Vol. 62, N 4. P. 377-386.
17. Manvar AM, Wallen EM, Pruthi RS, Nielsen ME. Prognostic value of CA 125 in transitional cell carcinoma of the bladder. // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010. Vol. 10, N 12. P. 1877-1881.
18. Вязанцев В.Е. Прогностическая значимость общеклинических и молекулярно-биологических маркеров группы кератинов в ранней диагностике рака мочевого пузыря: Дис... канд. мед. наук. М., 2011. 156 с.
19. Коган М.И., Перепечай В.А. Рак мочевого пузыря. Ростовский государственный медицинский университет, 2002. 239 с.
20. Ajit D, Dighe S, Desai S. Has urine cytology a role to play in the era of fluorescence in situ hybridization? // *Acta Cytol.* 2010. Vol. 54, N 6. P. 1118-1122.
21. Lokeshwar V. B., Block N. L. HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. // *Urol Clin. North Am.* 2000. Vol. 27, N 1. P. 53-61.
22. Li T, Chen Z., Lin C. Value of urinary cytokeratins 8 and 18 as a diagnostic marker for transitional cell carcinoma. // *Chin J Urol.* 2003. Vol. 24. P. 12.
23. Сергеева Н.С. Новые опухолевые маркеры в онкоурологии. // *Матер. V Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний»* 2-3 октября. Обнинск, 2003. С. 144-145.
24. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Ritter R, Hoffmann U, Blutbacher P, Deja A, Hohneder A, Stenzl A, Schwentner C. Point-of-care testing for bladder cancer – the UBC Rapid test on the concile® Q100 reader platform provides quantitative results. // *Eur Urol Suppl.* 2013. Vol. 12, Issue 1. P. e365
25. Клиническая онкоурология [Под ред. Б.П. Матвеева]. М., 2011. 934 с.
26. Raitanen MP, Kaasinen E, Lukkarinen O, Kauppinen R, Viitanen J, Liukkonen T, Tammela TL; Finnbladder Group. Analysis of false-positive BTA STAT test results in patients followed up for bladder cancer. // *Urol.* 2001. Vol. 57, N 4. P. 680-684.
27. Leyh H, Hall R, Mazeman E, Blumenstein BA. Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. // *Urology.* 1997. Vol. 50, N 1. P. 49-53.
28. Sarosdy MF, Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. // *J Urol.* 1995. Vol. 154, N 2, Pt 1. P. 379-383.
29. Gutiérrez Baños JL, Martín García B, Hernández Rodríguez R, Portillo Martín JA, Correas Gómez MA, del Valle Schaan JI, Roca Edreira A, Villanueva Peña A, Gutiérrez García R, De Diego Rodríguez E, Rado Velázquez MA. Usefulness of BTA Stat test (Bard) in the diagnosis of bladder cancer. Preliminary results and comparison with cytology and cystoscopy. // *Arch Esp Urol.* 1998. Vol. 51, N 8. P. 778-782.
30. Xu K, Tam PC, Hou S, Wang X, Bai W. The role of nuclear matrix protein 22 combined with bladder tumor antigen stat test in surveillance of recurring bladder cancer. // *Chin Med J (Engl).* 2002. Vol. 115, N 11. P. 1736-1738.
31. Dey P. Urinary markers of bladder carcinoma. // *Clin Chim Acta.* 2004. Vol. 340. P. 123-126.
32. Bian W, Xu Z. Combined assay of CYFRA21-1, telomerase and vascular endothelial growth factor in the detection of bladder transitional cell carcinoma. // *Int J Urol.* 2007. Vol. 14, N 2. P. 108-111.
33. Wakatsuki M, Suzuki Y, Nakamoto S, Ohno T, Ishikawa H, Kiyohara H, Kiyozuka M, Shirai K, Nakayama Y, Nakano T. Clinical usefulness of CYFRA 21-1 for esophageal squamous cell carcinoma in radiation therapy. // *J Gastroenterol Hepatol.* 2007. Vol. 22, N 5. P. 715-719.
34. Wu GP, Ba J, Zhao YJ, Wang EH. Diagnostic value of CEA, CYFRA 21-1, NSE and CA 125 assay in serum and pleural effusion of patients with lung cancer. // *Acta Cytol.* 2007. Vol. 51, N 4. P. 679-680.
35. Mady EA. Cytokeratins as serum markers in Egyptian bladder cancer. A comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS. // *Int J Biol Markers.* 2001. Vol. 16, N 2. P. 130-135.
36. Celis JE, Wolf H, Ostergaard M. Bladder squamous cell carcinoma biomarkers derived from proteomics. // *Electrophoresis.* 2000. Vol. 21, N 11. P. 2115-2121.
37. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. // *Health Technol Assess.* 2010. Vol. 14, N 4. P. 1-331.
38. Карселадзе А.И. Реакция флуорисцентной гибридизации in situ в диагностике онкологических заболеваний. // *Прил к журналу «Архив патологии».* М.: Медицина, 2009 г. 40 с.
39. Laudadio J, Keane TE, Reeves HM, Savage SJ, Hoda RS, Lage JM, et al. Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice. // *BJU Int.* 2005. Vol. 96, N 9. P. 1280-1285.
40. Oeda T, Manabe D. The usefulness of urinary FDP in the diagnosis of bladder cancer: comparison with NMP22, BTA and cytology. // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2001. Vol. 92, N 1. P. 1-5.
41. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, Hanna MG Jr, Silberman SR, Butman BT. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. // *J Urol.* 1997. Vol. 158, N 3, Pt 1. P. 801-805.
42. Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. // *J Urol.* 2002. Vol. 167, N 5. P. 2001-2006.
43. Mian C, Lodde M, Haitel A, Vigl EE, Marberger M, Pycha A. Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. // *Urol.* 2000. Vol. 55, N 2. P. 223-226.
44. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim YR, Kim HS. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer. // *Clin Chim Acta.* 2012. Vol. 414. P. 93-100.
45. Lüdecke G, Pilatz A, Hauptmann A, Bschleipfer T, Weidner W. Comparative analysis of sensitivity to blood in the urine for urine-based point-of-care assays (UBC rapid, NMP22 BladderChek and BTA-stat) in primary diagnosis of bladder carcinoma. Interference of blood on the results of urine-based POC tests. // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32, N 5. P. 2015-2018.
46. Babjuk M, Soukup V, Pešl M, Kostířová M, Drncová E, Smolová H, Szačacsová M, Getzenberg R, Pavlík I, Dvůřáček J. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1pT1 bladder urothelial carcinoma. // *Urol.* 2008. Vol. 71, N 4. P. 718-722.
47. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U, Mohrhardt S, Esser M, Aufderklamm S, Mundhenk J, Gakis G, Stenzl A, Schwentner C. Expedient combination of urine markers enhances their diagnostic performance in the detection of urothelial carcinoma. // *Eur Urol Suppl.* 2013. Vol. 12. Issue 1. P. 364.
48. Заболотнева А.А., Гайфуллин Н.М., Буздин А.А., Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Шегай П.В., Соков Д.Г., Русаков И.Г. Молекулярные маркеры рака мочевого пузыря от частного к целому. // *Онкоурология.* 2011. N 3. С. 16-19.
49. Рекомендации Европейского общества урологов по лечению мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, 2012 год. <http://www.uroweb.org/guidelines/>
50. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Lüdecke G, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. // *J Urol.* 2006. Vol. 176, N 3. P. 919-926.
51. Black PC, Brown GA, Dinney CP. Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24, N 35. P. 5528-5535.
52. Строкова Л.А. Лучевая диагностика рака мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. С.-Пб., 2009. 301 с.
53. Чепуров Д.А. Роль трехмерной эхографии и ультразвуковой ангиографии в диагностике и стадировании рака мочевого пузыря: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 185 с.





# Первое русскоязычное приложение для урологов

Доступно  
для загрузки из



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

*Непрерывный доступ  
к профессиональным  
интернет-ресурсам!*

# Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции

The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in russian population

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova, P.A. Slominskii, T.V. Tupitsina, D.N. Kalinichenko*

The study of the genetic risk factors in the development of the urolithiasis was undertaken in russian population. One hundred and one patients were investigated as study group and 393 healthy patients were used as control group. All patients were from Central Russia. Among the patients of the study group 32 had healthy relatives (17 male and 15 female patients) and 69 – had close relatives with urolithiasis (44 men and 25 women). Venous blood was chosen as the material for investigations. Using PCR (test systems, “Applied Biosystems”) the spectrum and the frequency of the polymorphic variants of 5 gene candidates for urolithiasis were investigated: gene of the tumor necrosis factor 11B (TNFRSF11B, rs3134057), gene of alpha-subparticle of the nuclear estrogen receptor (ESR1, rs851982), clotho gene (KL, rs526906), receptor vitamin D gene (VDR, rs1540339), gene of the extracellular calcium-sensitive receptor (CASR, rs2202127). Significant discrepancies were determined in the frequencies of the allelic variants DNA-markers for the VDR gene in patients with urolithiasis without familiar clasterization in comparison with control group. The conclusion was made regarding the link presence between the presence of the VDR gene and urolithiasis in russian population. Genes TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR showed no links to urolithiasis. It was shown, that urolithiasis development without familiar clasterization in russian population could be affected by the genetic factors – especially, by the polymorphism of the vitamin D receptor gene. The connections between the aforementioned genes and familiar clasterization were not evident in russian population.

*О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, О.В. Константинова<sup>1</sup>, П.А. Сломинский<sup>2</sup>, Т.В. Тупицына<sup>2</sup>, Д.Н. Калинин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики РАН

**М**очекаменная болезнь (МКБ) является широко распространенным заболеванием и ее медико-социальная значимость продолжает увеличиваться. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, как отечественных, так и зарубежных исследователей. По мировым данным уролитиазом страдают до 13% взрослого и детского населения [1, 2]. Абсолютное число зарегистрированных пациентов с этим заболеванием в России в 2010 году составило 760 237 человек, а показатель зарегистрированных больных на 100 000 всего населения равнялся 535,7. По сравнению с 2005 годом прирост абсолютного числа пациентов с МКБ составил 15,7% [3].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении мочекаменной болезни, рецидивы заболевания в течение 5 лет могут возникать у 50% пациентов [4, 5, 6]. Мировой опыт, накопленный при исследовании проблемы с позиций различных областей знаний, свидетельствует о том, что мочекаменная болезнь является, вероятно, самым полиэтиологичным заболеванием с очень сложным патогенезом [7].

Вопрос о роли наследственности при МКБ до настоящего времени изучен недостаточно, хотя фактов,

свидетельствующих о возможности существования такой зависимости, в литературе накопилось немало. По данным различных авторов почти в 40%-50% случаев пациенты с уролитиазом имеют отягощенный семейный анамнез по этому заболеванию [1, 4, 8, 9]. Доказана наследственная природа ряда заболеваний, связанных с нарушениями тех или иных звеньев обмена веществ и приводящих к образованию камней в почках. МКБ наблюдается при таких наследственных моногенных формах нарушений обмена веществ, как алкаптонурия, глицинурия, ксантинурия, первичная оксалурия, цистинурия (синдром Абдергальдена-Линьяка), идиопатический ацидоз (синдром Батлера-Олбрайта). В основе обменных или, метаболических, нефропатий, обусловленных генетическими факторами и нередко проявляющихся МКБ, лежат обменные нарушения, избыточное выведение ряда метаболитов, интерстициальные изменения [4].

По степени участия наследственных факторов в этиологии и патогенезе условно выделяют 3 группы заболеваний [10, 11]. В первую группу входят заболевания, в развитии которых наследственные факторы играют главную роль. Эти заболевания относятся к моногенно наследуемым, то есть они детерминированы одним главным геном.

В противоположную группу входят заболевания, возникновение которых определяется, главным образом, внешними факторами. Наследственные факторы здесь обычно играют вспомогательную роль. Находящиеся между этими противоположными полюсами заболевания относятся к мультифакториальным, так как их возникновение определяется не только наследственной предрасположенностью, но и действием факторов внешней среды.

В нашей стране исследования, посвященные изучению иммуногенетических аспектов уролитиаза, осуществлены под руководством Тиктинского О.Б. и Александрова В.П. Ими проведена большая работа по определению ассоциации между МКБ и главным комплексом гистосовместимости – HLA-системой [8, 12, 13]. Также обширные исследования по установлению связи между уролитиазом и группой крови выполнены Газымовым М. М. [9].

В последние десять лет, по данным зарубежной литературы, проводятся исследования, посвященные изучению ассоциации того или иного генного полиморфизма с МКБ. Часть работ показывает наличие связи исследуемого гена с МКБ. Однако ряд публикаций свидетельствует об отсутствии подобных ассоциаций. Наибольший интерес

исследователей во всем мире проявляется к изучению ассоциаций МКБ с разными аллелями генов, участвующих в регуляции обмена витамина D [14, 15, 16, 17, 18, 19] и к исследованию роли полиморфизма гена, кодирующего рецептор к кальцию-CASR [17, 20, 21, 22, 23, 24]. Стоит отметить, что кроме изучения генов, участвующих в обмене витамина D и кодирующих рецепторы к кальцию, значение которых в патогенезе МКБ наиболее изучено, проводится множество исследований по поиску новых генов. Telci D. et al. исследовали ген KL (Клото) и показали, что один из полиморфизмов гена KL ассоциирован с МКБ и может являться генетическим фактором риска [25].

Выявление предрасположенности к МКБ, а также выделение групп риска имеет большое практическое значение для разработки методик ранней диагностики и мер по его предупреждению. Одним из наиболее перспективных методов выявления предрасположенности к заболеванию является установление ассоциации его с тем или иным генетическим маркером.

Таким образом, работы, посвященные выявлению генных полиморфизмов, связанных с развитием уролитиаза, проводятся постоянно. Большой спектр задач, стоящих во

всем мире по проблеме мочекаменной болезни, указывает на необходимость продолжения генетических исследований, их углубления и расширения.

Целью данного исследования явился поиск генов, ассоциированных с МКБ, в российской популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью методов генетического анализа обследован 101 пациент с МКБ (основная группа) и 393 здоровых человека из общей российской популяции (контрольная группа). Группа больных состояла из 32 пациентов со здоровыми родственниками (первая подгруппа) и 69 пациентов, имеющих кровных родственников, страдающих уролитиазом, т.е. с семейной кластеризацией МКБ (вторая подгруппа). Средний возраст пациентов в основной группе составил 45,3 года (от 21 до 74 лет). В первой подгруппе было 17 (53,1%) мужчин и 15 женщин (46,9 %). Во второй подгруппе было 44 (63,8 %) мужчины и 25 женщин (36,2 %). Для проведения анализа полиморфных ДНК-маркеров в кандидатных генах у пациентов с уролитиазом и в контрольной группе были созданы две коллекции ДНК, выделенной из венозной крови обследуемых лиц посредством стандартного фенолхлороформного метода или с использованием набора AxyPrepBlood Genomic DNA Miniprep Kit («Axygene», США). Осуществлен анализ полиморфных вариантов пяти кандидатных генов МКБ: гена рецептора фактора некроза опухолей 11В (TNFRSF11B, rs3134057), гена альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, rs851982), гена Клото (KL, rs526906), гена рецептора витамина D (VDR, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (CASR, rs2202127). Полиморфные варианты анализируемых генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» в контрольной группе и у больных уролитиазом: в подгруппе пациентов со здоровыми родственниками и в подгруппе больных с семейной кластеризацией МКБ. Статистический анализ осуществляли с помощью метода углового преобразования Фишера и критерия  $\chi^2$ . ■

Таблица 1. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в случайной популяционной выборке из Центральной России

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость	
				абс.число	частота, %
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	148	37,9
			A/G	181	46,3
G/G	62		15,8		
	аллель	A	477	61	
		G	305	39	
2	ESR1	генотип	T/T	118	30
			T/C	196	49,9
C/C	79		20,1		
	аллель	T	432	55	
		C	354	45	
3	KL	генотип	C/C	275	70,3
			C/T	104	26,6
T/T	12		3,1		
	аллель	C	654	83,6	
		T	128	16,4	
4	VDR	генотип	G/G	104	26,5
			G/A	199	50,8
A/A	89		22,7		
	аллель	G	407	51,9	
		A	377	48,1	
5	CASR	генотип	A/A	184	47
			A/G	166	42,5
G/G	41		10,5		
	аллель	A	534	68,3	
		G	248	31,7	

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили установить спектр и частоты встречаемости вариантов генотипов и аллелей 5 кандидатных генов мочекаменной болезни в контрольной группе и в 2 подгруппах пациентов с уролитиазом и провести их сравнительный анализ (табл. 1, 2, 3).

При определении полиморфизма гена TNFRSF11B встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе A/A – 37,9%; A/G – 46,3%; G/G – 15,8%, у пациентов с МКБ со здоровыми родственниками (первая подгруппа) A/A – 40,6%; A/G – 43,7%; G/G – 15,7%, у пациентов с отягощенной наследственностью по МКБ (вторая подгруппа) A/A – 34,7%; A/G – 52,1%; G/G – 13,2%. Выявлено, что отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,462$ , соотношение шансов – Odds Ratio (OR)=0,938, доверительный интервал 95%: 0,554-1,588. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,977$ , OR = 1,005 доверительный интервал 95%: 0,693-1,457. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и вы-

борке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,950$ ,  $\chi^2=0,102$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными  $p=0,645$ ,  $\chi^2=0,879$ .

Для гена ESR1 встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе T/T – 30,0%; T/C – 49,9%; C/C – 20,1%, у пациентов первой подгруппы: T/T – 34,3%; T/C – 31,2%; C/C – 34,5%, у пациентов второй подгруппы: T/T – 24,6%; T/C – 63,7%; C/C – 11,7%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,443$ , OR=1,220 доверительный интервал 95%: 0,733-2,032. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,732$ , OR=0,970 доверительный интервал 95%: 0,6754-1,393. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,076$ ,  $\chi^2=5,148$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,081$ ,  $\chi^2=5,021$ .

Для KL встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе

C/C – 70,3%; C/T – 26,6%; T/T – 3,1%, у пациентов первой подгруппы - C/C – 71,8%; C/T – 28,2%; T/T – 0%. У пациентов второй подгруппы C/C – 72,4%; C/T – 27,6%; T/T – 0%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,392$ , OR=0,836 доверительный интервал 95%: 0,403-1,735. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,264$ , OR=0,816 доверительный интервал 95%: 0,485-1,372. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,601$ ,  $\chi^2=1,018$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,337$ ,  $\chi^2=2,175$ .

Для гена VDR встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе G/G – 26,5%; G/A – 50,8%; A/A – 22,7%, у пациентов первой подгруппы: G/G – 46,8%; G/A – 34,4%; A/A – 18,9%, у пациентов второй подгруппы - G/G – 24,6%; G/A – 53,6%; A/A – 21,8%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются достоверными:  $p=0,040$ , OR=0,606 доверительный интервал 95%: 0,357-1,028, при этом повышена встречаемость аллеля G. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,920$ , OR=1,019 доверительный интервал 95%: 0,709-1,463. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются достоверными:  $p=0,046$ ,  $\chi^2=6,174$ , при этом повышена встречаемость генотипа GG. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,906$ ,  $\chi^2=0,198$ .

Для гена CASR встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе A/A – 47,0%; A/G – 42,5%; G/G – 10,5%, у пациентов первой подгруппы A/A – 40,6%; A/G – 53,1%; G/G – 6,3%, у пациентов второй подгруппы A/A – 50,7%; A/G – 36,2%; G/G – 13,1%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке

Таблица 2. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в подгруппе больных мочекаменной болезнью со здоровыми родственниками (без семейной кластеризации)

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость		Уровень значимости различий с контрольной группой (p)
				абс.число	частота, %	
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	13	40,6	0,950
			A/G	14	43,7	
G/G	5		15,7			
	аллель	A	40	62,5	0,462	
		G	24	37,5		
2	ESR1	генотип	T/T	11	34,3	0,076
			T/C	10	31,2	
			C/C	11	34,5	
	аллель	T	32	50	0,443	
		C	32	50		
3	KL	генотип	C/C	23	71,8	0,601
			C/T	9	28,2	
			T/T	0	0	
	аллель	C	55	85,9	0,392	
		T	9	14,1		
4	VDR	генотип	G/G	15	46,8	0,046
			G/A	11	34,4	
			A/A	6	18,9	
	аллель	G	41	64,0	0,040	
		A	23	36,0		
5	CASR	генотип	A/A	13	40,6	0,458
			A/G	17	53,1	
			G/G	2	6,3	
	аллель	A	43	67,1	0,478	
		G	21	32,9		

**Таблица 3. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в подгруппе больных мочекаменной болезнью с семейной кластеризацией**

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость		Уровень значимости различий с контрольной группой (p)
				абс.число	частота, %	
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	24	34,7	0,645
			A/G	36	52,1	
G/G	9	13,2				
	аллель	A	84	60,8	0,977	
			G	54		39,2
2	ESR1	генотип	T/T	17	24,6	0,081
			T/C	44	63,7	
C/C	8	11,7				
	аллель	T	78	56,5	0,732	
			C	60		43,5
3	KL	генотип	C/C	50	72,4	0,337
			C/T	19	27,6	
T/T	0	0				
	аллель	C	119	86,2	0,264	
			T	19		13,8
4	VDR	генотип	G/G	17	24,6	0,906
			G/A	37	53,6	
A/A	15	21,8				
	аллель	G	71	51,4	0,920	
			A	67		48,6
5	CASR	генотип	A/A	35	50,7	0,587
			A/G	25	36,2	
G/G	9	13,1				
	аллель	A	95	68,8	0,897	
			G	43		31,2

пациентов с МКБ являются недостоверными  $p=0,478$ ,  $OR=1,052$  доверительный интервал 95%: 0,610-1,810. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,897$ ,  $OR=0,974$  доверительный интервал 95%: 0,659-1,440. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,458$ ,  $\chi^2=1,563$ . Отличия в частоте генотипов в конт-

рольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными  $p=0,587$ ,  $\chi^2=1,066$ .

Таким образом отличия в частоте аллелей и генотипов в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ в российской популяции являются достоверными только в случае полиморфизма в гене VDR у пациентов МКБ со здоровыми родственниками.

Сравнение полученных данных с результатами зарубежных работ ука-

зывают на то, что связь гена VDR с мочекаменной болезнью выявлена во многих этнических популяциях [14, 15, 16, 17], однако без учета семейной отягощенности анамнеза. Что касается ассоциации гена CASR с уролитиазом, то по данным зарубежных исследователей существует зависимость между аллелями названного гена и рецидивной кальций-оксалатной формой заболевания [20-23]. Изучение гена KL без учета различных клинических характеристик уролитиаза показало, что один из его полиморфизмов может оказывать влияние на развитие болезни [25].

## ВЫВОДЫ

Выявлена связь между наличием гена VDR и мочекаменной болезнью в российской популяции. Зависимости между развитием МКБ и генами TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR обнаружено не было. Однако не исключена роль гена ESR1 в развитии заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в генезе уролитиаза без семейной кластеризации в российской популяции могут играть роль генетические факторы, в частности, полиморфизм гена рецептора витамина D. Хотя связи между вышеуказанными генами и развитием мочекаменной болезни с семейной кластеризацией в российской популяции обнаружено не было, целесообразным является продолжение исследований. ■

## Резюме:

Проведено изучение генетических факторов риска развития мочекаменной болезни в российской популяции. Обследован 101 взрослый пациент с мочекаменной болезнью (основная группа) из Центральной России и 393 здоровых взрослых (контрольная группа) из этого же региона. Среди больных было 32 человека со здоровыми родственниками (17 мужчин и 15 женщин) и 69 человек – с кровными родственниками, страдающими мочекаменной болезнью (44 мужчины и 25 женщин).

Материалом для исследований служили образцы венозной крови. С помощью метода ПЦР с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» определяли спектр и частоты встречаемости полиморфных вариантов пяти кандидатных генов МКБ: гена фактора некроза опухолей 11B (TNFRSF11B, rs3134057), гена альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, rs851982), гена Клото (KL, rs526906), гена рецептора витамина D (VDR, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (CASR, rs2202127). Установлены достоверные различия в частотах встречаемости аллельных вариантов ДНК-маркеров в гене VDR у пациентов с уролитиазом без семейной кластеризации по сравнению с контрольной группой.

Сделан вывод о существовании связи между наличием гена VDR и мочекаменной болезнью в российской популяции. Для генов TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR такой зависимости обнаружено не было. Выявлено, что в развитии уролитиаза без семейной кластеризации в российской популяции могут играть роль генетические факторы - в частности, полиморфизм гена рецептора витамина D. Связи между вышеуказанными генами и развитием заболевания с семейной кластеризацией в российской популяции не обнаружено.

**Ключевые слова:** уролитиаз, генетические исследования, российская популяция, VDR, TNFRSF11B, ESRI, KL, CASR.

**Key words:** urolithiasis, genetic studies, russian population, VDR, TNFRSF11B, ESRI, KL, CASR.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Attanasio M. The genetic components of idiopathic nephrolithiasis. // *Pediat Nephrol.* 2011. Vol. 26, N 3. P.337-346.
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Лисенок А.А. Современные методы хирургического лечения у детей. // *Избранные лекции по урологии* [Под ред. Лопаткина Н.А., Мартова А.Г.]. М.: Литтерра, 2008. С. 277-287
3. 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
4. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
5. Tiselius HG. Patients attitudes on how to deal with the risk of future stone recurrences. // *Urol Res.* 2006. Vol.34, N 4. P. 255-260.
6. Pasch A. Metaphylaxis of recurrent renal calcium stones. // *Ther Umsch.* 2007. Vol. 64, № 5. P.253-258.
7. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью. // *Урология.* 2009. N 5. С. 61-64.
8. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
9. Газымов М.М. Мочекаменная болезнь. Чебоксары, 1993. 180 с.
10. Вартамян М.Е., Снежневский А.В. Клиническая генетика болезней с наследственным предрасположением. // *Вестник АМН СССР.* 1976. N 7. С. 76-83.
11. Лимборская С.А., Сломинский П.А. Молекулярная генетика человека: Медико-генетические и популяционные исследования. ВКН. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. Том 1. М.: Наука, 2003, С. 307-371.
12. Тиктинский О.Л., Александров В.П., Серова Л.Д., Моисеева Л.М. Антигены системы HLA у больных с различными формами уролитиаза. // *Урология и нефрология.* 1986. N2. с.29-32.
13. Александров В.П. Этиология и патогенез уролитиаза. (клинико-биохимические и иммуногенетические аспекты: Дисс. ... д-рат. мед. наук. Ленинград, 1988, 452 С.
14. Wang S, Wang X, Wu J. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and calcium urolithiasis in the Chinese Han population. // *Urol Res.* 2012. Vol. 40, N 4. P. 277-284.
15. Lin Y, Mao Q, Zheng X. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. // *Urol internat.* 2011. Vol.86. P. 249-255.
16. Seo IY, Kang IH, Chae SC, Park SC, Lee YJ, Yang YS, Ryu SB, Rim JS. Vitamin D receptor gene Alw I, Fok I, Apa I, Taq I Seo polymorphisms in patients with urinary stone. // *Urol.* 2010. Vol. 75, N 4. P. 923-929.
17. Ferreira L, Pereira A, Heilberg I. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor gene polymorphisms in hypercalciuric stone-forming patients. // *Nephron Clin Pract.* 2010. Vol. 114, N 2. P. 135-144.
18. Moyano M, Gómez de Tejada M, García Lozano R. Alterations in bone mineral metabolism in patients with calcium kidney stone disease and polymorphism of vitamin D receptor. Preliminary results. // *Nefrologia.* 2007. Volume 27. P. 694-703.
19. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. // *Int J Urol.* 2007. Vol. 14. P. 1060-1062.
20. Shakhssalim N, Kazemi B, Basiri A. Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: a comprehensive gene analysis. // *Scand J Urol Nephrol.* 2010. Vol. 44. P. 406-411.
21. Chou YH, Woon PY, Chen WC. A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. // *Publ Library Science One (USA).* 2011. Vol. 6, N 9. P. 1-9.
22. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. // *Eur J Endocrin.* 2011. Vol. 164. P. 421-427.
23. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. // *Nephrol. Dial Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2245-2252.
24. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. // *J Clin Endocrin Metab.* 2007. Vol. 92. P. 277-283.
25. Telci D, Dogan A, Ozbek E. KLOTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. // *Amer J Nephrol.* 2011. Vol. 33. P.337-343.

# Применение препарата Роватинекс в детской урологии

## Rovatinex usage in pediatric urology

*Yu.A. Gudenko, I.V. Kazanskaya, Z.B. Lobjanidze*

One of the main precursors of the inflammation in kidneys are the pathological changes in urodynamics. These changes are a consequence of the urogenital (congenital) anomalies: ureteral orifice dysplasia, ureteral stricture, vesico-ureteral reflux and primary megaureter, congenital hydronephrosis and infravesical obstruction, neurogenic bladder dysfunction. Rovatinex shows a complex activity, which obviates its use in clinical practice. It potentiates antibiotic activity of different substances, showing also a nephroprotective and antioxidant actions. Rovatinex is to use as a combination with antibiotics in an active phase and to prevent the recurrence later on using the 3-months intake courses without cessation, when there is no evidence of the acute recurrence.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of Rovatinex in 6-11 years old children, which have a most prominent susceptibility to the urinary tract infections. The treatment with the addition of Rovatinex was used in children with a background of the pyelo-ureteral junction obstruction, stricture of the pelvic ureter and primary megaureter, which also underwent the 'programmed' stenting. As the result of the study it could be concluded that Rovatinex in children on the 'programmed' stenting was able to prevent the stent incrustation, decrease leucocyturia, eliminate bacteriuria and oxaluria. Rovatinex intake was not a cause of the serious side effects in this group of the patients.

*Ю.А. Гуденко<sup>1</sup>, И.В. Казанская<sup>2</sup>, З.Б. Лобжанидзе<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя»*

*<sup>2</sup> «НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России*


**Л**екарственные растения с самых древних времен служили целям практической медицины. Применение лекарственных растений в лечебных целях остается актуальным и в наши дни.

В России препараты растительного происхождения составляют приблизительно 40% от общего количества используемых в практической медицине лекарств. Каждый третий лечебный препарат на мировом рынке растительного происхождения. Даже в США, где традиционно принято использовать синтетические препараты, более 26% лекарств содержат лекарственные растения. Гораздо шире они используются в Европейских странах, а в странах юго-восточной Азии (Индия, Китай, Пакистан и др.) лекарства из растений имеют большее значение, чем синтетические препараты.

В настоящее время в регистре лекарственных средств, разрешенных к применению в России, числится более 7 000 лекарственных препаратов, из которых более 3 000 произведены на основе лекарственных растений [1].

Преимущество биологически активных веществ растений заключается прежде всего в том, что они легче усваиваются организмом и легче включаются в процесс жизнедеятельности и поэтому имеют боль-

шую биодоступность и относительно редкие случаи непереносимости, проявления лекарственной болезни. При рациональном сочетании лекарственных растительных средств с другими препаратами терапевтические возможности их значительно расширяются. Особенно это видно при использовании препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения патологии желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и др. Они с успехом применяются у пациентов пожилого возраста и детей. Даже врачи, не имеющие особого желания и опыта в применении фитотерапии, нередко склонны прибегать к назначению детям тех или иных препаратов растительного происхождения в качестве лечебных и профилактических средств, которые прочно вошли в арсенал лекарственных препаратов в повседневной практике.

Фитотерапия эфирными маслами, или терпенами, давно используется в урологии, в частности в лечении мочекаменной болезни (МКБ), так как эти вещества влияют на функции почек (циркуляцию крови, фильтрацию, диурез) и гладкой мускулатуры лоханки и мочеточника. Одним из таких препаратов является Роватинекс, длительность клинического применения которого в мире составляет более 50 лет [2]. По данным проведенных исследований, 

Роватинекс обладает антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим, антилитогенным и болеутоляющим действием [3, 4, 5].

У пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей, в том числе и в детской практике, широкое применение нашли фитопрепараты, содержащие антиоксиданты, обладающие противовоспалительным, спазмолитическим, легким мочегонным и антисептическим действием, улучшающие кровообращение в почке и оказывающие литолитическое действие, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт. Наиболее ярким их представителем является роватинекс, который разрешен к применению у детей старше 6 лет [1, 6]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных применению данного препарата при лечении МКБ и инфекционно-воспалительных осложнений у детей с врожденными пороками развития мочевыводящей системы.

Использование в клинической практике препарата роватинекс обусловлено его комплексным действием. Это особенно актуально у детей и позволяет применять его при лечении хронического пиелонефрита и профилактики формирования «белковой матрицы» как центра кристаллизации, отложения солей и формирования камня у па-

циентов всех возрастных групп. Роватинекс потенцирует эффекты антибиотиков и антибактериальных препаратов, обладая нефропротекторным и антиоксидантным действием. Он может использоваться как в активной стадии воспаления в комбинации с антибактериальными препаратами, так и в качестве поддерживающей противорецидивной терапии курсами не менее трех месяцев (2 – 4 месяца) непрерывно, при отсутствии «атак» острого пиелонефрита [7-11].

Целью работы являлась апробация возможности применения препарата роватинекс у детей в возрасте 6 – 11 лет, наиболее подверженных воспалительным заболеваниям почек и мочевыводящих путей, приводящих к возможному развитию мочекаменной болезни.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 37 детей с нарушениями дренажной функции почки, обусловленной обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (врожденный гидронефроз), стриктурой тазового отдела мочеточника или первичным мегауретером. Всем детям проведено длительное «программное» стентирование, при этом любой стент, являясь инородным телом вызывает асептическое воспаление, что может способствовать образованию «белковой матрицы» и конкремента в почке. Нередко уста-

новленный стент инкрустируется солями и теряет свою дренажную функцию.

Одной группе больных (20 детей) назначались противовоспалительные и антибактериальные препараты, другой (17 детей) – дополнительно к указанным препаратам назначался роватинекс. Распределение больных по полу, возрасту и характеру заболевания в обеих группах представлено в таблице 1.

К сожалению, выбор разрешенных к применению противовоспалительных и антибактериальных препаратов у детей младшего возраста очень ограничен. Однако в нашем исследовании это играло положительную роль, так как практически все дети получали однотипную противовоспалительную терапию, что делало возможным сравнивать полученные результаты.

Все дети получали следующие препараты: антибиотики – аугментин (амоксиклав или панклав) или сумамед в возрастной дозировке, курс лечения антибиотиками составлял 7 – 10 дней; фурадонин или фурамаг до 3-х недель. Детям исследуемой группы назначался роватинекс (капсулы), в возрасте 6 – 8 лет по 1 капсуле 2 раза в сутки, 9 – 11 лет по 1 капсуле 3 раза в сутки. Курс лечения составлял до 3-х месяцев непрерывно.

Все дети прошли полное общеклиническое (общий анализ крови, мочи, посев мочи на стерильность и чувствительность; биохимическое исследование крови) и специальное урологическое исследование: УЗИ почек и мочевыводящих путей, мочевого пузыря; рентгенологическое и инструментальное (обзорная и экскреторная урография, цистоскопия, цистография, ретроградная уретеро- и уретеропиелография), урофлоуметрия.

По данным анализа крови у всех детей отсутствовали признаки острого воспалительного процесса или его обострения. Биохимические показатели свидетельствовали о нормальном функциональном состоянии почек (мочевина до 7.6ммоль/л,

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	Группа пациентов, получавших роватинекс (количество больных)		Группа пациентов, получавших роватинекс (количество больных)	
	6-8 лет - 4	9-11 лет - 7	6-8 лет - 5	9-11 лет - 7
Девочки		9-11 лет - 7	6-8 лет - 5	9-11 лет - 7
Мальчики	6-8 лет - 2	9-11 лет - 4	6-8 лет - 4	9-11 лет - 4
Обструкция ЛМС (врожденный гидронефроз)	2	4	3	4
Стриктура тазового отдела мочеточника	3	3	2	4
Мегауретер	1	4	4	3



Выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счет спазмолитического, диуретического, противовоспалительного и противомикробного действия натуральных терпенов

## Доказанный литокинетический эффект

При уролитолизе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней в 2,8 раза\*

Традиционная терапия

Терапия + Роватинекс



\*Н.К. Дзеранов, А.В. Сивков и соавт. "Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитолизом". Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" (№4' 2011)

### Роватинекс назначается взрослым и детям с 6 лет

Фитопрепарат с литолитическим, спазмолитическим, антибактериальным и диуретическим действием. Капсулы кишечнорастворимые сферические желатиновые, желтого цвета. Содержание в одной капсуле: анетол (4 мг), борнеол (10 мг), камфен (15 мг), альфа-бета-пинен (31 мг), фенхон (4 мг), цинеол (3 мг). Вспомогательные вещества: масло оливковое.



#### Показания к применению препарата Роватинекс:

- мочекаменная болезнь (нефролитолиз, уролитолиз)
- профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях

Подробнее на [www.rowatinex.ru](http://www.rowatinex.ru)

Производитель: Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия  
Официальный дистрибьютор - ЗАО "Мединторг"  
+7 (495) 921-25-15 | [www.medintorg.ru](http://www.medintorg.ru)



**МЕДИНТОРГ**  
акционерное общество

креатинин до 92 мкмоль/л), что подтверждалось данными экскреторной урографии. Анализы мочи свидетельствовали о наличии хронического воспалительного процесса (лейкоцитурия). Посев мочи на стерильность или не выявлял бактериурию, либо бактериурия была клинически незначимой (< 1000 в 1 мл) (табл. 2, 3). После проведения исследования, установления диагноза, стентирования и назначения адекватного лечения, ребенок выписывался на амбулаторное лечение, во время которого родители заполняли анкеты о самочувствии детей. Контрольное обследование проводилось через 3 – 4 месяца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных данных выявлено, что показатели общего анализа крови после лечения у детей контрольной группы и у

детей, получавших роватинекс, разнятся незначительно (табл.2). Несколько больше отличий отмечено в общем анализе мочи. В группе детей, принимавших роватинекс, количество лейкоцитов практически пришло к норме, не отмечена бактериурия, оксалат- и уратурии (табл.3).

По данным анкет, которые заполнялись родителями следует, что прием Роватинекса не вызывал каких-либо осложнений. В трех случаях у детей в первые дни приема роватинекса отмечались диспептические явления в виде учащенного, жидкого стула, которые были легко купированы приемом 3 – 5 доз биобактона и в дальнейшем не повторялись. После 3–3,5 недель приема роватинекса отмечалось изменение прозрачности мочи, однако анализ мочи в это время был в пределах нормы. Отмечена также более ранняя, чем в контрольной группе, нормализация количества лейкоцитов.

В контрольной группе детей у 5 отмечено ухудшение функции установленного стента, которое наступило через 4–5 недель. Появилась тяжесть, периодически боли в поясничной области на стороне стентирования, ухудшились показатели анализов мочи – лейкоцитурия, микроэритроцитурия, слизь. Ультразвуковое исследование показало нарастание картины гидронефротической трансформации, что послужило показанием к раннему удалению стента. У этих детей, при удалении стентов через 4–6 недель, отмечалась их солевая инкрустация, что нарушало дренажную функцию стента. Вышеописанные явления отсутствовали у всех 17 детей, которым в комплекс лечения был включен роватинекс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов исследований можно сделать следующие выводы:

1. Включение препарата роватинекс в комплекс лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей способствует более раннему снижению и нормализации количества лейкоцитов в моче, исчезновению бактериурии, уратурии и оксалатурии.

2. Роватинекс, включенный в комплекс лекарственных средств у детей с длительным «программным» стентированием, предотвращает возможность образования «белковой матрицы» и солевую инкрустацию стента, которая ухудшает его дренажную функцию и вынуждает раннее удаление стента.

3. Прием роватинекса не вызывает каких-либо серьезных побочных явлений или осложнений у детей.

Таким образом, роватинекс может назначаться для лечения детям с аномалиями развития мочевыводящих путей и подверженных воспалительным заболеваниям в комплексе с противовоспалительной, антибактериальной терапией и физиолечением. ■

Таблица 2. Среднее значение показателей общего анализа крови до и после лечения

Показатели крови	Группа пациентов, получавших роватинекс		Группа пациентов, получавших роватинекс	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты	6.2 ± 1.2	6.3 ± 1.5	6.2 ± 0.9	6.5 ± 1.1
Эритроциты	3.95 ± 0.3	4.5 ± 0.5	4.0 ± 0,3	4.2 ± 0,3
Гемоглобин	105 ± 12	115 ± 8	105 ± 7	110 ± 7
СОЭ	15 ± 3	10 ± 7	16 ± 5	13 ± 5

Таблица 3. Показатели общего анализа мочи до и после лечения

Показатели мочи	Группа пациентов, получавших роватинекс		Группа пациентов, получавших роватинекс	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты	20-25 в п/зр скопл	от 7-9 до 12-13 в п/зр	20-25 в п/зр скопл	10-12 в п/зр. скопл 50
Эритроциты	3 – 5 в п/зр	1-0 – 2 – 3 в п/зр	3 – 5 в п/зр	8 – 10 в п/зр
Белок	0,01 – 0,09 г/л	следы; 0,01 г/л	0,01 – 0,1 г/л	следы; 0,01 г/л
Соли	ураты++, оксал. ++	Нет	ураты++, оксал. ++	оксал+++ , ураты ++
Бактерии	+, ++	Нет	+ /-	++
Слизь	+ /-	Нет	+ /-	+ /-

**Резюме:**

Одним из важнейших факторов в механизме возникновения воспалительного процесса в почках являются изменения, приводящие к нарушению уродинамики. Это аномалии (врожденные пороки развития) мочевой системы: дисплазии устья и сужения мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и первичный мегауретер, врожденный гидронефроз и инфравезикальные обструкции, нейрогенные нарушения мочеиспускания. Использование в клинической практике препарата Роватинекс обусловлено его комплексным действием. Он потенцирует эффекты антибиотиков и антибактериальных препаратов, обладая нефропротекторным и антиоксидантным действием. Роватинекс может использоваться как в активной стадии воспаления в комбинации с антибактериальными препаратами, так и в качестве поддерживающей противорецидивной терапии курсами не менее 3-х месяцев непрерывно, при отсутствии «атак» острого пиелонефрита. Целью работы являлась апробация возможности применения препарата Роватинекс у детей в возрасте 6 – 11 лет, наиболее подверженных воспалительным заболеваниям почек и мочевыводящих путей. Лечение с включением в схему Роватинекса, назначалось детям с нарушением пассажа мочи из почки, обусловленным обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (врожденный гидронефроз), стриктурой тазового отдела мочеточника или первичным мегауретером, которым проводилось длительное «программное» стентирование. В результате проведенных исследований, мы пришли к заключению, что Роватинекс, включенный в комплекс лекарственных средств у детей с длительным «программным» стентированием, предотвращает возможность образования солевой инкрустации стента, способствует нормализации лейкоцитурии, исчезновению бактериурии, уратурии и оксалатурии. Прием Роватинекса не вызвал каких-либо серьезных побочных явлений или осложнений у детей.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, пороки развития мочевыводящей системы, воспалительные заболевания мочевыводящей системы, дети, лечение, роватинекс.

**Key words:** urolithiasis, urinary tract malformations, urinary tract infection, children, treatment, rowatinex.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2012. 1665 с.
2. Geinitz W. Animal experiments on urinary calculi prevention with use of rowatinex. // Munch Med Wochenschr. 1956. Vol. 98, N 26. P. 895-897
3. Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Константинова О.В., Голванов С.А., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 4. С. 39-44.
4. Greenwood D, Johnson N, Eley A, Slack RC, Bell GD. The antibacterial activity of rowatinex. // J Antimicrob Chemother. 1982. Vol. 10, N 6. P. 549-551
5. Kanstein K. Clinical experience with new terpene containing drugs. // Med Monatsschr. 1956. Vol. 10, N 4. P. 254-257
6. Урология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: e-noto, 2012. С. 170-174
7. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью. // Русский медицинский журнал. 2004. Т 12, N 8. С. 534-541.
8. Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 1. С. 69-72
9. Браун И. Наши наблюдения над лечением больных Роватинексом. // Урология. 1959. N 3. С.65-66.
10. Yamamoto I, Nakamura T/ Clinical use of rowatinex in urilithiasis. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1963. Vol. 54. P. 753-757
11. Bard R. On the role of ethereal oils in prevention of renal calculi: experiences with the use of rowatinex. // Magy Seb. 1961. Vol. 14. P. 203-206

# Подготовка больных с артериальной гипертензией к малоинвазивным методам лечения мочекаменной болезни

**Preparation of patients with hypertension for minimally invasive methods of treating kidney stones**

*O.I. Apolikhin, S.S. Davydova*

The aim. Study for hypertension in patients urolithiasis. To find out details of the preparation of patients with hypertension to the surgical treatment. Materials and methods. Selected for the study with concomitant hypertension 589 male patients with urolithiasis (group I). The control group formed by the inclusion of 50 men with urolithiasis and hypertension, taken at an emergency surgery. The groups were matched for age, BMI, history of hypertension, presence of comorbidities. Patients in group I daily monitoring of arterial pressure was performed prior to surgery, on the second and tenth day after the operation. Patients in group II daily monitoring of arterial pressure before the operation was not made. Results. In the early postoperative period in 5 patients (0,9%) I group after lithotripsy developed hypertensive crises. In group II it occurred in 38 patients (76,0%) ( $p < 0.0001$ ). The percentage of patients with elevated blood pressure values on the second postoperative day was higher in patients of group II compared to group I ( $p < 0.01$ ). Moreover, all the patients were subjected to lithotripsy, the proportion of patients with high blood pressure after lithotripsy group II was 90,7% ( $p < 0.05$ ). Conclusion. The most important is the selection of effective antihypertensive therapy to patients with hypertension, sent to the treatment of the urolithiasis, in particular the method of lithotripsy. Achieving target blood pressure under control in daily monitoring of arterial pressure, patients undergoing the procedure lithotripsy, significantly less likely to cause a hypertensive crises in the early postoperative period, less significantly increases blood pressure in the first days after surgery.

*О.И. Аполихин, С. С. Давыдова*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**П**роблема уронефрологии является одной из важнейших в системе здравоохранения. Урологические заболевания оказывают существенное влияние на состояние здоровья общества [1,2]. Если в 80-90-х гг. XX столетия доля урологических болезней составляла 4-5% общей заболеваемости, то к нынешнему времени она увеличилась до 7% [3]. Среди них можно выделить группу заболеваний, наиболее значимых в медико-демографическом отношении: мочекаменная болезнь (МКБ), хроническая почечная недостаточность (ХПН), заболевания предстательной железы, хронический пиелонефрит и онкоурологические заболевания. Данные нозологические единицы составляют основную долю уронефрологических заболеваний, их прогрессирование сопровождается значительным числом различных осложнений и требует серьезного специализированного лечения у специалистов-урологов [4]. Однако, как правило, наряду с урологическими заболеваниями у пациентов присутствует и ряд других, сочетанных заболеваний. Наибольшее прогностическое значение среди них имеют заболевания сердечно – сосудистой системы. Коморбидность урологических и кардиологических заболеваний необходимо учитывать при планировании тактики ведения больных.

Как известно, факторами риска развития сердечно-сосудистых за-

болеваний являются артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение, мужской пол, ожирение и др. [5]. В исследовании Напано S. и соавт. [6] изучалась корреляция между МКБ и такими факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС), как индекс массы тела (ИМТ), курение, гиперхолестеринемия, АГ, сахарный диабет (СД). Было показано, что среди пациентов с развившейся МКБ по сравнению с контрольной группой, значительно чаще встречались люди с АГ, гиперхолестеринемией, высоким ИМТ и курильщиками. Также было выявлено, что при ожирении и АГ повышается риск развития МКБ у людей, а гиперхолестериновая диета ведет к образованию почечных камней у крыс. Кроме того, вероятность формирования оксалатных камней увеличивается при курении и гиперлипидемии. Таким образом, показано, что факторы риска ИБС являются одновременно и факторами риска формирования МКБ [6].

Значительное количество работ показало сочетание АГ и МКБ [7, 8, 9, 10]. Так, в исследовании, проведенном шведскими учеными, была проанализирована частота встречаемости МКБ у 895 пациентов: нефролитиаз был диагностирован у 1,1% пациентов с нормальным или пониженным АД и у 13,3% – с повышенным АД [11]. В аналогичном исследовании итальянских ученых также было показано, что у

людей с повышенным диастолическим АД (ДАД), по сравнению с нормальным, нефролитиаз наблюдается чаще (у 5,22% по сравнению с 3,36%,  $p=0,009$ ) [7]. В результате 8-летнего наблюдения за пациентами было показано, что АГ развилась у 17,4% с МКБ и только у 13,1% пациентов без нее [12]. Эти значимые различия сохранились и при введении поправки, учитывающей другие факторы риска развития АГ, такие как возраст, ИМТ, потребления алкоголя и др.

Цель настоящего исследования - изучение особенностей подготовки больных с АГ к оперативному лечению МКБ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 589 больных МКБ с сопутствующей АГ (группа I). Больные были направлены на лечение в ГКУБ № 47 ДЗ г. Москвы в период с ноября 2011 г. по февраль 2012 г. Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с критериями, опубликованными в Рекомендациях Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК) от 2010 г. [13]. Все больные, включенные в исследование, страдали АГ в течение нескольких лет, до выявления

у них урологического заболевания. Анамнез АГ в среднем составил  $7 \pm 1,5$  года. В этой группе у 14 больных была выявлена АГ I стадии, у 60 - II стадии и у 441 больного - III стадии. Преобладали больные с АГ III стадии, у которых наблюдалась ИБС и стенокардия напряжения I и II ФК. В исследование не включались больные с доказанной вторичной АГ, высокими цифрами привычного артериального давления (АД) ( $>200/110$  мм рт.ст.), резистентного к проводимому лечению, декомпенсированным сахарным диабетом, сердечной недостаточностью III-IV ФК.

Контрольная группа (группа экстренных вмешательств - ЭВ, группа II) сформирована включением 50 сопоставимых по возрасту мужчин (от 37 до 82 лет) с анамнезом АГ  $6,5 \pm 3,2$  года, взятых на экстренное хирургическое вмешательство по поводу МКБ в ГКУБ №47 в тот же временной период без предшествующей консультации кардиолога. Из них у 14 больных была АГ I стадии, у 10 больных - II стадии и у 26 больных - III стадии. В группе экстренных вмешательств, также преобладали больные с АГ III стадии. Последняя была диагностирована после выявления ИБС и стено-

кардии напряжения I и II ФК. 15 больных II группы (38%) постоянно получали антигипертензивные препараты, 13 пациентов принимали ингибиторы (ИАПФ) (эналаприл, лизиноприл или фозиноприл) и 2 больных получали комбинированную терапию ИАПФ и диуретиком или бета-блокатором. Об эффективности проводимой терапии судить сложно, так как суточное мониторирование АД (СМАД) до операции больным II группы не проводилось.

У 334 больных (56,7%) группы I и у 18 лиц (36%) группы II отмечалась некардиальная сопутствующая патология. Общая клиничко-демографическая характеристика больных I и II групп приведена в табл.1.

Всем больным АГ, направленным на консультацию кардиолога, проводилось СМАД до оперативного вмешательства, при необходимости после подбора терапии. Затем исследование осуществлялось на вторые сутки после операции, по результатам которого у части больных вновь проводилась коррекция терапии. Контрольное СМАД производилось на десятые сутки после урологического вмешательства.

Больным II группы СМАД до оперативного вмешательства не производилось, так как больные были госпитализированы внепланово и были направлены на экстренное хирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде больным II группы, также как и лицам группы I, СМАД производилось на вторые и десятые сутки после хирургического вмешательства.

Коррекция антигипертензивной терапии потребовалась 448 больным (76%) I группы, из них 219 больных были с сочетанием АГ и ИБС (49,7% от общего числа больных с сочетанием АГ и ИБС). Усиление антигипертензивной терапии потребовалось 147 больным с МКБ (24,9%).

При этом больным, которые получали постоянную антигипертензивную терапию ИАПФ фозиноприлом, в случае его неэффективности, увеличивалась доза принимаемого препарата и/или в последующем присоединялся препарат другой группы (блокатор кальциевых каналов). Больным, не получавшим

Таблица 1. Общая клиничко-демографическая характеристика больных I и II групп

Признаки	Группа I (N=589)	Группа II (N=50)	p	
Средний возраст, лет	55±5,8	57±4,9	>0,05	
Среднесуточное АД, мм рт.ст.	159,2±5,6	-	-	
Анамнез АГ, лет	5±3,1	4±3,5	>0,05	
Уровень креатинина мкмоль/л	65±2,5	68±3,4	>0,05	
СКФ мл/мин	137±1,1	139±1,3	>0,05	
Сопутствующие заболевания	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,5±4,3	25±3,9	>0,05
	ИБС	441 (74,9%)	26 (52%)	>0,05
	Хронический гастрит	116 (19,7%)	8 (16%)	>0,05
	ХОБЛ	102 (17,3%)	10 (20%)	>0,05
	СД 2 типа	67 (11,4%)	5 (10%)	>0,05
	Хронический панкреатит	37 (6,3%)	3 (6%)	>0,05
	ЖКБ	12 (2,0%)	2 (4%)	>0,05

Примечание. Все значения представлены как среднее ± стандартное отклонение или как количество больных и доли в % от общего числа лиц в группе.

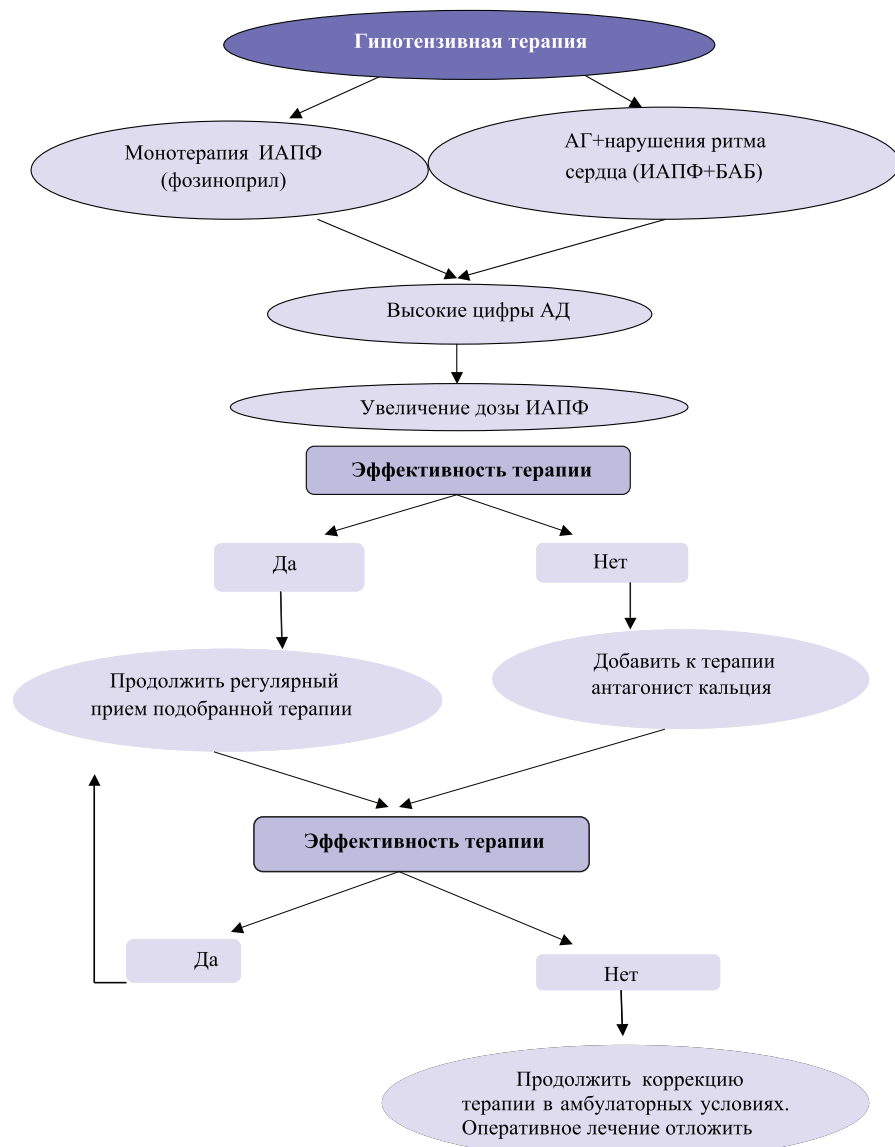


Рис. 1. Схема подбора гипотензивной терапии у больных с МКБ и АГ

постоянного лечения, назначался также ИАПФ, метаболизирующийся через печень, фозиноприл по 5 мг 2 раза в день, затем при необходимости увеличивалась его доза до 10 мг 2 раза в день и/или присоединялся блокатор кальциевых каналов нифедипин-ретард (в начальной дозе 10 мг 2 раза в день) или амлодипин (в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки). Пациенты с ИБС и нарушениями ритма сердца получали изначально комбинированную терапию ИАПФ фозиноприлом и бета-адреноблокатором (БАБ) бисопрололом

в суточной дозе 2,5-5 мг. У 3 пациентов не удалось достичь целевого уровня АД на фоне приема двух антигипертензивных препаратов, поэтому им было отказано в операции и для подбора эффективного гипотензивного лечения они были направлены в многопрофильный стационар, из нашего исследования они были исключены (рис.1).

Остальным 586 больным I группы были проведены хирургические операции по коррекции урологической патологии. Основные виды оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные оперативные вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Группа I N=586	%	Группа II N=50	%
Дистанционная литотрипсия (ДЛТ)	500	85,3%	43	86%
Контактная пиелолитотрипсия	86	14,6%	7	14%

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационном периоде у 5 больных (0,9%) I группы развился гипертонический криз (ГК). Терапия ГК заключалась в назначении фуросемида 40 мг внутривенно и 20 мг нифедипина короткого действия однократно под язык. У всех этих больных была произведена дистанционная литотрипсия (ДЛТ) по поводу МКБ. Во II группе в раннем послеоперационном периоде ГК развился у 38 больных (76,0%), причем эти больные так же подвергались ДЛТ ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

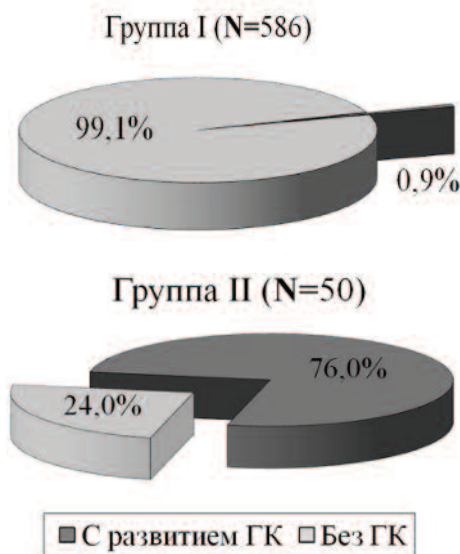


Рис. 2. Частота развития ГК у больных I и II групп в раннем послеоперационном периоде

По результатам СМАД, проведенного на вторые сутки после операции, повышенные значения АД зарегистрированы у 81 (13,8%) больного I группы. В группе II повышенные значения АД по результатам СМАД в эти же сроки, потребовавшие коррекции антигипертензивной терапии, зарегистрированы у 39 (78%) больных ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). Все больные, у которых отмечено повышение АД по результатам СМАД, подвергались ДЛТ и повышенное АД после

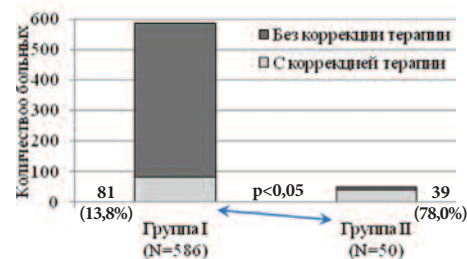


Рис. 3. Сравнение количества больных I и II групп, которые нуждались в коррекции терапии на вторые сутки послеоперационного периода

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных I и II групп на вторые и десятые сутки после оперативного вмешательства

Показатель	2-е сутки		10-е сутки	
	Группа I (N=586)	Группа II (N=50)	Группа I (N=586)	Группа II (N=50)
СССАД 24 ч, мм.рт.ст.	149,7±5,7*	158,3±5,2**	135,2±6,7*	151,2±6,1**
ССДАД 24 ч, мм.рт.ст.	91,2±3,9**	96,1±3,4	85,7±4,1**	93,7±3,6
САД макс, мм рт.ст.	152,3±16,2	181,0±14,2**	153,7±11,6	168,6±15,2**
ДАД макс, мм рт.ст.	100,3±12,9	126,7±11,3	97,4±9,3	109,8±13,2
ССАД день, мм.рт.ст.	148,8±16,1**	159,7±14,4	139,8±12,2**	157,9±11,6
СДАД день, мм рт.ст.	81,3±6,8**	98,6±7,9	74,4±5,1**	95,0±4,7
СУП САД, мм рт.ст.	14,2±4,1**	17,8±5,2	8,2±1,5**	12,9±3,6
СУП ДАД, мм рт.ст.	7,3±3,7	10,1±4,9	4,9±1,0	7,0±1,8
САД 24 ч > 135, %	37,4±13,5	52,8±13,9	21,5±12,4	45,7±11,6
ДАД 24 ч > 85, %	36,3±15,7**	45,1±13,7	19,8±12,3**	38,9±15,7
ИВ %	36,6±14,2	48,5±13,8	20,4±12,4	41,1±13,0
САД - день > 140, %	41,1±16,8	63,1±14,7**	36,6±12,7	45,1±12,6**
ДАД - день > 90, %	39,2±8,9*	47,6±14,9	25,2±9,8*	42,6±8,3
СИ %	9,8±5,6	13,8±6,7	7,9±2,2	10,9±5,2

(СУП САД скорость утреннего подъема систолического АД, СУП ДАД скорость утреннего подъема диастолического АД, ИВ индекс времени, СИ суточный индекс)

\* Статистически значимое снижение уровня показателя на десятый день послеоперационного периода по сравнению с данными на второй день после операции, \* - p<0,05; \*\* - p<0,001.

ДЛТ в группе I отмечено у 16,2%, в группе II – у 90,7% (39 из 43 больных) (p< 0,01).

При контрольном СМАД на десятые сутки послеоперационного периода по сравнению с данными от СМАД, выполненного на вторые сутки после операции, в основной группе отмечено статистически значимое снижение уровня таких показателей, как среднесуточное систолическое АД (СССАД 24 ч, со 149,7±5,7 мм рт.ст. до 135,2±6,7 мм рт.ст., p<0,001), среднесуточное диастолическое АД (ССДАД 24 ч, с 91,2±3,9 мм рт.ст. до 85,7±4,1 мм рт.ст., p<0,05), процент повышенных значений ДАД за сутки (ДАД 24ч. >85 мм рт.ст., с 36,3±15,7% до 19,8±12,3%, p<0,05), среднее систолическое АД за дневное время (ССАД день, со 148,8±16,1 мм рт.ст. до 139,8±12,2 мм рт.ст., p<0,05), среднее диастолическое АД за дневное время (СДАД день, с 81,3±6,8 мм рт.ст. до 74,4±5,1 мм рт.ст.,

p<0,05), процент повышенных значений диастолического АД за дневные часы (ДАД день >90 мм рт.ст., с 39,2±8,9% до 25,2±9,8%, p<0,001). При этом результаты СМАД достигли уровня нормальных значений у 584 (99,7%) прооперированных больных I группы.

В группе II на десятые сутки послеоперационного периода по сравнению с результатами СМАД на вторые сутки после операции отмечено статистически значимое снижение уровня СССАД 24ч (со 158,3±5,2 мм рт.ст. до 151,2±6,1 мм рт.ст., p<0,05), САД макс (со 181,0±14,2 мм рт.ст. до 168,6±15,2 мм рт.ст., p<0,05), САД – день >140 мм рт.ст. (с 63,1±14,7% до 45,1±12,6%, p<0,05). Дальнейший подбор лечения АГ потребовался у 21 больного (42,0%). То есть процент больных, потребовавших дальнейшей коррекции антигипертензивного лечения по результатам СМАД на десятые

сутки послеоперационного периода, оказался статистически значимо выше в группе II по сравнению с группой I (p<0,0001) (рис.4).

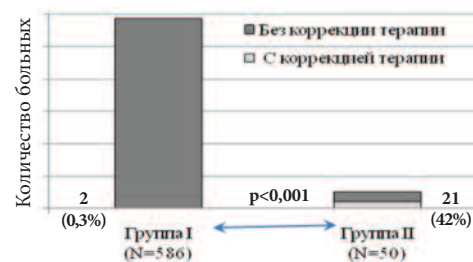


Рис. 4. Количество больных I и II групп, нуждавшихся в коррекции антигипертензивной терапии на десятые сутки послеоперационного периода

При анализе уровня суточного индекса (СИ) в I группе оказалось, что к категории dipper (с нормальной ночной динамикой АД) на вторые сутки после вмешательств можно было отнести 505 больных (86,2%). На десятые сутки послеоперационного периода количество больных категории dipper в основной группе увеличилось до 584 (99,7%) больных (p<0,01). 80 больных (13,7%) non-dippers (с недостаточным снижением АД во время сна) на вторые сутки послеоперационного периода полностью перешли в категорию dipper к десятым суткам после вмешательств. 3 больных (0,5%) на вторые сутки и 2 больных (0,3%) на десятые сутки после коррекции урологической патологии относились к категории over-dippers (отмечалось чрезмерно сильное снижение АД в ночные часы).

Во II группе было 9 больных (18%) категории dipper на вторые сутки послеоперационного периода, на десятые сутки их количество значительно увеличилось до 28 (56%) больных (p<0,05). Количество больных категории non-dippers, соответственно статистически значимо уменьшилось с 34 (68%) на вторые сутки до 20 (40%) на десятые сутки послеоперационного периода (p<0,05). В группе II также были пациенты категории over-dippers: 2 (4%) пациента на вторые сутки после вмешательства и 1 больной (2%) на десятые сутки (p>0,05), и категории night-peakers (с повышением АД в ночные часы): 5 (10%) больных на вторые сутки и 1 (2%) больной на десятые сутки после лечения

урологической патологии. Характеристика ночной динамики АД больных I и II групп в послеоперационном периоде представлена в таблице 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе нами было показано, что у больных после ДЛТ с дооперационной нормализацией АД путем усиления/начала антигипертензивной терапии (группа I), ГК в раннем послеоперационном периоде развился лишь в 0,5% случаев (у 5 из 586 больных). При отсутствии дооперационной коррекции антигипертензивной терапии (группа II) ГК развился в 76% случаев. После применения именно этой методики дробления камней в 13,8% случаев (у 81 больного из 586) отмечено повышение уровня АД по данным СМАД на вторые сутки послеоперационного периода при тщательном дооперационном подборе антигипертензивной терапии, и в 78% (39 из 50) случаев при отсутствии коррекции гипотензивного лечения.

Сравнивая наши данные с данными литературы, следует отметить, что сходные результаты были получены. Lingeman JE. et al., которые изучали результаты лечения 927 больных МКБ, 731 из которых подверглись ДЛТ (основная группа), а у 196 применялись другие методики

(контрольная группа) [14]. Авторы продемонстрировали статистически значимое повышение уровня ДАД в группе ДЛТ по сравнению с данными до вмешательства, в отличие от контрольной группы. В этой работе было также показано, что при долгосрочном наблюдении частота выявления АГ в группе больных ДЛТ не превышает таковую контрольной группы. Связанное с ДЛТ острое повреждение почек, может также привести к тяжелой травме нефрона, микроциркуляторного русла и окружающего интерстиция [15]. Почечные канальцы и сосуды более уязвимы, чем почечный кровоток при воздействии волновой энергии [16]. Эти повреждения могут быть связаны с долгосрочными эффектами ДЛТ на функцию почек.

Взаимосвязь ДЛТ с развитием АГ оспаривается рядом авторов, это связано с тем, что многократно была обнаружена взаимосвязь собственно МКБ с АГ. Причем было показано как влияние наличия камней в мочевыводящих путях на повышение уровня системного АД, так и увеличение вероятности развития МКБ у больных с АГ [17]. Тем не менее, наше исследование не преследовало цель доказать связь ДЛТ с развитием АГ или влияние наличия МКБ на появление и усугубление АГ, мы стремились продемонстрировать необходимость тщательного мониторинга

и коррекции АД на этапе предоперационной подготовки.

В нашей работе у больных МКБ и сопутствующей АГ после проведения лечения методом контактной литотрипсии данных за усугубление течения АГ в послеоперационном периоде не получено. Это может быть связано с более локальным дезинтегрирующим камнями воздействием, использованием методик анестезии, более высокой эффективностью процедуры. Нельзя полностью исключить вклад того, что в нашем исследовании контактной литотрипсии подверглись меньшее количество пациентов (93 больных), чем ДЛТ (543 больных).

По результатам СМАД на десятые сутки после операции у большинства больных I группы уровень АД оказался нормальным (99,7%), в группе II у 42% больных потребовалась дальнейшая коррекция терапии. Данная картина может быть объяснена тем, что в I группе подбор доз и комбинаций антигипертензивных препаратов начался еще на дооперационном этапе, причем больные не допускались до оперативного вмешательства до подбора эффективного лечения, тогда как в группе II титрование дозы препаратов началось лишь после лечения основного урологического заболевания. Вероятнее всего, в последнем случае прошло недостаточно много времени для проявления эффекта гипотензивного лечения и подбора наиболее эффективных схем терапии АГ.

Таблица 4. Характеристика ночной динамики АД у больных I и II групп на вторые и десятые сутки послеоперационного периода

Группы		СИ, %	2е сутки	10е сутки	P
Группа (N=586)					
Нормальный СИ, %	Dippers	10-20	505 (86,2%)	584 (99,7%)	<0,01
Недостаточный СИ, %	Non-dippers	< 10	80 (13,3%)	0	-
Избыточный СИ, %	Over-dippers	> 20	3 (0,5%)	2 (0,3%)	>0,05
Устойчивое повышение, %	Night-peakers	< 0	0	0	-
Группа (N=586)					
Нормальный СИ, %	Dippers	10-20	9 (18%)	28 (56%)	<0,05
Недостаточный СИ, %	Non-dippers	< 10	34 (68%)	20 (40%)	<0,05
Избыточный СИ, %	Over-dippers	> 20	2 (4%)	1 (2%)	>0,05
Устойчивое повышение, %	Night-peakers	< 0	5 (10%)	1 (2%)	<0,001

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что наиболее важным является подбор эффективной антигипертензивной терапии больным АГ, направляемым на лечение МКБ, в особенности методом ДЛТ. При адекватной коррекции лечения АГ, под контролем показателей СМАД, у больных МКБ, подвергающихся процедуре ДЛТ, значительно реже возникают гипертонические кризы в раннем послеоперационном периоде, менее значимо повышается АД в первые дни после вмешательства, меньшее количество больных нуждается в дальнейшей коррекции гипотензивной терапии. ■



**Резюме:**

**Цель.** Изучить течение АГ у больных МКБ. Выяснить особенности подготовки больных с АГ к оперативному лечению МКБ. **Материалы и методы.** Для исследования отобрано с сопутствующей АГ 589 мужчин, больных МКБ (группа I). Контрольная группа сформирована включением 50 мужчин (от 37 до 82 лет) с МКБ и АГ, взятых на экстренное хирургическое вмешательство. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, анамнезу АГ, наличию сопутствующих заболеваний. Больным I группы проводилось СМАД до оперативного вмешательства, на вторые и десятые сутки после операции. Больным II группы СМАД до оперативного вмешательства не производилось, так как больные были направлены на экстренное хирургическое вмешательство. **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде у 5 больных (0,9%) I группы после ДЛТ развился ГК. Во II группе после ДЛТ ГК развился у 38 больных (76,0%), что оказалось статистически значимо больше, чем в основной группе после адекватной антигипертензивной терапии ( $p < 0,0001$ ) и составил 88,4% (38 из 43). Процент пациентов с повышенными значениями АД по результатам СМАД на вторые сутки послеоперационного периода оказался статистически значимо выше у больных II группы по сравнению с группой I ( $p < 0,01$ ). Причем все больные подвергались ДЛТ, доля больных МКБ с повышенным АД после ДЛТ в группе II составила 90,7% (39 из 43 больных), что оказалось статистически значимо выше, чем у больных МКБ после ДЛТ I группы ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Наиболее важным является подбор эффективной антигипертензивной терапии больным АГ, направляемым на лечение МКБ, в особенности методом ДЛТ. Достижение целевых цифр АД, под контролем показателей СМАД, у больных МКБ, подвергающихся процедуре ДЛТ, позволяет снизить развитие ГК в раннем послеоперационном периоде и избежать повышения АД в первые дни после вмешательства.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия, суточное мониторирование артериального давления.

**Key words:** arterial hypertension, nephrolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, contact lithotripsy, daily monitoring of arterial pressure.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Anger JT, Saigal CS, Wang M, Yano EM. Urologic disease burden in the United States: veteran users of Department of Veterans Affairs healthcare. // Urol. 2008. Vol. 72, N 1. P. 37-41.
2. Miller DC, Saigal CS, Litwin MS. The demographic burden of urologic diseases in America. // Urol Clin North Am. 2009. Vol. 36, N 1. P. 11-27.
3. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. 2008. N 3. С. 3-9.
4. Лопатин М.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия, тредмил-тест). Научно-практические рекомендации. Волгоград: ВОКЦ, 2001. 68 с.
5. LaRosa JH. National Cholesterol Education Program: report of the expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. // J Occup Med. 1988. Vol. 30, N 10. P. 826-829.
6. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease International. // Int J Urol. 2005. Vol. 12, N 10. P. 859-863.
7. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. // BMJ. 1990. Vol. 300, N 6734. P. 1234-1236.
8. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. // J Hypertens. 1988. Vol. 6, N 4. P. 484 - 486.
9. Robertson WG, Peacock M, Baker M, Marshall DH, Pearlman B, Speed R, Sergeant V, Smith A. Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. // Br J Urol. 1983. Vol. 55, N 6. P. 595-598.
10. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. // Am J Epidemiol. 1996. Vol. 143, N 5. P. 487-495.
11. Tibblin G. High blood pressure in men aged 50 - a population study of men born in 1913. // Acta Med Scand Suppl. 1967. Vol. 470. P.1-84.
12. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. // Am J Hyperten. 1998. Vol. 11, N 1. P. 46-53.
13. Чазова И.Е., рабочая группа по разработке рекомендаций, комитет экспертов по разработке рекомендаций. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации (четвертый пересмотр). // Системные гипертензии. 2010. N 3. С. 5-26.
14. Lingeman JE, Woods JR, Toth PD. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. // JAMA. 1990. Vol. 263, N 13. P. 1789-1794.
15. Delvecchio F, Auge BK, Munver R, Brown SA, Brizuela R, Zhong P, Preminger GM. Shock wave lithotripsy causes ipsilateral renal injury remote from the focal point: the role of regional vasoconstriction. // J Urol. 2003. Vol. 169, N 4. P.1526-1529.
16. Connors BA, Evan AP, Willis LR, Blomgren PM, Lingeman JE, Fineberg NS. The effect of discharge voltage on renal injury and impairment caused by lithotripsy in the pig. // J Am Soc Nephrol. 2000. Vol.11. P. 310-318.
17. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. // Am J Hypertens. 1998. Vol. 11, N 1. P. 46-53.

# О взаимообусловленности и значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности при лечении бесплодия в супружеской паре

About interdependence and the importance of medico-biological factors affecting pregnancy in the treatment of infertility in married couples

V.V. Jarman, V.V. Mickhalichenko, A.I. Novikov, G.V. Dolgov

A brief review of the literature analysis of the importance and interdependence of the main factors influencing the occurrence of pregnancy as a pair in the treatment of infertility was done. These include the age of the woman, ovarian reserve, semen and duration of infertility. In our opinion sexual constitution is the medical-biological factor that must be considered when assessing fertility partners. Invariably significant factor in the prediction of pregnancy are, impregnating ability to ejaculate. The infertility is more common in males with delayed development with a weak type of sexual constitution. Dynamics of indicators of the semen and pregnancy of the couple on the background of pathogenetic therapy correlates with the type of sexual constitution men. For the prediction of treatment of infertility in women of exceptional importance is the ovarian reserve and their age. In this age of menarche is the leading symptom of type of sexual constitution women, changing through time. The presence of menstrual function and even ovulation does not reflect the reproductive capacity of women. Insufficient information content of the woman's age as an indicator of the reproductive capacity of ovarian dictates the necessity of the development of tests that determine individual biological age of a woman, perhaps connected with the type of sexual constitution. In this regard, the study of sexual constitution partners is of great scientific and practical interest.

В.В. Ярман<sup>1</sup>, В.В. Михайличенко<sup>2</sup>, А.И. Новиков<sup>2</sup>, Г.В. Долгов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №14»

<sup>2</sup> Кафедра урологии «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова»

<sup>3</sup> Кафедра акушерства и гинекологии Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Каждому известно, что ребенок рождается от союза мужчины и женщины. Однако бесплодные пары не всегда знают, кто повинен в их беде – мужчина, женщина или оба. Нередко нарушение фертильности годами остается скрытыми и проявляется только тогда, когда у пары прочно возникает желание иметь ребенка. Особенно важно, что снижение фертильности одного из партнеров подчас выявляется лишь при бесплодии второго [1].

Такие факторы, как возраст женщины, овариальный резерв, показатели спермограммы мужчины и продолжительность бесплодия считаются основными прогностическими факторами при лечении бесплодия в паре.

При оценке мужской фертильности неизменно значимым фактором прогноза наступления беременности являются оплодотворяющая способность эякулята, положительно коррелирующая с концентрацией, долей прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [2].

Вместо оценки множественных характеристик спермы, рассматривающихся в относительных величинах, С.Б. Артифексов и соавт. для интегральной оценки фертильности предложили один абсолютный показатель (концентрация сперматозоидов с сохраненными морфофункциональными характеристиками), эквивалентный нормальному репродуктивному потенциалу мужчины [3].

Ряд авторов для оценки снижения фертильности у мужчин с нормальными показателями спермограммы учитывают степень компактизации хроматина сперматозоидов и относительное содержание дефектных клеток в эякуляте [4].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании причин мужского бесплодия и генетических механизмов сперматогенеза. Разработка новых молекулярно-цитогенетических методов анализа сперматогенеза позволяет выявить специфические особенности каждого этапа сперматогенеза, определить генетические и эпигенетические нарушения генома, указать на процессы, характерные для всего организма или

затрагивающие только генеративные ткани. Несомненно, три основных параметра спермограммы: концентрация, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов представляются важными для оценки сперматогенеза, однако их количественное выражение не является строгим диагностическим критерием бесплодия. Пациенты с аномальными параметрами могут иметь детей без использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поэтому для более детального анализа качества сперматозоидов используются функциональные тесты. Перспективным является изучение эякулированных клеток сперматогенного ряда, находящихся на разных этапах развития, доля которых составляет от 5 до 40 %. Хромосомный материал некоторых из них может быть объектом цитогенетического анализа. Интересен метод количественного кариологического анализа незрелых половых клеток (ККА НПК), предложенный Л.Ф. Курило, отражающий общую картину сперматогенеза, и позволяющий обнаружить стадию, на которой происходит блокирование сперматогенеза [5].

Некоторые авторы не исключают связь снижения уровня фертильности у мужчин с физиологическими адаптационными и механизмами в условиях антропогенного прессинга многочисленных установленных гетерогенных воздействиях на мужской организм [6]. При этом адаптация в условиях избирательного воздействия патологических факторов среды на самую раннюю половую и репродуктивную функцию тесно связана с половой конституцией.

С возрастом репродуктивная система у мужчин претерпевает определенные изменения, которые, несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, существенно отличаются от изменений у женщин. У мужчин в отличие от женщин отсутствует столь резкое падение содержания гормонов. Более того, как репродуктивная, так и гормональная функции яичек сохраняются в течение всей жизни, но на другом уровне. В ассоциациях эндокринологов, урологов и андрологов началась дискуссия о существовании мужского эквивалента женской мено-

паузы. Однако круг обсуждаемых по этому вопросу преимущественно касается состояния сексуального здоровья мужчин [7].

Фертильность женщин снижается с возрастом. По данным Нишлага Э. у молодых здоровых женщин до 25 лет, планирующих беременность, в 75% наблюдений она наступает в первые 3 месяца, у 70% – в первые 6 месяцев, а у 90% – в первые 12 месяцев. У женщин старше 25 лет беременность в 80% случаев возникает лишь через 20-28 месяцев [1].

По мнению Rosenwaks Z. фертильность 35-летних женщин составляет только 50% от потенциальной фертильности женщины в 25 лет, в возрасте 38 лет она снижается до 25%, а в 40 лет составляет менее 5%. Если продолжительность бесплодия превышает 4 года, вероятность зачатия равна лишь 1,5 % [8].

По данным НИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. В.И. Кулакова ведущими медико-биологическими факторами, влияющими на эффективность восстановления репродуктивной функции, в том числе и в программах ВРТ, являются возраст женщины, клиническая форма заболевания, его длительность, а также особенности и продолжительность предшествующего лечения. Максимальной частоты наступления беременности (78,6%) удается добиться у женщин в возрасте 25-35 лет с длительностью бесплодия до 5 лет. Основными причинами безуспешного лечения бесплодия являются неадекватная оценка функционального состояния репродуктивной системы и, как следствие, эмпирический характер последующего лечения [9].

Исключительное значение для прогноза лечения бесплодия имеет овариальный резерв, тесно связанный с возрастом женщин. Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватный ответ на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов и зависит от физиологических и патологических факторов. К физиологическим факторам относят, в первую очередь,

количество примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции [10].

Становление менструальной функции происходит в пубертатном периоде полового развития, при этом возраст наступления менархе является ведущим признаком, характеризующим тип половой конституции женщины, который не меняется на протяжении всей последующей жизни [11].

Сам фолликулогенез состоит из трех стадий: гормоннезависимой, гормоночувствительной и гормонозависимой. Для прогнозирования овариального резерва во второй стадии или фазе фолликулогенеза важное значение имеет антимюллеровый гормон (АМГ), выделяемый клетками гранулемы фолликула. Для определения овариального резерва, характерного для третьей стадии фолликулогенеза, большое клиническое значение приобретает измерение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [10, 12].

Другим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является скорость уменьшения примордиальных фолликулов в яичнике. Потеря фолликулов происходит во всех трех стадиях фолликулогенеза. Проведенные в последние годы исследования показали, что скорость исчезновения фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25000 фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 лет. Этот возраст определяется как критический [10, 13].

Вышеуказанное подтверждает, что физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является возраст женщины. Однако существуют значительные индивидуальные особенности во времени наступления менархе (10-16 лет) и времени наступления менопаузы (45-55 лет), которые могут определить индивидуальный биологический возраст пациентки [10].

Наличие менструальной функции и даже овуляции не отражает

репродуктивного потенциала женщины. Средний возраст женщин, не использующих контрацептивных средств, составляет 41-43 года, тогда как овуляторная функция, измеренная по концентрации эстрадиола и прогестерона, остается в пределах нормы до 45 лет, и средний возраст менопаузы составляет около 50 лет. Недостаточная информативность хронологического возраста женщины, как показателя репродуктивного потенциала яичников диктует необходимость разработки тестов, определяющих индивидуальный биологический возраст женщины (овариальный резерв) [10].

Причиной бесплодия может быть как женский, так и мужской фактор, и сочетание мужского и женского факторов [1, 9]. При этом 45-50% случаев бесплодия обусловлено нарушениями сперматогенеза [5].

Частота бесплодных браков в России превышает 15% и ориентировочно зарегистрировано около 5 млн. бесплодных пар, при этом 1,63 млн. нуждаются в применении методов вспомогательных репродуктивных технологий [14].

Внедрение ВРТ экстракорпорального оплодотворения/ интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ЭКО/ИКСИ) и их модернизация способствовали углубленному изучению процесса репродукции и существенно расширили возможности восстановления репродуктивной функции при наиболее тяжелых формах женского и мужского бесплодия [15, 16].

Однако, несмотря на колоссальные усилия многих ученых, частота наступления беременности после ЭКО, по данным всемирного регистра, составляет около 20-30%. Неудачи при применении ВРТ обусловлены многими причинами. Одна из них совершенно очевидна, это недостаточное понимание организации репродуктивных процессов в условиях длительного применения фармакологического воздействия по отношению к гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе и связанных с этим функциональных изменений в органах мишенях. Речь идет о влиянии фармакологической стимуляции на формирование гестационной доминанты беременных с

позиций асимметричности физиологических процессов происходящих в репродуктивной системе женщин, готовности эндометрия к восприятию плодного яйца [17].

По мнению ряда авторов кроме увеличения воспроизводства населения и психологического удовлетворения в семейных парах от реализации детородной функции, нередко имеют место осложнения при зачатии и беременности со стороны матери, осложнения со стороны плода и новорожденного. Официальные данные уже говорят о появлении у новорожденных детей, рожденных с использованием ВРТ, различных соматических и психоневрологических нарушений [18].

По данным официальной статистики около 40% детей рождаются с различными видами патологии, а к окончанию обучения в школе здоровых детей остается не более 20%. В связи с этим около 30% призывников получают отсрочки по состоянию здоровья. Многочисленные статистические данные подтверждают, что около 60% заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять угрозу фертильности. Именно поэтому ухудшение репродуктивного здоровья детей и подростков вызывает особую тревогу. Только за последние 5 лет в РФ, гинекологическая и андрологическая патология выявленная среди детей всех возрастных групп увеличилась на 30-50%. При этом детская заболеваемость в первую очередь напрямую зависит от состояния здоровья самих беременных женщин, течения беременности, а главное – от подготовки семейных пар к реализации детородной функции. По мнению авторов необходимо усовершенствовать методы тщательной подготовки семейных пар к естественному оплодотворению в первую очередь, и только как крайний вариант – к искусственному зачатию [18].

При оценке ведущих факторов, влияющих на наступление беременности, обращает внимание практически отсутствие публикаций и глубоких исследований по вопросам о влиянии типа половой конституции партнеров, характере и особенностях полового развития в пубертатном периоде, уровне половой ак-

тивности партнеров, степени адаптации в паре, на репродуктивную функцию мужчины и женщины.

По данным исследования, проведенного на кафедре урологии и андрологии СПб МАПО в 2007-2011 г., установлена значимость типа половой конституции и задержки полового развития в пубертатном периоде для прогноза нормализации показателей спермограммы и наступления беременности в паре на фоне патогенетической терапии. В отличие от фертильных мужчин при бесплодии достоверно чаще встречается слабый и реже средний тип половой конституции. Улучшение показателей спермограммы и наступление беременности происходит чаще в супружеских парах, в которых у мужчин был отмечен средний тип половой конституции и значительно реже – у мужчин со слабым типом. Отмечено, что тип половой конституции является достоверным фенотипическим фактором, который имеет важное клиническое значение, так как позволяет прогнозировать результаты лечения мужского бесплодия и своевременно перейти к методам ВРТ [19].

С учетом установленного практического значения половой конституции при оценке мужской репродуктивной функции предлагаем дополнить обзор литературы данными изучения половой конституции и пубертатного развития, с позиции их медико-биологической значимости, для наступления беременности.

Половая конституция, будучи составной частью общей конституции, во многом отражает ее морфологические, функционально-энергетические, психологические характеристики, индивидуальную сопротивляемость в отношении патогенных факторов, обладающих избирательностью к половой сфере.

Родоначальником учения о конституции человека был Гиппократ. Он один из первых проникся идеей индивидуальных различий. Классификация Гиппократа отражала связь типа конституции с предрасположенностью к тому или иному заболеванию.

Большой вклад в изучение конституции человека внесли В.Н. Шевку-

ненко, М.В. Черноуцкий, Я.Я. Рагинский, А.А. Малиновский, А.А. Богомолец. Наличие конституциональной схожести не ограничивается внешними чертами строения, а определяет в целом особенности индивидуального развития людей, объединенных по конституциональному признаку: степень устойчивости к действию средовых факторов, уровень психической и физической активности.

“Есть еще что-то в организме каждого индивида, что, присоединяясь к патогенному моменту, трансформирует болезнь, выявляет ее в совершенно особой, индивидуальной форме. Конституция есть нечто функциональное, определяющее, как именно данный организм реагирует на внешний мир” [20].

История развития учения о конституции однозначно указывает на необходимость учета типа конституции человека во всех разделах медицинской науки. Выделение отдельных типов конституции должно строиться на основе учета комбинации главных признаков конституции: продольных размерах тела, доминирующего типа обмена веществ и типа индивидуального реагирования на воздействия факторов среды, что дает большие возможности для использования в любых динамических наблюдениях [21].

Классические исследования в области конституциологии нащупали корреляцию между симптомами и частотой встречаемости тех или иных заболеваний. Механизмы этих взаимосвязей основываются на метаболических и функциональных особенностях различных соматотипов. В тоже время корреляция между болезнями и конституциональными типами не являются и не могут быть абсолютными, ибо конституция – не фатум организма, а внутреннее условие для развития болезней, имеющих причины [22].

В 1912 г. Lewenfeld выделил индивидуальные особенности различных сексуальных типов: крепкий и слабый, эротический и торпидный, страстный и холодный, плеторический и анемический, допуская существование промежуточных и смешанных типов. Л.Я. Якобсон включал в понятие половой конституции

присущую данному лицу индивидуальную половую дееспособность и сопротивляемость вредным для половой деятельности влияниям [23].

Г.С. Васильченко исследовал половую конституцию с позиции функционально-энергетического реагирования, и в понятие половая конституция включал совокупность устойчивых биологических свойств, складывающихся под влиянием наследственных факторов и условий развития в пренатальном периоде и раннем онтогенезе. По мнению автора, половая конституция лимитирует диапазон уровня половой активности и характеризует индивидуальную сопротивляемость в отношении патогенных факторов, обладающих избирательностью к половой сфере. Половая конституция, будучи лишь одним из проявлений общей конституции человека, в тоже время отличается собственной спецификой [11].

Исследование половой конституции дополняет и расширяет знания об особенностях организма каждого человека.

Соответствие физического, психического и полового развития является нормой. При наличии патогенных воздействий, приходящихся на критические периоды развития, возрастают частота и размах расхождений между уровнями физического, психического, полового развития. Интенсивность полового созревания сопряжена с его полнотой, завершенностью и четко коррелирует с индивидуальным уровнем половой активности на протяжении всей последующей жизни [11].

Предложенная Г.С. Васильченко интегральная оценка половой конституции опирается на функциональные, сексологические и антропометрические показатели [11]. Согласно шкале векторного ее определения, учитываются следующие показатели:

1. Возраст появления сексуального либидо;
2. Возраст первой эякуляции;
3. Трохантерный индекс (ТИ);
4. Тип оволосения;
5. Максимальный эксцесс;
6. Время вхождения в условно физиологический ритм (УФР), т.е. частота половых актов в неделю после женитьбы;

7. Абсолютный возраст вхождения в УФР.

Исходя из этого перечня, вычисляются значения векторов для каждого показателя и определяют тип конституции. Г.С. Васильченко выделяет три основных типа половой конституции: слабый, средний и сильный и 9 подтипов: чрезвычайно слабый, очень слабый, слабый, несколько ослабленный средний, средний, сильный средний, очень сильный и чрезвычайно сильный.

Кроме того шкала позволяет вычислить показатели:

Кг – генетический индекс (средняя арифметическая векторов 1-4);

Ка – индекс половой активности (средняя арифметическая векторов 5-7);

Кф – фенотипический индекс (средняя арифметическая векторов 1-7),

При использовании показателей шкалы половой конституции, по мнению Г.С. Васильченко, возможна диагностика видов дизонтогенеза: задержки пубертата, торможения пубертата, дисгармонии пубертата.

В 1983 году для обследования женщин И.Л. Ботнева предложила аналогичную шкалу векторного определения варианта половой конституции, учитывающую наиболее стабильные параметры: менструальной функции и течение беременностей [11].

Несмотря на то, что материнский инстинкт, в норме присущий всем представительницам женского пола, не только стабильнее и сильнее полового, но и тормозит сексуальность во время беременности и кормления, изучение половой конституции необходимо для исследования сексуальности у женщин, влияющей на гармонию брачных отношений, наступление и течение беременности [11].

В последние годы в своей практике специалисты в области исследования половой конституции дополнили векторную шкалу двумя показателями: индексом полового диморфизма Tanner (ИТ) и индексом конституции Rhyes-Eysenck (РА). Кроме указанных индексов используют диагностические критерии различных типов диспластических конституций по В.А. Строевскому: астенико-евнухоидный, связанный

с гипогонадизмом; низкорослый атлетико-диспластический, связанный с ускорением темпов полового созревания; инфантильно-грацильный микросоматический, связанный с гипопитуитаризмом [23].

Несмотря на противоречивость оценок практического значения векторной шкалы, без установления половой конституции не может решаться ни один из частных вопросов сексопатологии, поскольку одно и тоже проявление сексуальности может быть следствием патологии у одного и нормой – у другого индивида [11, 23].

Исследования сексуально поведенческой адаптации у молодоженов с различными типами половой конституции практически отсутствуют. При этом большинство специалистов, изучающих семейно – брачные отношения подчеркивают особую важность, уязвимость начального периода в жизненном цикле семьи и его решающее значение для самого факта существования брака. У мужчин со слабой половой конституцией половое созревание на 3-4 года запаздывает по сравнению со сверстниками. Системно-структурный анализ сексуального здоровья независимо от пола позволяет выявить у всех пациентов со слабой половой конституцией стержневое поражение нейрогуморальной и психической составляющих анатомо-физиологического компонента и нарушение информационно-оценочной составляющей социально-психологического компонента сексуального здоровья, усугубляющих дезадаптацию семейной пары, отрицательно влияющий на физиологическую основу реализации полового инстинкта [23, 24].

По данным ряда авторов при обследовании супружеских пар установлено наличие существенных проблем в брачных отношениях у 78,5% семейных пар с бесплодием, отмечена связь оценки брачных отношений с типом половой конституции. У мужчин в парах с неустойчивой супружеской связью чаще отмечается снижение уровня общего тестостерона. При этом мужчины чаще предъявляют жалобы на ухудшение сексуальных отношений с партнером, ухудшение эректильной функции [19].

Установлено, что прогрессив-

ный процесс пролиферации клеток Сертолли происходит до 15-летнего возраста. По мнению Э. Нишлана клетки Сертолли отвечают за уровень сперматогенеза, определяют окончательный объем яичек и продукцию спермы у взрослых мужчин [1]. Количество примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции также связано с пубертатным периодом развития [10].

Пубертатный период – переходное состояние между детством и половой зрелостью, когда под контролем нейроэндокринных факторов наступают физические и психические изменения в организме ребенка. Происходит динамическое развитие наружных и внутренних половых органов, развитие вторичных половых признаков, дифференцировка полового поведения. Сроки наступления пубертата зависят от множества генетических факторов и внешних условий: расовая и этническая принадлежность, особенности экологии, географическое местоположение [25]. На формирование репродуктивной функции оказывают воздействие социально-гигиенические условия проживания и даже характера питания [26].

Изучению влияния особенностей полового развития в пубертатном периоде на становление репродуктивной функции посвящено много исследований. Внимание авторов сосредоточено на изучении причин задержки полового развития, диагностики и лечения различных вариантов задержки пубертата. Отмечена связь нарушений репродуктивного здоровья с соматической и андрологической патологией [27, 28, 29], ожирением у мальчиков [30], гипогонадизмом [31], с особенностями становления репродуктивного здоровья у девушек в пубертатном периоде [32, 33].

В клинике в подавляющем большинстве случаев встречается функциональная задержка пубертата и лишь у 0,1% подростков. Причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипофизарно-гонадной системы или патологией гонад [34].

Выделяют несколько вариантов функциональной задержки развития: – конституциональную задерж-

ку роста, носящую наследственный характер;

– соматогенную задержку, сочетающуюся с различными патологическими состояниями, ожирением, хроническими заболеваниями сердца, почек, печени, желудка, негативными социальными факторами;

– ложную адипозогенитальную дистрофию, связанную с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникающую в любом возрасте, чаще в перинатальном периоде [34].

Для диагностики задержки полового развития применяют антропометрический метод, шкалу Таннера, функциональные тесты с люберинном, аналогами ЛГ [23, 35]. Научным центром здоровья детей НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Российской Академией Медицинских Наук разработано пособие для универсальной оценки физического развития младших школьников. Для визуальной оценки полового развития пособие рекомендует использовать шкалу Таннера.

С проблемой бесплодия в браке обращаются люди зрелого возраста, с завершенным физическим и половым развитием, пребывающие в периоде зрелой сексуальности. Средний возраст пациентов обратившихся по поводу бесплодия составляет 32-33 года, продолжительность в браке – от 4 до 5 лет; длительность бесплодия – 3-4 года; начало половой жизни с 18-19 лет; регулярная половая жизнь с 23-24 лет, со средним физиологическим ритмом половой жизни 2-3 раза в неделю. В повторном браке состоят около 30-33% мужчин. Внешне мужчины с бесплодием, как правило, ничем не отличаются от фертильных мужчин [19].

У мужчин с бесплодием чаще отмечена задержка полового развития и слабый тип половой конституции. Слабый тип половой конституции отмечается в 3 раза чаще, а средний тип в 1,5 раза реже у мужчин с бесплодием, чем у фертильных мужчин. И наоборот средний сильный тип в 7 раз чаще встречается у фертильных мужчин, чем у мужчин с бесплодием. Задержка пубертатного развития и торможение пубертатных проявлений отмечается в 4 раза чаще у пациентов с бесплодием [19].

Мужчины с бесплодием отличаются меньшей величиной трохантерного индекса, тенденцией к горизонтальному типу оволосения, меньшей величиной индексов половой конституции (Кг и Кф) [19].

Нарушения сперматогенеза, астенозооспермия и олигоастенозооспермия наблюдаются значительно чаще при задержке пубертатного развития у пациентов со слабым типом половой конституции. На фоне патогенетической терапии стойкая положительная динамика показателей спермограммы чаще отмечается у мужчин со средним типом половой конституции, чем у мужчин со слабым типом.

По мнению авторов при нормальном физиологическом уровне гормонов фолликулостимулирующий гормон, как правило, в 2 раза выше, а общий тестостерон достоверно ниже у мужчин с бесплодием, чем у фертильных мужчин. У фертильных мужчин средний показатель общего тестостерона составляет - 19 нмоль/мл, ФСГ- 3,6 мМЕ/мл; а у мужчин с секреторным бесплодием общий тестостерон -15-16 нмоль/мл, ФСГ -6-7 мМЕ/мл [19].

Недостаточная информативность и изученность связи репродуктив-

ной функции с половой конституцией, гармоничностью полового развития в пубертатном периоде, разнообразии причин, вызывающих бесплодие, и наличие разногласий объясняет желание и необходимость изучения репродуктивной функции с позиции конституциональной нормы.

На наш взгляд представляет интерес исследование возрастной и конституционной нормы овариального резерва у женщин, возрастных и конституциональных показателей спермограммы у мужчин до 25 лет и старше.

Представляет научный и практический интерес оценка вероятности вынашивания беременности в зависимости от типа половой конституции женщины. Оценка эффективности лечения бесплодия, учитывающая половую конституцию партнеров, позволит улучшить отбор кандидатов на программы ВРТ, повысит эффективность методов лечения бесплодия, уточнит возможные причины неудач.

Доступные для широкого применения шкалы оценки половой конституции Г.С. Васильченко и И.Л. Ботневой будут способствовать расширению

возможностей клинической оценки половой и репродуктивной функции партнеров при бесплодии в браке в условиях поликлиники.

Изучение корреляции заболеваний мужской и женской репродуктивной системы с типом половой конституции позволит расширить представление о влиянии медико-биологических факторов на причины бесплодия и результаты лечения бесплодия.

Исследование уровня супружеской и сексуальной адаптации партнеров в бесплодном браке с различными типами половой конституции будет способствовать изучению факторов влияющих на успех лечения бесплодия в браке.

Изучение половой конституции партнеров и включение в алгоритм обследования пары при лечении бесплодия будет иметь важное практическое значение.

Бесплодие важнейшая социально значимая, медико-биологическая проблема, требующая дальнейшего изучения и анализа факторов, позволяющих прогнозировать вероятность наступления и исхода беременности, целесообразность и выбор тактики лечения. ■

#### Резюме:

Представлен краткий обзор литературы с анализом значимости и взаимообусловленности основных факторов, влияющих на возникновение беременности в паре при лечении бесплодия. К ним относятся возраст женщины, овариальный резерв, показатели спермограммы и продолжительность бесплодия. На наш взгляд половая конституция является медико-биологическим фактором, который также необходимо учитывать при оценке фертильности партнеров. Неизменно значимым фактором прогноза наступления беременности являются, оплодотворяющая способность эякулята. При этом бесплодие чаще встречается у мужчин с задержкой развития со слабым типом половой конституции. Динамика показателей спермограммы и наступление беременности в супружеской паре на фоне патогенетической терапии коррелирует с типом половой конституции мужчины. Для прогноза лечения бесплодия у женщин исключительное значение имеет овариальный резерв и возраст. При этом возраст наступления менархе является ведущим признаком, характеризующим тип половой конституции женщины, не меняющийся на протяжении всей последующей жизни. Наличие менструальной функции и даже овуляции не отражает репродуктивного потенциала женщины. Недостаточная информативность возраста женщины, как показателя репродуктивного потенциала яичников диктует необходимость разработки тестов, определяющих индивидуальный биологический возраст женщины, который возможно связан с типом половой конституции. В связи с этим изучение половой конституции партнеров представляет научный и практический интерес.

**Ключевые слова:** бесплодие, медико-биологически факторы, фертильность, возраст, овариальный резерв, спермограмма, половая конституция, половое развитие, пубертатный период.

**Key words:** infertility, medical and biological factors, fertility, age, ovarian reserve, semen analysis, sexual constitution, sexual development, puberty.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нишлаг Э. Андрология и ее задачи. // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. [Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 3 – 11.
2. Леонтьева О.А., Воробьева О.А., Козлов В.В. Прогностическое значение показателей спермограммы в программе оплодотворения ооцитов человека в культуре. // Проблемы репродукции. 2000. Т. 6, N 5. С. 39 -49
3. Артифексов С.Б., Сергеев М.Ю., Бордачева И.Б., Артифексова Интегральный показатель – новый способ оценки фертильности мужчин. // Современные технологии в медицине. 2011. N 3. С.106- 109.
- 4.Тарасова М.Н., Чистягова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. К диагностике нарушений репродуктивной функции мужчин. // Проблемы репродукции. 2008. Т. 14, N 5. С. 52 – 55.
5. Федорова И.Д., Кузнецов Т.В. Генетические факторы мужского бесплодия. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, N 1. С. 64- 72.
6. Радченко О.Р. Факторы риска мужского бесплодия. Методы профилактики. // Практическая медицина. 2011. N 6. С. 218-220.
7. Верткин А. Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.; ГЭОТАР – Медиа, 2009. 176 с.
8. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction // Hum Reprod.1995. Vol. 10, Suppl.1. P.165-173
9. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 35 с.
10. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы определяющие овариальный резерв женщины. // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. – Т. LVIII, N 2. С. 65-71
11. Справочник: сексопатология. [Под ред. Г.С. Васильченко, Т.Е. Агаркова, С.Т. Агаркова]. М.: Медицина, 1990. 576 с.
12. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д., Соловьева Н.Г., Муллабаева С.М. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11, N 2. С. 56-59.
13. Vaskivuo TE, Tapanainen JS. Apoptosis in the human ovary // Reprod Biomed Online. 2003. Vol. 6, N 1. P. 24 – 35.
14. Витязева И.И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями. // Эндокринология. 2009. N 6. С. 39- 42.
15. Кулаков В.И. Вспомогательные репродуктивные технологии – настоящее и будущее. // Лечение женского и мужского бесплодия Вспомогательные репродуктивные технологии [Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева]. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С 11 – 14.
16. Herbert DL, Luck JC, Dobson AJ. Infertility, medical advice and treatment with fertility hormones and/or in vitro fertilization population perspective from the Australian Longitudinal Study on women s Health //Aust N Z J Public Helth. 2009. Vol. 33, N 4. P. 358-364.
17. Сагомонова К.Ю. Орлов В.И., Кузьмин А.В., Погорелова Т.Н., Ломтева С.В., Васильева В.В., Заманская Т.А. Динамический принцип построения функциональных репродуктивных систем женского организма в спонтанном и стимулированном циклах. // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. [Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева]. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 71 – 83.
18. Рищук С.В. Тарасова Н.А., Мирской В.Е., Душенкова Т.А., Гусев С.Н. Репродуктология как наука и врачи репродуктологи в системе практического здравоохранения. // TERRA MEDICA. 2012. N 1. С. 3-10
19. Ярман В.В., Новиков А.И., Михайличенко В.В. Половая конституция и бесплодие. Тактика лечения. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2011. 152 с.
20. Маслов М.С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте : Клинич. лекции для врачей и студентов в монографич. изложении. 3-е изд., доп. Л., 1926. — 256 с.
21. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. Новосибирск: Наука, 1986. 120 с.
22. Зайчик А.Ш. Конституция, ее маркеры и соматическая патология.// Основы общей патологии. Учебное пособие для медицинских вузов. [А.Ш.Зайчик, Л.П. Чурилов]. СПб.; Элби, 1999. С. 94 – 108.
23. Минухин А.С. Конституциональная форма сексуально – поведенческой дезадаптации молодых людей. // Международный медицинский журнал. 2007. N 3. С. 25 – 28.
24. Агарков С.Т. Супружеская дезадаптация. М.; Едиториал УРСС, 2004. 256 с.
25. Смирнов В.В., Маказан Н.В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение. // Лечащий врач. 2012. N 1. С. 30-34.
26. Лебедева Т.Б., Баранова А.Н. Медико-социальные аспекты физического и полового развития девочек и девушек. //Экология человека. 2003. N 4. С. 36-38.
27. Сивохина Т.А., Лакшина А.А. Репродуктивное здоровье: влияние соматических заболеваний девочек-подростков на его становление. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2007. Т.4, N 4. С. 9-11.
28. Дутов Ю.В., Когай М.А., Горелкин А.Г., Селяцкая В.Г. Конституционально-эндокринные особенности у юношей 15-17 лет с различным андрологическим статусом. // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т.25, N 1. С.56 – 59.
29. Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. Руководство для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 240 с.
30. Солодилова Е.А., Кондратьева И.Е., Кравец Е.Б., Горбатенко Е.В. Особенности полового созревания у мальчиков с ожирением. // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. N 3. С. 158 – 164.
31. Лысенко И.М. Нарушения полового развития. Гипогонадизм. // Охрана материнства и детства. 2011. N 2. С.45 – 55.
32. Филонова Л.В., Кучумова О.Ю. Клинические особенности течения перинатального и препубертатного периодов у девочек – подростков с нарушением становления репродуктивной функции. // Уральский медицинский журнал. 2008. N 12. С. 54 – 59.
33. Баранов А.А., Шарков С.М., Язык С.П. Репродуктивное здоровье детей Российской Федерации; проблемы и пути решения. // Российский педиатрический журнал. 2010. N 1. С. 4-7
34. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей, норма и патология. М. 2002. С. 52 – 55, 141-150.
35. Литовченко О.Г., Винокурова И.В. Особенности полового созревания уроженцев Среднего Приобья. // Вестник Оренбургского государственного университета. 2008. N 10. С. 236 – 239.



# Высокоточное исследование системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики эректильных нарушений

**High-precision evaluation of systemic endothelial function in the complex diagnosis of erectile disorders**

*E.A. Efremov, S.D. Dorofeev,  
Ia.I. Melnik, A.O. Kulikov,  
S.S. Krasniak*

**Introduction:** It has been found that the leading pathophysiological mechanism of arteriogenic erectile dysfunction (ED) is a violation of the endothelial function of cavernous arteries. Given the central role of endothelial function in arteriogenic ED and often subjective indicators of endothelial function caused by, resulting from the postcompressive ultrasonic measurement technique requires a more precise and perfect. The evaluation of postcompressive reactive hyperemia index (RHI) is a modern diagnostic tool, which has a high precision determination of the state of endothelial function.

**Materials and methods:** We conducted an assessment of endothelial function in 126 men complaining of erectile dysfunction ( $42,6 \pm 6,8$  years).

**Results:** The regression analysis and determination of the Spearman rank correlation coefficient shown a high degree of correlation of endothelial dysfunction with increased blood glucose ( $r = 0,75$ ), with a waist ( $r = 0,65$ ), age ( $r = 0,63$ ), increased triglycerides ( $r = 0,6$ ), decreased high density cholesterol levels ( $r = 0,5$ ), increased low density cholesterol ( $r = 0,48$ ), reduced number of points by IIEF ( $r = 0,45$ ), the lowest degree of association with the identified reduced peak systolic velocity ( $r = 0,3$ ), low Index of resistance ( $r = 0,28$ ), end diastolic velocity ( $r = 0,2$ ), elevated blood pressure  $> 130$  mm Hg ( $r = 0,2$ ), retention time of blood flow in deep dorsal vein  $> 15$  minutes ( $r = 0,1$ ).

**Conclusion:** The evaluation of postcompressive reactive hyperemia index is a highly accurate method of assessing systemic endothelial function in the complex diagnosis of ED.

*Е.А. Ефремов, С.Д. Дорофеев, Я.И. Мельник, А.О. Куликов,  
С.С. Красняк*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**М**ногочисленные исследования патогенеза эректильной дисфункции (ЭД) показали, что в большинстве случаев она имеет сосудистое происхождение и связана с нарушением притока крови к кавернозным телам, такая ЭД называется артериогенной ЭД [1]. В свою очередь, ведущим патофизиологическим механизмом развития артериогенной ЭД является нарушение локальной эндотелиальной функции кавернозных артерий. Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают функциональное поражение эндотелия – слоя клеток, выстилающих просвет всех кровеносных сосудов. Клетки эндотелия реагируют на механические воздействия и химические вещества, содержащиеся в крови. Также эндотелий выполняет барьерную функцию между кровью и тканями, контролируя транспорт различных веществ между ними. Именно эндотелий определяет анатомо-функциональное состояние сосудов [2-4]. Повышенный интерес к эндотелиальной дисфункции связан с тем, что она носит функционально обратимый характер.

Длительное время препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой «по требованию». Однако в последнее время стало появляться все больше данных, указывающих на целесообразность посто-

янного приема иФДЭ-5. В ряде исследований авторы показали, что именно регулярный прием препаратов иФДЭ-5 приводит к улучшению как эректильной, так и эндотелиальной функций [5, 6, 7, 8]. Так как исключительно регулярный прием иФДЭ-5 выходит в настоящее время на первое место в терапии ЭД, и именно такой режим может клинически значимо повлиять на эндотелиальную функцию, возникает критическая необходимость в достоверной оценке последней. Учитывая ведущую роль эндотелиальной функции в артериогенной ЭД и зачастую субъективно оцененные показатели функции эндотелия, получаемые при УЗ-посткомпрессионном измерении, необходима более точная и совершенная методика определения состояния эндотелия. В настоящее время современным методом неинвазивного исследования, обладающего высокой точностью определения состояния функции эндотелия, является определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии (аппаратный комплекс EndoPAT™).

УЗ-посткомпрессионное измерение диаметра плечевой артерии – это наиболее часто применяемый в настоящее время метод оценки эндотелиальной дисфункции. Однако в то время как УЗ-посткомпрессионное измерение способно оценить эндотелиальную функцию только одного сосуда, метод EndoPAT™ имеет возможность анализа сразу нескольких сосудов, поэтому

он наиболее предпочтителен для оценки именно системных изменений в сосудистом русле.

Точность результатов при исследовании на аппарате EndoPAT™ не зависит от уровня подготовки оператора, в отличие от УЗ-исследования брахиальной артерии. Следовательно, диагностическая процедура EndoPAT™ является более воспроизводимым методом.

При исследовании на аппарате EndoPAT™ определяется индекс реактивной гиперемии (ИРГ, англ. RHI). Последний является финальным заключением, результатом теста EndoPAT™. ИРГ представляет собой соотношение величины пре- и постокклюзионного периферического артериального тонуса (ПАТ, англ. PAT) – амплитуду на тестируемой руке, разделенную на аналогичную величину, измеренную на контрольной руке (рис.1).

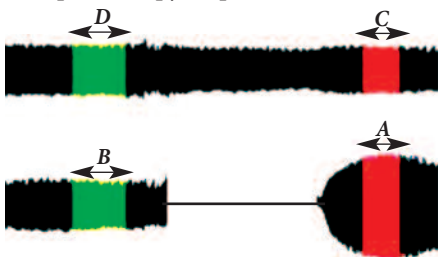


Рис.1. Расчет индекса реактивной гиперемии (ИРГ, RHI)

$$RHI = \frac{A/C}{B/D} \times \text{Baseline Correction Factor},$$

где А – средняя амплитуда ПАТ между 90 и 150 секундами после окклюзии на исследуемой руке; В – средняя амплитуда ПАТ до окклюзии на исследуемой руке; С – средняя амплитуда ПАТ между 90 и 150 секундами после окклюзии на контрольной руке; D – средняя амплитуда ПАТ до окклюзии на исследуемой руке.

Результат исследования выводится в виде индекса реактивной гиперемии. Нижний предел ИРГ при нормальной эндотелиальной функции – 1,67; данный предел определен Bonetti et al при сравнении метода EndoPAT™ с катетеризацией коронарных артерий, которая является стандартом определения эндотелиальной дисфункции [9]. Индекс меньше 1,67 говорит о наличии эндотелиальной дисфункции, индекс от 1,67 до 2 является серой зоной, которая свидетельствует о том, что повреждения эндотелия нет, но рекомендуется принять

превентивные меры, направленные на улучшение эндотелиальной функции сосудов. Индекс реактивной гиперемии больше 2 обозначает отсутствие эндотелиальной дисфункции. При использовании границы нормы ИРГ в 1,67 чувствительность EndoPAT™ составляет 82%, а специфичность 77% [9].

Известно, что степень улучшения эрекции, которую мы можем добиться, рекомендуя принимать пациентам препараты первой линии терапии ЭД (иФДЭ-5), зависит от изначального уровня эндотелиальной функции. Таким образом, точное измерение эндотелиальной функции аппаратом EndoPAT™ является не только методом оценки эффективности лечения ЭД, но и ее прогностическим критерием. Так же рядом исследований была доказана взаимосвязь эндотелиальной функции с такими факторами риска как курение, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ). Известно, что у больных с артериальной гипертензией прирост процентного увеличения диаметра кавернозных артерий к концу курса приема иФДЭ-5 более низкий, чем без АГ. То же самое можно сказать относительно курения, но в большей степени это проявляется у больных с ожирением. Таким образом, имея на вооружении высокоточное оборудование, мы можем также оценивать эффективность борьбы с данными факторами риска, влияющих на эндотелиальную функцию, и, соответственно, на ЭД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России было проведено клиническое исследование по оценке эндотелиальной функции у 126 мужчин (42,6±6,8 лет). Все пациенты имели диагноз ЭД. Всем мужчинам выполнялось анкетирование по шкале МИЭФ, измерялась окружность талии, артериальное давление, проводился биохимический анализ крови и липидограмма, фармакодоплерография сосудов полового члена. Больные, получающие препараты по поводу сопутствующих заболеваний, способные повлиять на состояние эндотелиальной функции, воздерживались от их употребления до исследования в течение периода, соответствующего не менее чем 4 периодам полувыведения.

Всем пациентам также проводилось исследование на аппарате EndoPAT™ с целью выявления эндотелиальной дисфункции. Пациенту предлагалось лечь на кушетку, под руки помещались специальной формы подлокотники с углублением для датчиков. На руку накладывалась манжета, используемая для измерения артериального давления. На указательные пальцы обеих рук помещались специальные датчики, с помощью которых производилось измерение пульсирующего артериального тонуса: с кончиков пальцев аппарат списывает изменения пульсации и производит количественную оценку изменений в сосудах (рис.2)

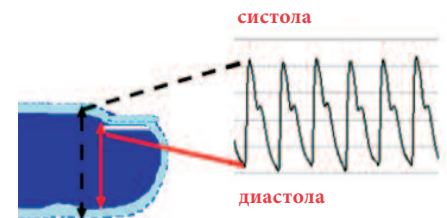


Рис.2. Принцип регистрации периферической пульсовой волны

Благодаря тому, что датчик ПАТ обеспечивает равномерное барическое давление на кончиках пальца, создается препятствие скоплению диастолической венозной крови, происходит изменение натяжения стенок артерий, а также создается буфер на зоне, что

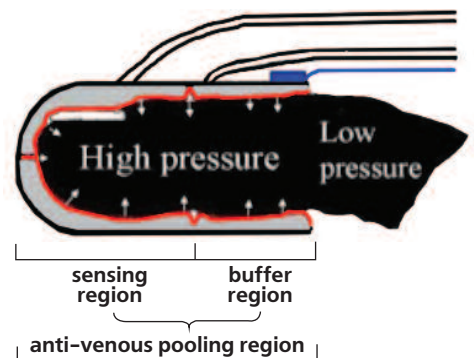


Рис. 3. Размещение бародатчиков на дистальных фалангах указательных пальцев

позволяет обходить погрешности в измерениях (рис.3).

После 5 минут измерения ПАТ амплитуды, производилась окклюзия кровеносных сосудов сроком на 5 минут на одной руке с помощью раздувания наложенной манжеты. В течение последующих 5 минут после сдувания манжеты производилось измерение постокклюзионной ПАТ.

На рисунках 4 и 5 приводится пример отображения амплитуды ПАТ при нормальной и патологической эндотелиальной функции. Именно так графически выглядят данные исследования, которые затем подвергаются анализу программой аппаратного комплекса EndoPAT.

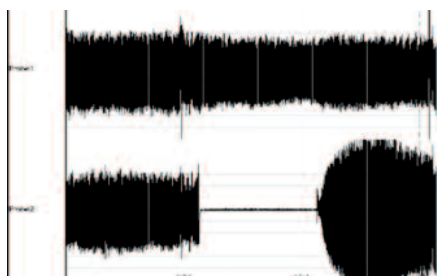


Рис. 4. Амплитуда ПАТ при нормальной эндотелиальной функции

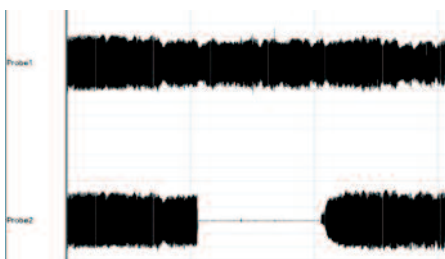


Рис. 5. Амплитуда ПАТ при эндотелиальной дисфункции

Таким образом, все исследование проводилось в течение всего 15 минут, после которых врач имел на руках объективное заключение об эндотелиальной функции пациента.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством регрессионного анализа и определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 126 обследованных мужчин, предъявляющих жалобы на ухудшение качества эрекции, у 75 человек (59,5%) выявлены те или иные расстройства кровоснабжения полового члена (табл. 1). У 51 мужчины определялась эндотелиальная дисфункция (т.е. уровень ИРГ был ниже 1,67), что составляет 40,5% от общего числа обследованных пациентов. В диапазоне серой зоны (от 1,67 до 2) ИРГ выявлялся у 32 мужчин (25,4%). Значения ИРГ, свидетельствующие о нормальном функционировании эндотелия, определялись в 43 наблюдениях (34,1%).

При регрессионном анализе и определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ) наивысшая статистическая степень связи ИРГ получена с повышенным уровнем глюкозы крови более 6,0 ммоль/л ( $r = 0,75$ ), умеренная – с окружностью талии более 94 см ( $r = 0,65$ ), возрастом



Рис. 6. Зависимость индекса реактивной гиперемии от основных факторов риска развития ССЗ и показателей пенильного кровотока

Таблица 1. Распределение пациентов по характеристикам пенильного кровотока (фармакодоплерография) с различными значениями индекса реактивной гиперемии (данные EndoPAT™)

Регистрация сосудистых нарушений (n = чел.; %)	ИРГ <1,67		ИРГ 1,67 – 2,0		ИРГ >2,0	
	Абс. кол-во (n, чел.)	%	Абс. кол-во (n, чел.)	%	Абс. кол-во (n, чел.)	%
Артериальная форма ЭД (n=35; 27,8%)	26	20,6	7	5,6	2	1,6
Венозная форма ЭД (n=11; 8,7%)	2	1,6	5	4,0	4	3,2
Смешанная форма (n=29; 23,4%)	20	15,9	8	6,3	1	0,7
Отсутствие сосудистых нарушений (n= 51; 40,1%)	3	2,4	12	9,5	36	28,6
<b>Всего:</b>	<b>51</b>	<b>40,5</b>	<b>32</b>	<b>25,4</b>	<b>43</b>	<b>34,1</b>

( $r = 0,63$ ), повышением уровня триглицеридов ( $r = 0,6$ ), снижением уровня ЛПВП ( $r = 0,5$ ), повышением ЛПНП ( $r = 0,48$ ), снижением числа баллов по шкале МИЭФ ( $r = 0,45$ ), низкая степень связи выявлена с пониженной пиковой систолической скоростью кровотока ( $r = 0,3$ ), низким индексом резистивности сосудов ( $r = 0,28$ ), конечной диастолической скоростью ( $r = 0,2$ ), повышением АД более 130 мм рт.ст. ( $r = 0,2$ ), временем сохранения кровотока по глубокой дорсальной вене полового члена более 15 минут ( $r = 0,1$ ) (рис. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало тесную связь ЭД с сосудодвигательной функцией эндотелия и факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, уровень глюкозы крови, ожирение и дислипидемия). У больных сахарным диабетом часто развивается эндотелиальная дисфункция, приводящая к атеросклеротическим изменениям сосудов, в т.ч. полового члена. У этих пациентов наблюдается достоверное снижение эндотелийзависимой дилатации периферических артерий по сравнению с таковой у здоровых людей [10]. Выраженность эндотелиальной дисфункции при этом зависит от длительности течения диабета и уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Также в нашем исследовании была выявлена обратная связь между сосудодвигательной реакцией и уровнем ЛПНП. Холестерин ЛПНП аккумулируется на стенках сосудов, и свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при его окислении, «притягивают» моноциты. Проникая в сосудистую стенку и взаимодействуя с окисленными ЛПНП, моноциты могут стимулировать высвобождение кислородных радикалов и усиливать окислительный стресс эндотелия.

Не вызывает сомнения и связь возраста с возникновением и прогрессированием дисфункции эндотелия. Считается, что с годами эндотелиальный синтез NO уменьшается и повышается реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов. При проведении

пробы с реактивной гиперемией выявлено отсутствие увеличения диаметра плечевой артерии у пациентов старше 65 лет без клинических признаков и факторов риска атеросклероза в отличие от более молодых пациентов. Обнаружено также, что с возрастом повышается активность стереоспецифического фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS) в эндотелиальной ткани, что может быть компенсаторной реакцией на снижение синтеза NO эндотелием. Расстройства эрекции также связывают с изменением активности различных изоформ NOS. Повышение с возрастом активности индуцибельной NOS может опосредованно приводить к ЭД, вызывая повреждение гладкомышечных клеток кавернозных тел. ЭД у пожилых мужчин также может быть обусловлена снижением функции и изменением трабекуляр-

ной структуры кавернозных тел в результате хронической ишемии тканей полового члена, связанной с фиброзом гладкомышечных волокон и нарушением синтеза NO [11].

Таким образом, дисфункция эндотелия тесно связана с выраженностью артериогенных нарушений эрекции, о чем свидетельствует величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена (0,45) между индексом реактивной гиперемии и количеством баллов, набранных пациентами при заполнении опросника МИЭФ.

## Выводы

1. Всем пациентам с ЭД необходимо выполнять исследование вазодилаторирующей функции эндотелия, которое выявляет сосудистую природу ЭД.

2. Определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии

является высокоточным методом оценки сосудодвигательной эндотелиальной функции.

3. Простота и неинвазивный характер исследования позволяют выполнять исследование периферического артериального тонуса в амбулаторных условиях.

4. Отражение ПАТ в режиме реального времени, автоматический анализ полученных данных и высокая информативность позволяют использовать метод при скрининге пациентов с ЭД и возможными сосудистыми расстройствами, а также факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Учитывая обратимость эндотелиальной дисфункции на фоне сосудистой терапии, этот метод может быть использован для мониторинга эффективности лечения артериогенной ЭД. ■

## Резюме:

**Введение:** установлено, что ведущим патофизиологическим механизмом развития артериогенной ЭД является нарушение эндотелиальной функции кавернозных артерий. Учитывая ведущую роль эндотелиальной функции в артериогенной ЭД и зачастую субъективно оцененные показатели функции эндотелия, получаемые при УЗ посткомпрессионном измерении, необходима методика более точная и совершенная. Современным аппаратным комплексом, обладающим высокой точностью определения состояния функции эндотелия, в настоящее время является определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии (EndoPAT).

**Материалы и методы:** проведено исследование эндотелиальной функции у 126 мужчин с жалобами на ЭД (42,6±6,8 лет). Всем пациентам выполнялось анкетирование по шкале МИЭФ, измерялась окружность талии, АД, проводился биохимический анализ крови, фармакодоплерография.

**Результаты:** при регрессионном анализе и определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ) получена высокая степень связи с повышенным уровнем глюкозы крови ( $r = 0,75$ ), окружностью талии более 94 см ( $r = 0,65$ ), возрастом ( $r = 0,63$ ), повышением триглицеридов ( $r = 0,6$ ), снижением уровня ЛПВП ( $r = 0,5$ ), повышением ЛПНП ( $r = 0,48$ ), снижением числа баллов по шкале МИЭФ ( $r = 0,45$ ), низкой степенью связи выявлена с пониженной PSV ( $r = 0,3$ ), низким IR ( $r = 0,28$ ), EDV ( $r = 0,2$ ), повышением АД > 130 мм рт.ст. ( $r = 0,2$ ), временем сохранения кровотока по ГДВ > 15 минут ( $r = 0,1$ ).

**Выводы:** EndoPAT является высокоточным методом оценки системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики ЭД.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, индекс реактивной гиперемии, периферический артериальный тонус.

**Key words:** erectile dysfunction, endothelial dysfunction, reactive hyperemia Index, peripheral arterial tone.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1259-1264.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: ТОРСИНГ. 2000. 432 с.
3. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardeña G. Endothelial Dysfunction, Hemodynamic forces, and atherogenesis // *Ann N Y Acad Sci*. 2000. Vol. 902. P. 230 - 240.
4. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function // *Circ J*. 2003. Vol. 67. P. 572-575.
5. Bella AJ, Deyoung LX, Al-Numi M, Brock GB. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications // *Eur Urol*. 2007. Vol. 52. P. 990-1005.
6. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Burnett AL. Can Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Cure Erectile Dysfunction? // *Eur Urol*. 2006. Vol. 49. - P. 979-986.
7. McMahon CG. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil // *Eur Urol*. 2006. Vol. 50. P. 215-217.
8. Park JW, Mrowietz C, Chung N, Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004. Vol. 31. P. 173-183.
9. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44. P. 2137-2141
10. Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? // *Am J Cardiol*. 2005. Vol. 96. P. 13-18.
11. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. // *Eur Urol*. 2013. doi: 10.1016/j.euro.2013.08.023.

# Эффективность и безопасность применения препарата Урорек® (силодозин) в монотерапии пациентов с сочетанием ДГПЖ и хронического неинфекционного простатита

**Efficacy and safety of Urorec® (silodosin) in monotherapy of the patients with benign prostatic hyperplasia and chronic non-infectious prostatitis**

*V.V. Dutov, A.A. Rummyantsev*

**Aim:** evaluation of the efficacy and safety of the new uroselective alpha-blocker silodosin (Urorec®) in the monotherapy of the patients with the combination of two illnesses: benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic non-infectious prostatitis (CNIP).

**Materials and methods:** 60 patients were included in the study, split in two groups, containing 30 patients each. The patients of the first group received silodosin 8 mg once a day for 3 months. The patients of the second group (control) received a *Serenoa repens* based phytotherapy. There were no significant differences between the groups of the patients regarding the age, prostate volume, residual urine, Qmax, inflammation level in the prostate secret, IPSS score, heart rate and arterial pressure. **Results:** 3-months course of silodosin 8 mg once a day led to the symptomatic improvement, quality of life improvement, decrease in the prostate size and increase in Qmax. The most prominent clinical effect was evident in patients, who, according to the transrectal dopplerography, had an improvement in the blood flow through the prostate tissues. Among the side effects in patients on silodosin a general weakness is to consider during first day of treatment which was always absent by the end of the day 2. No patient needed to cancel the treatment.

**Conclusion:** silodosin is an effective medication for prolonged and continual treatment of the patients with both BPH and CNIP.

*В.В. Дутов<sup>1</sup>, А.А. Румянцев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

<sup>2</sup>МБУЗ ГKB ГО «Жуковский»

**П**роблема доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хронического абактериального простатита остается значимой до настоящего времени. У 40 – 90% мужчин старше 50 лет отмечаются клинические проявления, объединенные понятием «симптомы нижних мочевых путей» [1]. При этом определяется уверенная взаимосвязь проявлений ДГПЖ с возрастом пациентов. Учитывая распространенность данной симптоматики и прогнозируемое стойкое увеличение популяции мужчин старше 60 лет, актуальность данного заболевания значительно возрастает [2-4].

Заболеваемость хроническим простатитом в популяции мужчин в среднем составляет от 10 до 15%. При этом до 95% всех больных имеют так называемый абактериальный простатит, при котором современные культуральные методы исследования не позволяют установить бактериальный агент, вызывающий заболевание [5-7]. Учитывая особенности патогенеза заболевания, вопрос о выборе лечебной тактики в

отношении данной категории больных сегодня представляется особенно актуальным. Полное излечение хронического абактериального простатита в настоящее время представляется труднодостижимой целью, поэтому симптоматическое лечение, особенно для категории ППВ, является наиболее вероятным способом улучшения качества жизни. Целью лечения является уменьшение ирритативной (ургентные, учащенные позывы, ноктурия) и обструктивной (затрудненное мочеиспускание, истончение струи мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря) симптоматики.

**Цель:** оценить эффективность и безопасность монотерапии новым уроселективным альфа – адреноблокатором Урорек® (действующее вещество силодозин) у пациентов с сочетанием ДГПЖ и хронического неинфекционного простатита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдение были включены мужчины в возрасте старше 45 лет с диагнозом ДГПЖ и доказанным хроническим абактериальным простатитом, ■

с наличием ирритативной и obstructивной симптоматики (по шкале IPSS более 8 баллов и длительностью более 6 месяцев, по шкале NIH-CPSI более 10 баллов и длительностью более 3 месяцев), максимальной объемной скоростью мочеиспускания от 5 до 15 мл/сек, объемом мочеиспускания от 100 до 350 мл, объемом остаточной мочи менее 150 мл, объемом предстательной железы (ПЖ) более 25 см<sup>3</sup>, ПСА сыворотки крови менее 4 нг/мл и отсутствием роста микрофлоры в посеве 3-й порции мочи, секрета ПЖ и (или) эякулята.

После скринингового обследования в наблюдении приняло участие 60 пациентов, которые в случайном порядке были разделены на две группы по 30 человек каждая. Первая группа получала Урорек® (силодозин) в дозировке 8 мг однократно в сутки на протяжении трех месяцев. Вторая группа пациентов (контрольная) получала фитопрепараты на основе *Serenoa repens*. Продолжительность наблюдения составила 12 недель. Группы пациентов были статистически однородны ( $p > 0,05$ ) по возрасту, объему ПЖ, количеству остаточной мочи, максимальной скорости мочеиспускания, степени выраженности воспалительного процесса в секрете ПЖ, баллам симптоматики по шкале NIH, частоте сердечных сокращений и артериальному давлению.

Методы оценки эффективности включали в себя изучение анамнеза заболевания, текущих жалоб, пальцевое ректальное исследование предстательной железы, оценку симптомов заболевания в баллах по шкалам IPSS, качества жизни (QoL), NIH-CPSI. Обязательным являлось бактериологическое исследование 3-й порции мочи, секрета ПЖ и (или) эякулята, а также общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко в трех порциях. Всем больным выполнялась урофлоуметрия, ультразвуковое исследование ПЖ, в том числе трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ (энергетическая доплерография), а также определение

функциональной емкости мочевого пузыря и наличия остаточной мочи. Всем пациентам осуществлялось определение ПСА сыворотки крови.

Первым этапом выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование в В-режиме: поперечное сканирование – от основания ПЖ до ее верхушки, и продольное – от центра железы к правой, а затем левой частям железы. Производилась оценка размеров и объема железы, ее контуров и формы, эхо-структуры ПЖ. Затем выполнялось цветное доплеровское картирование ПЖ и ее исследование в режиме энергетического доплера, что давало возможность оценить сосудистый рисунок ПЖ, определить степень его выраженности в различных участках железы. Трансректальная доплерография заканчивалась анализом характеристик кровотока в режиме спектрального доплера, когда в 2-3 зонах простаты с наиболее выраженным кровотоком определялись основные его показатели, как максимальная и минимальная линейные скорости, индекс пульсации (PI) и индекс резистентности (RI). Указанные зоны исследования у каждого больного старались выбирать в области шейки мочевого пузыря и по ходу простатического отдела уретры.

Исследование безопасности силодозина оценивалось с помощью измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений, 6-канальной ЭКГ, общего и биохимического анализа крови.

Критериями исключения из наблюдения являлась проводимая противовоспалительная терапия хронического простатита и (или) ДГПЖ в последние 3-6 месяцев, наличие злокачественного заболевания мочевой системы, нейрогенной дисфункции, дивертикулов и камней мочевого пузыря, стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря, а также инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления и тяжелые сопутствующие заболевания, клинически значимые почечная и печеночная недостаточность. Присутствие в

анамнезе оперативных пособий на органах малого таза и систематический прием средств, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеподделение, были противопоказанием для включения пациентов в группы наблюдения.

Все пациенты обследовались трижды: 1-й раз на момент включения, 2-й раз – через 6 недель после начала исследования, 3-й раз – через 12 недель.

Средний возраст пациентов с ДГПЖ в сочетании с хроническим неинфекционным простатитом составил 56 лет. Длительность заболевания варьировалась от 6 до 12 лет. На момент включения больные предъявляли жалобы на учащенное и затрудненное мочеиспускание, вялую струю, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ноктурию от 1 до 5 раз.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам контрольного обследования через 3 месяца отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. Урорек® (силодозин) хорошо переносился больными. При обследовании не было отмечено каких-либо побочных эффектов, связанных с приемом препарата.

В группе пациентов, принимавших Урорек® (силодозин), отмечено снижение индекса клинической симптоматики IPSS с 14 до 6,8 баллов (рис. 1) ■

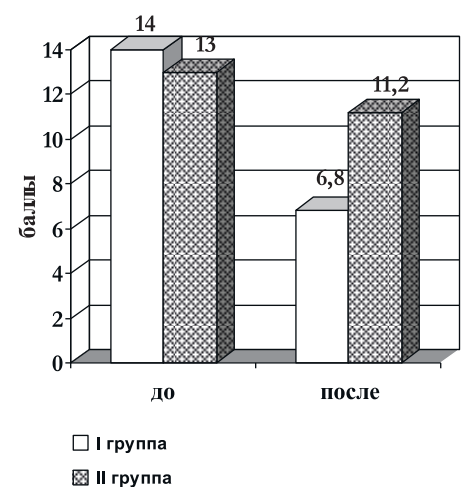


Рис. 1. Характеристики индекса клинической симптоматики IPSS по результатам проведенного исследования

# УРОРЕК®

Силодозин 4мг; 8мг

Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

**Качество жизни**

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА  
в матче против ДГПЖ

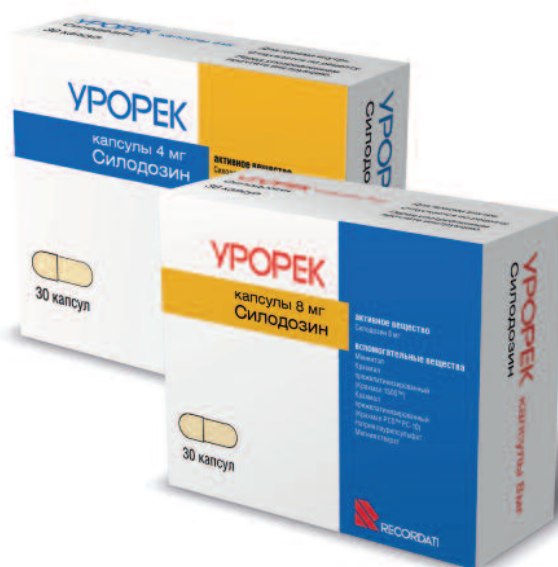
УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ<sup>1,2,3</sup>
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, никтурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином<sup>4</sup>
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ<sup>4,5</sup>

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216  
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199  
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: S9-S13  
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495  
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва,  
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747  
Тел./факс: + 7 495 258 20 06, [www.rusfic.ru](http://www.rusfic.ru)

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



Регистрационный номер: ЛСР-005971/01-250610

 **RECORDATI**

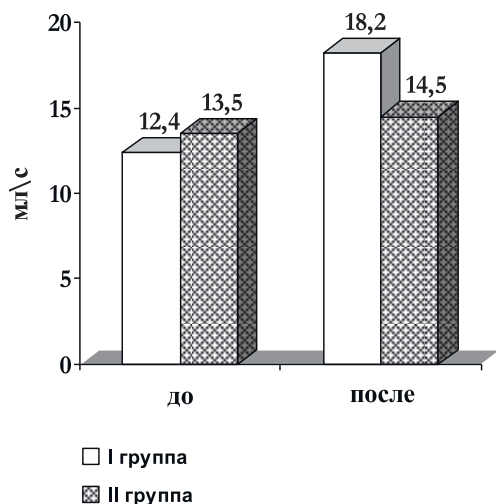


Рис. 2. Изменение максимальной скорости потока мочи у пациентов, принимавших Урорек® (силодозин) и в контрольной группе

и NIH-CPSI (с 18,4 до 12,3 баллов), что значительно превосходило показатели в контрольной группе (с 13 до 11,2 и с 17,1 до 16,8 баллов соответственно). Индекс качества жизни (QoL) в первой группе увеличился на 2 балла (с 1,9 до 3,9), тогда как во второй группе изменение данного параметра оказалось не выраженным (с 3,3 до 3,6). Динамика снижения баллов по сопоставлению показателей визуальной аналоговой шкалы боли оказалась одинаковой у пациентов обеих групп.

Статистически достоверных результатов по опроснику и объема ПЖ у пациентов как 1, так и 2 группы отмечено не было.

Достоверное увеличение максимальной скорости мочеиспускания



Рис. 3. Трансректальное УЗИ пациента, получавшего лечение препаратом Урорек® (силодозин): разной интенсивности и размеров участки повышенной эхогенности в предстательной железе

отмечено у пациентов, получавших лечение силодозин. Так, максимальная скорость потока мочи, исследуемая при урофлоуметрии, в первой группе увеличилась с 12,4 до 18,2 мл/сек, в контрольной группе с 13,5 до 14,5 мл/сек (рис. 2). Объем мочеиспускания в первой группе увеличился с 174 мл до 216 мл, в контрольной группе с 191 мл до 209 мл. Объем остаточной мочи в первой группе уменьшился с 57 мл до 38 мл, в контрольной группе – с 52 мл до 45 мл. Динамика показателей уровня лейкоцитов в 3-й порции мочи, секрете ПЖ оказалась без существенных изменений у всех пациентов.

Изучение показателей кровотока в режиме спектрального доплера позволило выявить его улучшение в предстательной железе после завершения лечения у 16 (53,3%) пациентов, получавших терапию препаратом Урорек® (силодозин) (рис. 3, 4). Было отмечено увеличение индекса резистентности (RI) как показателя периферического сосудистого сопротивления: с 0,48 до 0,72 ( $p < 0,05$ ).

Побочные эффекты в группе получавших терапию препаратом Урорек® (силодозин) (3,3% пациента) заключались в общей слабости, возникшей в первые сутки приема и самостоятельно прошедшей к исходу вторых суток. Отмены получаемой

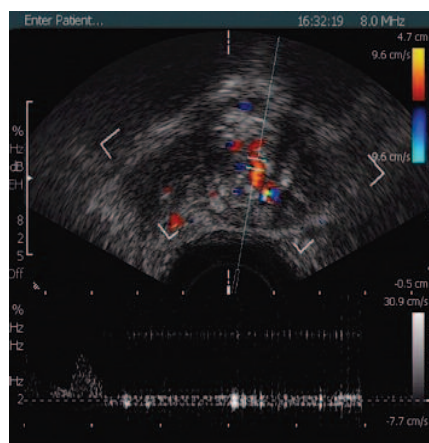


Рис. 4. Тот же пациент. Трансректальная ультразвуковая доплерография после проведенного лечения препаратом Урорек® (силодозин). Улучшение показателей кровотока предстательной железы в режиме спектрального доплера

пациентами терапии не потребовалось. Все пациенты 1 группы закончили лечение. Ни в первой, ни во второй группе статистически значимого изменения систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений отмечено не было.

## ВЫВОДЫ

Применение препарата Урорек® (силодозин) в течение трех месяцев в суточной дозе 8 мг привело к уменьшению симптоматики и улучшению качества жизни, уменьшению объема предстательной железы и увеличению максимальной объемной скорости потока мочи. Таким образом, по результатам проведенного исследования, Урорек® (силодозин) является эффективным препаратом для длительного и непрерывного лечения больных ДГПЖ в сочетании с хроническим неинфекционным простатитом.

Лечебные свойства препарата Урорек® (силодозин) позволяют эффективно и целенаправленно проводить терапию, направленную на уменьшение ирритативной и обструктивной симптоматики, характерной для проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с хроническим абактериальным простатитом. Эффективность препарата Урорек® (силодозин) у пациентов с ДГПЖ и хроническим бактериальным простатитом можно объяснить уменьшением выраженности уретропростатического рефлюкса за счет уменьшения турбулентности тока мочи и устранения ретенции секрета ПЖ вследствие расширения выводных протоков ацинусов ПЖ. Данное прямое действие, вероятно, способствует более полной и быстрой санации ПЖ от бактериальной флоры.

Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался среди пациентов, у которых, по данным трансректальной доплерографии, было отмечено улучшение кровообращения в ПЖ. Трансректальная доплерография



является исследованием, позволяющим целенаправленно выбрать наиболее адекватную медикаментозную терапию для каждого больного с хроническим простатитом и ДГПЖ и оценить ее эффективность.

В обобщенном виде результаты применения препарата Урорек® (силодозин) можно выразить следующим образом:

• Эффективное лечение двух заболеваний одновременно:

- доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- хронического простатита.

• Безопасность:

- минимальный риск снижения артериального давления

- нет влияния на сексуальную функцию
- отсутствие влияния на уровень ПСА (не мешает диагностике рака)

• Удобство в применении:

- не требуется подбор дозы (1 капсула 1 раз в день)
- не требуется корректировка уже проводимого лечения (возможность комбинации с другими лекарствами) ■

## Резюме:

*Цель исследования* – оценка эффективности и безопасности нового уроселективного альфа-адреноблокатора силодозин (Урорек®) в монотерапии пациентов при сочетании доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хронического неинфекционного простатита.

*Материалы и методы.* В наблюдении приняло участие 60 пациентов, которые были разделены на две группы по 30 человек каждая. Первая группа получала Урорек® (силодозин) в дозировке 8 мг однократно в сутки на протяжении трех месяцев. Вторая группа пациентов (контрольная) получала фитопрепараты на основе *Serenoa repens*. Группы пациентов были статистически однородны по возрасту, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, максимальной скорости мочеиспускания, степени выраженности воспалительного процесса в секрете предстательной железы, баллам симптоматики по шкале NIH, ЧСС и АД.

*Результаты.* Применение препарата Урорек® (силодозин) в течение 3 месяцев в суточной дозе 8 мг привело к уменьшению симптоматики и улучшению качества жизни, уменьшению объема предстательной железы и увеличению максимальной объемной скорости потока мочи. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался среди пациентов, у которых, по данным трансректальной доплерографии, было отмечено улучшение кровообращения в предстательной железе. Побочные эффекты в группе получавших терапию препаратом Урорек® (силодозин) заключались в общей слабости, возникшей в первые сутки приема и самостоятельно прошедшей к исходу вторых суток. Отмены получаемой пациентами терапии не потребовалось.

*Заключение.* Урорек® (силодозин) является эффективным препаратом для длительного и непрерывного лечения больных ДГПЖ в сочетании с хроническим неинфекционным простатитом.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, нарушения мочеиспускания, медикаментозное лечение, силодозин, Урорек®.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, urination disorders, drug treatment, silodosin, Urorec®.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berry SL, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. // J Urol. 1984. Vol.132. P. 474-479.
2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы [под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. – 216 с.
3. WHO. Ageing and health. Global movement for active ageing. – Geneva, 1999.
4. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. 2008. №3 С. 3-9.
5. Сивков А.В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Consilium Medicum. 2002. (Приложение Урология). С. 9–18.
6. Oesterling JE. The origin and development of benign prostatic hyperplasia. An age-dependent process. // J Androl. 1991. Vol. 12. P. 348–355.
7. Jepsen JV, Bruskewitz RS. Comprehensive patient evaluation for benign prostatic hyperplasia. // Urol. 1998. Vol. 51, Suppl. 4A. P. 13–18.

# Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога

## Purine metabolism disturbances in the urological practice

S.K. Jarovoy, R.R. Maksudov

In this article the main clinical scenarios of the purine metabolism (PM) disorders, which could be the case in urological practice, are described. Also a reference to the pathogenesis is given shortly.

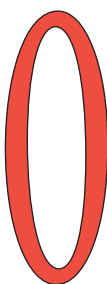
PM is a complicated biochemical process including many enzyme systems. Uric acid is being synthesized predominately during the process of the nucleic acids metabolism, but the other ways are also to be considered. The top important mediator is inosine acid, which is further hydrolyzed. The resulting hypoxanthine is a source of the xanthine and uric acid. From the biochemical point of view PM disturbances are the various types of the disbalance within the enzyme systems in charge of the synthesis and transportation of the uric acid and its precursors.

We make a point at the different clinical variants of the podagric nephropathy, especially at the pathogenesis details and clinical signs. The pathophysiology of the podagric tubulointerstitial nephritis and acute uric nephropathy is described. Main approaches to the treatment of the patients with these conditions are discussed with a special accent on citrate therapy. Specific medications in this case are allopurinol and citrate mixtures. Allopurinol is indicated by tubulointerstitial nephritis, acute uric nephropathy, urate urolithiasis in coincidence with hyperuricemia and in case of the chemotherapy of the malignant tumors. The performance capabilities of citrate mixtures are shown as monotherapy and in the combination with other medications. The method of the dosage calculation for the citrate mixture is presented. The indications and contraindications to these medications are defined.

С.К. Яровой<sup>1,2</sup>, Р.Р. Максудов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ№57 Департамента здравоохранения г. Москвы



Обмен пуринов представляет собой сложный биохимический процесс, в котором принимают участие многие ферментные системы. Большая часть мочевой кислоты в организме образуется в процессе метаболизма нуклеиновых кислот, однако описаны и другие пути ее синтеза. Во всех вариантах важнейшим промежуточным звеном является инозиновая кислота, которая в дальнейшем подвергается гидролизу. Образующийся гипоксантин под влиянием фермента ксантиноксидазы преобразуется в ксантин и мочевую кислоту. С точки зрения биохимии нарушения пуринового обмена представляют собой различные варианты дисбаланса между ферментными системами, отвечающими за синтез и транспортировку мочевой кислоты и ее предшественников.

Содержание пуринов в организме складывается из их поступления с продуктами питания и эндогенного синтеза. Считается, что в организме взрослого здорового человека содержится около 1000 мг мочевой кислоты. При подагре этот показатель может возрастать в несколько раз. Содержание мочевой кислоты в организме не является жестким и основным клиническим показателем состояния пуринового обмена. Диапазон нормальных значений мочевой кислоты крови

колеблется в широких пределах, и у мужчин он находится в пределах 200-360 мкмоль/л, у женщин – 160-340 мкмоль/сут. У здоровых людей за сутки выводится и вновь синтезируется примерно 750 мг, или 2/3 от общего объема мочевой кислоты. Из этого количества около 80%, или 600 мг экскретируется почками, оставшиеся 20% выводятся через желудочно-кишечный тракт. По расчетам П.М. Клименко и соавт. (2010), клиренс мочевой кислоты в норме составляет 5,4-9,0 мл/мин [1].

Обмен уратов в почках представляет собой сложный и многоступенчатый процесс. В клубочках происходит фильтрация уратов плазмы. Попавшие в ультрафильтрат ураты практически полностью реабсорбируются в проксимальном канальце, а затем секретированы. Некоторая часть секретированных уратов заново реабсорбируется. Процесс активной секреции уратов очень чувствителен к различным химическим агентам. Считается, что почечную секрецию уратов повышают оротовая кислота, лозартан, эстрогены, продукты распада тетрациклина. Почечную экскрецию уратов понижают этамбутол, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, в меньшей степени фуросемид и ацетазоламид [2]. Склонность тиазидов и индапамида уменьшать почечную экскрецию уратов и повышать их сывороточную концентрацию делает

эти препараты противопоказаны при подагре и гиперурикемии.

При нарушениях пуринового обмена происходит гиперпродукция мочевой кислоты, что проявляется повышением ее концентрации в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПУРИНОВ

Сами по себе нарушения обмена пуринов не являются нозологическими единицами, подобно тому, как не являются заболеваниями различные врожденные и приобретенные ферментопатии без клинических проявлений. Однако заболевания, связанные нарушениями пуринового обмена, в реальной урологической практике встречаются сравнительно часто, что делает этот аспект актуальным. Большинство врачей-урологов хорошо знакомы с особенностями уратного нефролитиаза, и в то же время в большинстве случаев совершенно не имеют даже представления о существовании других, подчас более тяжелых заболеваний, обусловленных нарушениями пуринового обмена. Между тем все они встречаются с разной частотой в урологических стационарах, а также при консультативной работе.

Наиболее клинически значимым следствием нарушений пуринового обмена является повышение уровня мочевой кислоты в крови – гиперурикемия, которая и является основным патогенетическим фактором различных патологических состояний. В зависимости от этиологии гиперурикемия подразделяется на первичную и вторичную по отношению к какому-либо заболеванию.

Клиническим следствием первичной гиперурикемии является подагра в широком понимании этого термина. Сюда входит и классический острый микрокристаллический артрит, а также другие варианты поражения опорно-двигательной системы, и различные варианты подагрической

нефропатии, одним из которых является уратный нефролитиаз, и тофусы различной локализации, и осложнения всех этих состояний.

Вполне очевидно, что для врача-уролога больший интерес представляют заболевания органов мочеполовой системы, обусловленные гиперурикемией. В нефрологической и общетерапевтической практике для определения поражения почек вследствие гиперурикемии несколько десятилетий назад было введено понятие «подагрическая почка», которое в современной медицине трансформировалось в «подагрическую нефропатию». Учитывая экспериментально доказанное повреждающее действие гиперурикурии на почечные структуры, также предлагался термин «уратная нефропатия». Эти понятия являются обобщающими и объединяют несколько достаточно сильно различающихся по своему патогенезу процессов: острую мочекислую нефропатию, уратный нефролитиаз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Некоторые авторы также отмечают возможность иммунокомплексного гломерулонефрита вследствие нарушения обмена пуринов [3].

В урологической практике наиболее часто встречаются пациенты с уратным нефролитиазом. До 80% таких пациентов хотя бы один раз в жизни имели эпизод артрита, причем совершенно необязательно классической локализации – I плюснефалангового сустава. В последнее время все чаще встречаются атипичные варианты артрита, например, гонит. Кроме того, широкое и бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных средств зачастую смаывает клиническую картину, увеличивая удельный вес артритов с меньшей активностью воспалительного процесса. Можно отметить, что сочетание артрита и уратного нефролитиаза является не обязательным, а, скорее, характерным.

Клиническая картина конкретного поражения почки, мочеточника хорошо известна всем урологам, поэтому еще раз ее подробно описывать смысла нет. Однако необходимо отметить,

что при наиболее тяжелом, «злокачественном» течении наряду с образованием уратных камней в просвете мочевых путей, возможно и отложение кристаллов мочевой кислоты в почечном интерстиции, что носит название нефрокальциноз. В отличие от нефролитиаза, нефрокальциноз при подагре всегда двухсторонний. Нефрокальциноз не имеет каких-либо специфических симптомов. Клинические проявления сводятся к прогрессированию почечной недостаточности за счет прогрессирования нефросклероза. Нефрокальциноз в большинстве случаев выявляется при ультразвуковом сканировании.

Тубулоинтерстициальный нефрит является характерным и частым вариантом подагрической нефропатии. Однако в виду меньшей яркости клинической картины, он известен, главным образом, специалистам-нефрологам и ревматологам.

На начальных стадиях тубулоинтерстициального нефрита патологический процесс затрагивает, в основном, канальцы и почечный интерстиций, поэтому ведущим симптомом является нарушение концентрационной функции почек – полиурия с низкой плотностью мочи (гипостенурия). Протеинурия не превышает 1 г/сут или вовсе отсутствует – она связана с нарушением реабсорбции белка канальцами. Для подагрического интерстициального нефрита характерна стойкая уратурия, а также стойкая или эпизодическая микрогематурия, особенно после перенесенной респираторной вирусной инфекции. При иммуногистохимическом исследовании почечных биоптатов у части пациентов с клинической картиной подагрического тубулоинтерстициального нефрита было отмечено свечение C3-фракции компонента и IgG, что характерно для иммунокомплексных гломерулонефритов. Это позволило выделить хронический гломерулонефрит как отдельный вариант подагрической нефропатии [3].

При прогрессировании подагрического тубулоинтерстициального нефрита характерно развитие

артериальной гипертензии и нефросклероза.

Острая мочекишечная нефропатия (острая подагрическая почка) в своей основе имеет обструкцию почечных канальцев кристаллами мочевой кислоты, что приводит к острой почечной недостаточности. Заболевание начинается с олигурии. Часть пациентов одновременно предъявляет жалобы на болевой синдром по типу почечной колики, макрогематурию, что может объясняться миграцией крупных кристаллов уратов по мочеточнику. Патогномичной является высокая уратурия, не характерная для острой почечной недостаточности другой этиологии. Предположение об острой мочекишечной нефропатии основывается на сочетании трех клинических признаков – высокоактивного артрита с характерной локализацией, резкого уменьшения диуреза и кирпично-бурого цвета мочи. Диагноз тем более вероятен, если имеются указания в анамнезе на гипогидратацию любого генеза – от посещения бани до неадекватной инфузионной терапии и передозировки мочегонных, а также на употребление значительного количества мясных продуктов и/или алкоголя. При естественном течении заболевания олигурия практически всегда прогрессирует до анурии с развернутой клинической картиной острой почечной недостаточности.

Проблема острой мочекишечной нефропатии тесно связана с вторичным гиперурикемией. Причины повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови довольно многочисленны и разнообразны. Среди них: хроническая почечная недостаточность, независимо от этиологии, ожирение, особенно высоких степеней, плохо компенсированный сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, акромегалия, гипотиреоз, гипопаратиреоз, токсикоз беременности, миелолифферативные заболевания, хроническая интоксикация свинцом, хронический алкоголизм, тяжелые формы псориаза, химио- и лучевая терапия. В большинстве слу-

чаев выраженность гиперурикемии при этих заболеваниях небольшая, реже – умеренная. Таким образом нарушения пуринового обмена довольно редко значительно отражаются на клинической картине заболевания. Однако их наличие влияет на развитие осложнений, а также повышает относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности.

Самым ярким и клинически значимым вариантом вторичной гиперурикемии является «синдром лизиса опухоли» («синдром распада опухоли»), развивающийся при химиотерапии и радиотерапии лимфолифферативных заболеваний, реже опухолей другой локализации. Ключевым компонентом этого синдрома, наряду с гиперфосфатемией и гиперкалиемией, является гиперпродукция мочевой кислоты, приводящая к развитию острой мочекишечной нефропатии, причем нередко на неизмененных почках [4].

#### **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА**

Терапия нарушений обмена пуринов складывается из нескольких составляющих. Обязательно назначается диета с ограничением продуктов, богатых пуринами. Специфическими препаратами являются аллопуринол и цитрат.

Аллопуринол показан при подагрическом тубулоинтерстициальном нефрите, острой мочекишечной нефропатии, уратном нефролитиазе в сочетании с гиперурикемией, а также при химиотерапии злокачественных новообразований для профилактики развития вторичной гиперурикемии и острой почечной недостаточности. Минимально эффективная дозировка – 200 мг/сут, среднетерапевтическая – 300-400 мг/сут. При химиотерапии злокачественных новообразований требуются высокие, близкие к максимальным дозировки аллопуринола – 600-900 мг/сут [2].

Цитратная терапия является неотъемлемой составляющей медикаментозного лечения подагрической нефропатии. Действие солей лимонной кислоты на процесс кристаллообразования в моче многогранно. Растворимость мочевой кислоты значительно меняется в зависимости от реакции среды. В кислой среде ураты имеют очень плохую растворимость и легко переходят в твердую фазу – кристаллизуются. При нейтральной или щелочной реакции растворимость этих солей увеличивается. Основным эффектом цитратов является способность уменьшать кислотность мочи, что предотвращает кристаллизацию уратов и создает условия для растворения уже сформированных кристаллов. На этом основана литолитическая терапия. Однако при щелочной реакции среды уменьшается растворимость фосфатов. Наслоение пленки фосфата на уратный камень делает практически бесперспективным процесс дальнейшего литолиза. Это диктует необходимость тщательного контроля за реакцией мочи на протяжении всего курса лечения. В современных условиях на смену эмпирическому применению растительного сырья, богатого лимонной кислотой и ее солями, пришли лекарственные средства, включающие в себя химически чистый цитрат и набор тест-полосок для мониторинга реакции мочи.

Помимо ощелачивания цитратом, для перевода мочевой кислоты в растворимую кето-форму необходимы ионы калия и натрия. Именно их количество определяет «ионную силу раствора». Соотношение же этих ионов между собой также немаловажно, т.к. показано, что избыток ионов натрия провоцирует образование кальциевой «корки» на камне.

Исследования 80-90-х годов продемонстрировали эффективность литолиза уратных камней с применением цитратов в режиме монотерапии порядка 75-80% [5, 6]. В настоящее время в результате совершенствования методики эффективность литолиза удалось поднять до 85-90%,

в зависимости от особенностей химического состава конкрементов [1, 7, 8].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о целесообразности включения препаратов цитрата в многокомпонентные схемы терапии. В частности, при уратных камнях мочеточника, особенно его дистальной трети, комбинированная терапия, включающая цитрат и тамсулозин, привела к самостоятельному отхождению 84,8% конкрементов, что достоверно отличается от групп пациентов, получавших монотерапию этими препаратами (68,8% и 58,8% соответственно), а также от пациентов, получавших плацебо (26,1%) [9].

Имеются убедительные доказательства эффективности комбинации аллопуринола и цитрата при подагрическом интерстициальном нефрите. Двенадцатинедельный курс комбинированной терапии, включающей Калия-натрия-гидроген-цитрат 3 гр/сут и аллопуринол 100-200 мг/сут, привел к росту скорости клубочковой фильтрации в среднем на 15 мл/мин по сравнению с контрольной группой монотерапии аллопуринолом. Также существенно повысился и клиренс мочевой кислоты и отмечалось большее ее снижение в крови. Отметим при этом низкую дозировку аллопуринола. Можно сделать предположение о возможном потенцировании эффектов аллопуринола и Калия-натрия-гидроген-цитрат. Дополнительным позитивным следствием должно быть снижение частоты побочных действий аллопуринола, что является существенным лимитирующим фактором при медикаментозном лечении подагрической нефропатии. Особенно значимым стало повышение клиренса креатинина при начальных стадиях хронической почечной недостаточности. [10]

Более яркий эффект цитрата в отношении функции почек отмечен при лечении хронического интерстициального нефрита, обусловленного гиперурикемией, у пациентов, страдающих ожирением [11].

Механизм действия цитрата ограничивается защелачиванием мочи. Цитрат является одним из физиологических ингибиторов кристаллообразования. Так как моча в норме представляет собой пересыщенный солевой раствор, присутствие в ней ингибиторов кристаллообразования служит необходимым условием адекватного функционирования всей системы мочевого выделения. Гипоцитратурия является самой распространенной метаболической аномалией у больных с камнеобразованием. Кроме этого, хелатные свойства цитратной молекулы по отношению к ионам кальция делают цитрат-ион незаменимым в профилактике рецидивов кальций-содержащих камней. Цитрат + тиазидный диуретик – стандартное сочетание для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза. Более того, такая терапия способствует увеличению плотности костной ткани. Этим может объясняться эффективность цитратов не только при уратном, но и при кальций-оксалатном нефролитиазе [12-14].

В связи с широким использованием ДЛТ и чрескожной нефролитотомии цитратная терапия стала активно применяться как до, так и после процедуры в течение 3х-4х недель. Прием цитрата перед ДЛТ позволяет разрыхлить поверхность и структуру камня, что повышает успешность дробления камня при меньшей травматизации почки. А длительный прием после процедуры способствует ускоренному клиренсу фрагментов камня и препятствует рецидивированию литогенеза.

Наряду в вышеописанными механизмами действия, соли лимонной кислоты дополнительно обладают антисептическим, цитопротективным и метаболическим эффектами, которые также могут находить применение в клинической практике. В частности, Strassner C. и Friesen A. сообщают об исчезновении кандидурии у 16 пациентов из 18 на фоне терапии цитратами, что, вероятно, связано с изменением реакции мочи

[15]. Заключение о цитопротективном эффекте цитрата сделано на основании успешных попыток Brühl P. et al. предотвращать с его помощью химическую травму слизистой мочевого пузыря при терапии препаратами из группы оксазафосфоринов – циклофосфамидом и ифосфамидом [16] (в современной онкологической и нефрологической практике с этой целью применяется препарат из группы муколитиков месна, практически не влияющий на КЩС). Также имеются сообщения об использовании цитрата для коррекции ацидоза вследствие уретеросигмостомии [17].

Основная сложность при цитратной терапии уратного нефролитиаза заключается в подборе адекватной дозировки препарата. Н.К.Дзеранов, на протяжении многих лет изучавший и разрабатывавший этот аспект, рекомендует начинать с назначения диеты и оценки реакции мочи в течение 5 дней в строго определенное время суток. На основании полученных средних значений рН мочи определяется начальная доза препарата и, главное, ее распределение в течение суток. Через 5 дней лечения снова определяются средние показатели реакции мочи в строго аналогичное время суток и, при необходимости, проводится коррекция дозировки препарата [18]. «Интерактивное», то есть в реальном времени, изменение дозировки цитрата неэффективно и даже небезопасно, так как приводит к скачкам рН, что может вызвать кристаллизацию фосфата.

Так как цитрат в норме присутствует в организме, лекарственные средства на его основе практически лишены токсичности. Тем не менее, существуют клинические ситуации, когда применение этих препаратов требует осмотрительности. Применение цитратных смесей нежелательно при острой мочекишечной нефропатии и вообще при острой почечной недостаточности любой этиологии. Лимитирующим фактором выступает не цитратион как таковой, а калий, выведение которого

в этой клинической ситуации затруднено. При острой мочеислой нефропатии целесообразно введение 4% раствора гидрокарбоната натрия, физиологического раствора и т.д. в сочетании с петлевыми диуретиками. Необходимо поддерживать диурез на уровне не менее 100-150 мл/час, рН мочи не ниже 6,5 [3, 4].

При тяжелой недостаточности кровообращения лимитирующим

фактором является повышенное поступление в организм натрия. Иногда в этой ситуации предпочтительнее оказывается ацетазоламид. Этот препарат из группы диуретиков сильно, а главное, неконтролируемо защелачивает мочу, что делает его неконкурентоспособным по сравнению с цитратом при медикаментозной терапии уратного нефролитиаза. Однако ацетазоламид –

практически единственная возможность повысить рН мочи, не прибегая к введению солей, что в условиях тяжелой сердечной недостаточности крайне нежелательно.

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с нарушениями обмена пуринов представляет собой сложную и многогранную проблему, требующую междисциплинарного подхода. ■

### Резюме:

В статье рассмотрены основные клинические варианты нарушений пуринового обмена, встречающиеся в урологической практике. Кратко отражена патофизиология нарушений метаболизма пуринов. Рассмотрены все клинические варианты подагрической нефропатии, в том числе особенности патогенеза и клинические проявления. В статье подробно рассмотрены основные подходы к медикаментозной терапии этих состояний с акцентом на специфическую терапию цитратом. Проанализирована доступная литература по данному вопросу. Продемонстрированы возможности применения цитрата как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Определены показания и противопоказания к применению этих препаратов.

**Ключевые слова:** подагрическая нефропатия, уратный нефролитиаз, тубулоинтерстициальный нефрит, цитрат.

**Key words:** podagric nephropathy, urate urolithiasis, tubulo-interstitial nephritis, citrate mixture.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко П.М., Чабанов В.А., Акиншевич И.Ю. Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом. // Новости медицины и фармации. 2010. №3. С.5-7.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X. 2009 год. Под редакцией Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. Москва. ЗАО РИЦ «Человек и лекарство».
3. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. Москва. Медицина. 2000. 688с.
4. Нефрология. Национальное руководство. Под редакцией Н.А. Мухина. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 716с.
5. Chughtai M.N., Khan F.A., Kaleem M., Ahmed M. Management of uric acid stone. // J Pak Med Assoc. 1992 Jul;42(7):153-5.
6. Petritsch P.H. Uric acid calculi: results of conservative treatment. // Urology. 1977 Dec;10(6):536-8.
7. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом. // Современная ревматология. 2012. № 3. С.13-15.
8. Пасечников С.П., Митченко М.В. Современные аспекты цитратной терапии при мочекаменной болезни. Опыт применения препарата Уралит-У. // Здоровье мужчины. 2007. №3. С.109-113.
9. El-Gamal O., El-Bendary M., Ragab M., Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi // Urological Research June 2012, Volume 40, Issue 3, pp 219-224.
10. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Ito Y., Yoshimura K., Yajima Y., Kino T., Nishikawa T. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal // Endocr Res 2010;35(4):145-154.
11. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Kino T., Nishikawa T. Alkalizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity. // Japanese Clinical Medicine 2013:4.
12. Butz M. Oxalate stone prophylaxis by alkalinizing therapy. // Urologe A. 1982 May;21(3):142-6.
13. Ito H. Combined administration of calcium and citrate reduces urinary oxalate excretion. // Hinyokika Kyo. 1991 Oct;37(10):1107-10.
14. Berg C., Larsson L., Tiselius H.G. Effects of different doses of alkaline citrate on urine composition and crystallization of calcium oxalate. // Urological Research February 1990, Volume 18, Issue 1, pp 13-16.
15. Strassner C., Friesen A. Therapy of candiduria by alkalinization of urine. Oral treatment with potassium-sodium-hydrogen citrate. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498850>
16. Brühl P., Hofer-Janker H., Scheef W., Vahlensieck W. Prophylactic alkalization of the urine during cytostatic tumor treatment with the oxazaphosphorine derivatives, cyclophosphamide and ifosfamide. // Onkologie. 1979 Jun;2(3):120-4.
17. Sasagawa I., Nakada T., Ishigooka M., Kubota Y., Sawamura T. Effect of standardized mixture of potassium and sodium citrate and citric acid (Uralit-U) on the correction of postoperative acidosis in patients who underwent ureterosigmoidostomy. // Nephron 1994;66:477-478.
18. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. Литолитическая терапия. Практические рекомендации. Москва. ООО «Информполиграф». 2011. 16с.

**Лечение мочекаменной болезни +**  
*Растворяет уратные камни + Предупреждает*  
**нефролитиаз +** Доказательства эффективности  
в многочисленных РКИ + **Оригинальный**  
препарат + *Немецкое качество +* **Одобен EAU®**



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

В комплекте мерная ложечка, зажим и индикаторная бумага.

Регистрационное удостоверение П №007951 от 09.06.2010

117198, г. Москва, Ленинский пр-т, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 933-67-94

[www.rottopharm-madaus.ru](http://www.rottopharm-madaus.ru)

\* EAU — Европейское общество урологов



От производителя оригинального лекарственного препарата ДОНА®

# Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек

**Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy: delicate and effective tool in the treatment of large kidney stones**

*D.S. Merinov, D.A. Pavlov,  
R.R. Fatihov, V.A. Epishov,  
Sh.Sh. Gurbanov, A.V. Artemov*

Percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) became a standard for the large and staghorn stones of the kidney, forcing out the open surgery. Today the standard PCNL is being compared in terms of efficacy to the technique using the instrument with smaller diameter. The desire to use the smallest possible access stems from the necessity to reduce the intra- and postoperative complications. In this article we outline the world data on the efficacy and safety of the mini-percutaneous nephrolithotripsy (MiniPERC) and on the main aspects and indications for this minimally invasive technique.

Our experience with this technique consists of 36 patients with the age range of 3 to 54 years, when the MiniPerc was preferred to the standard PCNL. Postoperative rates of macrohematuria and hyperthermia were correspondingly 11.1% and 13.8%. Residual stones were present in 13.8%, which means that MiniPERC was quite effective treatment (86.2%). Drawing a conclusion, MiniPERC could be used as a good alternative to the standard PCNL, not taking in account the limited access to the kidney.

*Д.С. Меринов, Д.А. Павлов, Р.Р. Фатихов, В.А. Епишов,  
Ш.Ш. Гурбанов, А.В. Артемов  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**П**еркутанная нефролитотрипсия уже прочно вошла в повседневный арсенал урологов, позволяя быстро и эффективно удалять крупные и кораллоподобные камни почек. Техническое совершенствование метода в сочетании с ростом объема знаний и опыта в этом направлении привели к достижению максимально возможных показателей эффективности и безопасности, которые по признанию экспертов в этом направлении являются пределом в развитии классического подхода к чрезкожному удалению конкрементов почек.

В то же время риск развития осложнений и, прежде всего, кровотечения, несмотря на использование всех инновационных достижений в технологии создания доступа, остается на весьма значимом уровне. Так по данным ряда крупных исследований, обобщающих опыт более чем 5000 перкутанных вмешательств, потребность в гемотрансфузии составляет в среднем 10%, а селективная эмболизация по поводу возникающего из артерио-венозной фистулы кровотечения достигает 3% случаев.

Одним из вариантов достижения минимального травмирующего влияния на внутривенные сосудистые структуры, приводящего к раз-

витию геморрагических осложнений, является уменьшение размеров перкутанного доступа за счет миниатюризации инструмента. Применение нефроскопов для выполнения контактной литотрипсии с диаметром наружного тубуса менее 18 Ch на сегодняшний день классифицируется как минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) или, как часто употребляется в литературе и повседневном слове эндouroлогов – «мини-ПЕРК».

История внедрения в клиническую практику минимально-инвазивных подходов при выполнении перкутанных вмешательств берет свое начало в детской эндouroлогии. В 1997 году Nealal M. и соавт. впервые выполнили ПНЛ у детей с использованием нефроскопа 11 Ch для удаления конкрементов почек размерами до 2 см с эффективностью 85% и практически отсутствием жизненно-опасных осложнений [1]. Jackman SV. и соавт. в том же году опубликовали результаты применения мини-доступа размером 13 Ch у взрослых, получив 92% клиническую эффективность и отметив высокую безопасность метода [2]. Появление этих работ ознаменовало массовый старт попыток применения «мини-ПЕРК» в эндouroлогической практике. Однако в виду технических



ограничений, обусловленных размерами рабочего канала «мини-нефроскопов», не превышающих 5 Ch, эффективность дезинтеграции крупных камней была лимитирована. Во многом это было связано с использованием в качестве контактных литотрипторов пневматических, ультразвуковых и электрокинетических источников энергии, которые при соответствующем размере зонда уже не могли дать высокой производительности, необходимой для работы с большим объемом каменной нагрузки. Кроме того отсутствовал эффект лапаксии, позволяющий осуществлять эффективный клиренс мелких фрагментов. Это приводило к их рассредоточению по чашечно-лоханочной системе, удлиняло время операции за счет необходимости многократной тщательной ревизии полостей и увеличивало вероятность появления резидуальных камней. Экстракция относительно крупных камней была невозможна так же из-за внутренних размеров тубуса, что становилось дополнительной причиной увеличения количества мелких фрагментов. Сочетание этих обстоятельств стало причиной угасания энтузиазма эндоурологического сообщества к применению «мини-ПЕРК» в клинической практике, наиболее полно проявившееся в середине 2000-х годов в целом ряде критических статей, ставивших под сомнение целесообразность метода. Вторая волна роста интереса к «мини-ПЕРК», которая наблюдается в последние годы, обусловлена широким внедрением гольмиевых лазеров как высокоэффективного средства дезинтеграции конкрементов в повседневную эндоурологическую практику. Именно лазерная контактная литотрипсия позволяет с успехом преодолеть все ограничения, обусловленные миниатюризацией инструмента и создать благоприятные условия для решения всех проблем «мини-ПЕРК». Так же необходимо отметить, что изменения в дизайне наружного тубуса мини-нефроскопа с учетом законов гидродинамики, отраженное в последних моделях инструментов, позволяют создавать эффект «пылесоса» при извлечении нефроскопа за счет создания зоны пониженного давления. Таким образом достигается

возможность эффективного отмывания фрагментов камня, соответствующих размерам наружного тубуса под постоянным визуальным контролем (рис. 1). Применение этого феномена стало адекватной заменой классической лапаксии с использованием вакуума по просвету зонда для ультразвуковой контактной литотрипсии.

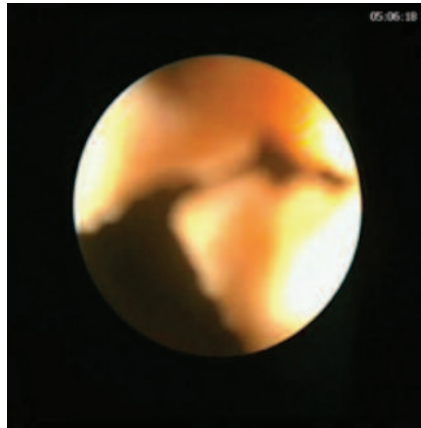


Рис. 1. Удаление фрагментов камня по тубусу под визуальным контролем за счет созданного отрицательного давления

При наличии гольмиевого лазера в арсенале клиники показаниями для выполнения «мини-ПЕРК» на сегодняшний день являются: крупные одиночные камни лоханки почки размерами до 3-3,5 см; камни чашечек более 1 см, особенно в нижней группе при неблагоприятных для дистанционной литотрипсии (ДЛТ) и ретроградной интратанальной хирургии (РИРХ) анатомических чашечно-лоханочных взаимоотношениях (острый инфундибуло-пельвикальный угол, длинные и узкие шейки чашечек); множественные камни чашечки; неэффективность предшествующих сеансов ДЛТ или РИРХ либо техническая невозможность их проведения при наличии показаний; камни чашечных дивертикулов; удаление резидуальных фрагментов после первичной стандартной ПНЛ. При значительном опыте в выполнении эндоурологических вмешательств «мини-ПЕРК» может сочетаться с РИРХ и применением мультидоступа в лечении коралловидных камней почек.

При коралловидном нефролитиазе единственной почки метод «мини-ПЕРК» является наиболее предпочтительным по сравнению со стандартной перкутанной техникой,

а тем более открытой операцией. В виду уменьшения размера доступа достигается минимальное влияние на дальнейшую ее функцию и возможность развития послеоперационных осложнений. Такие выводы подтверждены несколькими международными исследованиями.

Соответствующие данные получены Lai D. et al. на примере 20 пациентов с коралловидными камнями единственной почки, которым первым этапом выполнялась «мини-ПЕРК», а вторым этапом через 5-7 дней – комбинация «мини-ПЕРК» с РИРХ. При этом средняя продолжительность всей операции составила 154,4±32,4 минуты на фоне средней интраоперационной кровопотери в объеме 64 (12-140) мл. Окончательная 90% эффективность характеризует данную комбинацию методов как оптимальный вариант лечения коралловидного нефролитиаза при необходимости минимальной инвазивности [3].

В альтернативном исследовании, подтверждающим эффективность комбинации методов при камнях единственной почки, Xu G. et al. предоставили данные 24 пациентов. Первый этап лечения заключался в выполнении «мини-ПЕРК» через одиночный доступ диаметром 20 Ch, второй этап – РИРХ с использованием только фиброскопа. При окончательном анализе эффективность после второго этапа составила 83,3%. Снижение гемоглобина на 11-37 г/л потребовало гемотрансфузии в 12,5% случаев. В исследовании было отмечено так же отсутствие отрицательной динамики креатинина крови и потребности в дальнейшем гемодиализе. Тем самым «мини-ПЕРК» в сочетании с «фибро-РИРХ» является так же эффективным методом этапного лечения коралловидного нефролитиаза единственной почки в сочетании с его высокой безопасностью [4].

Одной из возможных проблем, обусловленных малым диаметром инструмента, остается проблема повышения внутрилоханочного давления при малоинвазивных оперативных вмешательствах. Наиболее интересными работами в данной области можно назвать сообщения Guohua Z. et al. в 2007 г. и Guo HQ. et al. в 2008 г. [5].

Guohua Z. et al. 76 пациентам производили измерение внутрилоханочного давления во время выполнения мини-ПЕРК. Порог пиеловенозного/интерстициального рефлюкса, приводящего к значимой бактериемии, составил  $\geq 30$  mm Hg на фоне времени воздействия, превышающего 10 минут. При использовании наружных тубусов 14, 16, 18 и 16 Ch с двойным просветом внутрилоханочное давление составляло в среднем 24,8; 16,2; 11,7; и 5,8 мм. Hg соответственно. Время повышения внутрилоханочного давления  $\geq 30$  mm Hg – 283; 96; 44 и 10 сек соответственно. Послеоперационная гипертермия  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  была отмечена в двух (2/12), трех (3/30), двух (2/21), и одном случае (1/13) соответственно. Таким образом, в работе показано, что при проведении малоинвазивных манипуляций на почке необходим четкий мониторинг повышения внутрилоханочного давления при использовании тубусов менее 16 Ch [5].

С той же целью Guo HQ. et al. выполняли измерение внутрилоханочного давления во время «мини-ПЕРК» у 46 пациентов посредством мочеточникового катетера диаметром 5 Ch. Существенный рост количества инфекционно-воспалительных осложнений был получен авторами при превышении порога внутрилоханочного давления в 30 mm Hg в течение более 10 минут. Однако при соблюдении временных показателей и уровня оптимального давления различий в эффективности вмешательства между группами высокого и низкого внутрилоханочного давления во время выполнения «мини-ПЕРК» авторы не отметили [6].

Противопоказания для «мини-ПЕРК» не отличаются от таковых для «стандартной» ПНЛ и включают в себя коагулопатию, беременность, активную фазу инфекции мочевых путей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отличие от многих эндохирургических вмешательств техника выполнения «мини-ПЕРК» является достаточно простой для освоения, особенно если до начала обучения хирург длительно практиковал ПНЛ. Действительно, эти данные подтвер-

ждены клиническими испытаниями, которые проводил Schilling D. et al. на группе из 84 пациентов. Из них 35 операций по поводу камней почек в объеме «мини-ПЕРК» были выполнены обучающимися врачами и 49 операций – опытными. При тщательном анализе были выявлены значительные различия во времени операции, времени рентгеноскопии, эффективности вмешательства, частоте повторных операций и отсутствие различий в сроках пребывания пациента в стационаре после операции. При этом осложнения Clavien III на уровне 6% отмечались только у новичков, а у опытных хирургов степень осложнений не превысила 8,3% при Clavien I-II. Существенный прогресс в технике и времени выполняемого пособия у обучающихся наблюдался уже после 10 вмешательств [7].

Все выполненные нами оперативные пособия проводились под эндотрахеальным наркозом, что позволяло достичь большего эффекта за счет неподвижности пациента, значительной миорелаксации, отсутствия ограничения по времени манипуляции, связанного со снижением эффективности местной анестезии. Однако существуют работы, где представлены данные по эффективности применения «мини-ПЕРК» под местной инфильтративной анестезией. К таким работам можно отнести труд Chen Y. et al., основанный на опыте 88 оперативных пособий: 93,2% операций прошло успешно, конверсия в общий наркоз потребовалась в 2,2% случаев, эпидуральную анестезию провели в 4,4%. По визуальной аналоговой шкале выраженность боли была оценена интраоперационно через 4, 24 и 48 часов после операции и составила 3,1, 3,0, 2,4, и 2,1 соответственно. В послеоперационном периоде назначение анальгетиков потребовалось через 24 часа в 7,6%, а через 48 часов – в 2,4 % случаев. В отдаленном периоде эффективность составила 88,3% при среднем времени операции – 89 (56-145) мин [8].

В настоящее время стандартным при выполнении ПНЛ является положение пациента на операционном столе на животе. Все пациенты из нашей группы были проопериро-

ваны именно в этой позиции. Стоит отметить, что положение пациентов на спине не дает существенных отличий. Ярким примером этого является опыт 92 «мини-ПЕРК» в положении на животе у пациентов с камнями почек, выполненная Zhou X. et al. в 2008 году. При этом эффективность первичного вмешательства составила 69,6%, а повторного – 95,7%. Гемотрансфузия потребовалась в одном случае, что в значительной степени не отличается от работ, где операции выполнялись только в положении на животе [9].

Выполнение доступа нами осуществлялось под УЗИ и рентгеновским контролем с учетом анатомических особенностей строения собирающей системы почки по оси наиболее удобной для удаления максимальной массы конкремента (рис. 2-3).



Рис. 2. Определение места пункции ЧЛС правой почки под УЗИ и рентгентелевизионным контролем



Рис. 3. По пункционному ходу в нижнюю группу чашечек установлена струна-проводник, которая далее заведена в мочеточник

Общепринятые и используемые нами критерии выбора доступа при мини-ПЕРК включали в себя:

➤ Определение оси, по которой расположена основная масса камня.

► Доступ должен быть наиболее коротким.

► При наличии чашечных камней, сопровождающих камень лоханки, желателен доступ через данную группу чашечек.

► При наличии множественных нижних чашечек, имеющих конкременты, выбор доступа – через верхнюю группу с выходом на эти камни.

► При наличии сопутствующего сужения лоханочно-мочеточникового сегмента – доступ с обеспечением адекватной его экспозиции.

Бужирование выполнялось в один этап соответствующим размеру выбранного тубуса бужом. В зависимости от линейки фирм-производителей доступны наружные тубусы от 14 до 18 Ch (рис. 4). Мы предпочитаем использование тубуса диаметром 16 Ch как сочетающего наиболее оптимальные показатели поддержания эффективной ирригации, низкого внутрилоханочного давления, не превышающего по экспериментальным данным 16 мм Hg, и оперативных возможностей по удалению камня с минимальной травматизацией почечных структур.



Рис. 4. Инструмент для выполнения «мини-ПЕРК»

При установке тубуса желателен его первоначальное позиционирова-

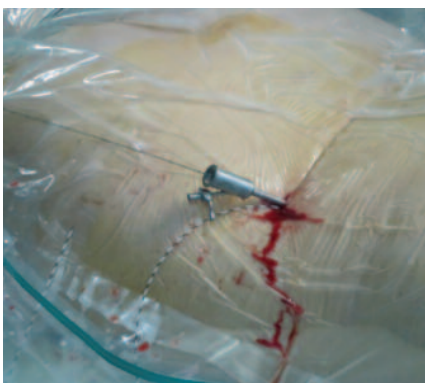


Рис. 5. Установка тубуса в ЧЛС правой почки

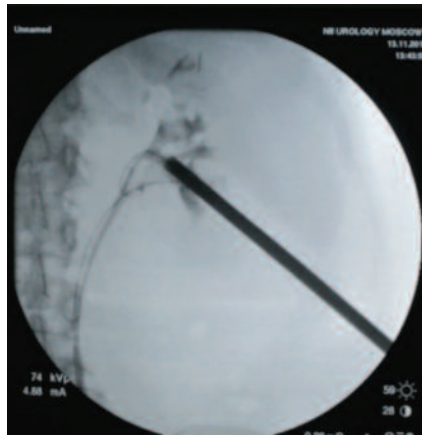


Рис. 6. Рентгенологическая картина установленного тубуса инструмента в предварительно контрастированную ЧЛС

ние в полости чашечки не доходя до ее шейки с целью минимизации риска возникновения интраоперационного кровотечения (рис. 5-6).

Тубус по своим размерам значительно короче «мини-нефроскопа», представляющего собой по сути инструмент мало отличающийся от уретероскопа (рис. 7).

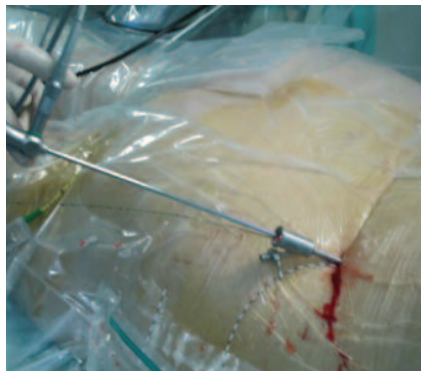


Рис. 7. Работа «мини-нефроскопом», значительно превышающим длину тубуса

По сравнению со стандартной ПНЛ все манипуляции в почке осуществляются инструментом размерами не более 10 Ch и несут в себе значительно больший потенциал деликатности, предотвращая за счет этого избыточное повреждение шеек чашечек и слизистой оболочки лоханки при достижении камня. Таким образом сводятся к минимуму риски возникновения геморрагических осложнений.

Непосредственное разрушение камня осуществляется гольмиевым лазером. В своей практике мы использовали источники мощностью 50 и 100 Вт с диаметром волокна 550-1000 мкм.

В работе Chen S. et al., проведенной на выборке из 291 пациентов с коралловидными камнями почек (средний размер камня  $5.54 \pm 0.7$  см), которым была выполнена «мини-ПЕРК», изучалось время оперативного вмешательства и количество осложнений в зависимости от характеристик лазерного волокна. Все пациенты были разделены на две группы с сопоставимыми параметрами в зависимости от использования гольмиевого лазера: 30 Вт в первой и 70 Вт – во второй группах. После анализа полученных данных исследователи пришли к выводу, что в двух представленных группах отсутствуют различия по частоте осложнений, эффективности, количеству доступов. Длительность операции с более мощным лазером оказалась существенно короче ( $129,2 \pm 17,2$  мин. против  $105,2 \pm 14,2$  мин.,  $p < 0,01$ ) [10].

При выполнении лазерной литотрипсии необходимо стремиться к постепенной абляции путем поверхностных штриховочных движений, не приводящих к быстрой фрагментации камня на крупные осколки. Таким образом сокращается время операции за счет отсутствия необходимости манипуляции с многочисленными фрагментами и снижается риск сохранения резидуальных камней (рис. 8).

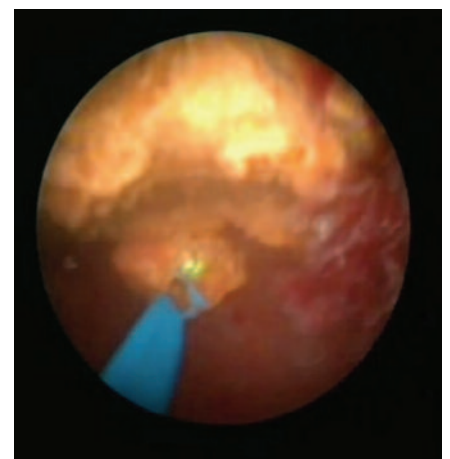


Рис. 7. Работа «мини-нефроскопом», значительно превышающим длину тубуса

Среди всех перкутанных вмешательств в течение года «мини-ПЕРК» был выполнен нами 36 пациентам со средней каменной нагрузкой  $382$  мм<sup>2</sup>. Среднее время операции составило  $59,1$  мин. ■

Таблица 1. Характеристика клинических случаев

Показатели	Среднее значение	Интервал
Возраст (лет)	37	23-54
Размеры камня (мм <sup>2</sup> )	382	224-485
Длительность вмешательства (мин)	59,1	41-76
Длительность дренирования почки нефростомой (сут.)	3,1	2-11
<b>Эффективность</b>	<b>86,2%</b>	

Таблица 2. Осложнения «мини-ПЕРК»

Осложнения	%
Макрогематурия	11,1%
Гипертермия	13,8%
Резидуальные камни	13,8%

Клиническая эффективность составила 86,2% (табл. 1). Геморрагических осложнений отмечено не было. Сколько-нибудь заметная макрогематурия была констатирована только у 11,1% пациентов в первые сутки (табл. 2)

## ВЫВОДЫ

«Мини-ПЕРК» является высокоэффективным методом лечения МКБ, имеющим ряд преимуществ по отношению к стандартной ПНЛ, в числе которых значительно меньший риск геморрагических осложнений; более деликатное манипулирование инструментом в ЧЛС; расширение возможностей для бездренажного завершения операции; сокращение сроков госпитализации; лучшая переносимость пациентами; меньшая выраженность болей и потребность в анальгетиках. ■

## Резюме:

Ставшая стандартом оказания медицинской помощи при крупных и коралловидных камнях и применяемая повсеместно, перкутанная нефролитотрипсия отвечает на данном этапе всем предъявляемым к ней требованиям в том числе по эффективности, и в настоящее время вытесняет открытые оперативные вмешательства. С появлением в арсенале современного уролога малоинвазивных методов, широко обсуждается вопрос о сравнимой эффективности удаления камней при мочекаменной болезни с применением инструмента меньшего диаметра со стандартной перкутанной нефролитотрипсией. Современное стремление хирургов к уменьшению размеров выполняемого доступа связано с желанием снизить число и степень интраоперационных и послеоперационных осложнений. В статье представлены мировые данные по эффективности и безопасности миниперкутанной нефролитотрипсии, отражены основные аспекты и показания применения малоинвазивной техники.

Собственный опыт лечения мочекаменной болезни представлен группой из 36 пациентов в возрасте от 3 до 54 лет, которым методом лечения выбрана миниперкутанная нефролитотрипсия. В послеоперационном периоде частота осложнений в виде макрогематурии и гипертермии составили 11,1% и 13,8% соответственно. Частота выявления резидуальных камней не превысила 13,8%, что характеризует данный вид оперативного пособия как высокоэффективный (86,2%).

Несмотря на уменьшение в размерах доступа по сравнению со стандартной нефролитотрипсией использование «мини-ПЕРК» можно рекомендовать как метод выбора в лечении крупных камней почек.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, перкутанная нефролитотрипсия, малоинвазивная техника.

**Key words:** *nephrolithiasis, percutaneous nephrolithotripsy, minimally invasive surgery.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Heaal M, Black T, Lockhart J. The Hickman peel-away sheath: alternative for pediatric nephrostolithotomy. // J Endourol. 1997. Vol. 11. P. 171.
2. Jackman SV, Hedican SP, Docimo SG. Miniaturized access for pediatric percutaneous nephrolithotomy. // J Endourol. 1997. Vol. 11. P. 133.
3. Lai D, He Y, Dai Y, Li X. Combined minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for staghorn calculi in patients with solitary kidney. // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 10. Epub 48435.
4. Xu G, Li X, He Y, He Z. Staged single-tract minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy in the treatment of staghorn stone in patients with solitary kidney. // Urol Res. 2012. Vol. 40, N 6. P.745-749.
5. Guohua Z, Wen Z, Xun L, Wenzhong C, Yongzhong H, Zhaohui H, Ming L, Kaijun W. The influence of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy on renal pelvic pressure in vivo. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007. Vol.17, N 4. P. 307-310.
6. Guo HQ, Shi HL, Li XG, Gan WD, Zeng LQ, Liu GX, Yang Y, Liu TS. Relationship between the intrapelvic perfusion pressure in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and postoperative recovery. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 46, N 1. P. 52-54.
7. Schilling D, Gakis G, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. The learning curve in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. // World J Urol. 2011. Vol.29, N 6. P.749-753.
8. Chen S, Zhu L, Yang S, Wu W, Liao L, Tan J. High- vs low-power holmium laser lithotripsy: a prospective, randomized study in patients undergoing multitract minipercutaneous nephrolithotomy. // Urol. 2012. Vol.79, N 2. P. 293-297.
9. Zhou X, Gao X, Wen J, Xiao C. Clinical value of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the supine position under the guidance of real-time ultrasound: report of 92 cases. // Urol Res. 2008. Vol.36, N 2. P.111-114.
10. Chen S, Zhu L, Yang S, Wu W, Liao L, Tan J. High- vs low-power holmium laser lithotripsy: a prospective, randomized study in patients undergoing multitract minipercutaneous nephrolithotomy. // Urol. 2012. Vol.79, N 2. P. 293-297.

# УРОЛОГИЯ



*Же твердый ритм в профессии!  
Же твердый ритм в профессии!*



**UroEdu.ru**

**Профессиональное образование в урологии**

# Зависимость эффективности и безопасности ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии от расположения и размеров конкремента

Dependence of the efficacy and safety of the retrograde contact electroimpulse ureterolithotripsy on the stone location and size

A. V. Gudkov, V. S. Boshenko, V. Ya. Afonin, M. S. Losovsky

**Aim:** to estimate efficacy and safety of the retrograde contact electroimpulse ureterolithotripsy (RECUIT) depending on the stone size and location.

**Materials and methods:** this study included 520 patients with single ureteric stones, which underwent RECUIT using lithotripter 'Urolith-105M'.

**Results:** the overall efficacy of the RECUIT was 94.2% and was not dependent on the stone location in lower, middle or upper third of the ureter – 94.0%, 91.4% and 95% accordingly. Stone-free rate after first procedure in patients with stones smaller than 10 mm was 87%, larger than 10 mm – 67.8%, the rate of repeat interventions – 6.2% and 22%, accordingly. Primary efficacy of the RECUIT for upper ureter stones was 73.8%, middle ureter stones – 82.8% and lower third ureter stones – 92.5%: the frequency of the repeated procedures – 20.2%, 8.6% and 2.5%, accordingly. Intraoperative complications of the RECUIT were accounted in 2.3% of the cases (ureter perforation 0.8%, retro-pulsion 1.5%). Postoperatively 25.7% of the patients encountered a renal colic, which was treated interventionaly in 9.4% of the patients. Other postoperative complications (different forms of pyelonephritis) were evident in 4% of the cases and were more often to occur in patients with upper ureter stones.

**Conclusions:** RECUIT is an effective and safe method for operative treatment of the stones of any location in the ureter and could be recommended for wide use.

А.В. Гудков<sup>1</sup>, В.С. Бощенко<sup>1</sup>, В.Я. Афонин<sup>2</sup>, М.С. Лозовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

<sup>2</sup> Урологическое отделение МЛПУ МСЧ-2

Ретроградная контактная литотрипсия (КЛТ) с использованием как ригидных, так и гибких уретероскопов зарекомендовала себя высокоэффективным методом лечения конкрементов мочеочника, сопряженным с минимальным риском развития осложнений. Метод демонстрирует высокие результаты как при дроблении некрупных конкрементов (до 10 мм), так и конкрементов средних размеров (10-20 мм). Так, по данным Gunlusoy B. et al., у 1296 больных, которым выполнялась пневматическая ретроградная КЛТ, частота полного освобождения от камня мочеочника суммарно составила 96,2%, при размерах камня менее 10 мм – 97,6%, 10 мм и более – 91,2% [1]. Lam JS. et al. при лазерной (гольмиевой) КЛТ камней верхней трети мочеочника размером более 10 мм получили у 93% больных полного освобождения от камня [2].

Эффективность ретроградной КЛТ несколько выше при конкрементах нижней и средней трети мочеочника, чем верхней. По данным Zili P. et al. метод гольмиевой КЛТ обеспечивает частоту полного освобождения от камня верхней

трети в 92,6% случаев, средней трети – в 93,9 %, нижней – в 94,4% [3]. Для пневматической ретроградной КЛТ этот показатель составляет 69,4-90,5% при камнях верхней трети мочеочника, 91,5-93,1% – средней и 95-98,5% – нижней трети, соответственно [1, 4, 5, 6]. Аляев Ю.Г. с соавт. указывают, что эффективность метода для дистальных камней мочеочника составляет 97-100% [7].

Конкременты нижней трети в подавляющем большинстве случаев удается раздробить после первой процедуры ретроградной КЛТ, тогда как при камнях верхней трети, особенно при использовании пневматического способа деструкции, выше частота повторных сеансов КЛТ и дополнительных оперативных вмешательств. Так, Goktas C. et al. сообщили, что после первой процедуры дробления частота полного освобождения от конкрементов составила при локализации камня в верхней трети мочеочника 78%, в средней – 83% и нижней – 97%, а потребность во второй процедуре КЛТ – 11%, 8,5% и 1,5%, соответственно [6].

С 2006 года для дробления камней мочеочника активно используется новый метод ретроградной КЛТ – электроимпульсной, зарекомендо-

вавший себя безопасным и эффективным способом разрушения моче-вых камней [8, 9].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии в зависимости от расположения и размеров конкрементов в простом открытом проспективном многоцентровом исследовании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 520 больных (средний возраст  $46 \pm 15$  лет) с одиночными камнями моче-точника, которым была выпол-нена ретроградная электроимпульс-ная КЛТ в урологических отде-лениях ГБОУ ВПО СибГМУ Минз-драва России и МЛПУ МСЧ №2 (г. Томск). Всем больным выполняли сл. виды исследования: сбор жалоб, анамнеза; физикальное исследова-ние; общий анализ мочи, общий ана-лиз крови, биохимический анализ крови, анализ свертывающей си-стемы крови; бактериологический посев мочи; ультразвуковое исследо-вание почек, мочеточников, моче-вого пузыря в В-режиме; экскретор-ную урографию, по показаниям – ретроградную уретеропиелографию.

Достоверно больше больных имело конкременты левого моче-точника, чем правого (285 и 235, соот-ветственно,  $p < 0,05$ ) и более чем в половине случаев конкремент был локализован в нижней трети: верх-няя треть – 183 (35,2%), средняя треть – 58 (11,2%), нижняя треть – 279 (53,6%). Средние значения раз-

меров конкрементов, мигрировав-ших к моменту госпитализации до нижней трети мочеточника, были достоверно меньше, чем конкре-менты верхней или средней трети (табл. 1). Результаты индивидуаль-ного анализа показали, что подав-ляющее большинство больных во всех группах имели конкременты не-больших размеров ( $< 10$  мм, табл. 1). Доля конкрементов средних разме-ров (10-20 мм) была достоверно выше при локализации в верхней трети, чем нижней ( $\chi^2 = 8,85$ ,  $p < 0,01$ ).

Основным клиническим симп-томом при госпитализации у подав-ляющего большинства больных (91%) была почечная колика, при этом ча-стота ее возникновения не зависела от локализации конкремента в моче-точнике ( $rs = -0,04$ ,  $p = 0,42$ ). Продолжи-тельность колики к моменту госпи-тализации в стационар составила  $3,2 \pm 4,5$  дня и более чем у половины больных (56%) она не превышала одних суток. У 11% больных продол-жительность колики составила 2 су-ток, у 14% – 2-5 дней, у остальных 19% – более 5 дней.

В большинстве случаев течение мочекаменной болезни (МКБ) на мо-мент поступления в стационар было неосложненным (82,9%). При неэф-фективности консервативного лечения проводили ретроградную электроим-пульсную КЛТ. Время между появле-нием первых симптомов заболевания и КЛТ у данной категории составило  $10,1 \pm 38,3$  дней, продолжительность предоперационного периода в стацיו-наре –  $3,5 \pm 3,8$  дней.

У 89 (17,1%) больных диагно-стировали одно и более осложнений

основного заболевания: уретерит – 32 (6,2%) больных, пролежень моче-точника – 1 (0,2%), острый пиело-нефрит – 31 (6,0%), острая почечная недостаточность (ОПН) – 4 (0,8%), хроническая почечная недоста-точность (ХПН) – 2 (0,4%), гидронеф-роз – 33 (6,3%) больных. При остром пиелонефрите и/или ОПН прово-дили восстановление пассажа мочи по мочеточнику путем стентирова-ния (7 больных) или катетеризации (28 больных) с последующей консер-вативной терапией до купирования явлений воспаления, после чего вы-полняли электроимпульсную КЛТ. При осложнении МКБ уретеритом, гидронефрозом и ХПН операцию проводили непосредственно после купирования почечной колики. У больных с осложненным течением МКБ время между появлением пер-вых симптомов заболевания и КЛТ составило  $14,3 \pm 36,2$  дней, продол-жительность предоперационного пе-риода в стационаре –  $6,0 \pm 2,7$  дней. Это достоверно превышало соот-ветствующие показатели в группе с не-осложненным течением ( $p < 0,05$ ).

Электроимпульсную КЛТ про-водили с помощью литотриптера «Уролит-105М», разработанного Lithotech Medical (Израиль) при уча-стии сотрудников ТНЦ ООО «Мед-Лайн» (Российская Федерация). Для фрагментации камней в моче-точнике применяли зонд с диаметром наконечника 3,6 Ch, 4,5 Ch и 5,4 Ch и длиной от 650 до 1300 мм. После операции проводили контролируе-мое наблюдение за больными в те-чение 1 месяца. Это позволяло оценить частоту возникших осложнений, ка-чество и сроки реабилитации после электроимпульсной КЛТ. У пациен-тов, выписанных из стационара, на 7, 14 и 30 день после операции про-водили опрос по телефону. При на-личии жалоб больных приглашали на контрольный осмотр.

В большинстве случаев (62,5%) уретеролитотрипсию проводили ис-пользуя внутривенный наркоз, реже (37,2%) – спинальную анестезию и только в единичных случаях (0,3%) – местную анестезию.

Полученные результаты обра-батывали с помощью стандартных методов биологической и медицин-ской статистики с использованием

Таблица 1. Характеристика размеров конкрементов в зависимости от их расположения в мочеточнике (n=520)

Размеры конкрементов	Верхняя треть (n=183)	Средняя треть (n=58)	Нижняя треть (n=279)	Вся группа (n=520)
Длина, мм, (M±δ)	7,8±2,4**	8,4±2,4***	7,0±2,1	7,4±2,3
Ширина, мм, (M±δ)	7,1±1,9***	7,2±1,5*	6,4±1,6	6,7±1,7
Размер до 10 мм (некрупные конкременты), n (%)	153 (84%)**	50 (86%)	258 (92%)	461(88,7%)
Размер от 10 до 20 мм (конкременты средних размеров), n (%)	30 (16%)	8 (14%)	21 (8%)	59 (11,3%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – достоверные различия по сравнению с конкрементами нижней трети мочеточника

программы «STATISTICA for Windows», версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные представляли в виде средних величин и их стандартных отклонений –  $M \pm \delta$ . Дихотомические и порядковые качественные данные выражали в виде частот (n) и долей (%). Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента, достоверность динамики показателей – при помощи парного критерия t. В случае множественного межгруппового сравнения применяли дисперсионный анализ. Достоверность различий распределений

признаков оценивали с помощью критерия согласия  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия величин оценивали как достоверные при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность ретроградной электроимпульсной контактной уретеролитотрипсии составила  $54 \pm 35$  минут. Количество импульсов, достаточное для разрушения камня на эвакуируемые фрагменты, было достоверно больше при его локализации в верхней трети,

чем нижней ( $63 \pm 59$  и  $30 \pm 26$ , соответственно,  $p < 0,05$ ) и обусловлено более крупными размерами конкрементов верхней трети. Подтверждением этого явилась тесная прямая корреляционная взаимосвязь между размерами конкрементов и количеством импульсов, необходимых для разрушения ( $r=0,45$ ,  $p < 0,001$ ), а также размерами конкремента и продолжительностью операции ( $r=0,28$ ,  $p < 0,001$ ).

После первого сеанса электроимпульсной КЛТ частота освобождения от камня составила 84,8% (табл. 2). Этот показатель зависел от размеров конкрементов и был достоверно выше при небольших конкрементах ( $< 10$  мм) (87,0%), чем при конкрементах средних размеров (10–20 мм) (67,8%). Так как размеры конкрементов уменьшались от проксимальных отделов мочеточника к дистальным, частота полного освобождения от камня после первой процедуры дробления была достоверно ниже при локализации камня в верхней трети мочеточника (73,8%), чем в средней (82,8%,  $\chi^2=5,43$ ;  $p < 0,05$ ), и особенно в нижней (92,5%,  $\chi^2=26,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Частота освобождения от камня после вторичных процедур, выполненных в послеоперационном периоде по поводу рецидива колики или повторного нарушения оттока мочи вследствие отхождения фрагментов или их вклинивания в мочеточнике, составила 9,4%. Частота вторичных вмешательств зависела от размеров конкрементов и была достоверно выше при конкрементах средних размеров, чем некрупных (22% и 7,8%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Кроме того, частота вторичных вмешательств зависела от локализации конкремента и была наиболее высокой в группе верхней трети (20,2%), ниже – в средней трети (8,6%) и минимальной – при расположении камня в нижней трети мочеточника (2,5%) (табл. 2, 3). То есть, вторичное хирургическое вмешательство по поводу фрагментов или резидуальных камней в послеоперационном периоде было выполнено каждому пятому больному с конкрементом верхней трети, каждому одиннадцатому больному с конкрементом в средней трети, и только единичным больным с конкрементами нижней трети (табл. 2, 3). При этом при ис-

**Таблица 2. Эффективность электроимпульсной КЛТ в зависимости от размеров и расположения конкрементов в мочеточнике (n=520)**

Локализация камня, размер	Освобождение от камня после первой КЛТ	Частота вторичных вмешательств	Общая эффективность КЛТ	КЛТ неэффективна
<b>Конкремент мочеточника, все локализации, все размеры, n=520</b>	441 (84,8%)	49 (9,4%)	490 (94,2%)	30 (5,8%)
<b>&lt;10 мм (n=461)</b>	401 (87,0%)	36 (7,8%)	437 (94,8%)	24 (5,2%)
<b>≥10 мм (n=59)</b>	40 (67,8%***)	13 (22,0%***)	53 (89,8%)	6 (10,2%)
<b>Конкремент верхней трети мочеточника, все размеры, n=183</b>	135 (73,8%)	37 (20,2%)	172 (94,0%)	11 (6,0%)
<b>&lt;10 мм (n=153)</b>	118 (77,1%)	27 (17,7%)	145 (94,8%)	8 (5,2%)
<b>≥10 мм (n=30)</b>	17 (56,7%*)	10 (33,3%*)	27 (90,0%)	3 (10,0%)
<b>Конкремент средней трети мочеточника, все размеры, n=58</b>	48 (82,8%)	5 (8,6%)	53 (91,4%)	5 (8,6%)
<b>&lt;10 мм (n=50)</b>	43 (86,0%)	3 (6,0%)	46 (92,0%)	4 (8%)
<b>≥10 мм (n=8)</b>	5 (62,5%)	2 (25,0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)
<b>Конкремент нижней трети мочеточника, все размеры, n=279</b>	258 (92,5%)	7 (2,5%)	265 (95%)	14 (5%)
<b>&lt;10 мм (n=258)</b>	240 (93,0%)	6 (2,3%)	246 (95,3%)	12 (4,7%)
<b>≥10 мм (n=21)</b>	18 (85,7%)	1 (4,7%)	19 (90,4%)	2 (9,6%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – достоверные различия в сравнении с конкрементами размером до 10 мм

**Таблица 3. Частота и спектр вторичных вмешательств после электроимпульсной КЛТ**

Вторичное вмешательство, n (%)	Верхняя треть (n=183)	Средняя треть (n=58)	Нижняя треть (n=279)	Вся группа (n=520)
<b>Ревизия мочеточника и литоэкстракция</b>	21 (11,5%)	3 (5,2%)	4 (1,4%)	28 (5,4%)
<b>Ревизия мочеточника и установка катетера или стента</b>	11 (6,0%)	1 (1,7%)	2 (0,7%)	14 (2,7%)
<b>Повторная электроимпульсная КЛТ</b>	5 (2,7%)	1 (1,7%)	1 (0,4%)	7 (1,3%)
<b>Всего случаев</b>	37 (20,2%)	5 (8,6%)	7 (2,5%)	49 (9,4%)



ходном расположении конкремента в верхней трети в 17,5% случаев проводили ревизию мочеточника, литоэкстракцию или установку стента или катетера, а в 2,7% случаях потребовалось выполнение повторной операции электроимпульсной КЛТ, тогда как при расположении конкремента в средней трети эти показатели составили 6,9% и 1,7%, а нижней трети – 2,1 и 0,4%, соответственно (табл. 3). Такая потребность во вторичных вмешательствах была связана с достоверно более частым ( $\chi^2=24,1$ ,  $p<0,001$ ) рецидивом почечной колики в послеоперационном периоде у больных с камнями верхней (27,9%) и средней трети мочеточника (15,5%), чем нижней (9%). Была установлена тесная прямая корреляционная взаимосвязь между размером конкремента мочеточника и фактом развития рецидивной колики после электроимпульсной КЛТ ( $rs=0,19$ ,  $p<0,00001$ ), и еще более тесная взаимосвязь между размером конкремента и фактом повторных хирургических вмешательств после первой КЛТ ( $rs=0,23$ ,  $p<0,00001$ ).

Общая эффективность электроимпульсной КЛТ при конкрементах мочеточника (частота полного освобождения от камня после первой операции и вторичных вмешательств) составила 94,2% и была достигнута с помощью 1,014 процедур электроимпульсной КЛТ на одного больного (табл. 2, 3). В отличие от частоты полного освобождения от камня после первой операции КЛТ, общая эффективность метода не зависела от размеров конкрементов и локализации и была одинаково высокой при камнях верхней, средней и нижней трети мочеточника небольших и средних размеров (табл. 2).

Частота интраоперационных осложнений электроимпульсной уретеролитотрипсии составила 2,3% (12 случаев) (табл. 4). Наиболее грозным осложнением явилась перфорация мочеточника (4 случая-0,8%), развившаяся на фоне осложненного течения МКБ уретеритом и обусловленной большой плотностью конкремента. Частота второго интраоперационного осложнения (прокси-

мальная миграция конкремента или его крупного фрагмента/фрагментов в лоханку или чашечку почки вследствие отскока от зонда при дроблении или из-за манипулирования эндоскопом в просвете мочеточника) суммарно составила 1,5% (8 случаев).

Наиболее серьезными послеоперационными осложнениями электроимпульсной уретеролитотрипсии были 12 случаев острого пиелонефрита (2,3%), которые в двух случаях потребовали проведения экстренного вмешательства в виде нефростомии и декапсуляции почки в одном случае и нефростомии и рассечения карбункула в другом (табл. 4). Частота послеоперационных осложнений зависела от локализации камня в мочеточнике и была достоверно выше после электроимпульсной КЛТ в верхней трети, чем нижней ( $\chi^2=6,88$ ,  $p<0,01$ ), прежде всего за счет более высокой частоты острого пиелонефрита ( $\chi^2=5,17$ ,  $p<0,05$ ).

Койко-день в целом по группе составил  $10,7\pm 5,6$ , самым высоким он был в подгруппе с конкрементами верхней трети мочеточника ( $12,2\pm 6,5$  койко-дней). Задержка пребывания на койке больных с конкрементами верхней трети была связана с достоверно более длительным послеоперационным периодом вследствие более высокой частоты рецидивов почечной колики и повторных вмешательств, проводимых по поводу фрагментов раздробленных конкрементов, и более частого развития воспалительных осложнений после операции (табл. 3, 4). Доля больных МКБ, выписанных из стационара на третьи сутки после успешной электроимпульсной КЛТ составила 13%, к 7-м суткам были выписаны 65% больных.

Таблица 4. Спектр осложнений электроимпульсной КЛТ камней мочеточника (n=520)

Интраоперационные осложнения электроимпульсной КЛТ, n (%)	Верхняя треть (n=183)	Средняя треть (n=58)	Нижняя треть (n=279)	Вся группа (n=520)
Миграция конкремента или его осколков в почку	6 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (0,4%)	8 (1,5%)
Перфорация мочеточника	2 (1,1%)	–	2 (0,8%)	4 (0,8%)
<b>Всего</b>	<b>8 (4,4%)</b>	<b>1 (1,7%)</b>	<b>3 (1,1%)</b>	<b>12 (2,3%)</b>
Послеоперационные осложнения электроимпульсной КЛТ, n (%)	Верхняя треть (n=183)	Средняя треть (n=58)	Нижняя треть (n=279)	Вся группа (n=520)
Острый пиелонефрит	8 (4,4%)*	1 (1,7%)	3 (1,1%)	12 (2,3%)
/ в т.ч. гнойный с нефростомией, декапсуляцией или рассечением карбункула	/2 (1,1%)	–	–	/2
ОПН, анурия	1 (0,54%)	–	–	1 (0,19%)
Нарушение оттока мочи, нефростомия	–	–	1 (0,4%)	1 (0,19%)
Кровотечение из мочеточника	–	–	2 (0,7%)	2 (0,38%)
Острая задержка мочи, цистостомия	1 (0,54%)	–	–	1 (0,19%)
Острый простатит	1 (0,54%)	–	–	1 (0,19%)
ОНМК, гемипарез	–	1 (1,7%)	–	1 (0,19%)
Кишечное кровотечение	1 (0,54%)	–	–	1 (0,19%)
<b>Всего случаев</b>	<b>13 (7,1%)**</b>	<b>2 (3,4%)</b>	<b>6 (2,2%)</b>	<b>21 (4%)</b>

Примечание: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$  – достоверные различия по сравнению с конкрементами нижней трети мочеточника

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности ретроградной электроимпульсной уретеролитотрипсии в зависимости от расположения и размеров конкрементов, поэтому прямое сравнение эффективности и безопасности электроимпульсной КЛТ с другими типами ретроградной КЛТ не проводилось. Мы опосредованно сравнили

полученные нами результаты по эффективности и безопасности электроимпульсной КЛТ с данными наиболее компетентных проспективных исследований и метаанализов по дроблению конкрементов мочеточника с помощью различных типов ретроградной КЛТ.

Общая эффективность нового метода электроимпульсной КЛТ оказалась сопоставима с эффективностью лазерного, пневматического и электрогидравлического методов контактного дробления. В частности, частота полного освобождения от камней мочеточника составила в нашем исследовании с электроимпульсной КЛТ 94,2%, в исследованиях с пневматической КЛТ – 90-97,6%, лазерной КЛТ – 91-96% и электрогидравлической КЛТ – 90-93% [1, 2, 5, 10, 11]. Электроимпульсная КЛТ также продемонстрировала близкие к другим КЛТ значения частоты освобождения от камня мочеточника после первой процедуры дробления и частоты вторичных вмешательств (повторной КЛТ и дополнительных процедур) [1, 10, 12]. Подобно лазерной и пневматической КЛТ, электроимпульсный метод показал хорошую эффективность, как при дроблении некрупных конкрементов, так и конкрементов средних размеров. В частности, сообщалось, что частота полного освобождения от камней мочеточника размером <10 мм и ≥10 мм при лазерной КЛТ составила 93% и 93%, соответственно [2], при пневматической КЛТ – 97,6% и 91,2%, соответственно [1]. В нашем исследовании при электроимпульсной КЛТ эти показатели равны 94,8% и 89,8%, соответственно. Однако в отличие от пневматической КЛТ, эффективность которой зависит от локализации конкремента в мочеточнике и является более высокой при конкрементах нижней (95-98,5%) и средней (91,5-93,1%) трети мочеточника, чем верхней (69,4-90,5%, медиана 82-84%) [1, 4, 6], электроимпульсная КЛТ показала одинаково высокую суммарную эффективность при дроблении как камней нижней (95%) и средней (91,4%) трети, так и верхней (94%) трети мочеточника и по этим параметрам оказалась близка к лазерной КЛТ, при которой частота полного

освобождения от камня верхней трети составляет 92,6%, средней трети – 93,9%, нижней – 94,4% [3]. Это можно объяснить двумя факторами. С одной стороны, при электроимпульсной КЛТ мы не были ограничены выбором эндоскопа. Поэтому при технической невозможности достичь камня с помощью ригидного инструмента производилась его быстрая смена на гибкий, либо при дроблении камней верхней трети или подозрении на измененный мочеточник мы сразу использовали гибкий инструмент. Такой подход сближал электроимпульсную КЛТ с лазерной и обеспечивал высокую техническую возможность получения доступа к камню по измененному мочеточнику и тесного контакта зонда литотриптера с поверхностью камня при изгибах мочеточника. С другой стороны, отскок камня от зонда электроимпульсного литотриптера при дроблении был небольшим, особенно если энергия в импульсах не превышала 0,7 Дж. Поэтому электроимпульсная КЛТ, даже в случаях, когда не использовались удерживающие устройства, нечасто приводила к проксимальной миграции камня. Применив стоп-фильтры и корзинки для захвата нефиксированных камней верхней и средней трети мочеточника, мы получили значительно более низкую частоту миграции камня при электроимпульсной КЛТ, чем ранее сообщалось при пневматической КЛТ [13, 14], и сопоставимую с показателем при лазерной КЛТ [4, 15].

Все эти не прямые сравнения позволяют рассматривать электроимпульсную КЛТ как метод лечения конкрементов мочеточника, не уступающий по эффективности другим, эталонным, методам ретроградной КЛТ (пневматической и лазерной). По целому ряду показателей эффективности (общей эффективности метода, эффективности в зависимости от размеров, локализации конкрементов) метод электроимпульсной КЛТ наиболее близок к лазерной КЛТ.

Важным составляющим любого оперативного вмешательства является его клиническая безопасность, поэтому мы сопоставили данные о полученных нами интра- и послеоперационных осложнениях электроим-

пульсной КЛТ с результатами исследований, посвященных другим способам контактного дробления. Суммарно, осложнения электроимпульсной КЛТ были зафиксированы у 6,3% из 520 больных, при этом у 2,3% они были интраоперационными (частота перфорации мочеточника 0,8%, проксимальной миграции камня 1,5%), а у 4% – послеоперационными, преимущественно воспалительными. Это оказалось сопоставимо с показателем частоты осложнений, зарегистрированным ранее как для всех видов ретроградной КЛТ в мочеточнике в целом (7-17% случаев), так и для наиболее безопасных лазерной и пневматической КЛТ [1, 7, 10, 16]. Однако эти значения оказались существенно ниже частоты осложнений, развивающихся при использовании электрогидравлической КЛТ (частота осложнений 12-39%) [17]. По данным метаанализов, частота наиболее грозных интраоперационных осложнений лазерной, пневматической и электрогидравлической КЛТ суммарно не превышает 3,6%: повреждения слизистой – 1,5%, перфорации стенки – 1,7% [18], значительного кровотечения – 0,1%, отрыва мочеточника – 0,11% случаев [16]. Частота перфорации для наиболее безопасных пневматической и лазерной КЛТ составляет 1,5-4,5% [1, 7] и менее 1-3% [19, 20], соответственно, для наиболее агрессивной электрогидравлической КЛТ – 12-39% [11, 14]. Электроимпульсная КЛТ по показателю частоты перфоративных осложнений (0,8%) оказалась наиболее близка к лазерной КЛТ. То есть при не прямом сравнении электроимпульсная КЛТ представляется более безопасным методом контактного дробления, чем электрогидравлическая КЛТ, и методом, сопоставимым по безопасности с наименее травматичными лазерной и пневматической КЛТ.

Поскольку анализ эффективности и безопасности методов контактного дробления показал наибольшую близость электроимпульсной КЛТ к лазерной, мы, пользуясь результатами недавних исследований, опосредованно сопоставили количество импульсов, необходимых для разрушения конкремента с их помощью. При таком сравнении электро-

импульсная КЛТ продемонстрировала некоторое преимущество. Так, по данным Lam JS. et al., выполнивших лазерную КЛТ в мочеточнике у 106 больных, в 20% случаев для разрушения конкремента до эвакуируемых фрагментов потребовалось 200-500 импульсов, в 75% случаев – 500-1500 импульсов, а в 5% случаев – >3000 импульсов [2]. В нашем исследовании для разрушения камней нижней трети мочеточника необходимо было нанести в среднем  $8 \pm 15$  импульсов, камней средней трети  $40 \pm 17$  и камней верхней трети, имеющих наибольшие размеры, –  $71 \pm 48$  импульсов. Максимальное количество импульсов, которое было использовано при электроимпульсной КЛТ, составило 300. То есть для разрушения камня лазером требовалось нанести в 5-15 раз больше импульсов, чем при электроимпульсном воздействии, что соответствующим образом влияет на общую мощность воздействия и на продолжительность операции.

## ВЫВОДЫ

Общая эффективность ретроградной электроимпульсной КЛТ

при конкрементах мочеточника составляет 94,2% и не зависит от локализации камня, являясь одинаково высокой при конкрементах верхней, средней и нижней трети мочеточника – 94,0%, 91,4% и 95%, соответственно. Электроимпульсная КЛТ была технически невыполнима только у 2 (0,4%) больных и неэффективна – еще у 28 (5,4%).

Общая эффективность электроимпульсной КЛТ камней мочеточника складывается из частоты полного освобождения от камня после первой процедуры электроимпульсной КЛТ, составляющей 84,8%, и частоты вторичных вмешательств по поводу фрагментов конкрементов, достигающей 9,4%, которые зависят от размеров конкрементов и их локализации. Частота полного освобождения от камня после первой процедуры электроимпульсной КЛТ при конкрементах размерами до 10 мм достигает 87%, более 10 мм – только 67,8%, а частота вторичных вмешательств составляет 6,2% и 22%, соответственно. Первичная эффективность электроимпульсной КЛТ при конкрементах верхней трети

мочеточника равна 73,8%, средней трети – 82,8% и нижней трети – 92,5%, а частота вторичных хирургических вмешательств (повторной КЛТ и дополнительных вмешательств) 20,2%, 8,6% и 2,5%, соответственно.

Частота интраоперационных осложнений электроимпульсной КЛТ составляет 2,3% (перфорация мочеточника 0,8%, миграция камня в почку 1,5%). В послеоперационном периоде у 25,7% больных возникает почечная колика, требующая вмешательства в 9,4% случаев. Другие послеоперационные осложнения развиваются в 4% случаев, в подавляющем большинстве представлены различными формами острого пиелонефрита, который достоверно чаще возникает у больных с конкрементами верхней трети мочеточника.

Электроимпульсная КЛТ является эффективным и безопасным методом оперативного лечения конкрементов любых отделов мочеточника, и может быть рекомендована к широкому клиническому применению. ■

## Резюме:

*Цель:* оценить эффективность и безопасность ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии (КЛТ) в зависимости от расположения и размеров конкрементов.

*Материалы и методы.* В исследование было включено 520 больных с одиночными камнями мочеточника, которым была выполнена ретроградная электроимпульсная КЛТ с помощью литотриптера «Уролит-105М».

*Результаты:* Общая эффективность электроимпульсной КЛТ при конкрементах мочеточника составила 94,2% и не зависела от локализации камня, являясь одинаково высокой при конкрементах верхней, средней и нижней трети мочеточника – 94,0%, 91,4% и 95%, соответственно.

Частота полного освобождения от камня после первой процедуры электроимпульсной КЛТ при конкрементах размерами до 10 мм достигала 87%, более 10 мм – 67,8%, а частота вторичных вмешательств – 6,2% и 22%, соответственно. Первичная эффективность электроимпульсной КЛТ при конкрементах верхней трети мочеточника равна 73,8%, средней трети – 82,8% и нижней трети – 92,5%: частота вторичных оперативных вмешательств – 20,2%, 8,6% и 2,5%, соответственно. Частота интраоперационных осложнений электроимпульсной КЛТ составляла 2,3% (перфорация мочеточника 0,8%, миграция камня в почку 1,5%). В послеоперационном периоде у 25,7% больных отмечена почечная колика, требующая вмешательства в 9,4% случаев. Другие послеоперационные осложнения (различные формы острого пиелонефрита) развились в 4% случаев, которые достоверно чаще возникали у больных с конкрементами верхней трети мочеточника.

*Выводы:* Электроимпульсная КЛТ является эффективным и безопасным методом оперативного лечения конкрементов любых отделов мочеточника, и может быть рекомендован к широкому клиническому применению.

**Ключевые слова:** камни мочеточника, электроимпульсное воздействие, контактная литотрипсия, мочекаменная болезнь.

**Key words:** ureteral calculi, electropulse lithotripsy, contact lithotripsy, urolithiasis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, Kozacioglu Z, Nergiz N, Minareci S, Ayder AR. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy: is the location of the stone important in decision making? Analysis of 1296 patients. // J Endourol. 2008. Vol. 22. P. 291-294.
2. Lam JS, Greene T., Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: Holmium: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 1972-1976.
3. Pang Z, Xiao C, Zeng F. Ureteroscopic Holmium: YAG Laser Lithotripsy for Managing Ureteral Calculi (A Report of 168 Cases). // J Huazhong Univ of Sci Technol Med Sci. 2004. Vol. 24. P. 305-306.
4. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab RS, Bani-Hani O, Bani-Hani I, Abuharfil M, Haddad Y. Emergency ureteroscopic lithotripsy in acute renal colic caused by ureteral calculi: a retrospective study. // Urol Res. 2011. Vol. 39. P. 497-501.
5. Yucel S, Akin Y, Kol A, Danisman A, Guntekin E. Experience on semirigid ureteroscopy and pneumatic lithotripsy in children at a single center. // World J Urol. 2011. Vol. 29. P. 719-723.
6. Goktas C, Horuz R, Akca O, Cetinel A, Albayrak S, Sarica K. Fragmentation without extraction in ureteral stones: outcomes of 238 cases. // Urol Res. 2012. Vol. 40. P. 383-387.
7. Аляев Ю.Г., Мартов А.Г., Винаров А.З., Григорьев Н.А., Газимиев М.А., Ергаков Д.В., Сорокин Н.И. Первый опыт применения нового пневматического литотриптера LMA StoneBreaker™ в лечении мочекаменной болезни. // Урология. 2009. № 6. С. 48-52.
8. Афонин В.Я., Гудков А.В., Бощенко В.С., Арсеньев А.В. Эффективность и без-опасность эндоскопической контактной электроимпульсной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью. // Сибирский медицинский журнал. 2009. №1. С.117-124.
9. Гудков А.В., Бощенко В.С., Арсеньев А.В., Недосеков В.В., Афонин В.Я. Контакт-ное электроимпульсное воздействие на стенку мочеточника и мочевого пузыря по-ловозрелых собак: морфологическое проспективное исследование в течение 1 года. // Урология. 2012. №2. С.70-75.
10. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 31-34.
11. Basar H, Ohta N, Kageyama S, Suzuki K, Kawabe K. Treatment of ureteral and renal stones by ureteral calculi. // Int. Urol. Nephrol. 1997. Vol. 29. P. 275-280.
12. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью // Урология. 2009. № 5. С. 61-66.
13. Hong YK, Park DS. Ureteroscopic lithotripsy using Swiss Lithoclast for treatment of ureteral calculi: 12-years experience // J Korean Med Sci. 2009. Vol. 24. P. 690-694.
14. Puppo P, Ricciotti G, Bozzo W, Intorini C. Primary endoscopic treatment of ureteric calculi. // Eur Urol. 1999. Vol. 36. P. 48-52.
15. Мартов А.Г., Максимов В.А., Ергаков Д.В., Фахрединов Г.А., Яровой С.Ю., Фатихов Р.Р. Гольмиевая контактная литотрипсия в трансуретральном лечении камней верхних мочевыводящих путей. // Урология. 2008. № 5. С. 24-28.
16. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Turk C, Wolf JS. Guideline for the management of ureteral calculi. // Eur. Urol. 2007. Vol. 52. P. 1610-1631.
17. Yang SS, Hong JS. Electrohydraulic lithotripsy of upper ureteral calculi with semirigid ureteroscope // J Endourol. 1996. Vol. 10. P. 27-30.
18. Kurahashi T, Miyake H, Oka N, Shinozaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcome of ureteroscopic lithotripsy for 2,129 patients with ureteral stones. // Urol Res. 2007. Vol. 35. P. 149-153.
19. Аль-Шукри С.Х., Рывкин А.Ю., Селиванов А.Н., Будылев С.А. Контактная лазерная литотрипсия – эффективный малотравматичный метод лечения мочекаменной болезни при камнях почки, мочеточника и мочевого пузыря. // Вестник хирургии. 2010. Т. 169. № 5. С. 71-73.
20. Leijte JA, Oddens JR, Lock TM. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success // J Endourol. 2008. Vol. 22. P. 257-260.



# Дайджест УРОЛОГИИ



- Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.
- Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.
- Открытый бесплатный доступ на сайте журнала

# Современное представление о патофизиологии ноктурии

## The current view of the pathophysiology of nocturia

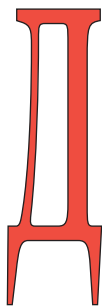
V.V. Protoschak, V.N. Tsygan, A. Yu. Shestaev, A.V. Rassvetaev, N.N. Haritonov, A.I. Matich, A.M. Goolko, D.G. Kulai

The article provides an overview of current literature on the most frequent dysuric pathology - nocturia. This disorder significantly reduces the quality of life for men and women. Current pharmacological and surgical treatments were not always pronounced clinical effect against number of nighttime urination in patients of older age groups. Until recently, it was considered that cause of nocturia is an organic or functional disorders of the urinary system, however, in reality this is not always the case. Established multifactorial genesis of nocturia in recent studies. We showed the etiopathophysiological aspects of the urination disorders. Proved that the in addition to urinary tract pathology, a large contribution to the genesis of nocturia make endocrine and cardiovascular systems, and age characteristics of the human. Nocturnal and daily polyuria, reduced bladder capacity, and the combination of data breaches placing obstacles in the diagnosis and treatment of an increased nighttime urination. Considers the current recommendations of various authors for correction of etiologic factors of nocturia. As an additional pharmacotherapy proposed antidiuretic (oral intake a synthetic analogue of antidiuretic hormone or vasopressin - desmopressin), antimuscarinic therapy (oxybutynin, sofenatsin), including the administration of drugs that improve the quality and duration of sleep. These features of the etiology and pathogenesis allow to conclude about the necessity for timely diagnosis, as well as additional directions in the treatment of nocturia.

В.В. Протошак<sup>1</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>, А.Ю. Шестаев<sup>1</sup>, А.В. Рассветаев<sup>1</sup>, Н.Н. Харитонов<sup>1</sup>, А.И. Матич<sup>1</sup>, А.М. Гулько<sup>1</sup>, Д.Г. Кулай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград



До последних десятилетий ноктурия рассматривалась как одно из раздражительных проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которое не поддается различным методам лечения. Совсем недавно было признано, что заболевания предстательной железы не являются причинами развития ноктурии, т.к. данное нарушение мочеиспускания, в действительности, не отличается ни качественно, ни количественно у мужчин и женщин. Успешное применение синтетического аналога антидиуретического гормона (АДГ) – десмопрессина и других препаратов для снижения ночного диуреза и эпизодов ночного мочеиспускания открыло новые перспективы в лечении ноктурии. В данном обзоре мы рассмотрели определение и этиологию ноктурии, современные диагностические методы и рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с учащенным ночным мочеиспусканием.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В современной литературе описывается множество определений ноктурии, но наиболее предпочтительным является термин предложенный Международным обществом по проблемам удержания мочи (International Continence Society – ICS) в 2002 году. Он определяет нок-

турию, как необходимость прерывания сна с целью опорожнения мочевого пузыря один и более раз за ночь [1]. Также ICS определяет объем ночного диуреза (nocturnal urine volume – NUV), как общий объем мочи в период между засыпанием и нормальным пробуждением (не для ночного мочеиспускания). Таким образом, NUV не включает в себя последний эпизод мочеиспускания перед сном и первый после пробуждения. В норме объем ночного диуреза составляет до 20-30% от суточного в зависимости от возраста [1].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Ранние исследования, направленные на изучение распространенности ноктурии, использовали разные определения, в то время как более поздние работы соответствовали терминологии ICS. По данным Varilla V. et al. ноктурия у пожилых мужчин и женщин наблюдается в 60% > 60 лет [2]. Распространенность увеличивается с возрастом и практически у всех пожилых людей старше 70 лет имеется необходимость опорожнять мочевой пузырь от одного и более раз в ночное время суток. Согласно результатам исследования, произведенного в 1990-2009 гг., 68,9% до 93% мужчин старше 70 лет склонны вставать один раз и более ночью с целью опорожнения мочевого пузыря, для женщин этот показатель несколько

ниже – 74,1-77,1% [3].

Необходимость опорожнять мочевой пузырь два и более раз за ночь имеется у 5-15% лиц 20-50 лет, 20-30% – в возрасте 50-70 лет и у 10-50% лиц старше 70-ти лет [4, 5].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Принято считать, что учащенное мочеиспускание в ночное время суток возникает только на фоне заболеваний мочеполовой системы, но это не соответствует действительности, т.к. существуют другие «неурологические» причины развития данного симптома. Поэтому необходимо рассмотреть этиологические факторы, которые приводят к возникновению данного состояния.

Существуют 4 основных причин возникновения ноктурии [6, 7]:

- Полиурия (суточная);
- Ночная полиурия (никтурия);
- Снижение общей и ночной емкости мочевого пузыря;
- Смешанная

## ПОЛИУРИЯ (СУТОЧНАЯ)

Полиурия – это процесс, характеризующийся непрерывным мочеобразованием более 40 мл/кг в течении 24 часов. Это происходит на фоне повышенного потребления жидкости. Причинами данного патологического состояния являются сахарный и несахарный диабет, нарушение водного баланса организма вследствие приема различных препаратов. Несхарный диабет бывает 2 типов: центральный и нефрогенный. При центральном происходит снижение секреции антидиуретического гормона из-за нарушения функции нейросекреторных ядер гипоталамуса или нарушения функционирования нейронов задней доли гипофиза. Для нефрогенного несахарного диабета характерна нормальная выработка АДГ, но снижение чувствительности рецепторов к данному гормону [8]. Центральный тип поддается лечению десмопрессином [9], а нефрогенный – с помощью регулирования потребления жидкости.

Лекарства, приводящие к увеличению продукции мочи: диуре-

тики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, тетрациклины. Известно, что литий может стать причиной нефрогенного несахарного диабета в 40% случаев [10].

## НОЧНАЯ ПОЛИУРИЯ

В современной литературе описывается более 15 определений ночной полиурии, но наиболее предпочтительным является термин предложенный van Kerrebroeck P. et al. в 2002 году [1]. Термин «ночная полиурия» определяется как состояние, при котором ночной диурез составляет 33% и более от суточного. Также существуют другие обозначения данного состояния: 30%, 35% от суточного диуреза [11, 12].

Высокая распространенность (более чем в половине случаев) ночной полиурии ( $\geq 33\%$  от суточного диуреза) у больных с ноктурией отмечена в исследовании Klingler H. et al. [14]. Однако в одном из последних исследований Van Doorn B. и соавт. были опубликованы противоречивые данные о распространенности ночной полиурии в когорте участников (1688 мужчин в возрасте 50-78 лет) при многолетнем наблюдении в городе Кримпен (Голландия). Преобладание ночной полиурии у лиц мужского пола с ноктурией достигало 91,9% против группы контроля – 70,1%. Автор модифицировал показатель ночной полиурии, введя новый числовой параметр – ночной объем мочи  $\geq 90$  мл/час. И, что интересно, распространенность ночной полиурии ( $\geq 90$  мл/час) в группе мужчин с ноктурией составила 27,7% против контрольной группы, где данный показатель равнялся 8,0% [13]. Учитывая вклад никтурии в мульти-факториальный патогенез ноктурии, новое определение ночной полиурии является клинически более предпочтительным.

Как и в патофизиологии энуреза, причиной ноктурии может являться нарушение секреции АДГ [15]. В 2004 году исследователи изучали циркадные изменения показателей уровня антидиуретического гормона с суточным объемом мочи у пациентов с тяжелой ноктурией [16]. Основной причиной учащен-

ного ночного мочеиспускания являлась ночная полиурия, т.к. у этих больных не наблюдался пик секреции вазопрессина в ночное время суток.

К вторичным причинам возникновения ночной полиурии относят хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна, периферические отеки, нефротический синдром, печеночную недостаточность и чрезмерное питье на ночь. Увеличение диуреза может происходить за счет ингибирования АДГ простогландами E2, предсердным натрийуретическим полипептидом, тетрациклином, литием а также гиперкальциемией и гипокалиемией [17].

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УМЕНЬШЕНИЕМ НОЧНОГО ОБЪЕМА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Пациенты с ноктурией, причинами которой не явились суточная или ночная полиурия, зачастую имеют снижение ночного объема мочевого пузыря (НОМП). НОМП определяется как максимально выделенное количество мочи за одно мочеиспускание в ночное время суток. Снижение НОМП может быть связано с уменьшением максимального объема мочеиспускания в результате инфравезикальной обструкции, гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП), рака мочевого пузыря, рака предстательной железы (РПЖ) а также приема фармакологических препаратов [18]. Ночная функциональная емкость мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи [19] и возможность отложить мочеиспускание уменьшается с возрастом, как у мужчин, так и у женщин [20,21]. Кроме того, неполное опорожнение мочевого пузыря увеличивается с возрастом, и у мужчин старше 80-ти лет объем остаточной мочи составляет более 100 мл [22].

## СМЕШАННАЯ НОКТУРИЯ

Смешанная ноктурия представляет собой сочетание ночной полиурии и снижение ночного

объема мочевого пузыря. Данная патология является частой причиной возникновения ноктурии. В исследовании, выполненном Weiss J. et al., приняли участие 194 пациента с ночными эпизодами мочеиспускания. Было выявлено, что 7% из них имели ночную полиурию, у 57% было обнаружено снижение НОМП и 36% – имели смешанную ноктурию [23]. Смешанная ноктурия является мультифакториальной патологией, часто не связанной с урологическими заболеваниями.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОКТУРИИ

Каждому пациенту с ноктурией необходим индивидуальный подход. Важно установить, какое количество потребления жидкости, объем и количество эпизодов мочеиспускания являются для пациента нормальными, и имеет ли место переход от нормальных показателей к измененным. Необходимо выяснить, было ли нарушение сна, а также перенесенные операции и наличие в анамнезе инфекционных заболеваний мочевых путей. Во время физического осмотра пациент должен быть обследован на наличие отеков, возрастных изменений половых органов и пролапса тазовых органов.

Основным диагностическим методом определения ноктурии является дневник мочеиспускания. На основании его показателей врач может определить наличие ноктурии, ночной и суточной полиурии, снижение ночного объема мочевого пузыря, а также установить смешанный генез.

### ЛЕЧЕНИЕ

Современная терапия ноктурии не должна ограничиваться только устранением урологических причин. Лечение должно быть комплексно-направленным и воздействовать на все этиологические факторы.

Доказано, что назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов пожилым мужчинам с симптомами инфравезикальной обструкции и ноктурией, не оказывает должного терапевтического эффекта [24].

Raick JS. et al. также отметили, что применение  $\alpha$ -адреноблокаторов,

в качестве препаратов первой линии у мужчин не всегда является эффективным методом лечения, так как они не влияют на ночную полиурию [25].

Больным необходимо ограничить потребление кофеина и алкоголя [26, 27]. Рекомендуется редуцировать прием жидкости перед сном [28]. Griffiths D. et al. исследовали 128 пожилых и пришли к выводу, что ограничение потребления жидкости перед сном значительно снижает количество мочеиспусканий в ночное время суток [29]. Но данный метод не всегда является эффективным. Так, Asplund A. et al. доказали, что половина пациентов, которым было необходимо опорожнять мочевой пузырь более трех раз за ночь, уже имели ограничение потребления жидкости в вечернее время [30].

Существует мнение о том, что пациентам с периферическими отеками необходимо применение компрессионных чулок на нижние конечности, но клиническая эффективность данного метода остается под вопросом.

У больных с учащенным ночным мочеиспусканием, как правило, имеются нарушения сна. Поэтому необходимо восстанавливать нормальные ритмы цикла сон-бодрствование.

### АНТИДИУРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антидиуретическая терапия может быть эффективна в отношении больных ноктурией, причиной которой являлась ночная полиурия. Эффективным фармакологическим препаратом для лечения ноктурии является синтетический аналог антидиуретического гормона – десмопрессин.

Был проведен ряд клинических исследований, в ходе которых определялась эффективность лечения пациентов с ноктурией десмопрессином [31, 32, 33]. Назначение низких доз десмопрессина лицам с учащенным ночным мочеиспусканием сопровождалось клиническим улучшением [31]. В краткосрочном исследовании (3 недели) у 33% мужчин и у 46% женщин снизилось количество ночных мочеиспусканий в 2 раза. 88% пациентов, прошедших краткосрочный курс, продолжили прием

десмопрессина в течение года. Доля пациентов, которые отметили снижение количества эпизодов ночного мочеиспускания у мужчин с 33% увеличились до 67%, у женщин – с 46% до 67%. Побочным эффектом приема данного лекарства явилась клинически незначимая гипонатриемия в 7,6% случаев [32]. Терапия аналогом АДГ назначалась в комбинации с альфа-адреноблокаторами у больных с рефрактерной ноктурией. Отмечено снижение баллов опросника IPSS и повышение качества жизни [33]. Антидиуретическая терапия также оценивалась у лиц со смешанным типом ноктурии. Количество пациентов у которых наблюдалось двукратное снижение ночного диуреза составило 72%. Среднее число пробуждений сократилось с 3,2 до 1,3 раз за ночь, а средняя продолжительность сна увеличилась с  $118,4 \pm 44,1$  до  $220,3 \pm 90,7$  минут ( $p < 0,001$ ). Десмопрессин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ноктурии смешанного генеза [34].

### ДИУРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Терапевты часто назначают мочегонные препараты больным с хронической сердечной недостаточностью, при этом нет рекомендаций относительно времени их приема [35]. У этих лиц перед сном происходит восполнение ОЦК межклеточной жидкостью из нижних конечностей. Данные процессы приводят к развитию ночной полиурии. Прием диуретиков ранним вечером (за 6-8 часов до сна) является эффективным методом терапии ночной полиурии, и, соответственно, ноктурии [36, 37]. Применение данных препаратов приводит к изменению концентрации в плазме АДГ. Доказано, что комбинированная терапия, включающая в себя прием диуретиков и альфа-блокаторов оказывает более выраженный эффект [38].

### АНТИМУСКАРИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

Наличие остаточной мочи является показателем нарушения резервуарной функции мочевого пузыря. Пациентам с ГАМП необходимо назначение антимускариновых препара-



тов (оксибутинин, солифенацин) в вечернее время, даже если жалобы на нарушенное мочеиспускание в данное время суток не предъявляется [39, 40].

### КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

Снотворные препараты назначают с целью улучшения сна, тем самым воздействуя на ноктурию. Применение золпидема приводит к субъективным сокращениям эпизодов ноктурии у мужчин с СНМП [41]. Бензодиазепин, оксазепам снижают выраженность ночных мочеиспусканий на 63%, однако не оказывают

влияния на ночной диурез [42]. Эффект данных препаратов заключается в улучшении качества сна, а не в снижении частоты эпизодов ночного мочеиспускания [43]. Гормон шишковидной железы мелатонин секретируется в ночное время суток и является главным звеном в регуляции суточных биоритмов человека. Нарушение синтеза данного гормона отрицательно влияет на качество сна. Мелатонин применяется для коррекции нарушений сна у больных доброкачественной гиперплазии предстательной железы в качестве монотерапии, так и в комбинации со снотворными [44].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение общего объема мочевого пузыря, смешанная ноктурия, а также суточная и ночная полиурия являются самостоятельными патофизиологическими состояниями, которые требуют проведения своевременной диагностики и эффективной коррекции. Для более качественного оказания помощи требуется активная оценка дневника мочеиспускания и исключение всех этиологических факторов, а в случае их подтверждения – проведение специальной терапии. ■

### Резюме:

В статье произведен обзор современной литературы по теме наиболее частого дизурического явления – ноктурия. Данное нарушение в значительной мере снижает качество жизни как у лиц мужского, так и женского пола. Современные фармакологические и хирургические методы лечения порой не всегда отличаются выраженным клиническим эффектом по отношению к числу ночных мочеиспусканий у пациентов старших возрастных групп.

До недавнего времени в урологии было принято считать, что причиной ноктурии является органическая или функциональная патология органов мочевыделительной системы, однако в действительности это не всегда так. В исследованиях последних лет установлен мультифакториальный генез ноктурии. Показаны этиопатофизиологические аспекты данного расстройства мочеиспускания. Доказано, что помимо патологии мочеполовых органов, большой вклад в развитие ноктурии вносят заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой систем и возрастные особенности организма человека. Ночная и суточная полиурия, уменьшение объема мочевого пузыря, а также сочетание данных нарушений создают преграды в диагностике и лечении учащенного ночного мочеиспускания. Рассмотрены современные рекомендации различных авторов по коррекции этиологических факторов ноктурии. В качестве дополнительной фармакотерапии ноктурии предложена антидиуретическая (прием синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина), антимукардиновая терапия (оксибутинин, солифенацин) и в том числе прием препаратов, улучшающих качество и продолжительность сна.

Указанные особенности этиологии и патогенеза учащенного ночного мочеиспускания позволяют сделать вывод о необходимости использования своевременной диагностики, а также дополнительных направлений в терапии ноктурии.

**Ключевые слова:** ноктурия, ночная полиурия, никтурия, десмопрессин, антидиуретический гормон.

**Key words:** nocturia, nocturnal polyuria, nicturia, desmopressin, antidiuretic hormone.

### ЛИТЕРАТУРА

1. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S. et al. The standardisation of terminology in nocturia: Report from the standardisation Sub-committee of the International Continence Society. // *Neurourol Urodyn.* – 2002. – Vol. 21. – P. 179–83.
2. Varilla V., Samala R.V., Galindo D., Ciocon J. Nocturia in the elderly: a wake-up call. // *Clev. Clin. J. Med.* – 2011. – Vol. 78, № 11. – P. 757-764.
3. Bosch J.L, Weiss J. The prevalence and causes of nocturia. // *J Urol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 440–446.
4. Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J., Dolezal B., Haidinger G., Madersbacher S. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: Analysis of a voluntary health screening project. // *Urology.* – 2000. – Vol. 56. – P. 71-75.
5. Tikkinen K.A, Johnson T.M. 2nd, Tammela T.L. et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57. – P. 488-496.
6. van Doorn B., Bosch J.L. Nocturia in older men. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, №1. – P. 8-12.
7. Куренков А. В., Петров С. Б. Ноктурия у пациентов пожилого возраста. // *Успехи геронтологии.* – 2010. – Т. 23, № 3.
8. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia. // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 28-32.

9. Rivkees S.A., Dunbar N., Wilson T.A. The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20. – P. 459-469.
10. Erden A., Karagöz H., Başak M., Karahan S., Cetinkaya A., Avci D., Bugğday I. Lithium intoxication and nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of literature. // *Int. J. Gen. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 535-539.
11. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O., Kutner M.H., Issa M.M., Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 145-148.
12. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 219-223.
13. van Doorn B., Blanker M.H., Kok E.T., Westers P., Bosch J.L. Prevalence, incidence, and resolution of nocturnal polyuria in a longitudinal community-based study in older men: the Krimpen study. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 542-547.
14. Klingler H.C., Heidler H., Madersbacher H., Primus G. Nocturia: an Austrian study on the multifactorial etiology of this symptom. // *Neurourol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 28, №5. – P. 427-31.
15. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia. // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 28-32.
16. Moon D.G., Jin M.H., Lee J.G., Kim J.J., Kim M.G., Cha D.R. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: A circadian study. // *B.J.U. Int.* – 2004. – Vol. 94. – P. 571-575.
17. A.J. Wein, L.R. Kavoussi. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. – Elsevier Saunders. – 2012.
18. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturia. // *Curr. Urol. Rep.* – 2003. – ol. 4. – P. 362-366.
19. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. // *B.J.U. Int.* – 1999. – Vol. 84, № 3. – P. 297-301.
20. Diokno A.C., Brown M.B., Brock B.M., Herzog A.R., Normolle D.P. Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. // *J. Urol.* – 1988. – Vol. 140, № 3. – P. 567-571.
21. Kawauchi A., Tanaka Y., Soh J., Ukimura O., Kojima M., Miki T. Causes of nocturnal urinary frequency and reasons for its increase with age in healthy older men. // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 81-84.
22. Madersbacher S., Pycha A., Schatzl G., Mian C., Klingler C.H., Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. // *Urology.* – 1998. – Vol. 51, № 2. – P.206-212.
23. Weiss J.P., Blaivas J.G., Stember D.S., Brooks M.M. Nocturia in adults: Classification and etiology. // *Neurourol Urodyn.* – 1997. – Vol. 17. – P. 467-472.
24. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O., Kutner M.H., Issa M.M., Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 145-148
25. Paick J.S., Ku J.H., Shin J.W., Yang J.H., Kim S.W. Alpha-blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction. // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 1017-1023.
26. Varilla V., Samala R.V., Galindo D., Ciocon J. Nocturia in the elderly: a wake-up call. // *Clev. Clin. J. Med.* – 2011. – Vol. 78, № 11. – P. 757-764.
27. van Doorn B., Bosch J.L. Nocturia in older men. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 8-12.
28. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., Gormley E.A. Characteristics of urinary incontinence in elderly patients studied by 24-hour monitoring and urodynamic testing. // *Age Ageing.* – 1992. – Vol. 2. – P. 195-201.
29. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., Gormley E.A. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients. // *Neurourol Urodyn.* – 1993. – Vol. 12. – P. 1-7.
30. Asplund R., Aberg H. Health of the elderly with regard to sleep and nocturnal micturition. // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1992. – Vol. 10, № 2. – P. 98-104.
31. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. // *J Urol.* – 2011. – Vol. 185, №1. – P. 219-23.
32. Weatherall M. The risk of hyponatraemia in older adults using desmopressin for nocturia: Systematic review and meta-analysis. // *Neurourol. Urodyn.* – 2004. – Vol. 23. – P. 302-305.
33. Bae W.J., Bae J.H., Kim S.W., Chung B.H., Kim J.H., Kim C.S., Lee H.M., Lee K.S., Yoo T.K., Kim S.I., Byun S.S., Lee J.Y. Desmopressin Add-On Therapy for Refractory Nocturia in Men Receiving  $\alpha$ -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms. // *J Urol.* – 2013. – Vol. 190, №1. – P. 180-6.
34. Lee H.W., Choo M.S., Lee J.G., Park C.H., Paick J.S., Lee J.Z., Han D.H., Park W.H., Lee K.S. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity. // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25, №12. – P. 1792-7.
35. Weiss J.P., Blaivas J.G., Bliwise D.L. et al. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. // *BJU Int.* – 2011. –Vol. 108, №1. – P. 6-21.
36. Reynard J. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 82, № 6. – P. 932.
37. Williams G., Donaldson R. A. Novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 165-166.
38. Cho M. C., Ku J. H., Paick J. S. Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. // *Urology.* – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 549-53.
39. Chapple C. R. Solifenacin provides effective antimuscarinic therapy for the complete management of overactive bladder. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7, № 17. – P. 2421-2434
40. Nitti V. W., Dmochowski R., Appell R. A., Wang J. T., Bavendam T., Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia. // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol. 97, № 6. – P. 1262-1266.
41. Verster J. C., Volkerts E. R., Olivier B., Johnson W., Liddicoat L. Zolpidem and traffic safety - the importance of treatment compliance. // *Curr. Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 220-226.
42. Kaye M. Nocturia: a blinded, randomized, parallel placebo-controlled self-study of the effect of 5 different sedatives and analgesics. // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 2, № 6. – P. 604-608.
43. Takami N., Okada A. Triazolam and nitrazepam use in elderly outpatients. // *Ann Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27, № 4. – P. 506-509.
44. Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M., Kadekawa K., Ogawa Y. Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly. // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 685-691.

# Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики

**Nocturia: modern gender aspects of epidemiology, pathogenesis and diagnostics**

*I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov,  
S.S. Apetov, L.O. Vorslov,  
S. Yu. Kalinchenko*

In a review from the gender point of view modern epidemiological features and pathophysiological mechanisms night urination (nocturia), based on results of modern researches in the field and own clinical data are considered. Results of epidemiological researches show that nocturia is the universal age phenomenon deprived of gender colouring, and not just a symptom, characteristic for men with benign prostatic hyperplasia. Intime pathogenetic communication of nocturia with age hormonal-metabolic disorders leading to occurrence night polyuria and decrease of bladder reserve capacity as two cardinal nocturia factors at both sexes is shown. Besides, the third pathogenic factor of nocturia, characteristic only for men - obstructive night urination which is gender nocturia specificity at men is described. The idea that nocturia at both sexes, along with erectile dysfunction at men is an early urological marker of disorders of functions of hormonal-dependent structures of kidneys and the low urinary tract, associated with the age and age-associated diseases is come up. Pathophysiological basis of nocturia at both sexes is hormonal-dependent endothelial dysfunction amazing terminal nervously-muscular elements of urogenital tract much earlier, than traditional cardiological symptoms. Therefore the insistent requirement of modern medicine is active early revealing of nocturia, and at its presence the complex diagnostics, allowing to be guided by pathogenetic treatment of disease is necessary, an early which clinical marker is night urination.

*И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Е.А. Греков<sup>2</sup>, С.С. Анетов<sup>3</sup>, Л.О. Ворслов<sup>3</sup>,  
С.Ю. Калининко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс», Ярославль

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>3</sup> Кафедра эндокринологии ФПК МР ГБОУ ВПО РУДН, Москва

**В** современной урологии до сих пор существует немало проблем, которые являются «ее темными лошадками» или своеобразными «каменными преткновениями». Одной из таких проблем является симптом ночного мочеиспускания (ноктурия), который кажется большинству урологов достаточно понятным для того, чтобы предложить что-то новое. Однако, «старое» вовсе не означает «понятное». Симптом ноктурии до последнего времени не вызывал научно-практического интереса, т.к. урологам он казался вполне знакомым и понятным явлением, а в качестве его причин большинство врачей сразу называли доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ). Сложилось впечатление, что других причин ноктурии не существует. Действительно, вопрос о патогенезе ноктурии ставит в тупик до сих пор, и еще двадцать лет назад на него было непросто ответить. Однако к настоящему времени накоплен революционный объем знаний, который позволяет совершенно по-иному посмотреть на этот известный всем симптом, и авторы данной статьи ставили своей целью донести до широкой врачебной аудитории новые теории и гипотезы возникновения ноктурии. Они связаны с гендерными особенностями ноктурии,

которые практически не освещены в современной урологической отечественной литературе.

## **НОКТУРИЯ ИЛИ НИКТУРИЯ? ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЙ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Длительное время патофизиология и нейрофизиология ночного мочеиспускания практически не изучалась. В отечественной урологической литературе мочеиспускание ночью традиционно обозначалось двумя терминами: «никтурия» и «ноктурия», при этом в эти термины вкладывались совершенно разные понятия [1-3]. Согласно учебнику «Урология» под ред. Лопаткина Н.А., по которому обучалось не одно поколение сначала советских, а затем и российских урологов, о никтурии следовало говорить в тех случаях, когда пациент вставал мочиться ночью в связи с увеличением ночного диуреза, причинами которого считались либо сердечно-сосудистая недостаточность, либо ранняя стадия хронической почечной недостаточности [3]. Ноктурия для российских урологов означала такое нарушение мочеиспускания, при котором пациент вынужден был вставать мочиться ночью из-за ирритативных симптомов, при этом однократный объем мочеиспускания

был существенно меньше, чем при никтурии, что и служило главным дифференциально-диагностическим тестом для разграничения этих патологических состояний [3]. Ночное мочеиспускание как ранее, так и нередко сейчас ассоциируется в умах урологов, прежде всего, с ДГПЖ [1]. О ноктурии у женщин в учебниках по урологии вообще не упоминалось [1-3]. Таким образом, отсутствие на тот момент доказательных крупномасштабных исследований феномена ночного мочеиспускания отражалось и на взглядах урологов на эту проблему, о причинах возникновения которой мало что тогда знали, не говоря уже о методах терапии. Повышенный интерес к симптому ночных мочеиспусканий возник в конце 90-х годов XX века, когда появившиеся исследования (в том числе, ставшие «классикой жанра» уродинамические исследования (КУДИ) и суточный уродинамический мониторинг) показали клиническую неоднородность данной категории пациентов с точки зрения гендерной этиологии и патогенеза ночного мочеиспускания [4-8]. Это привело к необходимости пересмотра и стандартизации терминов. Поэтому в 2002 году Комитетом Международного общества по удержанию мочи (ICS) для обозначения симптома ночного мочеиспускания был предложен единый термин – ноктурия, под которой, согласно принятому определению, следует понимать необходимость вставать ночью один и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря [9]. Появление нового термина привнесло определенный дискомфорт в привычный терминологический стереотип мышления большинства российских врачей, многие из которых стали понимать под этими терминами совершенно разные патофизиологические состояния [10-13]. Однако все дело в том, что ноктурия и никтурия являются синонимами: *noctis* (латинское) – ночь; *nyctos* (греческое) – ночь [13]. По мнению Вишневого Е.Л. и соавт. в окончательном виде термин «ноктурия» правильнее было бы использовать для обозначения мочеиспусканий ночью, а термин «никтурия» – для обозначения повышенного мочеобразования в ночное время [13]. Но, согласно

принятой большинством мировых урологов терминологии, для обозначения аномально повышенного ночного диуреза лучше использовать термин «ночная полиурия», которая, по современным представлениям, является одним из патогенетических механизмов ночного мочеиспускания, т.е., собственно ноктурии [13]. Таким образом, хотя в клинической практике для обозначения ночных мочеиспусканий сегодня используются и термин «ноктурия», и термин «никтурия» как равноправные, вкладывать в них нужно только один смысл – необходимость вставать мочиться ночью более одного раза. Поэтому для удобства стандартизации исследований, диагностических и терапевтических процедур предпочтительнее пользоваться термином «ноктурия» как наиболее правильным с точки зрения патофизиологии [9, 13].

#### НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Научные исследования акта мочеиспускания и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) стали доступными только после того, как в клиническую практику были внедрены методы оценки функции нижних мочевых путей: урофлоуметрия, цистоманометрия и сфинктерометрия [14]. Долгое время эти исследования носили сравнительно механистический характер. Но в 1947 году Cifuentes, а затем в 1948 году Wassermann установили факт зависимости функции нижних мочевых путей у женщин от уровня эстрогенов [15-21]. С этого времени исследования нарушений мочеиспускания у женщин приобрели новое патогенетическое значение, позволившее к настоящему времени получить уникальные клинико-экспериментальные данные о закономерностях функционирования мочевого пузыря и уретры у женщин, в основе которых лежит принцип преимущественной эстроген-зависимости всех структур мочевых путей у женщин, аналогично тому, как у мужчин эти же структуры являются преимущественно андроген-зависимыми [15-21]. Согласно классической концепции нейрофизиологии мочевого пу-

зья и уродинамики мочеиспускания, иннервация мочевого пузыря осуществляется посредством ЦНС и периферической (автономной) нервной системы [4]. Последняя участвует в контроле за мочеиспусканием посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Клетки симпатической нервной системы располагаются в паравертебральных ганглиях T10-L2. Их нейроны затем подходят через подчревное сплетение к тазовым нервам. Указанные нервы контролируют у женщин процессы накопления мочи в мочевом пузыре посредством воздействия медиатора норадреналина на три класса адренорецепторов –  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 и  $\beta$  [4, 12].  $\alpha$ -1-адренорецепторы подразделяют на три подтипа:  $\alpha$ -1A (ранее известный как  $\alpha$ -1C),  $\alpha$ -1B и  $\alpha$ -1D. Четвертый подтип, известный как  $\alpha$ -1L, характеризуется низким сродством к празозину (остальные подтипы имеют высокое сродство к празозину) и может представлять собой конформационный вариант адренорецептора  $\alpha$ -1A [22].  $\alpha$ -адренорецепторы в значительном количестве сосредоточены в области шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры, и их активность определяет тонус гладких мышц в этой области. Кроме того, подтип  $\alpha$ -1D представлен в небольшом количестве в детрузоре [21]. Преобладающим типом адренорецепторов в детрузоре являются  $\beta$ -адренорецепторы, которые участвуют в его расслаблении (адаптации) и поддержании низкого внутрипузырного давления в фазу накопления [21, 22]. Важнейшими компонентами эффектов парасимпатической нервной системы на нижние мочевые пути являются мускариновые рецепторы (M-холинорецепторы), постганглионары которых работают на ацетилхолине и обеспечивают как трофику и метаболизм мочевого пузыря и уретры, так и синергические взаимодействия с адренергическими структурами, обеспечивая так называемое пластическое моделирование мочеиспускания, т.е. способность нижних мочевых путей нормально функционировать в любых условиях [21, 22]. В настоящее время идентифицировано 5 типов M-холинорецепторов, из которых M-1, M-2 и M-3 широко

представлены в мочевом пузыре [4, 19, 21].

Модулировать функции нейро-рецепторного аппарата мочевого пузыря как у женщин, так и у мужчин, способны половые гормоны. Эффекты эстрадиола у женщин осуществляются через его воздействие преимущественно на  $\alpha$ -адренорецепторы, прогестерона – на  $\beta$ -адренорецепторы, соответственно [19]. Кроме того, в женской мочеполовой системе (клитор, парауретральные ткани, уретра, влагалище и матка) на основе экспериментальных исследований выявлена экспрессия гена ФДЭ-5 типа и NO-синтаз, основной функцией которых является участие в синтезе оксида азота (NO) и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов уrogenитального тракта [20, 22, 23]. Слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Льюто и дна мочевого пузыря у женщин наряду с нейрорецепторным аппаратом содержат прогестероновые, эстрогеновые и андрогенные рецепторы, между которыми существует теснейшее функциональное взаимодействие. Большинство структур пу-

зырно-уретрально-простатического комплекса у мужчин являются андроген-зависимыми, и участие оксида азота в их функционировании также объективно доказано [15-23] (рис. 1).

Особенностями нейрорецепторного и гормонального аппарата объясняются механизмы действия половых гормонов на функцию нижних мочевых путей, которые сводятся к следующим:

- Регуляция активности NO-синтазы (кровоток, иннервация, кислородное обеспечение тканей, метаболизм и энергообмен).
- Эндотелий-зависимая вазодилатация (кровоток, иннервация).
- Эндотелий-независимая нейронально-опосредованная вазодилатация (кровоток).
- Обеспечение тонуса и трофики мышечных элементов детрузора («мышечный» каркас и тонус мочевого пузыря, уретры, предстательной железы).
- Синтез коллагена и эластина в связочном аппарате (коллагеновый статус уrogenитального тракта).
- Функциональное состояние уротелия (муцин, полисахариды, предкоитальное увлажнение и т.д.).
- Местный иммунитет (бакте-

рицидный эффект мочи, секрета предстательной железы, гликополисахариды слизистой, Ig A, IgM) [15-23].

Последствия дефицита половых гормонов для нижних мочевых путей хорошо известны и проявляются следующими негативными структурно-функциональными изменениями в них:

- Снижение кровообращения в органах малого таза, в том числе, за счет индукции тазового атеросклероза, что приводит к гипоксии и ишемии органов мочеполовой системы (дефицит вазодилатации – ишемическая болезнь органов малого таза и уrogenитального тракта).
- Уменьшение диаметра артерий мочевого пузыря, снижение количества мелких сосудов и истончение их стенки (уменьшение плотности микроциркуляторного русла).
- Уменьшение диаметра вен в венозных сплетениях влагалища у женщин и предстательной железы у мужчин, а также в шейке мочевого пузыря и венозных сплетениях малого таза (хроническая венозная недостаточность – венозная и секреторная конгестия).
- Анатомо-функциональные нейропатические нарушения в уrogenитальном тракте.

Нарушение функции тазовых органов в силу выше описанных механизмов манифестирует различными клиническими масками уrogenитальной дисфункции, одной из которых может быть ночное мочеиспускание [15-17, 19,20].

Принято считать, что возрастные нарушения мочеиспускания у женщин могут быть объяснены усугубляющимся дефицитом женских половых гормонов [16, 17]. Однако, клиническая картина климактерического синдрома характеризуется широкой вариабельностью проявлений, поэтому не все уrogenитальные расстройства в перименопаузе и менопаузе могут быть объяснены недостаточным эффектом эстрогенов. В патогенезе noctурии у женщин одно из ключевых мест занимает дефицит андрогенов. Тема андрогенного дефицита у женщин – новая и сложная. С одной стороны, некоторые симптомы дефицита андрогенов могут быть схожи с симптомами дефицита эстрогенов, поэтому об андрогенной недостаточности у

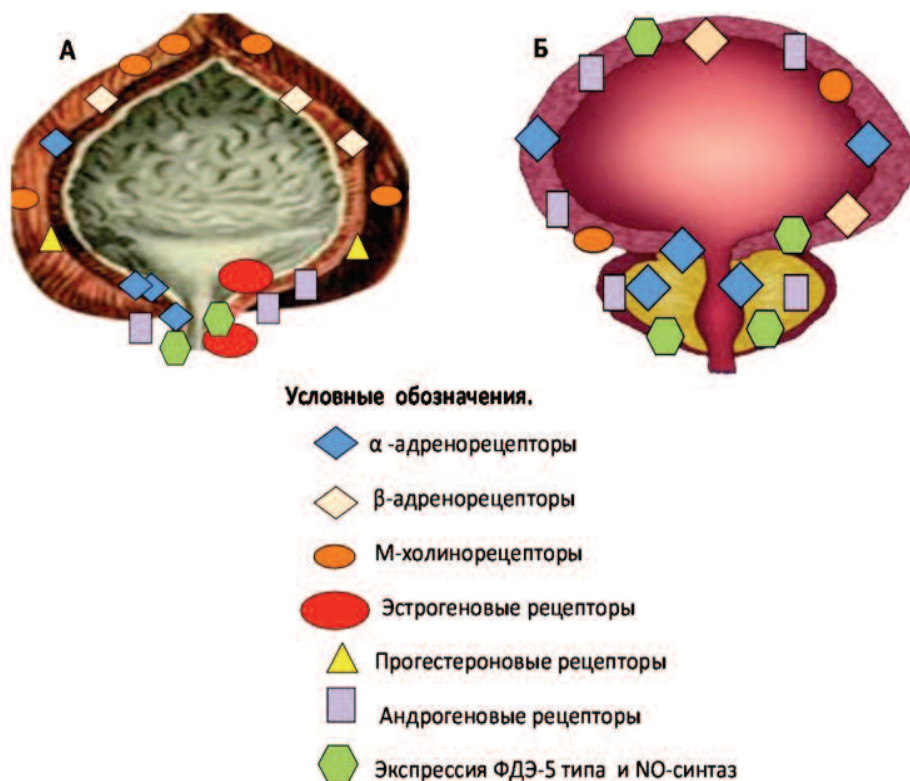


Рис. 1. Локализация рецепторов к половым гормонам в нижних мочевых путях у женщин (А) и мужчин (Б) [15-23]



Рис. 2. Взаимоотношения основных патогенетических механизмов СНМП у обоих полов [20, 21]

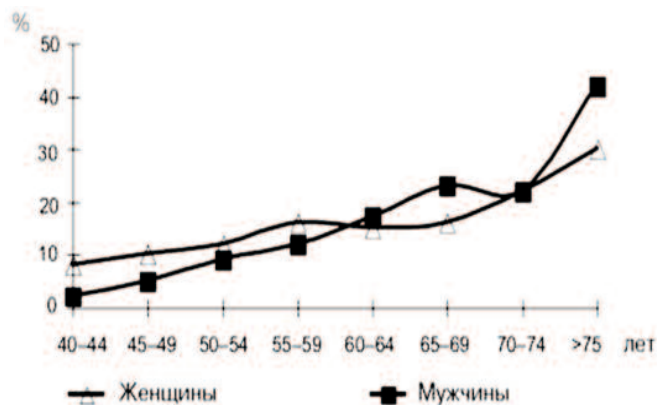


Рис. 3. Распространенность ноктурии у обоих полов в различном возрасте мужчин и женщин [26, 27]

женщин принято говорить только при адекватном уровне эстрогенов. С другой стороны существуют определенные проблемы в лабораторной диагностике андрогенного дефицита, которые в последнее время успешно решаются в связи с появлением максимально точного метода определения тестостерона – масс-спектрального анализа, доступного уже в рутинной практике [19]. Недавние исследования показывают, что ноктурия чаще встречается у женщин с изолированным дефицитом андрогенов или со смешанной формой гормональных нарушений (одновременный дефицит эстрогенов и андрогенов) [19].

Очевидно, что ряд эффектов на нижние мочевые пути у женщин опосредован именно андрогенами (синтез которых происходит в строме яичников и надпочечниках), а факт установленной экспрессии гена ФДЭ-5 типа в нижних мочевых путях может быть базовым патофизиологическим доказательством данного эффекта андрогенов у женщин [19, 22, 23]. Вероятно, с этим также связана неэффективность в целом ряде случаев стандартной эстрогенозаместительной терапии у женщин в менопаузе, которая достаточно эффективно нивелирует различные клинические проявления климакса, но не ликвидирует андроген-зависимые СНМП/ноктурию у них [19]. Можно с высокой долей вероятности констатировать, что в основе большинства анатомо-функциональных нарушений мочеиспускания лежат непосредственные или косвенные нарушения модуляции гор-

мональной регуляции структур нижних мочевых путей, которые через целый ряд патофизиологических механизмов (нейрорецепторных, сосудистых, метаболических, миогенных) заканчиваются клинической манифестацией СНМП у обоих полов [20, 21] (рис. 2)

### СОВРЕМЕННАЯ ГЕНДЕРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОКТУРИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Ноктурия – один из наиболее тягостных и склонных к прогрессированию СНМП как у мужчин, так и женщин, который, в отличие от классических представлений, может наблюдаться в любом возрасте [13]. Именно возраст, а не гендерные особенности, является независимым фактором риска развития любых СНМП, включая ноктурию, так как, согласно большинству современных эпидемиологических исследований, с возрастом частота ноктурии статистически достоверно и линейно возрастает у представителей обоих полов [24-26]. При этом именно выраженность ноктурии оказывает наиболее негативное влияние на качество жизни по сравнению с выраженностью дневных СНМП [25]. По данным Jackson S. ноктурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и у более чем 80% пациентов старше 80 лет [8]. Аналогичная тенденция и в отношении увеличения частоты и выраженности ноктурии проявляется и у женщин [8, 10, 11, 26, 27] (рис. 3).

Проблемы эндокринологической урологии у женщин стали активно изучаться только в XX веке после установления факта эстроген-зависимости всех структурных элементов нижних мочевых путей, а также в связи с демографическими изменениями в популяции женщин в целом [16]. До этого, в XIX и начале XX веков средняя продолжительность жизни женщины была меньше срока наступления менопаузы, то есть большинство женщин просто не доживало до того момента, когда развивались симптомы возрастного эстрогенного дефицита. Соответственно, проблемы коррекции менопаузальных расстройств у медиков того времени просто не существовало. Однако продолжительность жизни увеличивалась, и на рубеже XIX-XX веков она превысила средний возраст наступления менопаузы. В XX веке продолжительность жизни женщин также прогрессивно увеличивалась, поэтому к концу XX столетия женщина уже почти треть жизни проводила в состоянии эстрогенного дефицита. О высокой частоте ноктурии в изолированном виде и в рамках симптомокомплекса гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) свидетельствуют результаты исследования National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), проведенного в 2001 году в США и основанного на телефонном опросе 5204 респондентов старше 18 лет [28]. В ходе исследования симптомы ГАМП выявлены у 16,9% опрошенных женщин и 16,0% мужчин, причем, их распространенность возрастала с воз-

растом опрошенных [28]. В США ГМП является одним из самых распространенных хронических заболеваний, т.к. показатели его распространенности (16-17%) сравнимы с показателями сахарного диабета (6%) и депрессии (20%) [28-31]. Негативное влияние любых СНМП у обоих полов на качество жизни, по данным ряда исследований, существенно более выражено, чем, например, влияние сахарного диабета 2 типа или артериальной гипертензии [28,29]. Ноктурия у людей пожилого и старческого возраста ассоциирована с другими тяжелыми последствиями для здоровья (инфекции мочевых путей, падения ночью, переломы), а также с выраженными нарушениями сна и депрессиями, что неблагоприятно сказывается на функционировании всех органов и систем [18, 30, 32,33]. Любая ноктурия связана с прерыванием или недостаточностью ночного сна и синдромом ночного апноэ, последствия которых могут быть достаточно серьезными и даже смертельными для пожилого пациента [6,34,35,36] (табл. 1).

в стране огромную роль в реализации нового научного понимания ноктурии и популяризации этих научных взглядов сыграл выдающийся российский уролог профессор Е.Л. Вишневецкий [13]. В XXI веке уже накоплено достаточно данных для утверждения, что ноктурия является неспецифическим маркером инволюционных и метаболических нарушений в мочевой системе – старения, и поэтому одинаково часто наблюдается и прогрессирует у обоих полов в прямой связи с возрастом и имеет гораздо большее диагностическое и прогностическое значение, чем то, которое ей придается большинством врачей даже сегодня [13,20]. Появление ноктурии у пациента и пациентки молодого или среднего возраста свидетельствует об их раннем гормонально-метаболическом неблагополучии и нарушениях энергетического обеспечения и метаболизма органов мочевой системы (прежде всего, мочевого пузыря). Согласно теории старения В.И. Дильмана, именно возрастное снижение уровня гормонов (прежде всего, половых стероидов) ведет к

Для описания частоты мочеиспускания в специальной литературе используется термин «ритм суточных спонтанных мочеиспусканий» – это количество самостоятельных мочеиспусканий в течение суток, не вызывающих нарушения качества жизни. Согласно ICS, в норме здоровый человек мочится не более 6 раз в сутки при условии 6-часового ночного сна [9]. Это означает, что в дневное время здоровый человек мочится в среднем каждые 2-3 часа, а в течение ночи он не должен вставать мочиться как минимум в течение 6-7 часов сна. Такой ритм нормального суточного мочеиспускания обеспечивается динамическим равновесием между процессами мочеобразования в почках и процессами накопления и удержания мочи здоровым мочевым пузырем с хорошим потенциалом эластичности и пластичности (а, значит, с хорошими кровообращением, иннервацией и мышечным тонусом), что позволяет ему в норме за ночь удерживать объем мочи, эквивалентный не менее двум физиологическим объемам мочи при естественном дневном мочеиспускании. Функция мочевого пузыря в норме обеспечивается эластическими свойствами детрузора, которые зависят от интенсивности мочепузырного кровообращения, сохранности детрузорной и сфинктерной иннервации, а также его пластичностью (коллагеновый статус), которые являются у женщин, как и у мужчин, гормонозависимыми параметрами [39-40]. Функциональный конфликт между объемом суточного диуреза и резервуарной емкостью мочевого пузыря приводит к тому, что даже небольшой (менее физиологического) объем мочи в мочевом пузыре способен вызвать позыв к мочеиспусканию независимо от времени суток – так развивается симптом дневного учащения мочеиспускания, который при повышенном питьевом режиме называется дневной полиурией и рассматривается как физиологическое явление, а при нормальном дневном диурезе получает название поллакиурии и рассматривается как патологический СНМП, свидетельствующий о нарушении резервуарной функции мочевого пузыря [19, 20, 43-46]. Однако, в клинической практике очень

Таблица 1. Последствия прерывания и/или лишения сна в связи с ноктурией [6]

Ближайшие последствия	Отдаленные последствия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная сонливость и уменьшение активности в дневное время</li> <li>• Увеличение времени реакции</li> <li>• Уменьшение энергии в дневное время</li> <li>• Снижение психомоторной активности</li> <li>• Ослабление концентрации, внимания и познавательной функции</li> <li>• Плохое настроение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депрессии</li> <li>• Развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа</li> <li>• Более быстрое прогрессирование возрастного андрогенного дефицита</li> <li>• Подверженность соматическим заболеваниям</li> <li>• Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний</li> <li>• Повышенный риск дорожно-транспортных происшествий</li> <li>• Повышенная частота падений и переломов</li> <li>• Помещение в дом престарелых</li> <li>• Смерть</li> </ul>

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА НОКТУРИИ

В последние годы ноктурия обсуждается как самостоятельная медико-социальная проблема, а не только как симптом исключительно ДГПЖ [13, 20, 24-35, 37]. В нашей

накоплению свободных радикалов и усилению клеточного апоптоза, что неизбежно сопровождается появлением атрибутов старения [38]. Одним из таких атрибутов старения являются различные нарушения в мочевой системе, которые клинические проявления являются СНМП и ноктурией [13, 37].



Рис. 4. Функционирование мочевой системы в ночное время в норме и при ноктурии у мужчин и женщин [13]

часто у пациентов при опросе является нормальный ритм дневных спонтанных мочеиспусканий на фоне нормального питьевого режима, но они предъявляют жалобы исключительно на необходимость вставать мочиться в ночное время (изолированную ноктурию). Согласно мнению Е.Л. Вишневого и соавт., в данном случае совершенно очевидно, что если в дневное время эластические и пластические свойства детрузора мочевого пузыря обеспечивают 2-3-часовой интервал между мочеиспусканиями, то в условиях ночного сна этого не происходит.

Таким образом, мы подходим к современному патогенезу ночного мочеиспускания, в котором можно выделить центральный конфликт между двумя функциональными системами – процессами мочеобразования в ночное время (ночная полиурия) и неудовлетворительным состоянием резервуарной функции мочевого пузыря (снижением его эластичности) [13]. Эти две закономерности объясняют патогенез ноктурии у обоих полов [13]. При этом у мужчин добавляется еще один мало известный феномен со стороны предстательной железы – относительное увеличение ее размеров ночью на 10-33% за счет простатостаза и венозной конгестии по сравнению с ее дневным объемом.

Таким образом, у мужчин, добавляется третий механизм ноктурии – обструктивное ночное мочеиспускание, или обструктивная ноктурия [13] (рис. 4).

### НОЧНАЯ ПОЛИУРИЯ – ПЕРВЫЙ КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА НОКТУРИИ У ОБОИХ ПОЛОВ

Процесс образования мочи в почках (диурез) зависит от целого ряда факторов, среди которых возраст и ассоциированные с ним нарушения функции почек играют одну из ведущих ролей. Достоверно доказано, что независимо от наличия или отсутствия любых заболеваний почек с возрастом происходит снижение скорости клубочковой фильтрации в почках с одновременной тенденцией к нарушению их концентрационной функции, что сопровождается выделением изоили гипоосмолярной мочи и увеличением диуреза, что можно рассматривать как процесс старения ткани почек [43,44,45]. С возрастом происходят инволютивные изменения не только в почках, но и регулирующих их гормональных системах, среди которых наиболее клинически важными являются возрастные изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, так как антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, синтезируемый в гипофизе, является основным регулятором почечной секреции и реабсорбции воды. Уровень АДГ (вазопрессина) при старении уменьшается, что ведет к повышению ночного диуреза (к появлению ночной полиурии – избыточного мочеобразования в ночные часы). Одновременно уровень мелатонина – гормона сна, секретируемого эпифизом, с возрастом также уменьша-

ется, и меланопауза является одним из атрибутов гормонального старения, ведущая к возрастным нарушениям сна (инсомнии). Вот почему между ноктурией и возрастной бессонницей проследивается прямая патогенетическая связь [32-35,46]. Итогом влияния этих и еще целого ряда других факторов на процессы мочеобразования в почках являются особенности продукции мочи в ночное время, которые лежат в основе ночной полиурии:

- Чем старше человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время.

- После 50 лет количество мочи ночью удваивается – это неизбежный атрибут старения.

- Для возрастных нарушений диуреза характерны его индивидуальные параметры [13] (табл. 2).

Таблица 2. Основные причины ночной полиурии (ICS, 2002) [6]

Диурез
Циркадные нарушения секреции эффектов антидиуретического гормона (АДГ):
• Первичные (идиопатические)
• Вторичные (избыточное потребление жидкости, кофеина, алкоголя в вечернее время)
Растворенные вещества /диурез
• Застойная сердечная недостаточность
• Вегетативная дисфункция
• Синдром апноэ во сне
• Почечная недостаточность
• Недостаточность половых гормонов

По мнению Е.Л. Вишневого и соавт., ночная полиурия является одним из ключевых факторов патогенеза ноктурии у обоих полов [13]. Они же предложили выделять два типа ночной полиурии: возрастную и абсолютную [13]. При **возрастной ночной полиурии** увеличение ночного диуреза не является плавным – статистически достоверные различия наблюдаются только относительно 50-летнего рубежа. По достижении указанного возраста происходит как бы «скачкообразное» его увеличение. Возрастной рубеж и полиурический эффект, по мнению Е.Л. Вишневого и соавт., вполне определены – после 50 лет количество



мочи ночью удваивается со всеми вытекающими из этого обстоятельства последствиями для диуреза [13]. О возрастной ночной полиурии говорят, если за стандартное время ночного сна (8 ч) диурез превышает не более, чем на 33-35% суточный диурез здорового человека до 50 лет без клинических СНМП (что составляет в среднем > 0,9 мл/мин) [34, 45]. О **полиурической (абсолютной) форме ночной полиурии** говорят, если ночной диурез в любом возрасте за 8 часов сна превышает средневозрастные показатели здорового человека без СНМП более, чем на 35% [11, 26]. Деление ночной полиурии на выше описанные типы имеет большое клиническое значение: если в первом случае не требуется проведения специальных исследований, то при втором – показано расширение диагностической программы для выявления ее вероятных причин, так как в данном случае увеличение ночного диуреза не может быть объяснено одним лишь возрастным фактором [13].

Таким образом, в своей клинической практике уролог встречается только с небольшой группой возможных причин ночной полиурии. Поэтому, приступая к обследованию, урологу следует иметь в виду, что существует большая группа экстрауринарных причин ночной полиурии, которые могут действовать отдельно или в сочетании друг с другом. «Списывание» ночной полиурии и, соответственно, ноктурии у пациента только на возраст и отказ от дальнейших диагностических поисков причин указанных нарушений является в корне неверным и даже вредным. Такой подход уводит врача от выявления причин, являющихся прямой или косвенной угрозой жизни пациента (например, ночная полиурия как маркер сердечной недостаточности, дефицита половых гормонов или сахарного диабета 2 типа), клиническим маркером которых служат ночные нарушения диуреза и мочеиспускания. По мнению Е.Л. Вишневого и соавт., подсчет суточного и ночного диуреза являются простыми, но вполне надежными методами оценки наличия и выраженности ночной полиурии, и должны применяться во всех слу-

чаях при наличии жалоб больного на ноктурию для дифференциальной диагностики возрастного и абсолютного типов ночной полиурии [13]. Для клинического проявления симптома ноктурии, кроме функциональной перегрузки мочевых путей увеличенным объемом образующейся в почках мочи, необходимо еще одно условие: нарушение адаптационных механизмов мочевого пузыря к этим повышенным функциональным потребностям.

**НАРУШЕНИЯ РЕЗЕРВУАРНОЙ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – ВТОРОЙ КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА НОКТУРИИ У ОБОИХ ПОЛОВ**

Ноктурия развивается и усугубляется в связи с процессами физиологического и гормонального старения человека независимо от гендерных особенностей (рис. 5). **Основные причины нарушения резервуарной функции мочевого пузыря:**

- Любая нейропатия мочевого пузыря (метаболическая, посттравматическая, ятрогенная, ишемическая, токсическая), ведет к повышенной активности детрузора (ГАМП, детрузорно-сфинктерная диссинергия) [47].
- Ожирение и метаболический синдром [48,49, 50-56].
- Инсулинорезистентность и сахарный диабет [48-56].
- Тазовый атеросклероз в изолированном виде или ассоциированный с метаболическим синдромом [55, 56].
- Дефицит половых гормонов, ведущий к нарушению синтеза оксида азота NO и NO-зависимой вазодилатации у женщин, дефициту кровообращения и иннервации, индукции и поддержанию нейропатии и детрузорной ишемии [57-60]. В наших исследованиях показано, что выраженность ноктурии напрямую зависит от уровня общего тестостерона крови у мужчин [20].
- Дизэлектролитемия в изолированном виде или как следствие



Рис. 5. Схема патогенеза нарушения резервуарной функции мочевого пузыря в процессе физиологического старения [12, 13]

хронической почечной недостаточности (синдром «периодических движений ног во сне», синдром «беспокойных ног») [47].

- Хроническая обструктивная болезнь легких [47].
- Заболевания сердечно-сосудистой системы [47].
- Неврологические заболевания (опухоли головного мозга: 24-30% у взрослых и до 71% при глиомах моста мозга у детей; болезнь Паркинсона: 38-70% больных, у мужчин на 10-15% реже, чем у женщин; болезнь Альцгеймера: частота 23-48%; эпилепсия, травмы головного и спинного мозга, задержка умственного развития: у 12-65% больных; церебральный паралич: 30-40% больных; рассеянный склероз: 50-90% больных; нарушения мозгового кровообращения: 28-50% больных) [47].
- Синдром «сморщенного мочевого пузыря» (туберкулез, шистосомоз, бильгарциоз, интерстициальный цистит, травмы мочевого пузыря, спинного мозга и костей таза: 90-97% больных, стеноз спинномозгового канала и последствия операций на позвоночнике: 50-62%) [47].
- Злоупотребление алкоголем: у 15-65% больных [47].
- Опоясывающий и генитальный герпес: у 28% больных [47].
- Порфирия: у 12% больных [47].
- ВИЧ: у 12% больных [47].
- Ятрогенные нарушения: брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки – у 50%, радикальная простатэктомия – у 15-20% [47].

Мы полагаем, что с учетом гормонозависимости всех структур нижних мочевых путей как у мужчин, так и женщин, любые СНМП, в том числе, ноктурия, должны рассматриваться, прежде всего, с позиций возрастного или индивидуального дефицита половых гормонов у обоих полов, который возникает и прогрессирует с возрастом, аналогично тому, как с возрастом возникают и прогрессируют большинство соматических и эндокринных заболеваний человека, включая урологические. Эта концепция находится в точном и логичном соответствии с приведенными выше новыми дан-

ными о патогенезе ночного мочеиспускания.

### **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОКТУРИИ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ СОВРЕМЕННОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Симптом ноктурии долгое время традиционно связывался в урологической литературе практически лишь с заболеваниями предстательной железы, поэтому в виду того, что он включен в перечень симптомов Международной шкалы оценки симптомов, связанных с заболеваниями предстательной железы (IPSS-QL), большинство практикующих урологов по-прежнему трактуют его исключительно как профильный симптом ДГПЖ. Однако сегодня ноктурия рассматривается как маркер системных гормонально-метаболических нарушений, точкой приложения которых является пузырно-простатический комплекс. Только такой междисциплинарный подход к «старой» проблеме способен перевернуть наше традиционное представление о диагностическом и прогностическом значении симптома ноктурии для клинической практики. Ноктурия – не просто один из неприятнейших СНМП, существенно снижающий качество жизни пациента в любом возрасте. Данные литературы и собственные клинические наблюдения показывают, что наличие и степень выраженности ноктурии в любом возрасте являются маркерами нарушений метаболизма детрузора мочевого пузыря, и несут в себе гораздо большее диагностическое и прогностическое значение, чем то, которое им придается в настоящее время в клинической урологической практике [19,20].

Являясь ранним клиническим проявлением нарушений функций гормоно-зависимых структур почек и нижних мочевых путей (кровообращения, иннервации, силы и тонуса детрузора и сфинктерного аппарата, эластичности и растяжимости стенки мочевого пузыря), ноктурия должна рассматриваться как ранний урологический маркер гормонально-метаболических нарушений у обоих

полов, ассоциированных с возрастом и возраст-ассоциированными заболеваниями. Мы считаем, что в этом смысле диагностическое значение ноктурии соответствует нашему сегодняшнему пониманию значения эректильной дисфункции как барометра гормонального и сосудистого здоровья мужчины, поскольку в основе нарушений эрекции и мочеиспускания лежат одни и те же патофизиологические механизмы, являющиеся факторами риска обоих заболеваний (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, дефицит половых гормонов, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, депрессии, артериальная гипертензия и т.д.) [20]. Любое клиническое обследование у врача любой специальности требует активного выявления ноктурии. Это крайне просто – задать пациенту вопрос имеются или нет у него (нее) ночные мочеиспускания. Выявленный симптом ночного мочеиспускания всегда требует комплексной патогенетической диагностики с целью уточнения возможных причин и планирования патогенетического лечения во всех случаях.

При обследовании пациентов в любом возрасте ноктурию всегда необходимо выявлять активно, так как многие из них ночное мочеиспускание рассматривают как «возрастную норму» и жалоб самостоятельно не предъявляют. Активно следует выявлять симптомы нарушений сна, депрессии, признаки андрогенного дефицита и сердечно-сосудистых заболеваний, с которыми патогенетически связана ноктурия.

В рамках диагностики ноктурии у больных с ожирением и метаболическим синдромом следует предполагать весь рекомендованный при данной патологии спектр биохимических и гормональных исследований, активно выявляя ожирение (измерение окружности талии), кожные маркеры инсулинорезистентности и андрогенного дефицита, которые тесно связаны между собой общими патогенетическими механизмами.

Ценную информацию о состоянии мочепузырного кровотока и тазовых вен можно получить с помощью трансвагинального или транс-

ректального УЗ-доплерографического исследования, которое на практике, к сожалению, выполняется редко. Выявление венозной недостаточности малого таза может быть маркером дефицита половых гормонов у обоих полов. При наличии неврологической патологии полезным будет консультация врача-невролога.

Лабораторный этап диагностики ноктурии включает в себя биохимические и гормональные исследования. К традиционно назначаемым урологами клиническим анализам мочи, пробам Нечипоренко и Зимницкого (почечные пробы) всем пациентам с ноктурией следует обязательно проводить определение в крови уровня креатинина, мочевой кислоты, холестерина и липидного спектра, глюкозы крови, а также половых гормонов (эстрадиол, общий тестостерон), пролактина, ТТГ, инсулина, С-пептида. При выявлении гормональных нарушений к лечению должен быть привлечен эндокринолог или гинеколог-эндокринолог.

Специализированный этап уро-

логического обследования обязательно должен включать уродинамическое и (по показаниям) эндоскопическое исследования нижних мочевых путей. Только в ходе максимально полного и комплексного обследования можно выявить все возможные механизмы ноктурии у конкретного пациента и назначить не симптоматическое, а патогенетическое лечение, которое приведет к полному излечению пациента, купированию ноктурии как маркера другого заболевания, а не создаст видимость улучшения симптоматики. Мы считаем, что ноктурия, как и эректильная дисфункция – это ранние урологические маркеры гормонально-метаболического дисбаланса, в основе которых лежит универсальный механизм эндотелиальной дисфункции, поражающей терминальные нервно-мышечные элементы уrogenитального тракта гораздо раньше, чем традиционные кардиологические симптомы. Наличие ноктурии всегда требует комплексной диагностики и патогенетического лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципы доказательной и патогенетической медицины XXI века требуют от врачей междисциплинарных взаимодействий, в рамках которых возможно профессиональное движение вперед. Старые представления о, казалось бы, известных симптомах, должны быть сегодня отброшены в сторону, так как характерные для них жесткость и консерватизм уже являются серьезным препятствием для того, чтобы наши пациенты получили правильное патогенетическое лечение всех заболеваний. Представления о ноктурии в старом формате не соответствуют требованиям времени. Этот симптом является уникальным маркером возрастных гормонально-ассоциированных изменений в организме. Поэтому рассматривать ноктурию и осуществлять ее рациональную диагностику и патогенетическую терапию сегодня необходимо с позиций полиэтиологичности и мультифакторности патогенеза ночного мочеиспускания у обоих полов. ■

### Резюме:

В обзорной статье с гендерной точки зрения рассматриваются современные эпидемиологические особенности и патофизиологические механизмы ночного мочеиспускания (ноктурии), основанные на результатах современных исследований в данной области и собственных клинических данных.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что ноктурия является универсальным возрастным феноменом, лишенным гендерной окраски, а не только симптомом, характерным для мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Показана тесная патогенетическая связь ноктурии с возрастными гормонально-метаболическими нарушениями, приводящими к появлению ночной полиурии и снижению резервуарной емкости мочевого пузыря как двух кардинальных факторов ноктурии у обоих полов. Кроме того, описан третий фактор патогенеза ноктурии, характерный только для мужчин – обструктивное ночное мочеиспускание, которое является гендерной спецификой ноктурии у больных мужского пола. Высказана мысль о том, что ноктурия у обоих полов, наряду с эректильной дисфункцией у мужчин является ранним урологическим маркером нарушений функций гормонозависимых структур почек и нижних мочевых путей, ассоциированных с возрастом и возраст-ассоциированными заболеваниями. Патофизиологической основой ноктурии у обоих полов является гормоно-зависимая эндотелиальная дисфункция, поражающая терминальные нервно-мышечные элементы уrogenитального тракта гораздо раньше, чем появляются традиционные кардиологические симптомы.

Поэтому настоятельным требованием современной медицины является активное раннее выявление ноктурии, а при ее наличии – комплексная диагностика, позволяющая определить основное заболевание, ранним клиническим маркером которого и является ночное мочеиспускание.

**Ключевые слова:** ноктурия, ночная полиурия, емкость мочевого пузыря, обструктивная ноктурия, половые гормоны, патогенез, диагностика.

**Key words:** nocturia, night polyuria, bladder capacity, obstructive nocturia, sexual hormones, pathogenesis, diagnostics.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пытель Ю.А. Погорелко И.П. Основы практической урологии. М.: Медицина, 1969. 329 с.
2. Пытель А.Я., Гришин М.А. Заболевания единственной почки. М.: Медицина, 1973. 184 с.
3. Урология. / Учебник для медицинских ВУЗов [Под ред. Лопаткина Н.А.]. М.: Медицина, 1982.
4. Weiss JP, Stember DS, Blavias JG. Nocturia in adults: classification. // *NeuroUrol. Urodyn.* 1997. Vol. 16. № 5. P. 401.
5. Weiss JP, Blavias JG. Nocturia. // *J Urol.* 2000. Vol. 163. P. 5-12.
6. Abrams P. Nocturia: the major problem in patients with LUTS suggestive of BPO. // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 3. № 6. P. 8-16.
7. Lye M. Rhythm of life and vicissitudes of old age. // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 1. P. 1461.
8. Jackson S. LUTS and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. // *Br. J. Urol. Int.* 1999. Vol. 84. P. 5-8.
9. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. // *Br. J. Urol. Int.* 2002. Vol. 90. P. 11-15.
10. Van Dijk L, Kooij DG, Schelevis FG. Nocturia in Dutch adult population. // *Br. J. Urol. Int.* 2002. Vol. 90. P. 644-648.
11. Weiss JP, Blavias JG. Nocturia. // *Curr Urol Rep.* 2003. Vol. 4. № 5. P. 362-366.
12. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕРРА, 2001. С. 96.
13. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
14. Карпенко В.С., Колесников Г.Ф., Петрунь Н.М. Функциональная диагностика в урологии и нефрологии. Киев: Здоров'я, 1977. С. 128-131.
15. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989. 384 с.
16. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1978. 456 с.
17. Балан В.Е. Школа по уходу за больными. // Аптечный вестник Вита. 2007. №9. С. 9.
18. Joahim W, Thuroff OAB. Evidence from the Urologist's Perspective. // *Eur. Urol.* 2003. № 2. P. 10-15.
19. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу). // *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 6. С. 80-84.
20. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю. Диагностическое значение ноктурии как маркера системного гормонально-метаболического дисбаланса. // *Материалы XII Съезда Российского общества урологов.* Москва, 2012. С. 56-57.
21. Хано М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. [Пер. с англ.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 543 с.
22. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. // *BJU Int.* 2005. № 95. P. 103-109.
23. Pace G, Palumbo P, Miconi G, Silvestri V, Cifone MG, Vicentini C. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. // *World J Urol.* 2010. Vol. 29, № 2. P. 243-248.
24. Wylie K, Malik F. Review of drug treatment for female sexual dysfunction. // *J Urol.* 2009. № 10. P. 671-674.
25. Chute CG, Panser LA, Girman LJ. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. // *J Urol.* 1993. Vol. 150. P. 85-89.
26. Malmsten UGH, Milsom I, Molander U. Urinary incontinence and LUTS: an epidemiological study of men aged 45-99 years. // *J Urol.* 1997. Vol. 158. P. 1733-1737.
27. Weiss JP. Nocturia: «do the math». // *J Urol.* 2006. Vol. 175. № 3. Pt. 2. P. 16-18.
28. McNickolas T. LUTS, the case altered. // *Eur. Urol.* 2002. Vol. 1. № 9. P. 28-35.
29. Stewart W, Herzog R, Wein AJ. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. // *Neuro Urodyn.* 2001. № 20. P. 403-422.
30. Steers W. Overactive bladder (OAB): What we thought we knew and what we know today. // *J Urol.* 2002. Vol. 1. P. 3-10.
31. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. // *BMJ.* 2003. № 3. P. 26.
32. Wyndaele J. The overactive bladder. // *Br J Urol. Int.* 2001. Vol. 88. P. 135-140.
33. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. // *Sleep.* 1980. Vol. 3. № 3-4. P. 221-224.
34. Asplund R. Nocturia in relation to sleep, health and medical treatment in the elderly. // *Br. J. Urol.* 2002. Vol. 90. P. 302-313.
35. Bing MH, Jennum P, Mortensen S. Nocturia in relation to sleep quality in an unselected population of women and men 60-80 years in Denmark. // *ICS and IUGA Abstracts.* Paris, 2004. P. 179.
36. Umlauf MG, Chasens TR, Greevy RA. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. // *Sleep.* 2004. Vol. 27. № 1. P. 139-144.
37. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю. Ноктурия как новый интегративный маркер системных нарушений метаболизма у мужчин. // *Материалы 1-го Конгресса урологов Сибири.* Кемерово, 2012. С. 335-338.
38. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983.
39. Балан В.Е., Анкирская А.С., Есесидзе З.Т., Муравьева В.В. Патогенез атрофического цистоуретрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. // *Consilium Medicum.* 2001. Т.3. № 7. С. 326-331.
40. Тумилевич Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина. 2010. 208 с.
41. Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. // *Aging Male.* 2008. Vol. 11. № 3. P. 146-149.
42. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. P. 1542-1546.
43. Урология. Национальное руководство. [Под ред. Лопаткина Н.А.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
44. Храйчик Д., Седор Д.Е., Ганц М.Б. Секреты нефрологии. [Пер. с англ.] М.-СПб: Бинон - Невский диалект. 2001. 303 с.
45. Батюшин М.М. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу. Элиста. ЗАОр НПП «Джангар». 2009. 168 с.
46. Abracham L, Haendran A, Millis IW. Development and validation of quality-of-life measure for men with nocturia. // *Urol.* 2004. Vol. 63. P. 481-486.
47. Аполихин О.И., Ромих В.В., Иванова Г.Е. Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010. Прил.1. № 3. С.1-48.
48. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. // *Diabetologia.* 2008. Vol. 51. P. 527-539.
49. Creager MA, Löscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1527-1532.
50. Verma S, Wang CH, Li SH. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 913-919.
51. Corona G, Manucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. // *Int J. Androl.* 2009. Vol. 32. P. 587-598.
52. Tsai YC, Liu CH. Urinary incontinence among Taiwanese women: an outpatient study of prevalence, comorbidity, risk factors, and quality of life. // *Int Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. P. 795-803.
53. Lawrence JM, Lukacz ES, Liu IL. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 2536-2541.
54. Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC. Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. // *J Urol.* 2009. Vol. 181. P. 193-197.
55. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in overweight and obese diabetic women: action for health in diabetes (look ahead) study. // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. 1391-1397.
56. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. // *Rev Urol.* 2010. Vol. 12. № 4. P. 157-180.
57. Azadzi KM, Babayan RK, Kozlowski R. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbits. // *J Urol.* 2003. Vol. 170. № 2. Pt. 1. P. 659-663.
58. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. // *J Urol.* 2001. Vol. 165. P. 1019-1026.
59. Miller KK, Biller BM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, Sherman JC, Swearingen B, Loeffler J, Klibanski A. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91. № 5. P. 1683-1690.
60. Shifren JL, Glenn D. Transdermal Testosterone Treatment in Women with Impaired Sexual Function after Oophorectomy. // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 343. № 10. P. 682-688.

# Использование мужского слинга в реабилитации больных после операций на предстательной железе

**Male sling as a rehabilitation procedure after operations due to prostate surgery**

*A.A. Kachmasov, A.V. Verzin, V.V. Romich, D.V. Perepechin*

Male urinary incontinence is a serious complication of the pelvic surgery. A modern approach is a male sling placement for continence restoration. Our study included 39 patients, which were operated in years 2009-2011 in the Scientific Institute of Urology due to urinary incontinence. Mean age of the patients was 64 years (range 51-81). Stress urinary incontinence was a consequence of the following operations due to the prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: radical prostatectomy – 11 patients, transurethral prostate resection – 14, open prostatectomy – 8, brachytherapy – 2, radiation therapy – 2, HIFU-therapy – 1 patient. Intermediate grade of the incontinence severity was present in 35 patients, in 4 patients the severe incontinence was a case. Intraoperative complications have not occurred. A median duration of the operation was 63 minutes (range 45-90). Full continence was achieved in 25 patients (64.1%). An improvement, which was present as a usage of the reduced amount of the pads resulted in 8 patients (20.5%). Six patients (15.4%) had no effect on the continence. An overall efficacy of the operation was 84.6%. Regulation of the tension was necessary due to the absence of the effect in 12 patients (30.8%), which in a matter of fact could not be considered a complication, rather a constructive peculiarity of the sling system. Sling system was removed in 4 patients (10.3%) due to the wound infection. Sling placement is an effective method of the male incontinence treatment, as one of the advantages of which an easy correction after operation under local anesthesia could be stated. The other merits are the absence of the necessity in the additional measures to carry out the micturition and the possibility to combine the sling placement with the implantation of the intraurethral stent, when the stricture is a case.

*А.А. Качмазов, А.В. Верзин, В.В. Ромих, Д.В. Перепечин*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**В**ажной проблемой современной онкологии и урологии является комплексное оказание медицинской помощи онкоурологическим больным. Целью лечения является избавление больных от онкологического процесса и обеспечение качества жизни, которое позволит пациенту вернуться к трудовой деятельности и социальной жизни. Факторами, снижающими качество жизни больных после лечения по поводу злокачественных (рак предстательной железы – РПЖ) и доброкачественных (доброкачественная гиперплазия предстательной железы – ДГПЖ) опухолей малого таза, являются стрессовое недержание мочи (СНМ) и развитие стриктуры пузырно-уретрального анастомоза или уретры [1, 2, 3].

## **Недержание мочи**

После радикальной простатэктомии недержание мочи у больных возникает в 12-15%. На частоту недержания влияет стадия онкологического процесса, хирургическая техника, анатомические особенности опухоли [4]. При использовании фокальных методов лечения (брахитерапия, HIFU-терапия) недержание мочи встречается несколько реже, чем после открытых операций [5].

После трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии частота недержания мочи колеблется от 3,3% до 11,4%, при этом количество осложнений возрастает при повторном вмешательстве [6].

Для коррекции недержания мочи используются различные методики. К ним относятся установка различных синтетических слинговых систем, использование васкуляризованного кожного лоскута.

Более 40 лет для лечения тотального недержания мочи у мужчин используются искусственные сфинктеры, искусственные протезы, которые представляют собой механическое и гидравлическое устройство. За последние годы были существенно доработаны конструкции манжетки, помпы, резервуара, соединительных трубок и способов их соединения. В результате имплантации современного искусственного сфинктера мочевого пузыря его успешная работа в течение 10 лет после операции наблюдается у 75% пациентов. При этом 90% пациентов, пользующихся искусственным сфинктером мочевого пузыря, полностью удовлетворены его функцией. Однако примерно в 15-25% случаев может потребоваться хирургическая ревизия сфинктера (повторная операция) для коррекции недостатков в его работе.

Начиная с 70-80-х годов прошлого века, ученые разных стран проводили активный поиск более простого и совершенного метода коррекции СНМ у мужчин. Наилучших результатов удалось добиться с разработкой и внедрением в клиническую практику современных слинговых систем [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Новые надежды связывались с внедрением в 2006 году трансобтураторной методики установки

полипропиленовых лент, однако клинические данные, свидетельствующие в пользу этих устройств, пока недостаточно убедительны. Главные их недостатки – отсутствие уверенности во время операции в достижении достаточного для удержания мочи натяжения и отсутствие способов сохранения этого натяжения в дальнейшем [16, 17].

### **Стриктура пузырно-уретрального анастомоза и уретры**

Одним из тяжелых осложнений после операций по поводу заболеваний предстательной железы (РПЖ, ДГПЖ) является развитие стриктур цистоуретрального анастомоза или уретры. После радикальной простатэктомии данное осложнение может достигать 13,2% [18, 19], при повреждении сфинктера мочевого пузыря частота стриктуры достигает 45% [20]. После трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии частота стриктур доходит до 14% [21]. На развитие стриктур влияет оперативная техника, анатомические и физиологические особенности больного, сроки катетеризации мочевого пузыря, характер опухоли [22].

Методом лечения стриктур уретры является внутренняя уретротомия. Однако частота рецидивов после этого вмешательства крайне высока и достигает 64% [23]. В этой ситуации одним из способов лечения является имплантация внутриуретральной спирали [24].

Наибольшие сложности для лечения возникают при сочетании стриктуры уретры и недержания мочи. В этом случае вариантом лечебной тактики является установка спирали и искусственного сфинктера [25]. Однако данная методика сложна в исполнении и имеет недостатки установки сфинктера – сложность вмешательства, риск поломки сфинктера, необходимость регулировать мочеиспускание вручную. В подобной клинической ситуации более простым методом является комбинация установки спирали и мужской слинговой системы [26].

Мы представляем наш опыт лечения больных с недержанием мочи с помощью мужской слинговой системы. В отличие от слингов, применяемых при СНМ у женщин и имплантируемых для коррекции сопротивления уретры без натяжения, мужские петли

должны активно повышать уретральное сопротивление и учитывать индивидуальные анатомические и функциональные анатомические изменения, возникшие у оперированных ранее пациентов. Кроме того, в случае избыточного натяжения и развития последующей обструкции, они должны иметь возможность коррекции своего положения. Одним из видов таких систем, полностью отвечающим всем требованиям, являются петли ARGUS (Argus®, Promedon SA, Cordoba, Argentina).

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В наше исследование вошло 39 пациентов, которые в 2009-2011 гг. лечились в НИИ урологии по поводу недержания мочи. Средний возраст больных составлял 64 года (51-81). Стрессовое недержание мочи развилось после следующих хирургических вмешательств по поводу рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы: радикальная простатэктомия – 11 человек, трансуретральная резекция предстательной железы – 14, открытая аденомэктомия – 8, брахитерапия – 3, лучевая терапия – 2, HIFU-терапия – 1 пациент.

Умеренная степень недержания мочи отмечалась у 35 пациентов, случаев, тяжелая – у 4-х. Ни один пациент не имел в анамнезе хирургических вмешательств по поводу недержания мочи. У 13 пациентов была так же стриктура уретры, по поводу которой у 7 была установлена внутриуретральная спираль в нашей клинике в разные сроки перед установкой мужского слинга. 6 пациентам была выполнена внутренняя уретротомия.

Всем пациентам были проведены следующие исследования: осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, комплексное уродинамическое обследование, урофлоуметрия, уретрография, уретроцистоскопия, тест с прокладками. Ни у одного онкологического больного не было выявлено признаков местного рецидива опухоли или отдаленного метастазирования.

Всем больным для обезболивания использовалась спинальная анестезия. Установка мужской слинговой си-

стемы с использованием петли ARGUS выполнялась по следующей методике. На операционном столе больной находился в литотомическом положении. В полость мочевого пузыря проводился катетер Фолея 12 F. Выполнялся продольный разрез кожи промежности на протяжении 5-7 см. Далее осуществлялся доступ к задней части уретры. Последняя выделялась, мобилизовывались ножки кавернозных мышц. Бульбокавернозная мышца промежности не пересекалась. Троякары системы выводились через разрезы кожи в надлобковой области (в 5 случаях) или трансобтураторно (в 34 случаях). Подушечки слинга укладывались под луковичную часть уретры под контролем зрения и ретроградного давления утечки мочи. Разрезы ушивались. Средняя продолжительность операции составила – 63 (45-90) минуты. Общая кровопотеря составила в среднем – 43 мл. Интраоперационных осложнений не отмечалось.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В послеоперационном периоде мы получили хорошие результаты: полное удержание мочи было отмечено у 25 (64,1%) больных, 8 (20,5%) пациентов стали использовать меньшее количество прокладок, отсутствие эффекта отмечено у 6 (15,4%) пациентов. Таким образом, суммарная эффективность лечения составила 84,6 %.

Рентгенологическая картина малого таза больного после установки мужского слинга и внутриуретральной спирали представлена на рис. 1. ■

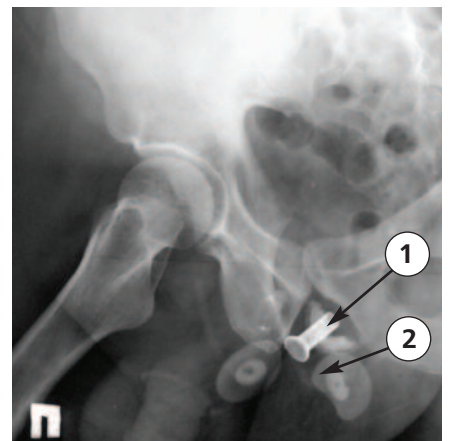
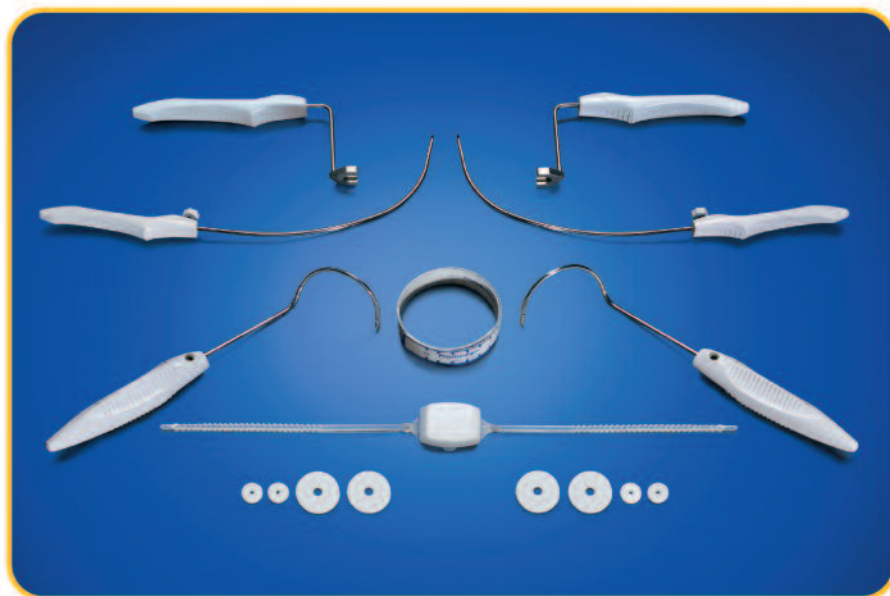
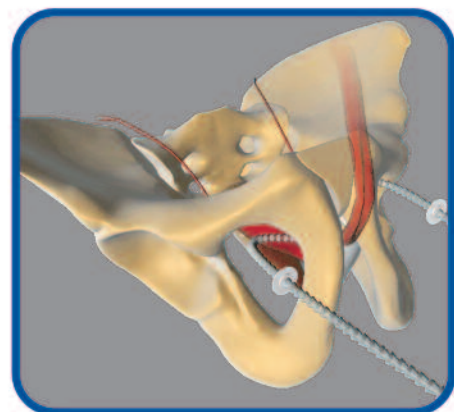


Рис. 1. Рентгенологическая картина малого таза после установки мужского слинга и внутриуретральной спирали:  
1 – уретральная спираль  
2 – слинговая система

# НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ СЛИНГОВЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У МУЖЧИН



позадилонный подход



трансобтураторный подход

- применяется для хирургического лечения легкой, средней и тяжелой формы недержания мочи
- отличные результаты даже в сложных случаях
- минимально инвазивная процедура

- 2 варианта техники проведения операции на выбор – позадилонный и трансобтураторный
- оперативная и постоперативная регулировка натяжения слинга

Коррекцию (подтягивание) слинговой системы из-за недостаточной эффективности потребовалось провести у 12 (30,8 %) больных. Возможность изменять степень натяжения петли в раннем или позднем послеоперационном периоде предусмотрена особенностью конструкции слинговой системы. Коррекция проводилась под местной анестезией и заключалась в подтягивании рукавов слинга. Операций по ослаблению слинговой системы не требовалось. У 4 (10,25%) пациентов произведено

удаление слинговой системы вследствие нагноения послеоперационной раны.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт использования слинговой системы свидетельствует об эффективности этого метода при лечении недержания мочи у мужчин. Важной особенностью является то, что эту методику можно использовать у больных с тяжелой степенью недержания мочи, которые являются по-

тенциальными кандидатами для установки искусственного сфинктера мочевого пузыря. Важным является возможность коррекции степени натяжения петли под местной анестезией. Слинг не требует дополнительных манипуляций для нормального мочеиспускания. Важным преимуществом является возможность комбинировать слинговую систему с имплантацией внутриуретральной спирали по поводу стриктуры уретры, что позволяет осуществлять помощь данной сложной категории больных. ■

### Резюме:

Недержание мочи у мужчин является серьезным осложнением после хирургических вмешательств на органах малого таза. Современным методом коррекции недержания является установка мужских слинговых систем. В наше исследование вошло 39 пациентов, которые в 2009-2011 гг. лечились в НИИ урологии по поводу недержания мочи. Средний возраст больных составлял 64 года (51-81 лет). Стрессовое недержание мочи развилось после следующих хирургических вмешательств по поводу рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы: радикальная простатэктомия – 11 человек, трансуретральная резекция предстательной железы – 14, открытая аденомэктомия – 8, брахитерапия – 3, лучевая терапия – 2, HIFU-терапия – 1 пациент. Умеренная степень недержания мочи была у 35 больных, у 4-х пациентов наблюдалась тяжелая степень недержания мочи. Интраоперационных осложнений не было. Средняя продолжительность операции – 63 (45-90) мин. Полное удержание мочи отмечалось у 25 (64,1%) больных. Меньшее количество прокладок использовали 8 (20,5%) пациентов. Отсутствие эффекта было у 6 (15,4%) пациентов. Суммарная эффективность лечения составила 84,6%. Подтягивание слинговой системы из-за неэффективности потребовалось у 12 (30,8 %) больных, что не является в полной мере осложнением, а скорее конструктивной особенностью слинговой системы. У 4 (10,25%) пациентов вследствие нагноения послеоперационной раны слинговая система удалена. Слинговая система – эффективный метод лечения недержания мочи у мужчин, преимуществом которого является возможность несложной коррекции установленной системы под местной анестезией, отсутствие необходимости в дополнительных манипуляциях для проведения мочеиспускания, возможности комбинирования слинговой системы с имплантацией внутриуретральной спирали при наличии рецидивной стриктуры уретры.

**Ключевые слова:** недержание мочи у мужчин, стриктура уретры, слинговые операции, реабилитация онкологических больных.  
**Key words:** male urinary incontinence, urethral stricture, male sling surgery, cancer patients rehabilitation.

### ЛИТЕРАТУРА

- Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Saunders, 2012. P. 4320.
- Качмазов А.А., Серебряный С.А., Ромих В.В. Регулируемая слинговая система Argus в лечении недержания мочи у мужчин. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 12. С. 63-66.
- Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы: Дис. ... д-ра мед. наук, М., 2006. 259 с.
- Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. // JAMA. 2009. Vol. 14, N 302. P. 1557-1564.
- Arlandis Guzmán S, Bonillo García MA, Broseta Rico E. Voiding dysfunction after brachytherapy in patients with prostate cancer. // Arch Esp Urol. 2009. Vol. 62, N 10. P. 826-837.
- Zwergel U, Wullich B, Lindenmeir U, Rohde V, Zwergel T. Long-term results following transurethral resection of the prostate. // Eur Urol. 1998. Vol. 33, N 5. P. 476-480.
- Raz S, McGuire EJ, Ehrlich RM, Zeidman EJ, Wang SC, Alarcon A, Schmidtbauer C, McLaughlin S. Fascial sling to correct male neurogenic sphincter incontinence: the McGuire/Raz approach. // J. Urol. 1988. Vol. 139. P. 528-531.
- Mizuo T, Tanizawa A, Yamada T, Ando M, Oshima H. Sling operation for male stress incontinence by utilizing modified Stamey technique. // Urology. 1992. Vol. 39. P.211-214.
- Palma PC, Netto NR. Al a pubretal sintetica no tratamento da incontinencia urinaria masculina. // J. Bras. Urol. 1993. P.1919.
- Stamey T. Perineal compression of the corpus spongiosum of the bulbar urethra. An operation for post-radical prostatectomy incontinence // J. Urol.1994. Vol. 151. P. 490.
- Shoukry MS, el-Salmy S. Urethral needle suspension for male urinary incontinence. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1997. Vol. 31. P. 267-270.
- Kaufman JJ. A new operation for male incontinence // Surg. Gynecol. Obstet. 1970. Vol. 131. P. 295-299.
- Kaufman JJ. Surgical treatment of post-prostatectomy incontinence: use of the penile crura to compress the bulbous urethra // J Urol. 1972. Vol. 107. P. 293-297.
- Kaufman JJ. Treatment of post prostatectomy urinary incontinence using a silicone gel prosthesis. // Br J Urol. 1973. Vol. 45. P. 646-653.
- Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. // J. Urol. 1998. Vol. 159. P. 1510-1515.
- Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D'Ancona CA, Costa DE, Souza EA, Nakamura F. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 533-539.
- Hubner WA, Gallistl H, Rutkowski M, Huber ER. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. // BJU Int. 2011. Vol. 107, No 5. P. 777-782.
- Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. // Jpn J Clin Oncol. 2004. Vol. 34, N 5. P. 274-279.
- Liss MA, Skarecky D, Morales B, Osann K, Eichel L, Ahlering TE. Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy. // Urol. 2013. Vol. 81, N 2. P. 319-323.
- Gerullis H, Quast S, Eimer C, Bagner JW, Otto T. Sphincter lesions after radical prostatectomy-evaluation and classification. // J Endourol. 2011. Vol. 25, N 6. P. 1075-1080.
- Kallenberg F, Hossack TA, Woo HH. Long-term followup after electrocautery transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. // Adv Urol 2011
- Altinova S, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Atmaca AF, Akbulut Z, Balbay MD. Factors affecting urethral stricture development after radical retropubic prostatectomy. // Int Urol Nephrol. 2009. Vol. 41, N 4. P. 881-884.
- Wong SS, Aboumarzouk OM, Narahari R, O'Riordan A, Pickard R. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol.12. P.12.
- Isotalo T, Talja M, Välimaa T, Törmälä P, Tammela TL. A bioabsorbable self-expandable, self-reinforced poly-L-lactic acid urethral stent for recurrent urethral strictures: long-term results. // J Endourol. 2002. Vol. 16, N 10. P. 759-762.
- Elliott DS, Boone TB. Combined stent and artificial urinary sphincter for management of severe recurrent bladder neck contracture and stress incontinence after prostatectomy: a long-term evaluation. // J Urol. 2001. Vol. 165, N 2. P. 413-415.
- Chernyshev I, Kachmazov A, Perepechin D. Male sling in patients with stress urinary incontinence (our first experience). // Materials of 10th International Congress of Andrology. 2013, Melbourne, Australia, – P.64.



# Памяти Николая Алексеевича Лопаткина (1924-2013)

**16** сентября 2013 года ушел из жизни академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, Герой Социалистического Труда, трижды лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РФ, Почетный член Российского, Европейского, Международного обществ урологов и обществ урологов многих стран мира Николай Алексеевич Лопаткин.

Уже в молодости у Н.А. Лопаткина проявились талант хирурга, высокая работоспособность, энергичность, целеустремленность и преданность своему делу. По окончании 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1947 г. он обучался в ординатуре на кафедре хирургии у академика А.Н. Бакулева. В 1953 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1960 г. - докторскую диссертацию, в 1964 г. ему было присвоено звание профессора. С 1967 г. Н.А. Лопаткин - заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Именно здесь окончательно раскрылся талант Николая Алексеевича как крупнейшего ученого, хирурга и организатора здравоохранения. Руководимая им кафедра стала ведущей в нашей стране и широко известной за рубежом. В эти годы произошел расцвет отечественной урологии, была создана урологическая служба страны, которая ни в чем не уступала таковой в ведущих западных странах, что снискало заслуженный авторитет и уважение к личности Н.А. Лопаткина не только в нашей стране, но и во всем мире.

С деятельностью Н.А. Лопаткина на кафедре 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова связаны многие научно-практические достижения в области урологии:



впервые в стране внедрен гемодиализ для лечения больных острой и хронической почечной недостаточностью, выполнены первые операции по пересадке почки, разработаны ангиографические методы диагностики различных заболеваний почек и почечных сосудов, реконструктивно-пластические операции на сосудах, мочеточниках, усовершенствованы операции при коралловидном нефролитиазе, внедрены эндоскопические методы лечения урологических больных, эффективные способы детоксикации и мн. др.

Н.А. Лопаткин был инициатором и организатором создания первого и единственного в Советском Союзе научно-исследовательского института урологии, что явилось основой для развития науки и укрепления урологической службы страны. В результате проводимой под руководством Н.А. Лопаткина работы значительно улучшились диагностика и лечение урологических заболеваний, внедрены инновационные технологии и определены направления научных исследований. Под руководством Н.А. Лопаткина НИИ урологии достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении острых и хронических

неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовых органов, онкоурологических заболеваний, мочекаменной болезни и т.д. Большое внимание уделено вопросам детской урологии.

Долгие годы Н.А. Лопаткин возглавлял научное общество урологов СССР и России. Организаторские способности позволили ему успешно провести 4 союзных и 12 российских съездов урологов. Как председатель Российского научного общества урологов он регулярно проводил пленумы общества, посвященные различным актуальным проблемам урологии.

Н.А. Лопаткин последние 30 лет являлся бессменным редактором журнала «Урология», который долгое время был единственным изданием, освещающим вопросы урологии и нефрологии.

Практически нет такого раздела урологии, в становлении и развитии которого не принимал бы участие Н.А. Лопаткин. Его перу принадлежит большое число оригинальных фундаментальных работ по различным разделам урологии, опубликовано свыше 800 статей и более 40 руководств, учебников и монографий. Многие работы переведены на иностранные языки и опубликованы в зарубежной печати.

Ученики Н.А. Лопаткина возглавляют кафедры урологии в медицинских институтах страны и ближнего зарубежья. Воспитанные им специалисты работают в различных странах мира: США, Германии, Израиле и др.

Академика Н.А. Лопаткина характеризовали высокая эрудиция, человечность, чуткое, внимательное, доброе отношение к своим ученикам, коллегам и больным.

Урологическое сообщество потеряло УЧИТЕЛЯ, ДРУГА, НАСТАВНИКА. ■

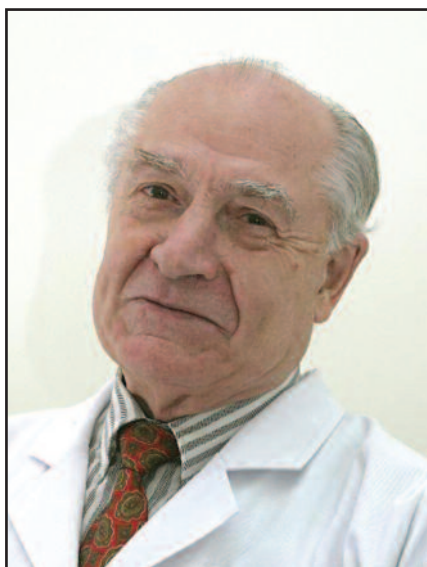
# Памяти Анатолия Егоровича Пугачева (1929-2013)

**Р**оссийская урология понесла тяжелую утрату. 22 сентября 2013 года ушел из жизни Анатолий Егорович Пугачев – выдающийся врач, известный советский детский хирург, один из основателей отечественной детской урологии, заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ урологии Минздрава РФ.

Анатолий Егорович родился в 1929 году в деревне Рахманово Егорьевского района Московской области. После окончания средней школы в 1947 году он поступил во 2-ой Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, который блестяще окончил в 1953 году. С 1957 года, после завершения обучения в ординатуре и аспирантуре, Анатолий Егорович работал ассистентом кафедры детской хирургии 2-го МОЛГМИ. В возрасте 36 лет ему присвоена ученая степень доктора медицинских наук, а через год – звание профессора по специальности «Детская хирургия».

С 1961 по 1983 годы Анатолий Егорович руководил клиникой детской хирургии института Педиатрии Академии медицинских наук СССР, где им внесен значительный вклад в развитие торакальной хирургии, хирургической гастроэнтерологии и травматологии детского возраста.

Все последующие годы научная и врачебная деятельность А.Е. Пугачева были связаны с Научно-исследовательским институтом урологии Минздрава СССР и России, в проектировании и строительстве которого совместно с академиком РАМН



Н.А. Лопаткиным он принял активное участие и где более 20 лет возглавлял отдел детской урологии. Под его руководством разработаны новые эффективные методы диагностики, оперативного и консервативного лечения урологических заболеваний у детей, в частности, дистанционная литотрипсия. Профессор Пугачев является автором свыше 500 научных работ и 30 монографий по хирургии и урологии. Наиболее важные из них: «Хирургия гастроэнтерологического тракта», «Непроходимость пищеварительной трубки у новорожденных и грудных детей», «Хирургия печени и желчных протоков», «Портальная гипертензия», «Хирургическая нефрология детского возраста», «Очерки детской урологии», «Хирургия пороков развития почек и мочевых путей», «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс», «Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс», «Пиелонефрит у детей», «Циститы у детей», «Обструктивные уропатии», «Сосудисто-чашечные лоханочные конфликты» и многие другие, которые

актуальны и сегодня, и по которым продолжают обучаться молодые специалисты.

А.Е. Пугачевым создана отечественная школа детской урологии. Прекрасный педагог – он подготовил 58 докторов и кандидатов медицинских наук, которые стали ведущими специалистами многих отечественных и зарубежных клиник.

Более 12 лет А.Е. Пугачев был членом Высшей аттестационной комиссии (ВАК), членом диссертационного совета и председателем координационного совета НИИ урологии. В течение 35 лет он являлся научным редактором журнала «Урология», а в последние годы – научным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая урология».

Анатолий Егорович был членом Президиума Российского общества урологов и в течение многих лет возглавлял его Московское отделение. Он являлся Почетным членом РОУ и многих зарубежных научных обществ.

В 1988 году А.Е. Пугачёву присвоено звание «Заслуженный деятель науки», он награждён орденами Почета, «За заслуги перед отечеством IV степени», Орденом Дружбы народов, медалями, знаком «Отличник здравоохранения», Почетными грамотами Верховного Совета СССР, Минздрава РФ, Академии медицинских наук.

Руководство и коллектив ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России приносят глубокие соболезнования родным и близким Анатолия Егоровича. Это наша общая невосполнимая потеря. Он навсегда останется в наших сердцах ВРАЧОМ, УЧЕНЫМ, ПЕДАГОГОМ, ДРУГОМ. ■

# 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**<sup>®</sup>  
солифенацин

Регистрационное удостоверение: № ЛС-000687 от 05.07.2010



**Не следуй за большинством на зло, и не решай тяжбы,  
отступая по большинству от правды.**

**(Исх. XXIII, 2)**



**Москва 2013**  
**[www.euro.ru](http://www.euro.ru)**

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

