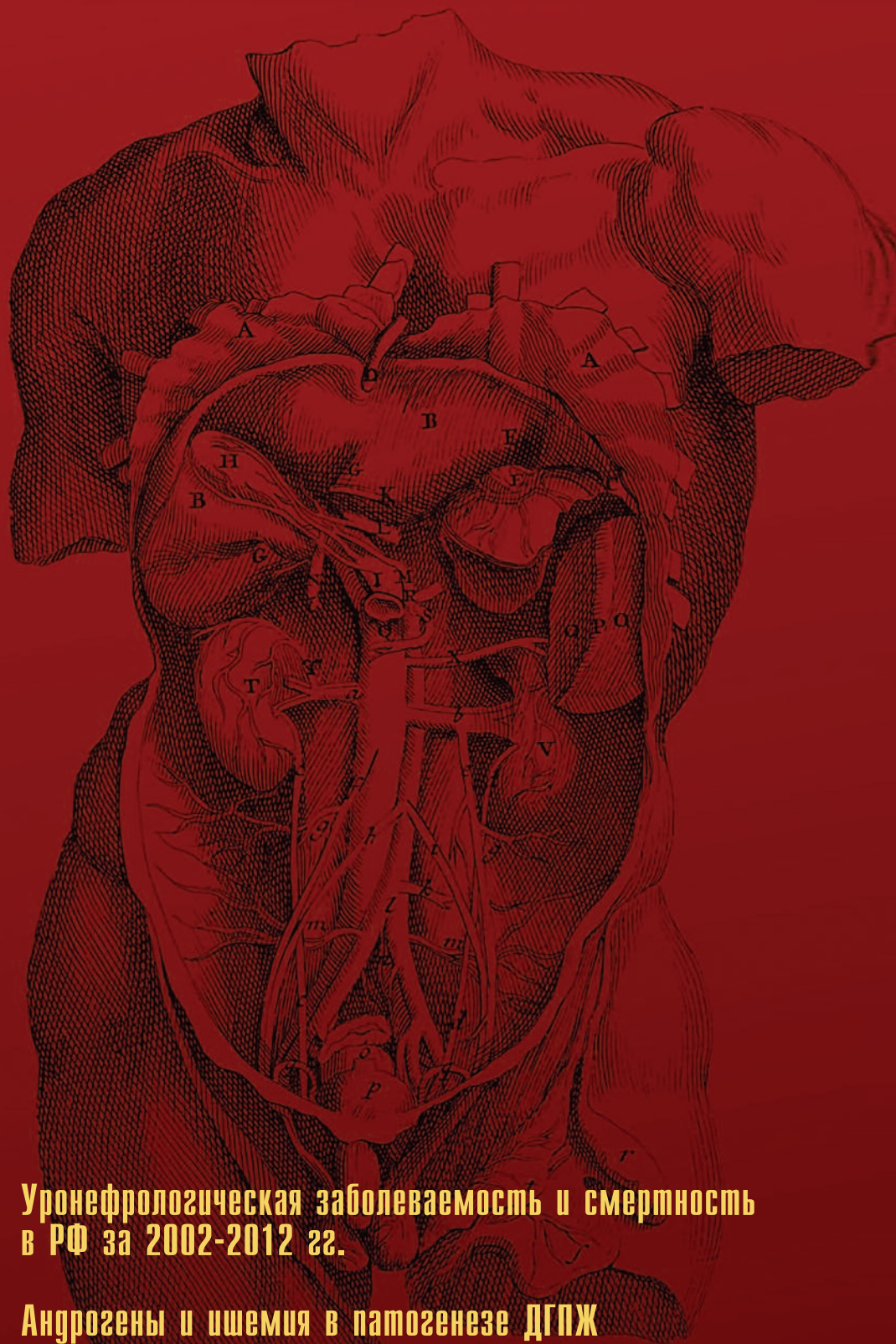


УРОЛОГИЯ



Уронефрологическая заболеваемость и смертность
в РФ за 2002-2012 гг.

Андрогены и ишемия в патогенезе ДГПЖ

РСАЗ: первые результаты

НИИ урологии: 5-летний опыт перкутанной
нефролитотомии при крупных и
коралловидных камнях почки





URO+

ПОИСК

Первое мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



- УДОБСТВО
- БЫСТРОТА
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



на платформе:
Mac OS, Android



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2014

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор*
Заместитель главного редактора **А.В. Сивков**, *к.м.н.*
Научный редактор **В.И. Кирпатовский**, *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, *к.м.н.*
Н.С. Игнашин, *д.м.н.*
А.В. Казаченко, *д.м.н.*
М.И. Катибов, *д.м.н.*

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*
М.К. Алчинбаев, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*
С.Х. Аль-Шукри, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*
А.В. Амосов, *д.м.н., профессор (Москва)*
В.И. Вошула, *д.м.н., профессор (Республика Беларусь)*
А.В. Гудков, *д.м.н., профессор (Томск)*
А.А. Ерквич, *д.м.н., профессор (Новосибирск)*
В.Н. Журавлев, *д.м.н., профессор (Екатеринбург)*
Е.П. Какорина, *д.м.н., профессор (Москва)*
А.Д. Каприн, *д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН (Москва)*
В.Л. Медведев, *д.м.н., профессор (Краснодар)*
А.И. Неймарк, *д.м.н., профессор (Барнаул)*
В.Н. Павлов, *д.м.н., профессор (Уфа)*
Н.И. Тарасов, *д.м.н., профессор (Челябинск)*
А.Ч. Усупбаев, *д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)*
А.В. Шуляк, *д.м.н., профессор (Украина)*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Е.В. Болотова

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

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

Тираж 5000 экз.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» 36563; ISSN 2222-8543

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 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

Ю.С. Храмцова, О.С. Арташян, Н.Н. Пугачев

Репаративная регенерация семенников при различных повреждениях гемато-тестикулярного барьера. 14

*В.И. Курпатовский, И.С. Мудрая, К.Г. Мкртчян,
Н.К. Адамян, Г.Д. Ефремов, А.П. Иванов,
И.В. Кабанова, О.Н. Надточий*

Андрогены и хроническая ишемия – два независимых патогенетических фактора развития ДГПЖ. 20

*А.В. Зайченко, Ю.А. Тацкий, В.А. Коротков,
Е.Н. Коваленко, А.В. Андрияненко, А.С. Кухтенко*

Морфологическая оценка простатопротекторного действия свечей с масляным экстрактом маклюры в эксперименте. 28

ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, Л.М. Синельников,
В.А. Кардиналова, Р.А. Елоев*

Выбор метода дренирования мочевого пузыря при HIFU-терапии рака предстательной железы. 32

*А.В. Сидоренков, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь,
К.А. Павлов, А.Н. Шкопоров, Е.В. Хохлова,
А.А. Корчагина, М.Э. Григорьев, В.П. Чехонин*

Российская тест-система РСА3: первые результаты. 36

*А.О. Васильев, А.В. Говоров, В.В. Дьяков,
М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, К.Б. Колонтарев,
Д.Ю. Пушкарь, Е.С. Давыдова*

Робот-ассистированная лапароскопическая дивертикулэктомия: наш первый опыт. 44

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Д.В. Семеничев, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин,
И.В. Карпукхин, А.Б. Пучкин, А.Д. Кочкин*

Опыт применения биполярной вапорезекции предстательной железы (TUVRB) в лечении ДГПЖ. 49

*Д.С. Меринов, Д.А. Павлов, Ш.Ш. Гурбанов,
Р.Р. Фатихов, В.А. Епишов, А.В. Артемов,
И.А. Швангирадзе*

Наш 5-летний опыт выполнения перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. 54

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE ORGANIZATION

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

Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics. 4

EXPERIMENTAL UROLOGY

Y.S. Khramtsova, O.S. Artashyan, N.N. Pugachev

Reparative regeneration of the testicles in various types of damage to the blood-testis barrier. 14

*V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, K.G. Mkrтчan,
N.K. Adamyan, G.D. Efremov, A.P. Ivanov,
I.V. Kabanova, O.N. Nadtochiy*

Androgens and chronic ischemia – two independent factors of benign prostate hyperplasia development. 20

*A.V. Zaychenko, Y.A. Tatskiy, V.A. Korotkov,
E.N. Kovalenko, A.V. Andriyanenkov, A.S. Kukhtenko*

Morphological estimation of prostate protective activity of suppositories with maclura pomifera oil extract. 28

ONCOUROLOGY

*A.Yu. Shestaev, V.V. Protoshak, L.M. Sinelnikov,
V.A. Kardinalova, R.A. Eloev*

Choosing a method of bladder drainage during HIFU-therapy of prostate cancer. 32

*A.V. Sidorenkov, A.V. Govorov, D.Yu. Pushkar,
K.A. Pavlov, A.N. Shkoporov, E.V. Khokhlova,
A.A. Korchagina, M.E. Grigoriev, V.P. Chekhonin*

Russian PCA3 test-system: first results. 36

*A.O. Vasiliev, A.V. Govorov, V.V. Dyakov,
M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, K.B. Kolontarev,
D.Yu. Pushkar, E.S. Davydova*

Robot-assisted laparoscopic diverticulectomy: our first experience. 44

ENDOUROLOGY

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

Our experience with bipolar vaporessection of the prostate in treatment of benign prostatic hyperplasia. 49

*D.S. Merinov, D.A. Pavlov, Sh.Sh. Gurbanov,
R.R. Fatikhov, V.A. Epishov, A.V. Artemov,
I.A. Shvangiradze*

Our 5-year experience of performing percutaneous nephrolithotomy on patients with large and staghorn kidney stones. 54

*М.И. Катибов, Д.С. Меринов, Г.Д. Гаджиев,
Ф.Н. Хныкин, И.А. Швангирадзе*

Оперативное лечение пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки: опыт НИИ урологии 60

*И.В. Чернышев, М.И. Катибов, И.А. Швангирадзе,
Г.Д. Гаджиев, Н.В. Анохин*

Клинические результаты лечения двустороннего коралловидного нефролитиаза 64

АНДРОЛОГИЯ

*И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов,
Ю.А. Тишова*

Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? 68

Л.В. Осадчук, А.В. Попова, Н.А. Ворошилова

Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин 77

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

*Н.В. Тупикина, Г.Р. Касян, М.Ю. Гвоздев,
М.Н. Баринова, Д.Ю. Пушкарь*

Недержание мочи при напряжении после хирургического лечения пролапса тазовых органов 82

НЕФРОЛОГИЯ

С.К. Яровой, Н.Г. Москалева, Р.Р. Максудов

Лекарственная терапия метаболических поражений костного скелета при мочекаменной болезни 88

*А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, С.В. Арзуманов,
Е.А. Стецюк, Т.А. Коробова*

Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника 94

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

И.М. Каганцов

Осложнения пластики крайней плоти при коррекции дистальной гипоспадии у детей 98

Т.Н. Гарманова, В.А. Шадеркина

Энурез – теоретические основы и практические рекомендации 102

*M.I. Katibov, D.S. Merinov, G.D. Gadjiev, F.N. Khnkin,
I.A. Shvangiradze*

Surgical treatment of patients with large and staghorn stones of the solitary kidney: experience of the Scientific Institute of Urology 60

*I.V. Chernishev, M.I. Katibov, I.A. Shvangiradze,
G.D. Gadjiev, N.V. Anokhin*

Clinical results of treatment of bilateral staghorn nephrolithiasis 64

ANDROLOGY

*I.A. Tyuzikov, S.Yu. Kalinchenko, L.O. Vorslov,
Yu.A. Tishova*

Male infertility and insulin resistance: are there any pathogenic links, and who, when and how must diagnose and treat them? 68

L.V. Osadchuk, A.V. Popova, N.A. Voroshilova

Influence of prostatitis and varicocele on reproductive function of young men 77

UROGYNEKOLOGY

*N.V. Tupikina, G.R. Kasyan, M.Yu. Gvozdev,
M.N. Barinova, D.Yu. Pushkar*

Stress incontinence after surgery for pelvic organ prolapse 82

NEPHROLOGY

S.K. Yarovoy, N.G. Moskaleva, R.R. Maksudov

Medical therapy of metabolic damage to the bones caused by nephrolithiasis 88

*A.V. Sivkov, V.N. Sinyukhin, S.V. Arzumanov,
E.A. Stesyuk, T.A. Korobova*

Uremic toxins in blood of end stage renal disease patients with dysbiosis of digestive tract 94

PEDIATRIC UROLOGY

I.M. Kagantsov

Complications of the preputioplasty in children with distal hypospadias repair 98

T.N. Garmanova, V.A. Shaderkina

Enuresis—theoretical background and practical guidelines 102

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики

Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics

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

Current study was devoted to the comparative retrospective analysis of the urological, including oncological, morbidity during the period from 2002 to 2012 according to the official medical statistics with the aim of the objectification of the current state of the urological service in Russian Federation and in the individual regions. The frequency of the urological diseases, bladder, prostate and kidney tumors were dynamically evaluated, as well as the mortality rate from these diseases.

During these 10 years a significant increase in the absolute numbers of patients with urogenital diseases (+33.5%), including renal insufficiency (+108.4%), prostate diseases (+82.4%), male infertility (+67.7%) and urolithiasis was registered.

Primary incidence of the malignant prostate tumors increased more than twice (+119.6%). Less pronounced tendency for growth was evident for bladder and kidney tumors (+14.3% and +31.2%, correspondingly).

Deaths from the urogenital diseases in Russian Federation decreased at 13.8% with no difference, when it was corrected for the overall number of deaths in country (proportion of urogenital system-related deaths to overall number of deaths is 0.6%).

During these 10 years the morbidity due to the prostate tumors tended to grow substantially (+35.2%). The same dynamics for bladder tumors was negative (-11.8%). Absolute number of the patients being dead due to the renal tumors in 2012 tended to be bigger than in 2002 (+4.4%).

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

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

В декабре 2012 года Правительством РФ была утверждена «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации», в которой сформулированы основные приоритеты развития отрасли. Ее реализация будет осуществляться в два этапа: первый этап – с 2013 по 2015 годы, второй – с 2016 по 2020 годы. Программа отражает основные подходы к решению таких вопросов, как совершенствование инфраструктуры здравоохранения, формирование единой профилактической среды, повышение качества оказываемой медицинской помощи, повышение уровня подготовки медицинских кадров и заработной платы в отрасли [1]. Государственная программа включает подпрограммы: «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни; развитие первичной медико-санитарной помощи»; «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, медицинской эвакуации»; «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики и лечения» и др., всего 11 подпрограмм.

Основными целями Программы являются: увеличение продолжительности жизни россиян более чем до 74 лет, укрепление здоровья и снижение смертности населения от всех заболеваний более чем на 15%.

Разработаны конкретные мероприятия для достижения этих целей. Это: формирование здорового образа жизни и единой профилактической среды на основе тесного межведомственного сотрудничества и взаимодействия с общественными организациями, возвращение с января 2013 года к всеобщей диспансеризации населения, а также целая система мер по повышению качества медицинской помощи и ее доступности.

В докладе Президенту России В.В. Путину «Об итогах развития здравоохранения в 2012 году» Министр В.И. Скворцова особый акцент сделала на трех очень важных блоках государственной программы. Это – совершенствование лекарственного обеспечения; совершенствование медицинского образования и инновационное развитие здравоохранения [2].

Министерством здравоохранения проведена ревизия стандартов, разработана система электронных классификаторов и обчислена стоимость каждого стандарта, что позволило просчитать стоимость каждой нозологической формы и всей медицинской помощи, необходимой россиянам. Эта стоимость ляжет в основу формирования программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

В.И. Скворцова также отметила, что за истекший период разработана методика распределения средств между регионами и внутри

каждого региона с доведением их до каждого лечебно-профилактического учреждения на основе клинко-статистических групп, в зависимости от его профильности и особенностей прикрепленного контингента.

С учетом важности поставленных перед отечественным здравоохранением задач, считаем целесообразным проведение ежегодных аналитических обзоров о состоянии урологической службы страны. Настоящее исследование посвящено сравнительному, ретроспективному анализу урологической, в том числе онкоурологической заболеваемости за десятилетний период, начиная с 2002 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим урологические и онкоурологические заболевания в РФ, начиная с 2002 по 2012 годы, на основании данных официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения.

Сравнительному анализу подверглись данные по заболеваниям мочеполовой системы, в том числе гломерулярным, тубулоинтерстициальным болезням почек, другим болезням почек и мочеточника, почечной недостаточности, мочекаменной болезни, болезням предстательной железы, злокачественным новообразованиям мочевого пузыря, предстательной железы и почки. Изучали распространенность злокачественных новообразований мочевого пузыря и предстательной железы в России в динамике с 2002 по 2012 годы, а также показатели смертности населения от болезней мочеполовой системы и онкоурологических заболеваний. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости урологических заболеваний на 100 000 населения по федеральным округам РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания мочеполовой системы.

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с заболеваниями мочеполовой системы в РФ в 2012 г. составило 16 550 426 человек, а показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 всего населения был равен 11 569,2. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы составил +33,5%.

Максимальный показатель частоты встречаемости заболеваний мочеполовой системы на 100 000 всего населения в 2012 г. был зафиксирован в Северо-Западном федеральном округе (13426,8), а минимальный – в Северо-Кавказском федеральном округе (10045,8). По регионам в 2012 г. самые высокие показатели общей заболеваемости (более 20000 на 100 000 всего населения) были отмечены в Ненецком автономном округе (32130,0), Алтайском крае (24120,0) и Чувашской Республике (20725,5), а самые низкие (менее 7000 на 100 000 всего населения) – в Республике Северная Осетия-Алания (5851,6) и Карачаево-Черкесской Республике (6891,7).

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы в РФ в 2012 г. составило 7 101 022 человека, а показатель числа таких больных на 100 000 всего населения равнялся 4963,8. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы составил +20,8% (рис. 1).

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы на 100 000 всего населения в 2012 г. было в Приволжском федеральном округе (5713,9), а менее всего – в Северо-Кавказском федеральном округе (4157,9). По регионам в 2012 г. самые высокие показатели первичной заболеваемо-

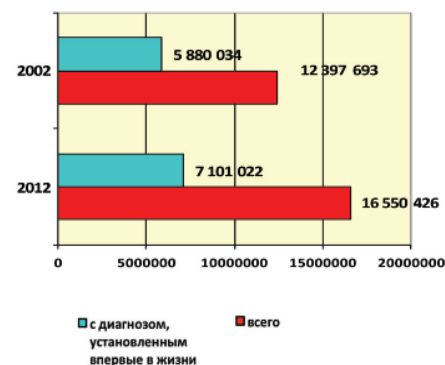


Рис.1. Показатели заболеваемости населения РФ болезнями мочеполовой системы в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

сти (более 10000 на 100 000 всего населения) были отмечены в Ненецком автономном округе – 19157,8, Алтайском крае – 12 139,6 и Чувашской Республике – 10 193,1, а самые низкие (менее 3000 на 100 000 всего населения) – в Кабардино-Балкарской Республике – 1680,2, Республике Северная Осетия-Алания – 2464,5, Курской области – 2718,3 и Московской области – 2886,9 [3, 4].

Необходимо иметь в виду, что низкие показатели общей и первичной заболеваемости болезнями органов мочеполовой системы, отмеченные в ряде регионов России, вероятно, связаны не с благоприятным состоянием здоровья населения, а с недостаточной работой медицинских служб по выявлению и регистрации заболеваний.

Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек и другие болезни почки и мочеточника

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника в РФ в 2012 г. составило 2 258 625 человек, а показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 всего населения был равен 1578,8. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника составил +3,7%.

Максимальный показатель частоты встречаемости гломерулярных, тубулоинтерстициальных

болезней почек и других болезней почки и мочеточника на 100 000 всего населения в 2012 г. был зафиксирован в Северо-Кавказском федеральном округе (1862,6), а минимальный – в Уральском федеральном округе (1307,9).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели заболеваемости (более 3000 на 100 000 всего населения) были отмечены в Забайкальском крае (3047,0) и Республике Дагестан (3020,4), а самые низкие (менее 800 на 100 000 всего населения) – в Калининградской (773,3) и Курганской областях (789,4).

Абсолютное число пациентов в РФ с впервые в жизни установленными диагнозами гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника, в 2012 г. составило 411 627 человек, а показатель числа таких больных на 100 000 всего населения был равен 287,7. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленными диагнозами гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника составил +2,3% (рис. 2).

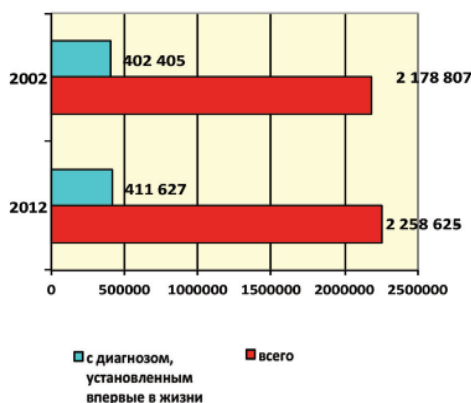


Рис.2. Показатели заболеваемости населения РФ гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленными диагнозами на 100 000 всего населения в 2012 г. выявили в Северо-Кавказском федеральном округе (559,9), а менее всего – в Центральном федеральном округе (196,5).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели первичной заболеваемости (более 600 на 100 000 всего населения) были отмечены в Республике Дагестан (1061,4), Алтайском крае (680,8) и Чеченской Республике (663,3), а самые низкие (менее 150 на 100 000 всего населения) – в Курской – 131,3, Кировской – 133,2 и Еврейской автономной областях – 140,5 [3, 4].

Почечная недостаточность

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с почечной недостаточностью в РФ в 2012 г. составило 60 816 человек, а показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 всего населения был равен 42,5. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с почечной недостаточностью составил +108,4%.

Максимальный показатель частоты встречаемости почечной недостаточности на 100 000 всего населения в 2012 г. зафиксирован в Северо-Кавказском федеральном округе (68,1), а минимальный – в Северо-Западном федеральном округе (20,4).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели встречаемости почечной недостаточности (более 100 на 100 000 всего населения) были отмечены в Республике Саха (Якутия) – 109,1, Кабардино-Балкарской Республике – 103,0 и Республике Татарстан – 102,8, а самые низкие (менее 10 на 100 000 всего населения) – в Ярославской области (1,0), Чукотском автономном округе (7,8) и Магаданской области (9,1).

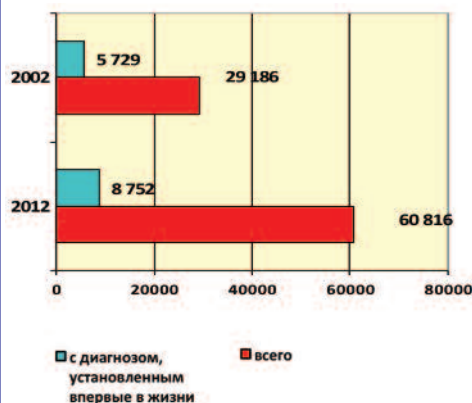


Рис.3. Показатели количества пациентов с почечной недостаточностью в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

Абсолютное число зарегистрированных пациентов в РФ с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности в 2012 г. составило 8752 человека, а показатель числа таких больных на 100 000 всего населения был равен 6,1. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности составил +52,8% (рис. 3).

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности на 100 000 всего населения в 2012 г. зарегистрировано в Сибирском федеральном округе (10,6), а менее всего – в Северо-Западном федеральном округе (2,6).

По регионам в 2012 г. самые высокие уровни числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности (более 15 на 100 000 всего населения) были отмечены в Чеченской Республике – 32,3, Новосибирской области – 19,7, Республике Татарстан – 17,3 и Иркутской области – 15,4. Самые низкие (менее 1 на 100 000 всего населения) – в Ярославской области – 0,2 и Калужской области – 0,9 [3, 4].

Мочекаменная болезнь

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) в РФ в 2012 г. составило 787 555 человек, а показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 всего населения был равен 550,5. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с МКБ составил +25,1%.

Максимальный показатель частоты встречаемости МКБ на 100 000 всего населения в 2012 г. был зафиксирован в Дальневосточном федеральном округе (604,3), а минимальный – в Северо-Кавказском федеральном округе (439,3).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели общей заболеваемости МКБ (более 900 на 100 000 всего населения) были отмечены в Алтайском крае (1234,7) Ненецком автономном округе (989,7), Амур-

ской области (939,1) и Новгородской области (926,9), а самые низкие (менее 330 на 100 000 всего населения) – в Республике Калмыкия (272,1) и Республике Бурятия (317,5).

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ в РФ в 2012 г. составило 205 590 человек, а показатель числа таких больных на 100 000 всего населения был равен 143,7. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мочекаменной болезни составил +16,7% (рис. 4).

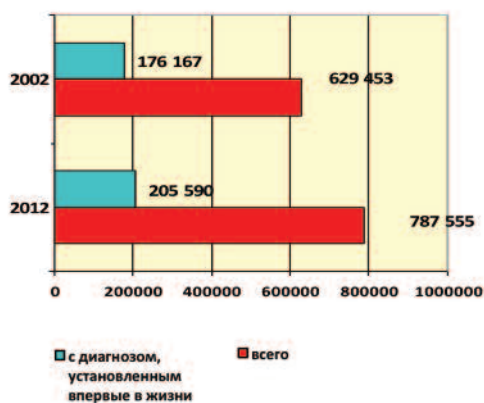


Рис. 4. Показатели заболеваемости населения РФ мочекаменной болезнью в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ на 100 000 всего населения в 2012 г. зарегистрировано в Сибирском федеральном округе (173,3), а менее всего – в Северо-Кавказском федеральном округе (120,7).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели первичной заболеваемости (более 250 на 100 000 всего населения) были отмечены в Алтайском крае – 388,0, Ямало-Ненецком автономном округе – 294,8, Орловской области – 259,3 и Ненецком автономном округе – 254,5, а самые низкие (менее 80 на 100 000 всего населения) – в Кабардино-Балкарской Республике – 43,1, Республике Калмыкия – 54,1, Республике Бурятия – 77,6 и Мурманской области – 78,7 [3, 4].

Обращают на себя внимание низкие показатели заболеваемости в регионах, традиционно являющихся эндемичными в отношении МКБ.

Это требует повышенного внимания медицинских служб к проблеме МКБ и разработки специальных программ, ориентированных на раннюю диагностику, учет и эффективное лечение заболевания.

Заболевания предстательной железы

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с заболеваниями предстательной железы в РФ в 2012 г. составило 1 309 282 человека, а показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 взрослого мужского населения был равен 2489,4. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с заболеваниями предстательной железы составил +82,4%.

Максимальный показатель частоты встречаемости заболеваний предстательной железы на 100 000 взрослого мужского населения в 2012 г. был зафиксирован в Центральном федеральном округе (2943,7), а минимальный – в Дальневосточном федеральном округе (1306,1).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели общей заболеваемости (более 4000 на 100 000 взрослого мужского населения) были отмечены в г. Москве (4972,7) и Воронежской области (4013,5), а самые низкие (менее 500 на 100 000 взрослого мужского населения) – в Еврейской автономной области (472,1) и Республике Тыва (481,2).

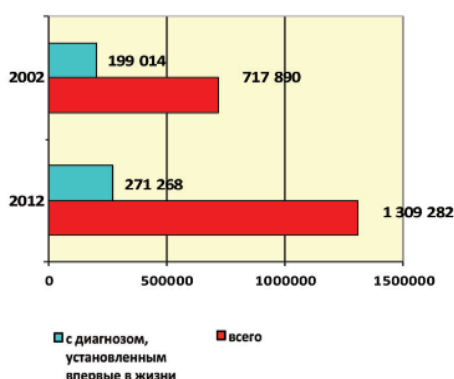


Рис. 5. Показатели заболеваемости населения РФ болезнями предстательной железы в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

Абсолютное число зарегистрированных пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания предстательной железы в РФ в 2012 г. составило 271 268 чело-

век, а показатель числа таких больных на 100 000 взрослого мужского населения равнялся 515,8. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания предстательной железы составил +36,3% (рис. 5).

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания предстательной железы на 100 000 взрослого мужского населения в 2012 г. отмечено в Уральском федеральном округе (685,0), а менее всего – в Дальневосточном федеральном округе (302,1).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели первичной заболеваемости (более 1000 на 100 000 взрослого мужского населения) были в Ивановской области – 1045,8, Алтайском крае – 1031,3 и Ненецком автономном округе – 1028,3, а самые низкие (менее 200 на 100 000 взрослого мужского населения) – в Еврейской автономной области – 102,8, Магаданской – 172,1 и Смоленской областях – 177,9 [3,4].

Мужское бесплодие

Абсолютное число пациентов с мужским бесплодием в РФ в 2012 г. составило 37 668 человек, а показатель числа зарегистрированных случаев мужского бесплодия на 100 000 взрослого мужского населения был равен 71,6. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с мужским бесплодием составил +67,7%.

Максимальный показатель частоты случаев мужского бесплодия на 100 000 взрослого мужского населения в 2012 г. был зафиксирован в Уральском федеральном округе (114,9), а минимальный – в Южном федеральном округе (29,5).

По регионам в 2012 г. самые высокие показатели частоты случаев мужского бесплодия (более 300 на 100 000 взрослого мужского населения) были отмечены в Республике Мордовия (740,0), Магаданской (673,3) и Липецкой областях (307,1). Самые низкие (менее 2 на 100 000 взрослого мужского населения) – в Ярославской

области (1,1), Тверской области (1,6) и Республике Адыгея (1,9).

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия в РФ в 2012 г. составило 16 084, а показатель числа таких больных на 100 000 взрослого мужского населения – 30,6. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия составил +68,0% (рис. 6).

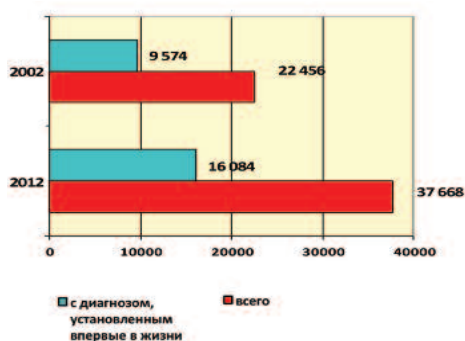


Рис.6. Показатели количества пациентов с мужским бесплодием в РФ в 2002 г. и в 2012 г. в абсолютных числах

Больше всего пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия на 100 000 взрослого мужского населения в 2012 г. зарегистрировано в Уральском федеральном округе (49,0), а менее всего – в Южном федеральном округе (12,7).

По регионам в 2012 г. самые высокие уровни числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия (более 200 на 100 000 взрослого мужского населения) были отмечены в Липецкой – 285,1 и Магаданской областях – 207,2, а самые низкие (менее 0,5 на 100 000 взрослого мужского населения) – в Тамбовской – 0,2, Калининградской – 0,3 и Волгоградской – 0,3 областях [3, 4].

Злокачественные новообразования предстательной железы

Злокачественные новообразования предстательной железы в 2012 году составили 5,5% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 6 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов. Среди мужского населения они составили 12,1% всех злокачественных новообразований и заняли 2

ранговое место в структуре онкологической заболеваемости, количественно уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легкого.

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы в РФ в 2012 г. составило 29 082. По сравнению с 2002 г. прирост составил +119,6%. Обращает на себя внимание стабильный ежегодный рост данного показателя на протяжении всего десятилетия (рис. 7).

На конец 2012 года на учете в онкологических учреждениях состояло 134 005 пациентов с диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы – в среднем по РФ 93,7 на 100 000 населения. Наибольшая распространенность заболевания отмечена в Центральном федеральном округе (125,4 на 100 000 населения), а наименьшая – в Северо-Кавказском федеральном округе (44,0 на 100 000 населения).

Взяты на учет с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы 27046 больных, причем 23,0% из них были выявлены активно. Максимальное значение этого показателя отмечено в Уральском федеральном округе (32,0%), а минимальное – в Дальневосточном

федеральном округе (7,0%). Индекс накопления контингентов в 2012 г. в среднем по РФ составил 5,0; максимальным он был в Северо-Западном федеральном округе (5,7), а минимальным – в Уральском федеральном округе (4,0).

В среднем по РФ 91,9% впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований предстательной железы в 2012 г. было подтверждено морфологически. Максимальным данный показатель был в Центральном федеральном округе (94,3%), а минимальным – в Северо-Кавказском федеральном округе (83,8%).

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования предстательной железы в среднем по РФ в 2012 г. составила 10,3%. Максимальной она была в Северо-Кавказском федеральном округе (14,6%), а минимальной – в Центральном федеральном округе (8,1%). Информация по регионам РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями основных медико-статистических показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях, приведены в таблице 1.

Средний возраст больных с

Таблица 1. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими показателями, касающимися контингентов больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число пациентов на 100 000 населения	гор. Москва – 206,0 Пензенская обл. – 145,6 Томская обл. – 136,8	Республика Тыва – 12,0 Республика Саха (Якутия) – 12,7 Республика Ингушетия – 17,8
Доля активно выявленных больных	Омская обл. – 82,5% Тюменская обл. – 53,5% гор. Москва – 52,6%	Республика Адыгея – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Республика Чувашия – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0% Магаданская обл. – 0,0%
Индекс накопления контингентов	Республика Чечня – 8,8 гор. Санкт-Петербург – 6,9 Республика Карелия – 6,5	Республика Дагестан – 3,0 Республика Карачаево-Черкесия – 3,0 Магаданская обл. – 2,2
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Республика Северная Осетия – 100% Чукотский авт. округ – 100% Забайкальский край – 99,5%	Республика Чечня – 61,5% Республика Ингушетия – 57,1% Орловская обл. – 51,0%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Республика Саха (Якутия) – 44,4% Костромская область – 26,6% Республика Кабардино-Балкария – 25,0%	гор. Москва – 3,8% Республика Чечня – 2,2% Чукотский авт. округ – 0,0%

впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы в 2012 г. был равен 70,1 года. Таким же этот показатель был и в 2002 г. [4-6].

Злокачественные новообразования мочевого пузыря

Злокачественные новообразования мочевого пузыря в 2012 году составили 2,7% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 13 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, причем среди мужского населения они составили 4,6% всех злокачественных новообразований.

Абсолютное число больных в РФ с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря в 2012 г. составило 11 037. По сравнению с 2002 г. прирост составил +14,3%. Значения данного показателя были относительно стабильными на протяжении всего десятилетия (рис. 7).

На конец 2012 года на учете в онкологических учреждениях со-

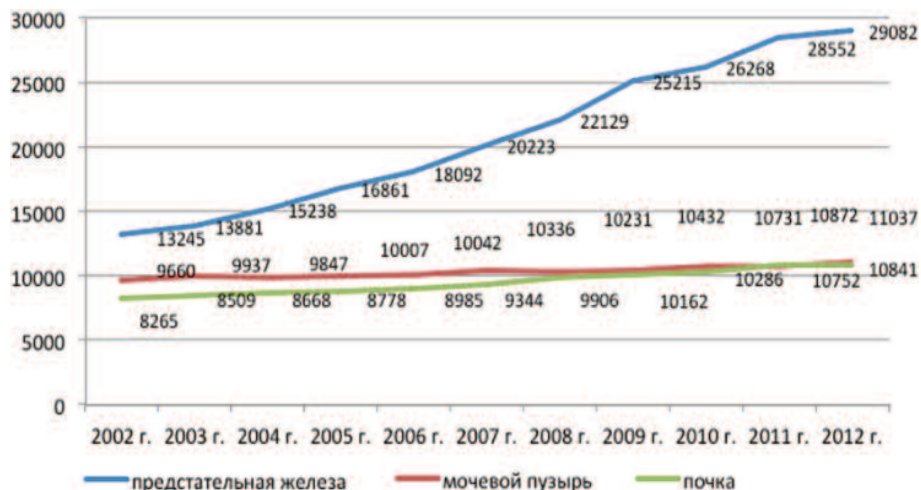


Рис. 7. Заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы, мочевого пузыря и почки в РФ в период 2002-2012 гг. (в абсолютных числах)

стояло 87086 пациентов с диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря – в среднем по РФ 60,9 на 100 000 населения. Наибольшая распространенность отмечена в Южном федеральном округе (76,0 на 100 000 населения), а наименьшая – в Северо-Кавказском федеральном округе (40,1 на 100 000 населения).

Взяты на учет с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря 13015 больных, причем

7,6% из них были выявлены активно. Максимальное значение этого показателя отмечено в Центральном федеральном округе (13,2%), а минимальное – в Южном федеральном округе (1,2%). Индекс накопления контингентов в 2012 г. в среднем по РФ составил 6,7. Максимальным он был в Северо-Западном федеральном округе (7,7), а минимальным – в Дальневосточном федеральном округе (5,5).

В среднем по РФ 88,3% впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2012 г. было подтверждено морфологически. Максимальным данный показатель был в Центральном федеральном округе (90,6%), а минимальным – в Северо-Кавказском федеральном округе (81,5%).

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования мочевого пузыря в среднем по РФ в 2012 г. составила 18,9%. Максимальной она была в Дальневосточном федеральном округе (22,3%), а минимальной – в Центральном федеральном округе (17,5%). Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями вышеперечисленных показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях, указаны в таблице 2.

Таблица 2. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими показателями, касающимися контингентов больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число пациентов на 100 000 населения	Ростовская обл. – 93,4 Курская обл. – 85,1 Тверская обл. – 83,7	Республика Тыва – 9,1 Республика Дагестан – 17,8 Астраханская обл. – 18,4
Доля активно выявленных больных	Костромская обл. – 25,9% Чукотский авт. округ – 25,0% гор. Москва – 24,9%	Вологодская обл. – 0,0% Новгородская обл. – 0,0% Псковская обл. – 0,0% Республика Карелия – 0,0% Ростовская обл. – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Свердловская обл. – 0,0% Республика Алтай – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0% Республика Саха (Якутия) – 0,0% Еврейская авт. область – 0,0%
Индекс накопления контингентов	гор. Санкт-Петербург – 10,1 Республика Чечня – 9,7 Московская обл. – 8,9	Республика Тыва – 3,5 Магаданская обл. – 3,5 Чукотский авт. округ – 3,8
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Ивановская обл. – 100% Республика Чечня – 100% Республика Марий Эл – 100% Камчатский край – 100% Чукотский авт. округ – 100%	Еврейская авт. область – 57,1% Республика Карачаево-Черкесия – 67,7% Республика Кабардино-Балкария – 70,7%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Чукотский авт. округ – 67,7% Магаданская обл. – 46,2% Астраханская область – 35,0%	Республика Тыва – 0,0% Ямало-Ненецкий авт. округ – 2,9% Тюменская обл. – 6,3%

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря в 2012 г. составил 67,0 года, таким же данный показатель был и в 2002 г. [4-6].

Злокачественные новообразования почки

Злокачественные новообразования почки в 2012 году составили 3,7% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 10 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, причем среди мужского населения они составили 4,5% всех злокачественных новообразований, среди женщин – 3,1% соответственно.

Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в РФ в 2012 г. составило 10 841 человек. По сравнению с 2002 г. прирост этого числа составил +31,2%. Значения данного показателя были относительно стабильными на протяжении всего десятилетия (рис. 7).

На конец 2012 года на учете в онкологических учреждениях состояло 121 095 пациентов с диагно-

зом злокачественного новообразования почки – в среднем по РФ 84,7 на 100 000 населения. Наибольшая распространенность заболевания отмечена в Центральном федеральном округе (93,8 на 100 000 населения), а наименьшая – в Северо-Кавказском федеральном округе (35,8 на 100 000 населения).

Взяты на учет с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки 18 049 больных, причем 11,1% из них были выявлены активно. Максимальное значение этого показателя отмечено в Центральном федеральном округе (19,2%), а минимальное – в Южном федеральном округе (3,1%). Индекс накопления контингентов в 2012 г. в среднем по РФ равнялся 6,7. Максимальным он был в Центральном федеральном округе (7,5), а минимальным – в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах (5,4).

В среднем по РФ 76,5% впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований почки в 2012 г. было подтверждено морфологически. Максимальное значение данный показатель имел в Южном федеральном

округе (81,5%), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (72,4%).

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования почки в среднем по РФ в 2012 г. составила 18,3%. Максимальной она была в Дальневосточном федеральном округе (20,7%), а минимальной – в Центральном и Уральском федеральных округах (17,2%). Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями вышеперечисленных показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями почки, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях, указаны в таблице 3.

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в 2012 г. составил 61,7 года, тогда как в 2002 г. данный показатель равнялся 61,0 года [4-6].

Смертность от урологических заболеваний

Смертность от болезней органов мочеполовой системы в РФ за прошедшее десятилетие уменьшилась на 13,8% (с 9,4 умерших на 100 000 населения в 2002 году, до 8,1- в 2012 году). Однако процентное соотношение умерших от болезней мочеполовой системы по отношению к общему числу умерших в стране в 2012 году не изменилось и составило 0,6%. Общее число умерших от болезней мочеполовой системы в РФ в 2012 году составило 11572 человека, а в 2002 г. – 13485 человек [7].

Злокачественные новообразования предстательной железы в 2012 году обусловили 7,1% всех случаев смерти мужчин от злокачественных новообразований, занимая 4 ранговое место в структуре смертности мужчин от онкологической заболеваний. В 2012 г. по сравнению с 2002 г. у мужчин на фоне значительного снижения стан-

Таблица 3. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими показателями, касающимися контингентов больных со злокачественными новообразованиями почки, состоявших в 2012 г. на учете в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число пациентов на 100 000 населения	Камчатский край – 125,0 Республика Карелия – 123,8 Мурманская обл. – 116,3	Республика Чечня – 9,7 Республика Ингушетия – 20,8 Республика Дагестан – 22,4
Доля активно выявленных больных	Чукотский авт. округ – 60,0% гор. Москва – 42,6% Мурманская обл. – 28,6%	Ростовская обл. – 0,0% Республика Адыгея – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Республика Северная Осетия – 0,0% Республика Карачаево-Черкесия – 0,0% Республика Чечня – 0,0% Республика Чувашия – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0%
Индекс накопления контингентов	Ямало-Ненецкий авт. округ – 9,4 Республика Карелия – 8,8 Московская обл. – 8,4	Республика Чечня – 1,7 Республика Калмыкия – 4,0 Ростовская обл. – 4,1 Кемеровская обл. – 4,1 Республика Тыва – 4,1
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Ростовская обл. – 100% Тамбовская обл. – 96,4% Республика Чечня – 95,9%	Орловская обл. – 50,4% Еврейская авт. область – 51,9% Костромская обл. – 54,6%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Калужская обл. – 35,3% Костромская обл. – 33,7% Курганская обл. – 30,2%	Чукотский авт. округ – 0,0% Республика Башкортостан – 5,5% Республика Чечня – 8,5%

дартизованного показателя смертности (-10,5%) от всех злокачественных новообразований произошел существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+35,2%).

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований предстательной железы в РФ в 2012 г. составило 10861. Динамика этого показателя на протяжении десятилетия 2002-2012 гг. показана на рисунке 8. Средний возраст умерших от злокачественных новообразований предстательной железы в РФ в 2012 г. несколько вырос и составил 72,8 года, тогда как в 2002 году он равнялся 70,7 года.

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований мочевого пузыря в РФ в 2012 г. составило 6587, уменьшившись по сравнению с 2002 г. на 11,8%. Динамика данного показателя в течение десятилетия 2002-2012 гг. характеризовалась неопределенностью с чередованием периодов роста и спада, в целом имея тенденцию к снижению (рис. 8). Средний возраст умерших от злокачественных новообразований мочевого пузыря в РФ в 2012 г. также вырос и составил 71,7 года, тогда как в 2002 году он равнялся 69,8 года.

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в РФ в 2012 г. составило 8305

человек, увеличившись по сравнению с 2002 г. на 4,4%. Динамика данного показателя в течение десятилетия 2002-2012 гг. характеризовалась неопределенностью с чередованием периодов роста и снижения, в целом имея тенденцию к незначительному росту (рис. 8). Средний возраст умерших от злокачественных новообразований почки в РФ в 2012 г. составил 66,6 года, тогда как в 2002 году он был равен 64,6 года [4, 5].

Выводы

1. Число пациентов с заболеваниями мочеполовой системы в РФ к 2012 г. выросло до 16 550 426 или 11569,2 на 100 000 всего населения. За 2002-2012 гг. прирост абсолютного числа пациентов составил +33,5%. Прирост гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника был незначительным (+3,7%), мочекаменной болезни – умеренным (+25,1%), а заболеваний предстательной железы – наиболее существенным (+82,4%).

2. Число пациентов с мужским бесплодием в 2012 г. составило 37668, а показатель на 100 000 взрослого мужского населения достиг 71,6. По сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа пациентов с мужским бесплодием составил +67,7%.

3. Абсолютное число зарегистрированных

стрированных пациентов с почечной недостаточностью в 2012 г. составило 60816 человек, а показатель зарегистрированных больных на 100 000 всего населения – 42,5. По сравнению с 2002 г. число пациентов с почечной недостаточностью выросло более чем вдвое, а 10-летний прирост составил +108,4%.

4. Злокачественные новообразования предстательной железы в 2012 году составили 12,1% от всех злокачественных новообразований мужского населения и заняли 2 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости, количественно уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легкого. Первичная заболеваемость в течение десятилетия ежегодно стабильно росла, достигнув к 2012 г. уровня в 29082 заболевших. За анализируемое десятилетие этот показатель увеличился более чем вдвое, прирост его составил +119,6%. Менее значительно росла первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки, их прирост за этот период составил соответственно +14,3% и +31,2% соответственно.

5. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы за десятилетний период не изменился (70,1 г.). На прежнем уровне (67,0 лет) остался и средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки с 2002 г. по 2012 г. увеличился с 61,0 до 61,7 года.

6. В 2012 г. по сравнению с 2002 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (-10,5%) от всех злокачественных новообразований произошел существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+35,2%). В течение

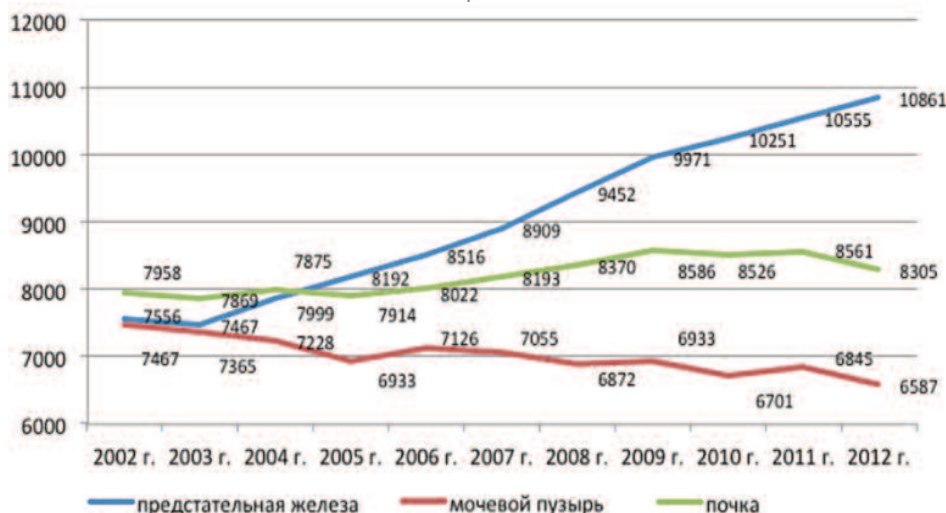


Рис. 8. Смертность от злокачественных новообразований предстательной железы, мочевого пузыря и почки в РФ в период 2002-2012 гг. (в абсолютных числах)

десятилетия абсолютное число умерших от злокачественных новообразований предстательной железы стабильно увеличивалось. Динамика числа умерших от злокачественных новообразований мочевого пузыря 10 лет характеризовалась чередованием периодов роста и спадов, в целом имея тенденцию к снижению. В 2012 г. данный показатель

уменьшился по сравнению с 2002 г. на 11,8%. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в РФ в 2012 г. по сравнению с 2002 г. увеличилось на 4,4%. Динамика данного показателя в течение десятилетия также характеризовалась неопределенностью с чередованием периодов роста и снижения, но имея тенденцию к не-

значительному росту.

7. В период 2002-2012 гг. повысился средний возраст умерших от злокачественных новообразований предстательной железы (с 70,7 до 72,8 года), от злокачественных новообразований мочевого пузыря (с 69,8 до 71,7 года) и от злокачественных новообразований почки (с 64,6 до 66,6 года). ■

Резюме:

Настоящее исследование посвящено сравнительному ретроспективному анализу урологической, в том числе онкоурологической заболеваемости за период времени с 2002 по 2012 год по данным официальной медицинской статистики с целью получения объективной информации о состоянии урологической службы в целом по РФ и по отдельным регионам. Изучали распространенность заболеваний мочеполовой системы, злокачественных новообразований мочевого пузыря, предстательной железы и почек в России в динамике, а также показатели смертности населения от болезней мочеполовой системы и онкоурологических заболеваний.

За десятилетний период времени имел место существенный прирост абсолютного числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы (+33,5%), в том числе с: почечной недостаточностью (+108,4%); заболеваниями предстательной железы (+82,4%); мужским бесплодием (+67,7%); мочекаменной болезнью (+25,1%).

Первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы в РФ в течение десятилетия увеличилась более чем вдвое, ее прирост составил +119,6%. Менее значительно выросла первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки: +14,3% и +31,2% соответственно.

Смертность от болезней органов мочеполовой системы в РФ за прошедшее десятилетие уменьшилась на 13,8%, без изменения соотношения умерших к общему числу умерших в стране (0,6%).

За 10 лет произошел существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+35,2%). Динамика числа умерших от злокачественных новообразований мочевого пузыря имела тенденцию к снижению (-11,8%). Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в 2012 г. по сравнению с 2002 г. увеличилось на 4,4%.

Ключевые слова: урологическая заболеваемость, болезни почек, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, мужское бесплодие, злокачественные новообразования почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы.

Key words: urologic morbidity, kidney disease, kidney failure, nephrolithiasis, male infertility, kidney neoplasm, bladder cancer, prostate cancer.

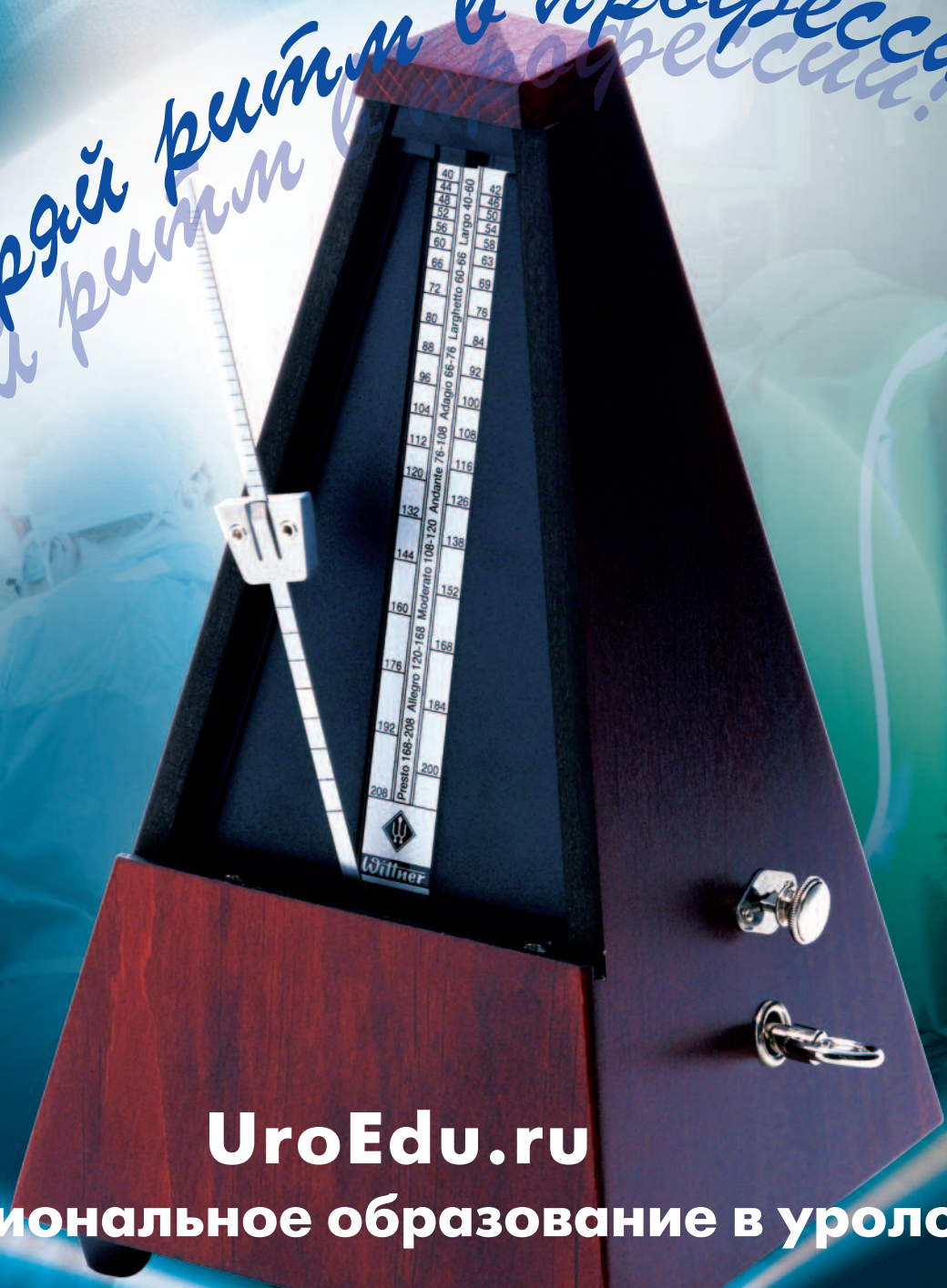
ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа Российской Федерации. Развитие здравоохранения. Распоряжение Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012. // URL: <http://www.old.rosminzdrav.ru/health/zdravo2020/72/gprzo.pdf>
2. Доклад Вероники Скворцовой Президенту России Владимиру Путину «Об итогах развития здравоохранения в 2012 году». // URL: <http://www.old.rosminzdrav.ru/>
3. Статистическая информация. Заболеваемость населения России в 2012 году: в XII ч. - М.; 2013 г. (электронная версия МЗ РФ, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. //URL: <http://www.old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47/1>).
4. 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. 2012. № 1. С. 4 – 10.
5. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014, 250 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.- 232 с.
7. Бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации – 2012 г.» Федеральной службы государственной статистики. // URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat

УРОЛОГИЯ



*Же твердый ритм в профессии!
Же твердый ритм в профессии!*



UroEdu.ru

Профессиональное образование в урологии

Репаративная регенерация семенников при различных повреждениях гемато-тестикулярного барьера

Reparative regeneration of the testicles in various types of damage to the blood-testis barrier

Y.S. Khramtsova, O.S. Artashyan, N.N. Pugachev

We have conducted a morphological investigation of the testicles after different types of damage to the blood-testis barrier (BTB) with the aim to reveal the influence of the damage severity on the dynamics of the reparative regeneration of the tissues. As the damage factor a local destruction of all parts of BTB with puncture was used in one of the testicles and a total destruction with the damage to contacts between the Sertoli cells using the cadmium chloride. Local damage led to the early development of the destruction processes, which inverted later into the active reparative regeneration of the organ. Total destruction of the tight contacts between the Sertoli cells of the BTB in the testicle led to the development of the destructive tissue processes with the transition into the necrotic processes, being the evidence of the irreversibility of the damage.

Ю.С. Храмцова, О.С. Арташян, Н.Н. Пугачев
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Уральский федеральный университет

При повреждении семенников, как и любых других органов, ограниченных физиологическими барьерами, происходит стимуляция лимфоидного аппарата, сопровождающаяся образованием специфических аутоантител, направленных против антигенов этого органа [1]. В результате этой аутоагрессии, вызванной антителами, происходит серьезное разрушение органа, останавливающее регенераторные процессы в нем.

Развитие мужского аутоиммунного бесплодия может возникать как следствие механического, инфекционного или иного повреждения яичек, приводящего к нарушению целостности гемато-тестикулярного барьера (ГТБ), который является исключительно важным в процессе протекания нормального сперматогенеза [2, 3, 4]. Важно понимать, что ГТБ включает в себя не только анатомический барьер из тесных контактов, ограничивающий проход молекул и клеток в просвет канальцев, но содержит и другие компоненты. Физиологическая часть барьера состоит из специфических транспортеров в базолатеральной и апикальной мембранах клеток Сертоли, регулирующих движение различных веществ через просвет каждого канальца. В отличие от тесных контактов, это чрезвычайно динамическая структура, в которой транспорт определенных молекул и ионов, соответственно потребностям сперматогенеза, меняется не только от клетки к клетке, но и от переднего конца отдельной клетки к ее окончанию. Его функциональное значение

заключается в создании уникального микроокружения, необходимого для обеспечения нормального сперматогенеза [5].

Иммунологическая составляющая барьера ограничивает доступ иммунной системы в орган и изолирует большую часть аутоантигенных половых клеток, поддерживая иммунологическую привилегированность яичка. Так, на развивающихся сперматогенных клетках и зрелых сперматозоидах отсутствуют антигены МНС-комплекса, что снижает вероятность их атаки иммунной системой. Кроме того, клетки Сертоли вырабатывают Fas-лиганд, который, связываясь с Fas-рецептором на поверхности лимфоцитов, запускает сигнал апоптоза лимфоцитов, проникших в паренхиму яичка. Также семенная жидкость обладает иммуносупрессивным эффектом, который обусловлен ее различными компонентами, в частности трансформирующим фактором роста-β (TGFB3) [6]. В обеспечении иммуносупрессии участвуют и клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон. Известно, что андрогены, как и другие стероидные гормоны, способны ослаблять иммунный ответ [7,8]. Таким образом, можно говорить о том, что иммунологическая толерантность к семеннику – это не пассивно существующий феномен, а процесс активного взаимодействия клеток семенника и иммунной системы.

Исследования нарушений сперматогенеза в результате изменения проницаемости ГТБ, а также моделирование повреждения барьера в эксперименте, могут прояснить его

роль в процессах поддержания нормальной физиологической регенерации. Кроме того, это поможет определить влияние степени нарушения ГТБ на динамику репаративных регенераторных процессов.

В связи с этим, *целью* настоящей работы явилось изучение репаративной регенерации семенников при различных повреждениях гемато-тестикулярного барьера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 45-ти беспородных половозрелых крысах-самцах массой от 200-250 гр. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Совета ЕС от 24 ноября 1986 г. «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (86/609ЕЕС). Животных содержали по 5-7 в клетке, при температуре 20-22°C и в свободном доступе к воде и пище.

Экспериментальные животные в условиях опыта были распределены на 3 основные группы. Первая группа: интактные животные (n=5). Вторая группа: 1-я экспериментальная группа (n=15) – крысы, которым было проведено локальное разрушение всех отделов ГТБ путем прокола одного из семенников иглой диаметром 3 мм с последующим наложением шва на поврежденный участок. Операцию проводили под общим эфирным наркозом. Третья группа: 2-я экспериментальная группа (n=15) – крысы, которым было проведено тотальное разрушение одного из отделов ГТБ, контактов между клетками Сертоли, путем введения в бедренную мышцу раствора $CdCl_2$ в концентрации 1,75 мг/кг. Разведение осуществляли в 0,9% растворе NaCl. Выбор концентрации $CdCl_2$ осуществляли на основании литературных данных [9, 10, 11] и предварительных экспериментов. Подбор концентрации хлорида кадмия в 0,01мг/кг, 0,1мг/кг, 0,5мг/кг,

1мг/кг и 1,75мг/кг проводился на группе из 10 крыс. Реакция проверялась на первые сутки после инъекции.

Забор семенников проводили на 1-е, 7-е и 14-е сутки после воздействия. Животных выводили из эксперимента путем передозировки наркоза (эфиром). Семенники фиксировали в 10%-ном формалине. Далее органы промывали, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, затем пропитывали парафином и готовили парафиновые блоки. Полученные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценку различных показателей проводили на световом микроскопе Leica DM 5000 B, оснащенный камерой Leica DFC 490 с помощью программы SIAMS MesoPlant. На препаратах измеряли показатели, свидетельствующие о ходе репарации в семенной железе: 1) диаметр семявыносящего канальца; 2) площадь поперечного сечения семенного канальца; 3) средний индекс сперматогенеза, который рассчитывали на поперечном срезе семенника по 4-балльной системе (с учетом количества слоев эпителиальных клеток в каждом канальце). Если в канальце имеется 4 слоя сперматогенного эпителия: сперматогонии, сперматоциты 1-го и 2-го порядка, сперматиды и сперматозоиды, то этот каналец получает оценку 4 балла, если в канальце присутствуют первые 3 слоя – 3 балла, если 2 слоя – 2 балла, и т.д. Средний индекс сперматогенеза определяли по формуле $J = \sum a/A$, где J-индекс сперматогенеза, а-количество слоев сперматогенного эпителия, А-количество подсчитанных канальцев; 4) среднее число сперматогониев в канальце; 5) сперматоцитограмма, подсчет которой производили путем деления общего числа зародышевых клеток различных типов (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды) на общее число клеток Сертоли; 6) количество нефункционирующих канальцев.

Кроме этого, изучали состояние лимфоидных органов и периферической крови. Анализ периферической крови проводили на гематологиче-

ском анализаторе «Celly 70 Biocode Hysel». Подсчет лейкограммы производили в мазках крови. Оценивали массу и клеточность селезенки и тимуса. На гистологических срезах в селезенке оценивали: процентное содержание белой и красной пульпы, толщину капсулы. В тимусе: процентное содержание коркового и мозгового вещества, толщину капсулы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов статистики («Statistica 7.1»). Сравнение групп выполняли с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения репаративной регенерации семенников при локальном разрушении ГТБ были проведены эксперименты с проколом одного из семенников и получены следующие результаты.

При проколе одного из семенников не наблюдается достоверных изменений веса как оперированного, так и неповрежденного органа по сравнению с группой интактных животных на все сроки эксперимента. Мы не получили достоверных данных об изменении веса поврежденного органа, в отличие от литературных данных, где этот показатель достоверно снижается в опытной группе [12].

В результате механического разрушения структуры семенников происходит нарушение архитектоники (рис. 1) и достоверное уменьшение

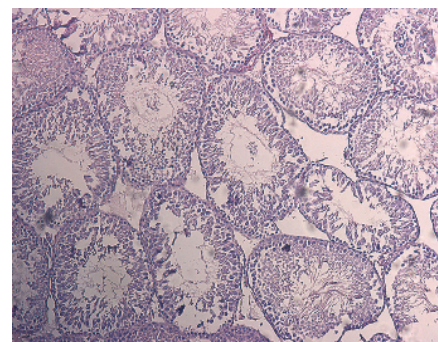


Рис. 1. Срез семенника крысы на 1-е сутки после прокола. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

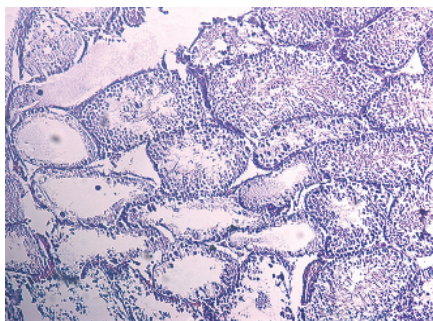


Рис. 2. Срез семенника крысы на 7-е сутки после прокола. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

диаметра и площади семенных канальцев на 1-е сутки после эксперимента. Достоверно снижается индекс сперматогенеза и возрастает число слущенных канальцев (табл. 1). На 7-е сутки сперматогенез еще больше ухудшается (рис. 2), возрастает число нефункционирующих канальцев по сравнению с ранним сроком. В несколько раз падает число сперматогониев – полипотентных стволовых клеток сперматогенного эпителия, что говорит об угнетении сперматогенеза. Через две недели после повреждения (рис. 3) еще больше канальцев не осуществляют сперматогенез, значение индекса сперматогенеза также достоверно ниже показателя интактной группы. В то же время показатели диаметра и площади канальцев возвращаются к норме, а число сперматогониев хоть и снижено, но достоверно больше значения на 7-е сутки после эксперимента, что, по-видимому, свидетельствует о возрастающей регенераторной активности ткани (табл. 1). Сперматоцитограмма на 1-е сутки достоверно снижается, что связано с выходом половых клеток из канальцев при их повреждении. Увеличение показателя сперматоцитограммы через неделю относительно интактной группы и раннего срока, скорее всего, связано с падением числа

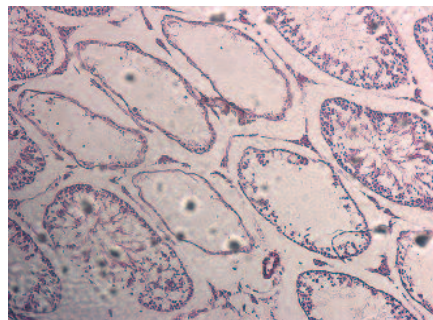


Рис. 3. Срез семенника крысы на 14-е сутки после прокола. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

клеток Сертоли. На 14-е сутки значения сперматоцитограммы также достоверно ниже показателя интактной группы, однако уже находится на уровне значения прокола 1-х суток с тенденцией к возрастанию, что может являться началом восстановительной активности (рис. 4).

Для изучения репаративной регенерации семенников при тотальном разрушении только одного компонента ГТБ, а именно контактов между клетками Сертоли, были проведены эксперименты с введением кадмия.

Ранее проведенные исследования токсичности кадмия показали, что под его действием происходит повреждение эндотелия в семенниках. Причиной тому является утрата тесных контактов эндотелиального барьера. В результате развивается отек, сопровождающийся увеличением давления жидкости в ткани, возникает ишемия, и, в итоге, некроз ткани [13]. Подобным образом кадмий воздействует и на тесные контакты клеток Сертоли. Небольшая доза кадмия теоретически не должна повредить эндотелию сосудов семенников, но при этом разрушит тесные контакты, путем нарушения организации пучков микрофиламентов клеток Сертоли в базальном слое [9]. Поэтому очень важен подбор нужной дозировки инъекции. В экспериментальном нарушении целост-

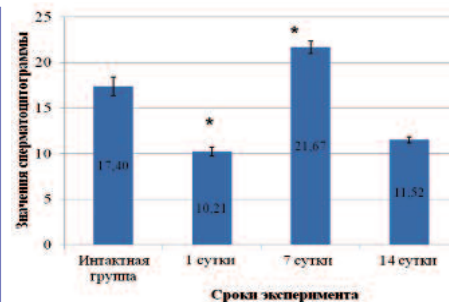


Рис. 4. Сперматоцитограмма крыс на различных сроках после прокола

*данные достоверны по сравнению с интактной группой при $p < 0,05$; #данные достоверны по сравнению с Проколом 1 сутки при $p < 0,05$

ности ГТБ in vivo разными исследователями использовались различные дозы $CdCl_2$: от 1 мг/кг до 3 мг/кг [9, 10, 11]. Для своей работы мы пробовали вводить различную дозировку $CdCl_2$ беспородным крысам самцам от 0,001 мг/кг до 1,75 мг/мл. Целью этого было выявить пороговую дозу, вызывающую заметные гистологические изменения в семенных канальцах семенника по сравнению с интактным органом (нарушение архитектоники, сдвиг соотношения половых клеток разных стадий созревания). Несмотря на то, что при введении 1 мг/кг $CdCl_2$ изменяется организация пучков микрофиламентов клеток Сертоли базального слоя, на первые сутки после введения $CdCl_2$ никаких гистологических нарушений выявить не удалось. Тем самым было принято решение попробовать увеличить дозу внутримышечной инъекции $CdCl_2$ до 1,75 мг/кг. Также как и в работе Naomi ED, Piner JA, Sharpe RM с использованием разных концентраций кадмия [10] через сутки после введения гистологическая картина свидетельствовала о нарушении тканей семенников, а показатели крови и лимфоидных органов указывали на развитие аутоиммунной реакции. В связи с этим данная концентрация была принята в качестве рабочей.

На 7-е и 14-е сутки при введении $CdCl_2$ масса семенников на 100 г массы тела падает практически в 2 раза по сравнению с группой интактных животных. Это свидетельствует о серьезной потере структурно-функциональной активности семенника, а также о некротических процессах в тканях.

На гистологических препаратах при введении $CdCl_2$ отмечается достоверное увеличение диаметра и пло-

Таблица 1. Гистологические показатели семенников крыс после прокола

Показатели	Интактная группа	Прокол семенника		
		1 сутки	7 сутки	14 сутки
Средний диаметр канальцев, мкм	307±12	244±7,5*	232±6,64*	296±14,5#
Средняя площадь канальцев, мкм ²	74450±5800	46912±2932*	42521±2424*	69276±6767#
Средний индекс сперматогенеза	3,6±0,07	3,12±0,10*	3,26±0,09*	3,14±0,1*
Среднее количество нормальных сперматогониев	45,4±7	61,22±5,69	15±0,41*	24,72±1,16*
Число нефункционирующих канальцев, %	0	1,4±0,24*	4±1,26*#	9±3,67*#

* данные достоверны по сравнению с интактной группой при $p < 0,05$;

#данные достоверны по сравнению с проколом 1 сутки при $p < 0,05$

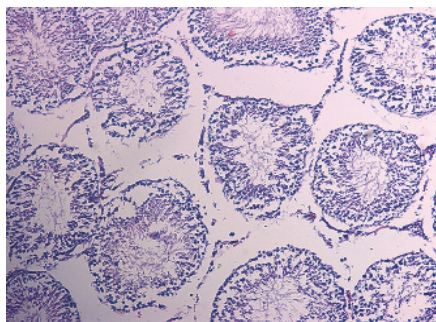


Рис. 5. Срез семенника крысы на 1-е сутки после введения CdCl₂ 1,75мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

верное увеличение диаметра и площади семенных канальцев на первые сутки, что можно отнести к реакции соединительной ткани на повышенную проницаемость для различных веществ и иммунокомпетентных клеток (табл. 2). Из-за нарушения целостности стенок семенных канальцев достоверно снижается индекс сперматогенеза, то есть стадии образования и созревания половых клеток.

Через 7 суток после введения CdCl₂ разрушение ГТБ вызывает некроз большей части канальцев и нарушение их архитектоники, диаметр и площадь канальцев достоверно снижается ниже нормы. Также еще больше снижается индекс сперматогенеза, что указывает на развивающийся иммунный ответ на повреждение. Падает в несколько раз и уровень нормальных сперматогониев – стволового резерва семенного эпителия. Достоверно возрастает число нефункционирующих канальцев. На второй неделе наблюдается полное некротизирование тканей семенника, что свидетельствует о невозможности протекания сперматогенеза (рис. 5-7).

Морфологические данные, приведенные выше, подтверждаются падением сперматоцитогаммы на 1-е и 7-е сутки, а на 14-е сутки подсчет числа половых клеток, приходящихся на

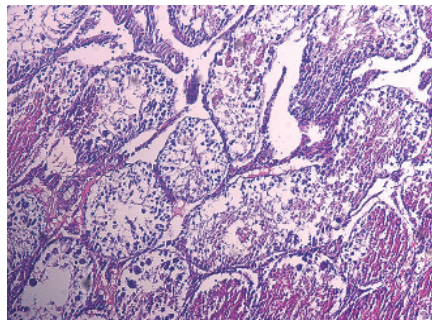


Рис. 6. Срез семенника крысы на 7-е сутки после введения CdCl₂ 1,75мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

1 клетку Сертоли, уже и вовсе невозможен, что еще раз доказывает нарушение нормальной функциональной

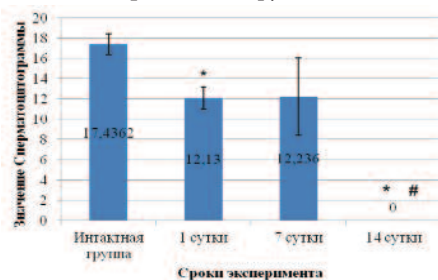


Рис. 8. Сперматоцитогамма крыс на различных сроках после введения CdCl₂
*данные достоверны по сравнению с интактной группой при p<0,05;
данные достоверны по сравнению с CdCl₂ 1 сутки при p<0,05

активности этих клеток (рис. 8).

На 1-е сутки после одностороннего прокола семенника происходит расширение коркового вещества тимуса и сужение мозгового, которое сохраняется до 14 суток эксперимента, что указывает на развитие специфического иммунного ответа в ответ на повреждение иммунопривилегированного органа. После инъекции хлорида кадмия расширение коркового вещества и сужение мозгового вещества тимуса происходит только на 7-е сутки, а на 14-е сутки происходит небольшое снижение этого показателя, не достигающего нормы. Это указывает на некоторое снижение функциональной активности тимуса, в связи с высоким иммун-

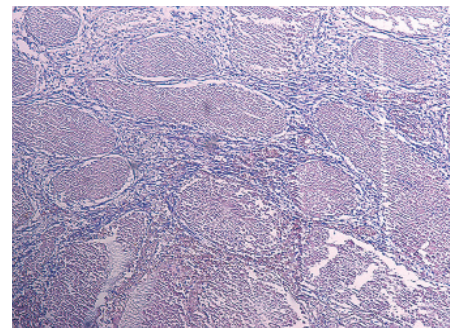


Рис. 7. Срез семенника крысы на 14-е сутки после введения CdCl₂ 1,75мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

ным напряжением в результате доступа иммунокомпетентных клеток к антигенам сперматогенного эпителия.

На 1-е сутки после прокола одного из семенников происходит расширение белой пульпы селезенки и сужение красной пульпы, что может быть связано с притоком иммунокомпетентных клеток в лимфоидные фолликулы селезенки. Уже на 7-е сутки после воздействия процентное соотношение белой и красной пульпы достигает показателя интактных животных и остается неизменным и на 14-е сутки. На 1-е сутки после нарушения контактов между клетками Сертоли хлоридом кадмия происходит расширение белой пульпы и сужение красной пульпы селезенки, которое сохраняется вплоть до 14 суток. Это говорит о высокой функциональной активности органа на все сроки эксперимента.

При проколе и воздействии хлоридом кадмия отмечается лейкоцитоз, который в большей степени связан с увеличением количества лимфоцитов и моноцитов, но при проколе он развивается только на 7-е сутки в отличие от воздействия кадмием, и сохраняется на высоком уровне до 14 суток. Сохранение лейкоцитоза на поздних сроках указывает на развитие специфического аутоиммунного ответа. Лимфоциты вырабатывают антитела к антигенам половых клеток и, таким образом, обеспечивают хроническое протекание данного процесса.

Таблица 2. Гистологические показатели семенников крыс при введении CdCl₂ (1,75 мг/кг)

Показатели	Интakтная группа	Введение CdCl ₂		
		1 сутки	7 сутки	14 сутки
Средний диаметр канальцев, мкм	307±12	355±7*	265±11*#	344±13,6
Средняя площадь канальцев, мкм ²	74450±5800	99086±3975*	55526±4493*#	93845±7563
Средний индекс сперматогенеза	3,6±0,07	2,98±0,13*	2,5±0,21*	0,04±0,01*#
Среднее количество нормальных сперматогониев	45,42±7	54,8±3,53	12,92±4,56*#	0,75±0,67*#
Число нефункционирующих канальцев, %	0	1,6±0,8	3±0,4*	0,5±0,2

* данные достоверны по сравнению с интактной группой при p<0,05;
данные достоверны по сравнению с CdCl₂ 1 сутки при p<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительного анализа полученных данных были выявлены схожие изменения протекания репаративных процессов в семенниках на ранних сроках после

Так, в семенниках крыс обеих экспериментальных групп отмечаются нарушения архитектоники канальцев семенника и сперматогенеза: значення массы семенников, диаметра семенных канальцев, индекса сперматогенеза, сперматоцитогаммы и числа нормальных сперматогониев достоверно падают.

На более позднем сроке (14-е сутки) при проколе часть показателей сперматогенеза возвращается к значениям интактных животных. Так, восстанавливается сперматоцитогамма, достоверно увеличивается число сперматогоний, что свидетельствует о развитии регенераторной активности в семенной железе. При введении хлорида кадмия отмечается противоположная ситуация. Ввиду практически полного отсутствия как сперматогенных клеток, так и клеток Сертоли, говорить о каких-либо регенераторных процессах нельзя.

При проколе семенника разрушаются все структуры ГТБ, однако это разрушение носит локальный характер и, несмотря на то, что деструктивные процессы распространяются и на неповрежденные иглой семенные канальцы, объем высвободившихся антигенов, а соответственно и иммунный ответ сравнительно не большие. Это оставляет возможность сохранения регенераторноактивных тканевых участков и потенциального восстановления сперматогенеза. Низкая доза хлорида кадмия нарушает лишь структуру тесных контактов между клетками Сертоли, однако это происходит тотально во всем семеннике и обширность этого воздействия ведет к более значительным изменениям по сравнению с проколом. Это может быть связано с более агрессивным ответом иммунной системы, что приводит к необратимому нарушению сперматогенеза, развитию некроза и бесплодию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфофункциональные особенности семенников после локального разрушения всех структур гемато-тестикулярного барьера путем прокола свидетельствуют о развитии деструктивных процессов семенных канальцев на ранних сроках, сменяющихся на поздних активацией репаративной регенерации органа. При тотальном разрушении тесных контактов клеток Сертоли гемато-тестикулярного барьера хлоридом кадмия в семеннике отмечается развитие деструктивных процессов, переходящих в некротические, что свидетельствует о невозможности восстановления семенников после данного воздействия. Степень разрушения гемато-тестикулярного барьера оказывает существенное влияние на ход репаративных процессов в поврежденных семенниках, причем при разрушении контактов между клетками Сертоли возможность этого процесса весьма затруднительна. ■

Резюме:

С целью выяснения влияния степени нарушения гемато-тестикулярного барьера (ГТБ) на динамику репаративных регенераторных процессов в семенниках проведено морфологическое исследование тестикулов после различных видов повреждения ГТБ, а также проведена оценка состояния лимфоидных органов и периферической крови. Использовали локальное разрушение всех отделов ГТБ путем прокола одного из семенников и тотальное путем разрушения контактов между клетками Сертоли хлоридом кадмия. При проведении сравнительного анализа полученных данных были выявлены схожие изменения протекания репаративных процессов в семенниках на ранних сроках после различных видов повреждения ГТБ и отличия на более поздних. Показано, что после локального разрушения всех структур гемато-тестикулярного барьера в семенниках развиваются деструктивные процессы на ранних сроках, сменяющиеся на поздних активацией репаративной регенерации органа. При тотальном разрушении тесных контактов клеток Сертоли гемато-тестикулярного барьера в семеннике отмечается развитие деструктивных процессов, переходящих в некротические, что свидетельствует о невозможности восстановления семенников после данного воздействия. В лимфоидных органах после повреждения гемато-тестикулярного барьера выявлены структурно-функциональные преобразования, которые направлены на активацию иммунных реакций, и можно предположить, что изменения со стороны лимфоидных органов и системы крови на ранних сроках связаны с неспецифической реакцией организма на стресс, а на более поздних сроках – с развитием специфического аутоиммунного ответа.

Ключевые слова: семенник, гемато-тестикулярный барьер, иммунопривилегированный орган, репаративная регенерация.

Key words: testis, blood-testis barrier, immune privileged organ, reparative regeneration.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 260 с.
2. Божедомов В.А., Теодорович О. В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. // Урология. 2005. №1. С. 35–44.
3. Cheng CY, Mruk DD. Cell junction dynamics in the testis: Sertoli germ cell interactions and male contraceptive development. // *Physiol Rev*. 2002. Vol. 82. P. 825–874.
4. Mazumdar S, Levine AS. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. // *Fertil Steril*. 1998. Vol. 70. P. 799–810.
5. Setchell BP. Blood-testis barrier, junctional and transport proteins and Spermatogenesis. // *Adv Exp Med Biol*. 2008. Vol. 636. P. 212–233.
6. Lee J, Richburg JH, Younkin SC, Boekelheide K. The Fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis. // *Endocrinology*. 1997. Vol. 138. P. 2081–2088.
7. Fijak M, Meinhardt A. The testis in immune privilege. // *Immunol Rev*. 2006. Vol. 213. P. 66–81.
8. Lu T, Tian L, Han Y, Vogelbaum M, Stark GR. Dose-dependent cross-talk between the transforming growth factor- β and interleukin-1 signaling pathways. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104. P. 4365–4370.
9. Hew KW, Heath GL, Jiwa AH, Welsh MJ. Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat sertoli cells. // *Biol Reprod*. 1993. Vol. 49. P. 840–849.
10. Elkin ND, Piner JA, Sharpe RM. Toxicant-induced leakage of germ cell-specific proteins from seminiferous tubules in the rat: relationship to blood-testis barrier integrity and prospects for biomonitoring. // *Toxicol Sci*. 2010. Vol. 117, № 2. P. 439–448.
11. Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. // *Pharmacol Rev*. 2012. Vol. 64. P. 16–64.
12. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 207 с.
13. Gazdik T, Kaminski M. Ultrastructural study of development of the rat testis after injecting CdCl₂. // *Folia Morphol*. 1984. Vol. 32. P. 218–222.



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

Андрогены и хроническая ишемия – два независимых патогенетических фактора развития ДГПЖ

Androgens and chronic ischemia – two independent factors of benign prostatic hyperplasia development

V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, K.G. Mkrtchan, N.K. Adamyan, G.D. Efremov, A.P. Ivanov, I.V. Kabanova, O.N. Nadtochiy

The pathogenetic importance of chronic ischemia of the pelvic organs in the development of benign prostatic hyperplasia (BPH) and concurrent bladder dysfunction was investigated in chronic experiments on 18 male rats. Chronic ischemia was induced by the contraction of the inferior vena cava (1st series). In the second series BPH was induced with the use of androgen therapy (once a week Sustanon for 1 month). Intact rats were used as controls. In both series the development of BPH was evident. In the group of androgen therapy a prominent glandular form of the BPH was developed, in the group with chronic ischemia – stromal-glandular form. In the experiments with chronic ischemia a 3-times less intramural blood supply was the registered event in the prostate and urinary bladder, leading to the development of detrusor hyperactivity without the signs of infravesical obstruction. Androgen-induced BPH led to the increase in prostate blood flow; at that bladder blood supply was firstly decreased and then increased over the initial rate. Hormonal status investigations showed that in group of chronic ischemia induced BPH testosterone level was normal, as were the level of estradiol and insulin in blood with concurrent modest increase of the testosterone concentration in the prostate tissues without any changes in tissue levels of other hormones. In the group of androgen therapy BPH development was accompanied with drastic increase of the androgen and estradiol levels in blood and prostate tissues. This enabled us to make a conclusion, that androgen stimulation and chronic ischemia of prostate are two independent pathogenic factors of the BPH development.

В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, К.Г. Мкртчян, Н.К. Адамян, Г.Д. Ефремов, А.П. Иванов, И.В. Кабанова, О.Н. Надточий
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) до настоящего времени вызывает дискуссии в связи с выявлением его многофакторности [1-3].

Хотя основным патогенетическим фактором считается увеличение активности фермента 5 α -редуктазы, катализирующего трансформацию тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон [4, 5], важную роль могут играть эстрогены [6], другие гормоны и факторы роста, усиливающие пролиферацию клеток, в частности инсулина и инсулиноподобного фактора роста [7-9], а также хроническое нарушение кровоснабжения предстательной железы (ПЖ) как в результате заболевания сосудов таза (атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа), так и развития эндотелиальной дисфункции вследствие возрастных нарушений баланса оксида азота и эндотелина [10-14]. Сопутствующие ДГПЖ ирритативные расстройства мочеиспускания также связывают с развитием андрогенного дефицита, приводящего к активации α -адренорецепторов [15-18], и с хронической ишемией тазовых органов. Предлагается даже ввести такое понятие, как «ишемический мочевого пузырь» [19]. Обсуждение роли андрогенов в патогенезе ДГПЖ осложняется недостатком данных о корреляции концентрации этих гормонов в крови и в ткани ПЖ [20].

Целью данного экспериментального исследования явилось из-

учение патогенетической значимости двух факторов патогенеза ДГПЖ, которым придается ведущее значение – действию андрогенов и хронической ишемии, и их возможной взаимосвязи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены в хронических экспериментах на 18 крысах-самцах линии «Август» в 3-х сериях. 1-ю серию (контрольную) составили 5 интактных животных. Во 2-й серии (8 крыс) индуцировали формирование ДГПЖ терапией андрогенами. Для этого крысам еженедельно в течение 1 месяца внутривенно вводили комплекс эфиров тестостерона различной длительности действия (препарат Сустанон) в дозе, эквивалентной 3мг/кг тестостерона. Такая дозировка используется в экспериментальных исследованиях для индукции ДГПЖ у животных [21-23]. Крыс обследовали в сроки от 1 до 4 недель после начала терапии. В 3-й серии (5 крыс) моделировали хроническую ишемию тазовых органов путем дозированного сужения нижней полой вены. Для этого под эфирным наркозом выделяли аорту и нижнюю полую вену вблизи их бифуркации и подводили под них лигатуру. Разделения аорты и нижней полой вены не проводили в связи с наличием у крыс общего плотного соединительного футляра, покрывающего оба сосуда, и высокой опасности повреждению вены при ее отделении от аорты. Поверх сосудов помещали полипропилено-

вый катетер диаметром 0,9 мм и за-тягивали лигатуру. После удаления катетера нижняя полая вена ча-стично расправлялась, но остава-лась суженной. Кровоток по аорте сохранялся, что подтверждалось со-хранением пульсации подвздошных артерий. Животных обследовали через 1-1,5 месяца после моделиро-вания ишемии.

У всех подопытных крыс из-учали состояние кровоснабжения ПЖ и мочевого пузыря (МП), ха-рактер и выраженность нарушений функции МП, состояние гормональ-ного фона, а также характер и выра-женность гистологических измене-ний в ПЖ.

Состояние кровоснабжения ПЖ и МП оценивали методом гармониче-ского анализа их биоимпеданса [24, 25]. С этой целью к верхушке и шейке МП, а также к боковым долям ПЖ подшивали хлорсеребря-ные электроды, посредством кото-рых регистрировали биоимпеданс ПЖ и МП. Гармонический анализ биоимпеданса проводили с помо-щью оригинального аппаратно-про-граммного комплекса, разрабо-танного в НИИ урологии Мин-здрава России совместно с НПФ «Биола». Амплитудные спектры ко-лебаний биоимпеданса автоматиче-ски вычисляли методом быстрого преобразования Фурье в частотной полосе 0,05–15,0 Гц. О состоянии кровоснабжения ПЖ и МП судили по величинам кардиальных пиков С1, регистрируемых в этих органах на частоте сердцебиения (3,5–5,0 Гц) и представляли в единицах эффек-тивного сопротивления (МОм).

Импеданс МП и ПЖ регистри-ровали одновременно с давлением в МП, которое измеряли с помощью цистостомического катетера № 18G (диаметр 1,3 мм), пункционно вве-денного в область верхушки МП и соединенного через 3-ходовой кран с датчиком давления и системой для инфузии. Измерения проводили при минимальном наполнении МП мочой, а затем во время его посте-пенного наполнения физиологиче-

ским раствором до момента моче-испускания (инфузионная цисто-метрия).

В конце эксперимента удаляли ПЖ и МП, определяли их массу взвешиванием и брали образцы крови и тканей для проведения гор-монального и гистологического ис-следования. Концентрацию гормо-нов в крови (тестостерон, дигидро-тестостерон, эстрадиол и инсулин) определяли иммунохемилюминес-центным методом на иммунохими-ческом анализаторе Access 2 (Beck-man Coulter, США). Для определе-ния концентрации гормонов в ткани ПЖ (тестостерон, дигидротес-тостерон и эстрадиол) готовили гомогенат в соотношении ткань/физиологический раствор 1:10. Этот гомогенат центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут, после чего отбирали супернатант, который хранили до момента иссле-дования при температуре -80°C . Концентрацию гормонов в суперна-танте определяли иммунофермент-ным методом (DRG Instrument GmbH, ФРГ) на анализаторе Artemis K-101 HTRF Microplate Reader (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, ФРГ). Тканевую концентрацию гормонов пересчитывали на 1 г ткани.

Гистологические исследование осуществляли по стандартной мето-дике с фиксацией образцов ткани в нейтральном формалине и окраской парафиновых гистологических сре-зов гематоксилином и эозином.

Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента. Данные пред-ставляли в виде $m \pm SE$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерение массы предстатель-ной железы выявило ее увеличение в обеих экспериментальных сериях. В опытах с андрогенной стимуляцией она возросла с $0,82 \pm 0,04$ г в контроле до $1,52 \pm 0,08$ ($p < 0,01$), а в опытах с хронической ишемией ПЖ – до $0,98 \pm 0,04$ г ($p < 0,05$), что свидетель-ствовало о формировании ДГПЖ. Гистологическое исследование под-твердило развитие гиперплазии, од-нако, изменения в разных сериях были различными (рис. 1).

В опытах с андрогенной стиму-ляцией выявляли выраженную ги-перплазию эпителия простатических желез с наличием множественных очагов простатическая интраэпите-лиальная неоплазия (ПИН) низкой степени (указано стрелкой), что поз-воляет характеризовать эти измене-ния как резко выраженную желе-зистую форму ДГПЖ. При хрониче-ской ишемии ПЖ гиперплазия желе-зистого эпителия была выражена в значительно меньшей степени и не во всех железах, тогда как выявля-лось выраженное разрастание стро-мы при значительном расширении внутриорганых сосудов. Эти изме-нения можно трактовать, как стро-мально-железистую форму ДГПЖ.

Разрастание соединительно-ткан-ной стромы органа характерно для состояния его хронической гипоксии. Исследование состояния кровотока в ПЖ и МП подтвердило выраженное ухудшение их кровоснабжения. Ам-плитуда кардиального пика С1 в

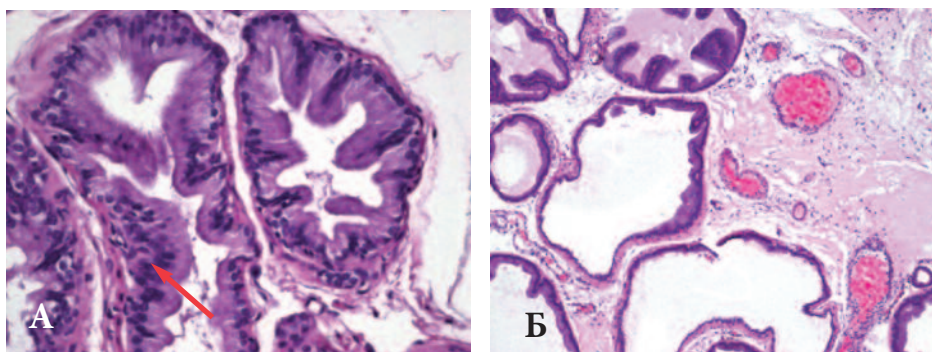


Рис. 1. Гистологическая картина ДГПЖ при андрогенной стимуляции (А) и хронической ишемии ПЖ (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

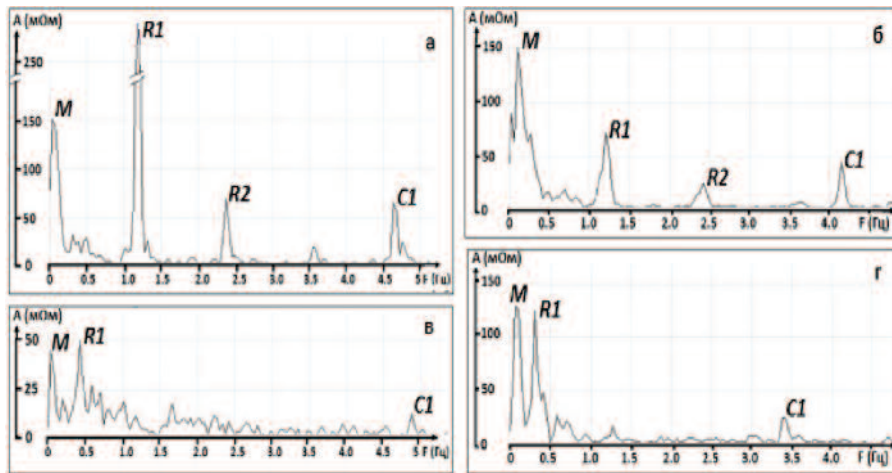


Рис. 2. Изменения пика C1 в импедансной спектрограмме ПЖ (а, в) и МП (б, г) при моделировании ишемии тазовых органов (в, г) по сравнению с нормой (а, б)

Таблица 1. Количественные значения пика C1 на импедансной спектрограмме предстательной железы и мочевого пузыря (мОм)

	Пик C1 ПЖ	Пик C1 МП
Контрольная группа	9,1±0,5	29,3±1,2
Хроническая ишемия	3,2±0,6***	10,2±0,8***

Достоверность различий по сравнению с контролем: *** - $p < 0,001$

обоих органах уменьшалась практически в 3 раза (рис. 2, табл. 1).

Исследование состояния кровоснабжения ПЖ и МП в серии опытов с моделированием ДГПЖ путем андрогенной терапии выявило другую динамику. Уже с 1-го дня терапии кровотоков в ПЖ резко возрастал с тенденцией к постепенному снижению в дальнейшем, однако к концу формирования ДГПЖ он оставался на значениях, достоверно превышающих контрольные значения, полученные у интактных крыс (рис. 3а). В то же время в МП в начале терапии кровоснабжение органа ухудшалось с дальнейшей тенденцией к

его нормализации. К концу терапии кровотоков в стенке МП достоверно превышал контрольные значения (рис. 3б).

Различия в состоянии кровоснабжения МП сказывались на его функциональном состоянии. Данные инфузионной цистометрии показали, что в опытах с хронической ишемией тазовых органов базальное внутрипузырное давление (Pdet), а также давление, при котором начиналось мочеиспускание, достоверно не отличались от значений, полученных в контрольной группе у интактных крыс (табл. 2). Это свидетельствовало об отсутствии формирования у них инфравезикальной

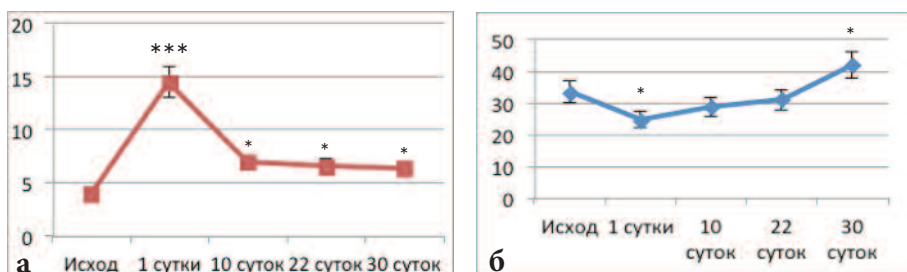


Рис. 3. Динамика кардиального пика C1 (мОм) отражающая состояния кровоснабжения ПЖ (а) и МП (б) в процессе андрогенной терапии. Достоверность различий по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$

Таблица 2. Параметры инфузионной цистометрии у крыс с разными вариантами моделирования ДГПЖ

	Контроль	Хроническая ишемия	Андрогенная терапия
P det базальное	5,8±0,6	5,4±0,4	5,4±0,4
Колебания P det	2,1±0,3	8,7±0,5***	1,1±0,1*
P det при мочеиспускании	38,4±2,1	36,8±2,7	38,2±3,1

Достоверность различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$

обструкции, несмотря на увеличение массы ПЖ. В то же время амплитуда спонтанных колебаний Pdet в фазу наполнения МП достоверно возрастала (рис. 4), указывая на формирование гиперактивности детрузора.

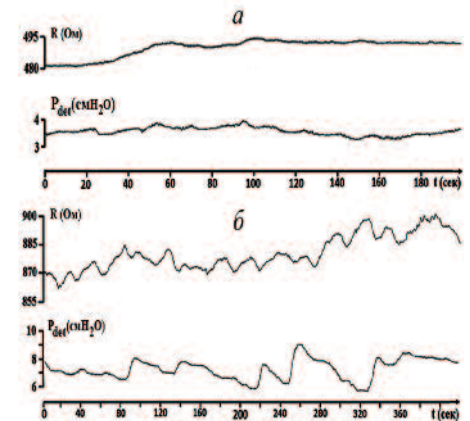


Рис. 4. Примеры записи колебаний базового импеданса (R) и детрузорного давления (Pdet) у интактной крысы (а) и у крысы через 1 месяц после моделирования ишемии тазовых органов (б)

В серии опытов с андрогенной терапией также не выявили признаков формирования инфравезикальной обструкции, несмотря на значительное увеличение массы ПЖ. При этом амплитуда спонтанных сокращений детрузора в фазу наполнения МП не только не возрастала, но была достоверно меньше, чем у интактных крыс, что свидетельствовало о снижении возбудимости детрузора и благоприятном влиянии андрогенной терапии на накопительную функцию МП.

Важным моментом в нашем исследовании было выявление вопроса, не связано ли формирование ДГПЖ и сопутствующей дисфункции МП при хронической ишемии тазовых органов с индукцией гормональных нарушений, вызывающих пролиферацию клеток ПЖ. Определение гормонального фона в этой серии опытов (табл. 3) показало, что уровни андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона), эстрадиола и инсулина в крови достоверно не отличались от значений, полученных в контрольной серии у интактных крыс того же возраста. В ткани ПЖ концентрация тестостерона повышалась при минимальной степени достоверности различий, а концентрация дигидротестостерона оставалась на уровне контроля.

Таблица 3. Концентрация гормонов в крови и ткани предстательной железы в норме и при моделировании хронической ишемии тазовых органов

Гормоны	Концентрация в крови		Концентрация в ткани	
	Контроль	Ишемия	Контроль	Ишемия
Тестостерон	3,8±0,7нг/мл	3,7±0,3 нг/мл	2,5±0,2 пмоль/г	3,2±0,1 пмоль/г*
Дигидротестостерон	537±48 пг/мл	440±36 пг/мл	88±3 пг/г	80±2 пг/г
Эстрадиол	28,4±3,6 пг/мл	22,5±4,1 пг/мл	<10 пг/г#	<10 пг/г#
Инсулин (мкЕд/мл)	0,06±0,02	0,10±0,01	-	-

Примечание. Достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$,
- значения ниже порога определения,
- - определение не производили

В серии опытов с индукцией ДГПЖ андрогенной терапией, как и ожидалось, выявили резкое повышение концентрации тестостерона и дигидротестостерона как в крови, так и в ткани ПЖ (табл. 4). Особенно резко изменения были выражены в ткани ПЖ, где увеличение уровня этих гормонов происходило уже с 1-го дня терапии и сохранялось весь срок наблюдения, тогда как в крови достоверные изменения происходили лишь через 10 дней, а после завершения терапии уровень андрогенов быстро возвращался к норме. Наряду с возрастанием уровня андрогенов происходило увеличение концентрации эстрадиола в крови, а в ткани ПЖ обнаружили его увеличение в 1-е сутки после начала андрогенной терапии, тогда как в последующем, как и в других сериях опытов, тканевая концентрация этого гормона была ниже порога определения. На фоне максимальной андрогенной стимуляции происходило также достоверное возрастание уровня инсулина в крови с его нормализацией к концу терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты позволили заключить, что хрониче-

ская ишемия ПЖ может приводить к формированию ДГПЖ независимо от уровня гормональных факторов, стимулирующих пролиферацию клеток ПЖ (андрогены, инсулин). Увеличение тканевой концентрации тестостерона, выявленное в этой серии опытов, на наш взгляд, не имеет существенного патогенетического значения, поскольку более значимым является уровень дигидротестостерона [5, 26], а он в этих опытах не возрастал. Механизм возрастания тканевой концентрации тестостерона при ишемии предстательной железы без изменения его уровня в крови, вероятно, связан с возможностью его образования в самой ткани ПЖ из холестерина участием ферментов семейств СYP и HSD, выявляемых в ткани ПЖ с частотой от 16 до 82% [27], однако, влияние ишемии на этот процесс не изучено.

С другой стороны, андрогенная стимуляция вызывает формирование ДГПЖ, не ухудшая кровоснабжения ПЖ, а, наоборот, его усиливая, что согласуется с данными о прямом вазодилататорном действии тестостерона [28, 29]. То есть, в данном случае реализуется прямой стимулирующий эффект гормонов через андрогеновые рецепторы клеток эпи-

телиа простатических желез. Дополнительную стимуляцию пролиферации может оказывать возрастание уровня инсулина в крови, однако, на наш взгляд, значимость этого фактора можно учитывать лишь при резком увеличении уровня андрогенов в крови, так как гиперинсулинемия развивалась синхронно с гиперандрогемией и не коррелировала с тканевой концентрацией этих гормонов. Важно отметить, что уровень андрогенов в крови не коррелировал с их тканевой концентрацией, которая может быть повышена при нормальном уровне гормонов в крови. Увеличение уровня эстрогенов на фоне андрогенной стимуляции, в том числе и в ткани ПЖ, можно рассматривать как компенсаторный процесс, направленный на ограничение пролиферативной активности клеток ПЖ, поскольку описан механизм трансформации избытка тестостерона в эстрогены [30].

В отношении механизма дисфункции МП при формировании ДГПЖ полученные нами данные подтвердили данные литературы, что именно ишемия органа является ведущим патогенетическим фактором этого состояния [19, 31, 32]. Только в опытах с моделированием хронической ишемии тазовых органов выявили формирование гиперактивности МП, причем, она развивалась при отсутствии инфравезикальной обструкции. То есть, не повышение внутрипузырного давления при инфравезикальной обструкции приводит к развитию гиперактивности детрузора, связь между которыми выявил ряд авторов, а связанное с ним ухудшение кровоснабжения органа, причем не

Таблица 4. Изменение гормонального фона при индукции ДГПЖ андрогенной терапией

	Дигидротестостерон		Тестостерон		Эстрадиол		Инсулин
	В крови (пг/мл)	В предстательной железе (пг/г)	В крови (нг/мл)	В предстательной железе (пмоль/г)	В крови (пг/мл)	В предстательной железе (пг/г)	В крови (мкЕд/мл)
Норма	413±36	95±4	2,41±0,43	2,85±0,16	23±2	<10	0,06±0,02
1 сутки	397±27	1248±56***	2,66±0,32	13,7±0,59***	32±3*	13,4±0,09*	0,05±0,01
10 сутки	2067±165***	>2500***	9,96±0,77***	14,7±0,83***	32±2*	<10	0,39±0,04***
22 сутки	2452±148***	>2500***	6,66±0,45***	55,2±1,74***	39±3*	<10	0,23±0,02***
30 сутки	446±17	496±23***	4,06±0,29*	52,9±1,41***	13±1*	<10	0,11±0,02

Примечание. Достоверность разницы результатов по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.
<10 – меньше порога определения

столько за счет механического сдавления интраорганных сосудов, сколько за счет нейрогенных и метаболических воздействий, приводящих к длительному вазоспастическому эффекту, сохраняющемуся даже после ликвидации обструкции [33]. Влияние гормонального фактора на функциональное состояние МП, по всей видимости, ограничивается уменьшением расслабляющего эффекта тестостерона на клетки детрузора, подтвержденного в наших опытах, при выраженном андрогеном дефиците. Косвенным подтверждением этого предположения являются данные о развитии гиперактивности

детрузора у крыс с метаболическим синдромом и андрогенной недостаточностью [34].

Таким образом, хроническую ишемию ПЖ и стимулирующее действие андрогенов можно рассматривать как два независимых патогенетических фактора формирования ДГПЖ. Вероятно, этим объясняется выявление более высокой частоты выявления ДГПЖ у пациентов, страдающих заболеванием сосудов (артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа) без существенных изменений уровня половых гормонов или при их существенном снижении [8, 11, 12]. Нали-

чием или отсутствием фактора хронической ишемии тазовых органов может объясняться разная выраженность дизурии у пациентов с ДГПЖ, а также сохранение у значительной части пациентов (до 30%) выраженной ирритативной симптоматики после оперативного лечения и ликвидации обструкции мочевых путей [35-37] в связи с сохранением ишемии МП.

Все вышеизложенное позволяет считать актуальным изучение значимости включения прогипоандрогенной терапии в схему медикаментозной терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ■

Резюме:

В хронических экспериментах на 18 крысах-самцах изучили патогенетическую значимость хронической ишемии тазовых органов в развитии ДГПЖ и сопутствующей дисфункции мочевого пузыря (МП). Хроническую ишемию тазовых органов вызывали сужением нижней полой вены (1-я серия). Во 2-й серии развитие ДГПЖ вызывали андрогенной терапией (еженедельное в течение 1 мес. введение препарата «Сустанон»). Контролем служили интактные крысы. В обеих сериях выявили формирование ДГПЖ. При андрогенной терапии развивалась резко выраженная железистая форма ДГПЖ, при хронической ишемии – стромально-железистая форма ДГПЖ. В опытах с моделированием хронической ишемии происходило трехкратное снижение интрамурального кровотока в предстательной железе (ПЖ) и МП, что сопровождалось развитием гиперактивности детрузора без признаков инфравезикальной обструкции. В опытах с андроген-индуцированной ДГПЖ кровотока в ПЖ стойко возрастал, а в МП в начале терапии он снижался, а затем увеличивался выше исходных значений. Исследование гормонального фона показало, что формирование ДГПЖ при хронической ишемии тазовых органов происходило на фоне нормальной концентрации тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола и инсулина в крови и умеренного повышения концентрации тестостерона в ткани ПЖ без изменений тканевой концентрации других гормонов. В опытах с андрогенной терапией формирование ДГПЖ происходило на фоне резкого повышения концентрации обоих андрогенов и эстрадиола в крови и в ткани ПЖ. Это позволило сделать вывод, что андрогенная стимуляция и хроническая ишемия ПЖ являются двумя независимыми патогенетическими факторами развития ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патофизиология, андрогены, ишемия предстательной железы, ишемия мочевого пузыря.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pathophysiology, androgens, prostate ischemia, bladder ischemia.

ЛИТЕРАТУРА

- Jannini EA, Gravina GL, Morgentaler A, Morales A, Incrocci L, Hellstrom WJ. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? // J Sex Med. 2011. Vol. 8, N 4. P. 946-955.
- Тюзиков И.А., Фомин А.Н., Калиниченко С.Ю., Мартов А.Г. Системный патогенез заболеваний предстательной железы (литературный обзор). // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 2. С. 4-12.
- Кирпатовский В.И., Мкртчян К.Г., Фролова Е.В., Казаченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. №2. С. 38-45.
- Van der Sluis TM, Vis AN, van Moorstelaar RJ, Bui HN, Blankenstein MA, Meuieman EJ, Heijboer AC. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part. 1: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 2. P. 176-182.
- Shidaifat F, Lin YC. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. // Life Sci. 2012. Vol. 91, N 5-6. P. 194-198.
- Kusljic S, Exintaris B. The effect of estrogen supplementation on cell proliferation and expression of c-kit positive cells in the rat prostate. // Prostate. 2010. Vol. 70, N 14. P. 1555-1562.
- Vikram A, Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? // Med Hypotheses. 2011. Vol. 76, N 4. P. 474-478.
- Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. // Nat Rev Urol. 2011. Vol. 8, N 9. P. 483-494.
- Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. // Differentiation. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 261-271.
- Ghafar MA, Puchner PJ, Anastasiadis AG, Cabelin MA, Buttyan

Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Биохимическая
лаборатория
НИИ урологии



В настоящее время НИИ урологии имеет необходимую методическую и приборную базу для выполнения **диагностики метаболических факторов риска МКБ:**

- диагностическая панель биохимических тестов (мочи и крови пациентов) для диагностики видов литогенных нарушений, рекомендованная Европейским обществом урологов (Guidance on Urolithiasis, 2012-2013, EUA);



- точный анализ минерального состава мочевых камней у пациентов - с помощью современного инфракрасного спектрофотометра (Nicolet iS10, США) со встроенной библиотекой спектров. На основании полученных данных проводится целенаправленное противорецидивное лечение МКБ, ее эффективная метафилактика.

Онкоурология:

- Определение онкомаркеров рака предстательной железы (PSA, хромогранин А)

- Определение онкомаркеров рака мочевого пузыря (BTA, UBC, NMP22, CYFRA 21.1).



Трансплантология:

- мониторинг концентрации иммуносупрессоров (такролимуса, циклоспорина, сиролимуса) в крови больных после трансплантации почки.

Перспективы: дальнейшее совершенствование методов диагностики урологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

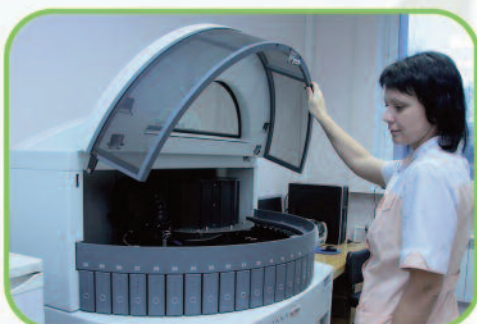
- R. Does the prostatic vascular system contribute to the development of benign prostatic hyperplasia? // *Curr Urol Rep*. 2002. Vol. 3, N 4. P.292-296.
11. Hammarsten J, Hogstedt B., Holthuis N., Mellstrom D. Components of metabolic syndrome-risk factors for the development of the benign prostatic hyperplasia. // *Prostate Cancer, Prostatic Dis*. 1998. Vol. 1, N 3. P. 157-162.
12. Mc Vary KT. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. // *BJU Int*. 2006. Vol. 97. Suppl. 2. P. 23-28.
13. Berger AP, Horninger W, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Bartsch G, Frauscher F. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? // *BJU Int*. 2006. Vol. 98, N 3. P.587-590.
14. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hypertrophy. // *Int J Urol*. 2002. Vol. 9, N 8. P. 427-430.
15. Корнеев И.А., Глазнева С.Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // *Мат. IV Всерос. Конгресса «Мужское здоровье»*. Москва. 2008. С. 49-50.
16. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. // *Aging Male*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 90-95.
17. Старцев В.Ю., Киселев Е.А. Оценка состояния нижних мочевых путей у пациентов с возрастным гипогонадизмом. // *Мат. XIII Конгресса Российского общества урологов*. Москва. 2013. С. 183-184.
18. Medina JJ, Parra MO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (aging prostate). // *Med Clin North Amer*. 1999. Vol. 83, N5. P. 1213-1229.
19. Вишнеvский А.Е. Роль нарушений энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование его медикаментозного лечения. // *Дисс. докт. М.*, 2006. 240 с.
20. van der Sluis TM, Meuleman EJ, van Moorselaar RJ, Bui HN, Blankenstein MA, Heijboer AC, Vis AN. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part II: concentrations after androgen hormonal manipulation in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. // *BJU Int*. 2012. Vol. 109, N 2. P.183-188.
21. Jang H, Ha US, Kim SJ, Yoon BI, Han DS, Yuk SM, Kim SW. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model. // *J Agric Food Chem*. 2010. Vol. 58, N 24. P.12686-12691.
22. Nahata A, Dixit VK. Ganoderma lucidum is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. // *Andrologia*. 2012. Vol. 44, Suppl 1. P. 160-174.
23. Oudot A, Oger S, Behr-Roussel D, Caisey S, Bernabé J, Alexandre L, Giuliano F. A new experimental rat model of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: the testosterone-supplemented spontaneously hypertensive rat. // *BJU Int*. 2012. Mar 27.
24. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Хромов Р.А., Баблюмян А.Ю. Оценка интраурального кровотока и нейрогенной регуляции в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре крыс с помощью гармонического анализа биоимпеданса. // *Бюл. экспер.биол. мед.* 2012. Т. 153, № 4. С. 422-427.
25. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Мкртчян К.Г., Кабанова И.В., Ефремов Г.Д., Надточий О.Н., Казаченко А.В. Особенности вегетативной регуляции и кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у старых крыс с возрастной гиперплазией предстательной железы в патогенезе ДГПЖ и СНМП. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 4. С. 10-14.
26. Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A, Suzuki K. Suppressive effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. // *Arzneimittelforschung*. 2011. Vol. 61, N 9. P. 515-520.
27. Bennett NC, Hooper JD, Lambie D, Lee CS, Yang T, Versey DA, Samaratunga H, Johnson DW, Gobe GC. Evidence for steroidogenic potential in human prostate cell lines and tissues. // *Am J Pathol*. 2012. Vol. 181, N 3. P. 1078-1087.
28. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, García-Sacristán A, Prieto D, Hernández M. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. // *Life Sci*. 2008. Vol. 83, N 15-16. P. 569-573.
29. Ono Y, Suzuki K, Kashiwagi B, Shibata Y, Ito K, Fukabori Y, Yamanaka H. Androgen-dependent blood flow control and morphological changes of the capillaries in rat prostate. // *Int J Androl*. 2004. Vol. 27, N 1. P. 50-56.
30. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 184-199.
31. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. № 2. С. 52-55.
32. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera GM. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, N 4. P. 831-835.
33. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Хромов Р.А., Ревенко С.В., Зоров Д.Б. Ишемия мочевого пузыря, как причина его дисфункции после острой задержки мочи. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. №3. С. 9-14.
34. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Греков Е.А., Кабанова И.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Надточий О.Н. Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 8-13.
35. Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты. // *Мат. 3 Всес. конф. «Мужское здоровье»*, Москва, 2006, с. 125-126.
36. Akino H, Gohara M, Okada K. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as a prognostic indicator of the outcome after prostatectomy. // *Int J Urol*. 1996. Vol.3, N 6. P. 441-447.
37. Белик С.М. Влияние открытой и трансуретральной аденоэктомии на функциональное состояние детрузора у больных аденомой предстательной железы. // *Автореф. ... дисс. канд. мед. наук*. М. 2010. 28 с.

Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Лаборатория патологической анатомии



Лаборатория патологической анатомии **более 20 лет** работает в области морфологической диагностики различных патологических процессов, в том числе и находящихся в области интересов урологии.



Широкие методические возможности лаборатории, включающие помимо светооптического различные современные методы диагностики, такие как иммуноморфологическое и молекулярно-биологическое, позволяющие с большой степенью достоверности диагностировать различные варианты воспалительных, дисрегенераторных и онкологических процессов молочной железы, желудка, матки, яичников, заболеваний головы и шеи, кожи, мочевого пузыря, предстательной железы, уретры, полового члена, яичек и их придатков.



Иммуногистохимические методы

Цель:

- дифференциальная диагностика **РПЖ, мочевого пузыря, почек** с другими предопухолевыми поражениями,
- выявление **нейроэндокринной дифференцировки рака**,
- обнаружение широкого спектра опухолей вплоть до **лимфопролиферативных поражений**.
- выявление редких опухолей - **карцином почки**, связанных с транслокацией X-хромосомы
- **семейные формы рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау).

Методы молекулярно-генетических исследований

Цель:

- определение **генетической предрасположенности к мужскому бесплодию** - анализ микроделеций Y-хромосомы, анализ мутаций в гене CFTR, анализ длины CAG-повтора гена AR.
- выявление онкологических **синдромов, приводящих к развитию рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау, наследственной папиллярной карциномы 1-го типа, синдром Берта-Хогга-Дюба и т.д.).
- молекулярно-генетическая диагностика частых мутаций в гене KRAS, BRAF, EGFR при злокачественных опухолях других локализаций.

Перспективы лаборатории

внедрение в практику ранней диагностики рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, дифференциальной диагностики хромофобного рака почки.

Морфологическая оценка простатопротекторного действия свечей с масляным экстрактом маклюры в эксперименте

Morphological estimation of prostate protective activity of suppositories with maclura pomifera oil extract

A. V. Zaychenko, Y.A. Tatskiy,
V.A. Korotkov, E.N. Kovalenko,
A. V. Andriyanenkov,
A.S. Kukhtenko

The article presents the results of an experimental study prostatic action candles with oil extract maclure (OEM) on experimental models of prostatitis which caused rectal administration mixture of turpentine. The pharmacological activity was evaluated according to the morphological study of tissues after the introduction of the prostate with OEM suppositories in the dose of 380 mg/kg in male therapy regimen with prostatitis model. Found that the use of OEM restores the structure of the prostate tissue and prevents the accumulation of eosinophils in the intercellular space, contributing to a complete reproduction of morphological pattern to the level of intact animals, reduces the growth of fibroblasts and the release of proinflammatory mediators. Results obtained due to the presence of flavonoids that inhibit OEM kalmomodulin dependent enzymes, altering membrane permeability, reduce histamine release from mast cells and basophils, The ability to inhibit the activity of lipoxygenase and cyclo-leveling accumulation of prostaglandins and leukotrienes. The presence of BAS fitosteroids OEM provides a positive effect on the endocrine system of animals, normalizing prostatic epithelial secretory activity, hormone reception, the metabolism of sex hormones, which was manifested in the restoration of the targeted organ morfoarhetikoniki.

By its efficiency prostatic protection action candles with OEM dose of 380 mg / kg did not yield drug comparison prostaplanu forte 35 mg/kg. The results obtained allow to justify the subsequent preclinical studies suppositories OEM to replenish the arsenal prostatoprotektorov domestic natural origin.

А.В. Зайченко, Ю.А. Тацкий, В.А. Коротков, Е.Н. Коваленко, А.В. Андрияненко, А.С. Кухтенко

Национальный фармацевтический университет, Украина, г. Харьков

Хронический простатит (ХП) до настоящего времени остается самым распространенным урологическим заболеванием. В 28% случаев ХП является причиной всех обращений к урологу, а в общей структуре андрологических заболеваний составляет от 38 до 70%. В Украине ХП страдает каждый третий мужчина репродуктивного возраста [1, 2, 3]. Среди осложнений ХП серьезную медицинскую и социальную проблему представляет снижение репродуктивного здоровья мужчин: примерно у 40% пациентов выявляются нарушения генеративной функции, сексуальные расстройства наблюдаются более чем у 45% больных [1]. В среднем у 25% пациентов развиваются клинические симптомы, требующие активного лечения [3].

Для лечения ХП предложено много комбинированных схем с использованием лекарственных препаратов различных фармакологических групп. Однако эффективность терапии часто осложняется побочными эффектами и имеет ряд противопоказаний [4-6]. Новые стандарты терапии ХП отводят особую роль фитопрепаратам которые содержат комплексы биологически активных веществ (БАВ), обеспечивают выраженную терапевтическую эффективность и безопасность [7].

Сегодня ассортимент простатопротекторов крайне ограничен. В связи с этим разработка новых эффективных и безопасных современных фитопрепаратов с комплексным действием, способных одновременно воздействовать на различные звенья

патогенеза ХП и оказывать положительное воздействие на репродуктивный статус, является актуальной задачей отечественной фармации.

Объектом нашего исследования стали ректальные суппозитории, содержащие 126 мг масляного экстракта маклюры (МЭМ). Цель исследования: морфологическое изучение простатопротекторного действия суппозитория с масляным экстрактом маклюры в дозе 380 мг/кг на модели экспериментального скипидарного простатита у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масляный экстракт маклюры содержит флавоноиды, тритерпены, фитостерины, аминокислоты и витамины. Маклюра на сегодняшний день изучена недостаточно, хотя известно ее широкое применение в народной медицине. Экстракты растения используют при артрите, проктите, простатите, сердечно-сосудистых, кожных и геморрагических заболеваниях. Сырье Маклюры является неофициальным, но учитывая, что в ее составе присутствуют флавоноиды, фитостероиды, целесообразно предположить ее эффективность при простатитах. Течение модельной патологии вызванной скипидаром позволяет воспроизвести в эксперименте гемодинамические и иммунологические нарушения, которые возникают при ХП.

Экспериментальные исследования проводили на белых половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 290-320 г. Скипидарный простатит вызвали ректальным введением живот-

ным 1 мл смеси скипидара с димексидом в соотношении 3:1. Смесь вводили два раза с интервалом в одни сутки. Димексид использовали как пенетрант, усиливающий проницаемость гистогематического барьера с целью большей абсорбции скипидара [4].

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: I – интактные самцы (интактный контроль); II – животные с нелеченым простатитом (контрольная патология); III – животные с простатитом, которым вводили суппозитории с МЭМ в дозе 380 мг/кг; IV – животные с простатитом, которым вводили препарат сравнения – простаплант форте в дозе 35 мг/кг. Исследуемые препараты вводили один раз в сутки, начиная с четвертого дня и до конца эксперимента (13-е сутки). Дозу препарата сравнения для крыс рассчитывали с помощью коэффициента видовой чувствительности Рыболовлева Ю.Р., исходя из суточных доз для человека [8].

После выведения животных из эксперимента на 14-е сутки предстательную железу (ПЖ) извлекали, взвешивали, готовили к гистологическому исследованию: ткань ПЖ фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [9]. Морфологическое изучение ПЖ проводили с использованием микроскопа с цифровым фотоаппаратом NikonColPix4500 при участии ст.н.с. ЦНДЛ НФаУ Ларьяновской Ю.Б. Фотографии обрабатывали на компьютере Pentium4GHzc помощью программы NikonView5.

При работе с животными придерживались «Общих этических принципов проведения экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласованы с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование тканей ПЖ группы животных интакт-

ного контроля позволило установить, что предстательная железа состоит из многих конечных отделов различных по виду и размеру простатических железок (ацинусов), расположенных как одиночно, так и небольшими группками. Межацинарная строма была представлена рыхлой волокнистой тканью, объем которой также варьировал в зависимости от зоны и локализации ацинусов. Местами в строме отличались мелкие кровеносные сосуды венозного типа (рис. 1).

В окружности части ацинусов хорошо представлена узкая полоска гладкомышечной ткани. Внутренняя поверхность ацинусов выстлана высокими кубическими или цилиндриче-

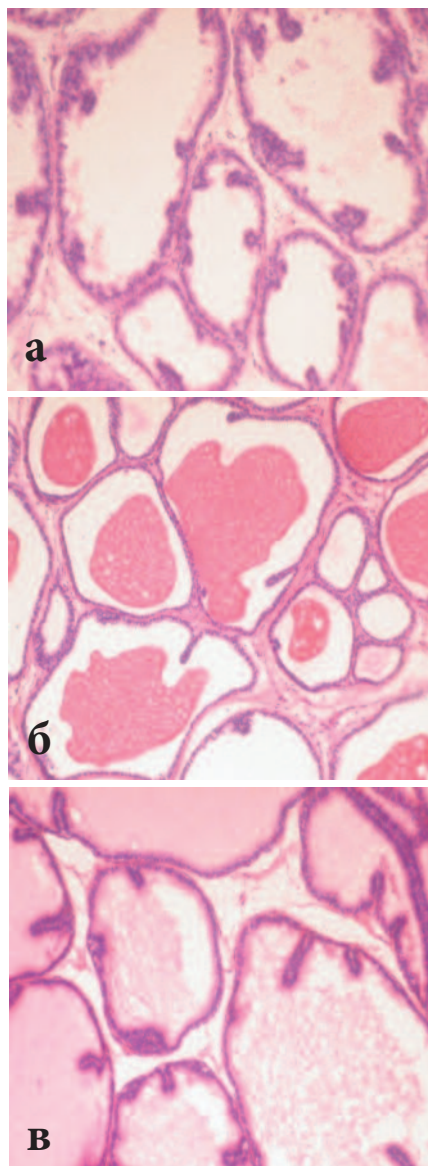


Рис. 1. Дорсолатеральная доля предстательной железы интактных крыс. Нормальное состояние различных типов простатических железок: а – каудальная зона б – у семявыносящего протока; в – у простатической части мочевого канала. Окраска гематоксилином и эозином x100

скими клетками, эпителий собран в многочисленные складки различной длины. В просвете ацинусов простатических железок содержался разный по плотности, степени эозинофилии и полноте заполнения полости секрет.

После двукратного ректального введения скипидара в исследованной дорсолатеральной части ПЖ крыс прослеживался различный по выраженности воспалительный процесс, гемодинамические нарушения. Инфильтраты с эозинофильными клетками, примесью лимфоцитов и гистиоцитов располагались в межацинарной строме (рис. 2 а), тканях у семявыносящих протоков (рис. 2 б). Продуктивная воспалительная реакция прослеживалась и в

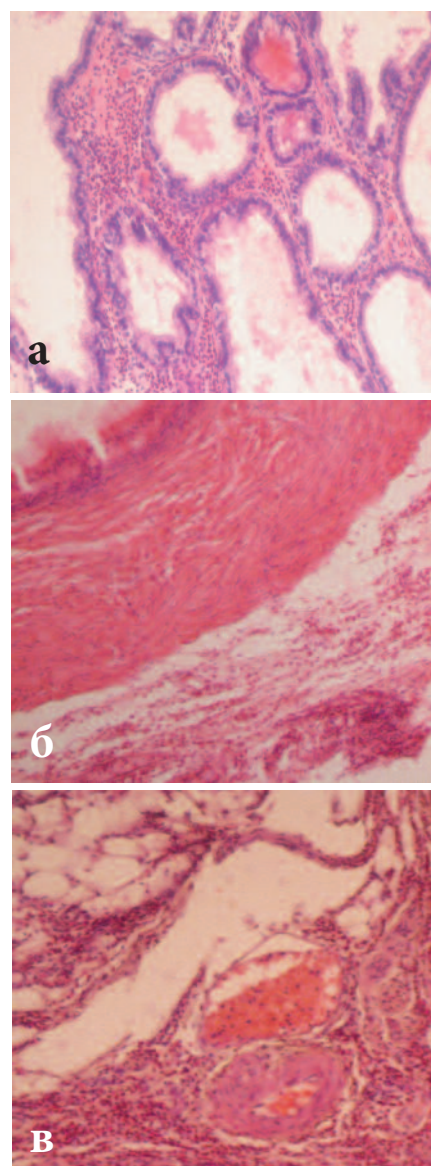


Рис.2. Дорсолатеральная часть предстательной железы крыс после введения скипидара: а – воспалительная реакция в межацинарной строме; б – в прослойке рыхлой соединительной ткани у ампулы семявыносящего протока; в – в парапростатической ткани периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином x100

парапростатической ткани. В кровеносных сосудах межацинарной стромы и парапростатической ткани наблюдали признаки застоя: резкое расширение просвета, полнокровие сосудов, часто стаз эритроцитов. Кроме того, ацинусы части простатических железок были растянутыми, иногда деформированными (рис. 2 в).

После введения свечей с МЭМ в лечебном режиме у большинства крыс практически отсутствовали воспалительные проявления в межацинарной строме и в разных зонах дорсолатеральной части ПЖ (рис. 3 а),

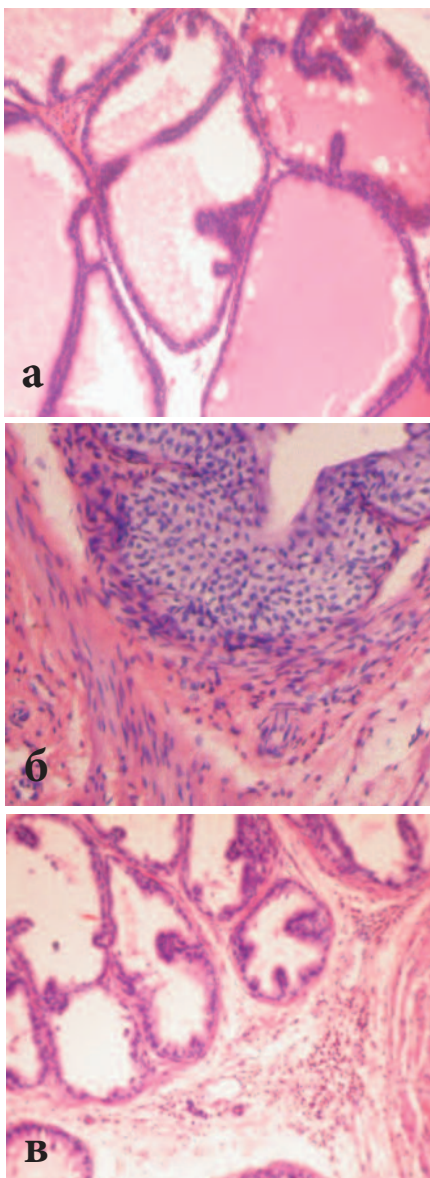


Рис. 3. Дорсолатеральная доля предстательной железы крыс, которым на фоне скипидара вводили свечи с МЭМ: а – отсутствие воспалительной реакции в межацинарной строме; б – нормальное состояние простатической части мочевыводящего протока; в – умеренные воспалительные клеточные инфильтраты в каудальной зоне. Окраска гематоксилином и эозином x200

тканях ампулы семявыносящих протоков, (рис. 3 б). Только у незначительной части животных наблюдали мелкие очаги воспаления в отдельных зонах ПЖ (рис. 3в). У всех самцов наблюдали исчезновение расстройств местной гемодинамики. Большинство ацинусов простатических железок по морфофункциональному состоянию не отличалась от таких у животных контрольной группы.

Использование на фоне скипидарного простатита препарата сравнения – простапланта форте, также способствовало уменьшению воспалительного процесса и сосудистых расстройств во всех зонах ПЖ у большинства крыс (рис. 4 а), хотя сохранялись отдельные проявления воспаления в межацинарной строме и парапростатической ткани (рис.4 б).

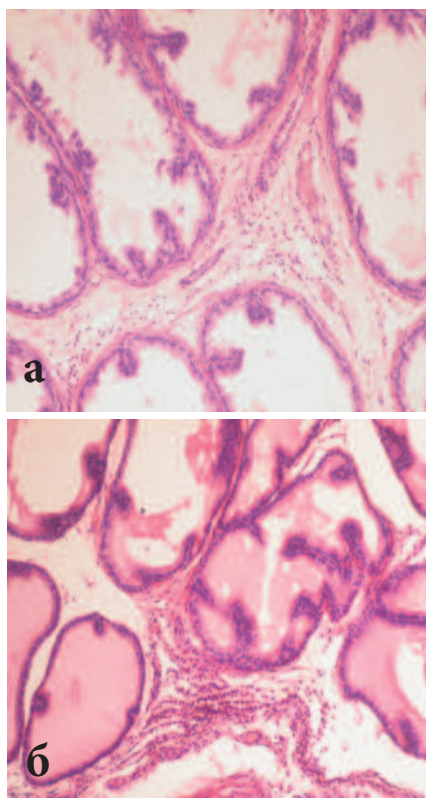


Рис. 4. Дорсолатеральная доля предстательной железы крыс, которым на фоне скипидара вводили простаплант форте дозой 35 мг/кг: а – остатки воспалительной реакции межацинарно в каудальной зоне; б – умеренное воспаление в каудальной зоне простаты. Окраска гематоксилином и эозином x100

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные морфологические исследования по изучению простатопротекторного действия свечей

с МЭМ на модели скипидарного простатита у крыс позволили установить, что на 13-й день после ректального введения скипидара с димексидом в дорсолатеральной части ПЖ крыс наблюдали наличие воспалительного процесса, который сопровождался расстройством местной гемодинамики. Свечи с МЭМ, которые вводили на фоне скипидарного простатита, уменьшали проявления воспалительной и сосудистой реакции, способствовали восстановлению структуры предстательной железы животных, что, по-видимому, связано с мембранопротекторным, противовоспалительным действием компонентов экстракта.

Применение МЭМ восстанавливает структуру ткани ПЖ и предупреждает накопление эозинофилов в межклеточном пространстве, способствуя полному воспроизведению морфологической картины до уровня интактных животных. Так, в исследованиях Anders HJ. et al. представлена способность флавоноидов ингибировать индукцию хемотоксинов (интерлейкина-8, моноцитарного хемотоксического белка-1, лейкотриен-B4), проявляя свойства ингибиторов липооксигеназы [10]. Friesenecker B. et al. показали способность флавоноидов уменьшать адгезивные свойства нейтрофилов за счет ингибирования адгезивных молекул эндотелием и лигандов лейкотриенового и лейкоцитарного интегринов (LFA-1, MAC-1) [11]. Bennet JP. et al. помимо антиадгезивного эффекта флавоноидов, описали антиагрегационный эффект, который достигается за счет модуляции рецепторов Ca²⁺-каналов плазматической мембраны нейтрофилов [12].

Следует отметить влияние флавоноидов на экспрессию генов противовоспалительных молекул TNF- α , IL-1, IL-6 [13]. Данное взаимодействие осуществляется посредством активации транскрипционного фактора, модулируя инактивацию цитокинов и их рецепторов.

Многочисленными исследова-

ниями показано ингибирующее влияние флавоноидов на ферментативные системы каскада арахидоновой кислоты, продуцирующей сигнальные молекулы вторичной волны воспаления: простагландины, простациклины, тромбоксаны. Подобное фармакологическое действие биофлавоноидов достигается за счет ингибирования А2-фосфолипазы.

Учитывая полученные нами экспериментальные результаты, возможно предположить, что наличие среди БАВ МЭМ именно флавоноидов обеспечивает реализацию фар-

макологической активности на данной модели по вышеупомянутому механизму. В тоже время присутствие среди БАВ МЭМ фитостероидов обеспечивает положительное влияние на эндокринную систему животных, нормализуя секреторную активность простатического эпителия, гормональную рецепцию, метаболизм половых гормонов, что проявилось в восстановлении морфоархетиктоники целевого органа. По своей эффективности простатопротекторного действия свечи с МЭМ дозой 380 мг/кг не уступали

препарату сравнения – простапланту форте в дозе 35 мг/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты по изучению морфологической структуры ПЖ на модели скипидарного простатита у крыс позволили установить способность масляного экстракта маклюры восстанавливать гистоструктуру предстательной железы, что открывает перспективы разработки на его основе нового растительного препарата для лечения простатитов. ■

Резюме:

В статье представлены результаты экспериментального изучения простатопротекторного действия свечей с масляным экстрактом маклюры (МЭМ) на модели экспериментального простатита, который вызывали ректальным введением смеси скипидара. Фармакологическую активность оценивали по данным морфологического изучения ткани предстательной железы после введения свечей с МЭМ в дозе 380 мг/кг в лечебном режиме самцам с модельным простатитом. Установлено, что применение МЭМ восстанавливает структуру ткани предстательной железы и предупреждает накопление эозинофилов в межклеточном пространстве, способствуя полному воспроизведению морфологической картины до уровня интактных животных, уменьшает рост фибробластов и высвобождение провоспалительных медиаторов. Полученные результаты обусловлены наличием в МЭМ флавоноидов, которые ингибируют кальмомодулин зависимые ферменты, изменяя проницаемость мембран, уменьшают выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, способны тормозить активность цикло- и липоксигеназы, нивелируя накопление простагландинов и лейкотриенов.

Присутствие среди БАВ МЭМ фитостероидов обеспечивает положительное влияние на эндокринную систему животных, нормализуя секреторную активность простатического эпителия, гормональную рецепцию, метаболизм половых гормонов, что проявилось в восстановлении морфоархетиктоники целевого органа. По своей эффективности простатопротекторного действия свечи с МЭМ дозой 380 мг/кг не уступали препарату сравнения – простапланту форте в дозе 35 мг/кг.

Полученные результаты позволяют обосновать последующие доклинические исследования суппозиторий с МЭМ для пополнения арсенала отечественных простатопротекторов природного происхождения.

Ключевые слова: скипидарный простатит, свечи, масляный экстракт маклюры, крысы-самцы, простатопротекторное действие.

Key words: turpentine prostatitis, suppositories, oil extract of *Maclura pomifera*, male rats, prostate protective activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: ООО «МедИнформАгентство», 2010. 576 с.
2. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti RJ. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. // *Microbiol.* 2011. Vol. 49, N 3. P. 448-454.
3. Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis. // *Nat Rev Urol.* 2011. Vol. 8, N 4. P. 207-212.
4. Яковлева Л.В., Зайченко А.В., Ларьяновская Ю.Б Доклиническое изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения простатитов: методические рекомендации. Киев, 2005. 35 с.
5. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей [Под ред. Лопаткина Н.А.]. М.: Литтера, 2006. 824 с.
6. Дмитрієвський Д.І., Кобець М.М., Кобець Ю.М., Ахмедов Е.Ю., Харькова Ю.О. Маркетингові дослідження препаратів простатопротекторів, представлених на фармацевтичному ринку України. // *Вісник фармації.* 2012. N 3. С. 28-31.
7. Литвинец Е.А., Земяк М.В., Томусяк Т.Л. Фітотерапія хронічного простатиту. // *Урології.* 2003. N 1. С. 102-108.
8. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации [Под ред. Стефанова А.В.]. Издательский дом «Авиценна», 2001. 528 с.
9. Ларьяновская Ю.Б., Котелевец Н.В.. Морфоструктура предстательной железы белых лабораторных крыс. // *Медицина сегодня и завтра.* 2005. N 1. С.12-14.
10. Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63, N 2. P. 401-415.
11. Friesenecker B., Tsai A.G., Intaglietta M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. // *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995. Vol. 15, Suppl 1. P. 17-21
12. Bennett JP, Gomperts BD, Wollenweber E. Inhibitory effects of natural flavonoids on secretion from mast cells and neutrophils. // *Arzneimittelforschung.* 1981. Vol. 31, N3. – 433-437.
13. Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. // *J Pharmacol Scis.* 2004. Vol. 96, N 3. P. 229-245.

Выбор метода дренирования мочевого пузыря при HIFU-терапии рака предстательной железы

Choosing a method of bladder drainage during HIFU-therapy of prostate cancer

A.Yu. Shestaev, V.V. Protoshak, L.M. Sinelnikov, V.A. Kardinalova, R.A. Eloev

Infectious complications represent a serious problem linked to HIFU-therapy, which can slow down the rehabilitation after procedure and lengthen the hospitalization time. Infectious complications stay with approximately 12.5% of all complications and are in general restricted to epididymitis, pyelonephritis and cystitis. The aim of our study was to find out the factors predisposing to the infectious complications. Our study included 98 patients, which underwent HIFU-therapy. In all cases transurethral resection was done before the procedure. All patients were divided between 2 groups: 45 men in group 1 with positive urine culture (>10 CFU/ml) and 53 patients with sterile urine in group 2. These groups consisted of two subgroups – in first one urethral catheterization was carried out for 10 days, in second one – cystostome was inserted with the attempts to restore the voiding starting from the day 3 after ablation. In group 1 patients the frequency of infectious complications was almost 3 times more. Comparative analysis showed that cystostomy tended to increase the rates of epididymitis, pyelonephritis and cystitis by 2.5-3 times in case of positive urine culture. In patients with sterile urine these complications were amplified 1.5-2 times on cystostome. Drawing the conclusion, urethral catheterization is preferred to the cystostomy after HIFU-therapy. Cystostomy is linked to the increased rate of the infectious complications after operation.

А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, Л.М. Синельников, В.А. Кардиналова, Р.А. Елоев
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Рак предстательной железы (РПЖ) считается сегодня одной из самых серьезных медицинских проблем, связанных с мужским здоровьем. По распространенности заболевания занимает второе место после рака легких у мужчин и третье место в мире среди причин смерти от рака [1]. Совершенствование диагностики позволило выявлять РПЖ на ранней стадии, что привело к внедрению в клиническую практику широкого спектра малоинвазивных методов лечения с целью достижения контроля над заболеванием без значимой потери в качестве жизни пациента. Яркие примеры такого лечения – это брахитерапия, HIFU (high-intensity focused ultrasound)-терапия и криоабляция. Радикальная простатэктомия уже давно рассматривается как золотой стандарт лечения пациентов с локализованной формой РПЖ, но, несмотря на хорошие результаты по долгосрочной выживаемости, имеет ряд недостатков. Хирургическое лечение всегда сопряжено с высокой стоимостью операции, длительным послеоперационным периодом и возможностью возникновения серьезных осложнений. Радикальная простатэктомия не показана пациентам, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет менее 10 лет и пациентам со значительной сопутствующей патологией. Данный вид лечения, также как и лучевая терапия, показал негативное влияние на качество жизни пациентов с большим количеством осложнений, связанных с мочеиспусканием, сексуальными расстройствами и нарушением функции желудочно-кишечного тракта [2].

Целью любого лечения является увеличение продолжительности жизни при сохранении наилучшего качества жизни. Этого и помогает добиться малоинвазивная хирургия.

HIFU-терапия является классическим примером малоинвазивного метода лечения рака предстательной железы, и рассматривается на сегодняшний день как достойная альтернатива радикальной простатэктомии в лечении локализованного РПЖ [3]. Это относительно новая технология, суть которой заключается в индуцировании мгновенного и необратимого коагуляционного некроза ткани предстательной железы путем термического воздействия (поглощенная ультразвуковая энергия тканью преобразуется в тепло) и кавитации. Ультразвуковые волны, излучаемые датчиком, направлены исключительно на ограниченную, заранее размеченную область предстательной железы, таким образом, отсутствует повреждение окружающих тканей, что является одним из достоинств данного вида лечения.

В настоящее время применение HIFU в лечении РПЖ официально утверждено в Европе, Канаде, Южной Корее, Австралии и т. д. За последнее время проведено довольно много исследований, демонстрирующих эффективность данного вида терапии в плане выживаемости и биохимического рецидива, возможности нервосбережения при поражении опухолью одной доли предстательной железы, описываются возникшие осложнения. Однако существует не так много исследований, затрагивающих проблему профилактики и борьбы с осложнениями данной операции.

К описанным осложнениям и побочным эффектам HIFU-абляции относятся: уретроректальный свищ, ожог/разрыв прямой кишки или ректальное кровотечение, дискомфорт или боль (например, при мочеиспускании, в сидячем положении, в надлобковой области/в животе, анальном отверстии и т.д.), позывы к мочеиспусканию или опорожне-

нию кишечника, недержание мочи или кала (риск недержания мочи возрастает у больных после простатэктомии или лучевой терапии), снижение или отсутствие эрекции, пониженная, ретроградная или отсутствующая эякуляция, инфекция мочевых путей (ИМП). Также могут возникнуть такие осложнения, как простатит, эпидидимит и другие инфекции, стриктура уретры, частое мочеиспускание или ноктурия, задержка мочи, в том числе, требующая врачебного вмешательства, геморроидальные боли, кровотечение, в некоторых случаях с образованием сгустков, гематурия или гемоспермия. Из всех перечисленных осложнений, клинически значимыми и требующими в предоперационном периоде профилактики, а в послеоперационном – дополнительной длительной коррекции (лечения) являются инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), дизурические явления, проблемы с эрекцией и ректоуретральные свищи. ИВО являются серьезной проблемой в послеоперационном периоде, так как замедляют процесс восстановления после операции, а также удлиняют период госпитализации. На их долю приходится 12,5% от всех осложнений, и они представлены, в основном, эпидидимитом, пиелонефритом и циститом (рис.1) [4]. И если проблему обструктивных симптомов решает выполнение трансуретральной резекции и послеоперационного дренирования мочевого пузыря, уретроректальных свищей – интегрированная охлаждающая система, то проблема ИВО остается неизменной с момента внедрения HIFU в клиническую практику.

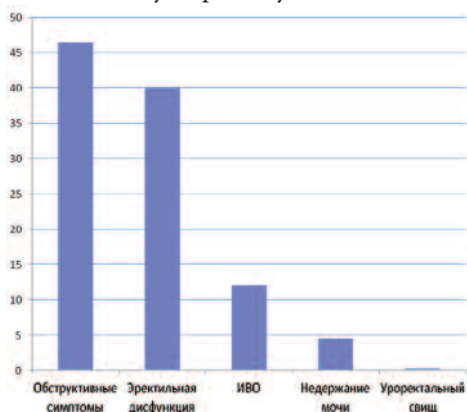


Рис. 1. Основные послеоперационные осложнения HIFU-терапии [4].

Целью нашего исследования являлось определение факторов, предрасполагающих к возникновению ИВО у больных после HIFU.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с сентября 2008 по июнь 2013 года выполнены сеансы HIFU-терапии на аппарате Ablatherm (EDAP, Франция) 98 пациентам. Критериями включения пациентов в исследование являлся локализованный РПЖ стадии T1-T2N0M0 и местнораспространенная аденокарцинома стадии T3aN0M0. Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, коагулограмма, концентрация простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, пальцевое ректальное и ультразвуковое исследование предстательной железы, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трансректальная мультифокальная биопсия железы, магнитнорезонансная томография малого таза и остеосцинтиграфия.

Всем пациентам проводилась трансуретральная резекция предстательной железы с целью уменьшения объема обрабатываемой при процедуре абляции ткани и улучшения показателей уродинамики после операции.

Исходные данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные обследования пациентов перед HIFU-терапией

Показатели	
Количество пациентов, чел. (%)	98 (100%)
Средний возраст, лет	66,2 (48 – 73)
Объем предстательной железы до ТУР, см ³	39,5 (20 – 81)
Объем предстательной железы после ТУР, см ³	22,8 (15 – 36)
Объем остаточной мочи, мл	44,6 (10 – 76)
Урофлоуметрия (Q max), мл/сек	17,2 (8 – 39)
ПСА, нг/мл	8,8 (0,8–19,3)
T1-T2 стадия, чел. (%)	69 (70,4%)
T3a стадия, чел. (%)	29 (29,4%)

Таблица 2. Структура ИВО после HIFU в зависимости от посева мочи на предоперационном этапе

Группа пациентов	Результат посева мочи	ИВО								Без ИВО	
		Всего		Эпидидимит		Пиелонефрит		Цистит		абс.	%
Рост м\о (+) (Группа I)		45	46	10	22,2	6	13,3	8	17,8	21	21,4
Рост м\о (-) (Группа II)		53	54	5	9,4	3	5,7	4	7,5	41	48,8

Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу, в которую вошли 45 пациентов, составили мужчины, имеющие положительный посев мочи (т. е. имелся рост микроорганизмов в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл). По данным посева мочи в 95% высевалась *Escherichia coli*, остальные 5% составили *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*. Всем пациентам была проведена антибиотикотерапия в соответствии с результатом посева мочи. Вторую группу составили 53 пациента с отрицательным посевом мочи (рост микроорганизмов отсутствовал). Каждая из групп была поделена на 2 подгруппы – в одной после абляции был установлен уретральный катетер сроком на 10 суток, во второй – накладывалась эпицистостома с последующим перекрытием ее на 3-и сутки после абляции с попытками самостоятельного мочеиспускания. В послеоперационном периоде все пациенты получали следующую схему медикаментозной терапии: альфа-адреноблокатор (тамсулозин 0,4 мг в сутки), фторхинолоны (ципрофлоксацин 500 мг два раза в сутки) до 10 дней и нестероидные противовоспалительные препараты (ректальные свечи диклофенак 50 мг) до 5 дней [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительной оценки возникновения осложнений в зависимости от результата посева мочи представлены в таблице 2. У пациентов, имеющих стерильную мочу, эпидидимит, пиелонефрит и цистит возникали почти в 2 раза реже, чем у больных с лабораторно значимой бактериурией.

Из сравнительного анализа методов дренирования мочевого пузыря, видно, что при положительном посеве мочи, при наложении эпицистостомы эпидидимит, пиелонефрит и цистит возникает в 2,5-3 раза чаще, чем при установке уретрального катетера. При отрицательном посеве мочи, при

Таблица 3. Сравнительная оценка ИВО в зависимости от метода дренирования мочевого пузыря

Группа пациентов		Осложнения							
		Всего		Эпидидимит		Пиелонефрит		Цистит	
Результат посева мочи	Метод дренирования	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рост м\о (+) (Группа I)	Уретральный катетер	26	57,8	3	11,5	2	7,7	3	11,5
	Эпицистостома	19	42,2	7	36,8	4	21,1	5	26,3
Рост м\о (-) (Группа II)	Уретральный катетер	29	54,7	2	6,9	1	3,4	2	6,9
	Эпицистостома	24	45,3	3	12,5	2	8,3	2	8,3

наложении эпицистотомы эпидидимит, пиелонефрит и цистит также наблюдался в 1,5-2 раза чаще относительно катетеризации мочевого пузыря (табл. 3).

Таким образом, установка уретрального катетера максимально эффективно предотвращает инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде при HIFU-терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

HIFU-терапия на сегодняшний день является перспективным направлением в лечении РПЖ, и также, как и любое вмешательство, связано с определенными особенностями ведения пред- и послеоперационного периода.

В нашем исследовании всем пациентам проводилась трансуретральная резекция предстательной железы. После

операции в простатическом отделе уретры имеется раневая поверхность. Как и любая рана, она подвержена большому риску присоединения инфекции. К тому же, почти у половины больных в предоперационном периоде имеется положительный посев мочи. Предшествующая трансуретральная резекция и положительный посев мочи является двумя основными предрасполагающими факторами к появлению инфекций, даже несмотря на проведение соответствующей антибактериальной терапии.

Дренирование мочевого пузыря является неотъемлемой частью при HIFU-терапии, так как имеет место обструкция нижних мочевых путей вследствие отека предстательной железы. Не существует единого мнения относительно метода их дренирования.

Уретральный катетер предохраняет простатический отдел уретры от попадания инфицированной мочи на раневую поверхность после трансуретральной резекции, тем самым снижая риск возникновения осложнений. Полученные нами при сравнении перечисленных методик данные подтверждают, что эпидидимит, пиелонефрит и цистит на фоне эпицистотомы возникают значительно чаще.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, имевших при предоперационном обследовании в посевах мочи рост микроорганизмов, риск появления инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде выше почти в 3 раза, несмотря на адекватную антимикробную терапию. Установка уретрального катетера с целью дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде при HIFU-терапии является методом выбора. Наложение эпицистотомы является нецелесообразным, так как связано с большим количеством послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. ■

Резюме:

Инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО) являются серьезной проблемой в HIFU-терапии, так как замедляют процесс восстановления после операции, а также удлиняют период госпитализации. На их долю приходится 12,5% от всех осложнений и представлены, в основном, эпидидимитом, пиелонефритом и циститом.

Целью нашего исследования стало определение факторов, предрасполагающих к возникновению инфекционно-воспалительных осложнений после HIFU-терапии. В исследование включено 98 пациентов, подвергшихся HIFU-терапии. Всем пациентам перед абляцией была проведена трансуретральная резекция. Пациенты были поделены на 2 группы. Первую группу составили 45 мужчин с положительным посевом мочи (концентрация микроорганизмов $\geq 10^5$ КОЕ/мл), вторую группу – 53 пациента со стерильной мочой. Больные с положительным посевом мочи перед операцией получили терапию соответствующими антибиотиками. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы – в одной после абляции устанавливался уретральный катетер сроком на 10 суток, во второй – накладывалась эпицистостома с последующим перекрытием ее на 3-и сутки после абляции с попытками самостоятельного мочеиспускания. У пациентов, имевших при предоперационном обследовании в посевах мочи рост микроорганизмов, частота появления ИВО после HIFU оказалась почти в 3 раза выше. Из сравнительного анализа методов дренирования мочевого пузыря видно, что при положительном посеве мочи, при наложении эпицистотомы эпидидимит, пиелонефрит и цистит возникает в 2,5-3 раза чаще, чем при установке уретрального катетера. При отрицательном посеве мочи и наложении эпицистотомы эпидидимит, пиелонефрит и цистит также наблюдался в 1,5-2 раза чаще относительно катетеризации мочевого пузыря.

В результате проведенного исследования, мы пришли к выводу, что установка уретрального катетера с целью дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде при HIFU-терапии является методом выбора. Наложение эпицистотомы является нецелесообразным, так как связано со значительно большим количеством послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, HIFU-терапия, инфекционно-воспалительные осложнения, профилактика.

Key words: prostate cancer, HIFU-therapy, infectious-inflammatory complications, prophylaxis.

ЛИТЕРАТУРА

- Iberty C, Mohamed N, Palese M. A Review of Focal Therapy Techniques in Prostate Cancer: Clinical Results for High-Intensity Focused Ultrasound and Focal Cryoablation. // MedReviews. 2011. Vol.13, №4. P.196-202.
- Mearini L, Porena M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: Past, present, and future. // Indian Journal of Urology. 2010. Vol. 26, №1. P.4-11.
- Аполитин О.И., Сивков А.В., Шадеркин И.А., Кешинев Н.Г., Ковченко Г.А. HIFU-

терапия рака предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 48- 52.

4. Кристиан Шосси. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 44-47.

5. Кардиналова В.А., Елоев Р.А., Протошак В.В., Шестаев А.Ю. Инфекционно-воспалительные осложнения при HIFU-абляции предстательной железы. // Онкоурология. Материалы VIII конгресса Российского общества онкоурологов. 2013. С. 54.



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



Российская тест-система PCA3: первые результаты

Russian PCA3 test-system: first results

A. V. Sidorenkov, A. V. Govorov, D. Yu. Pushkar, K. A. Pavlov, A. N. Shkoporov, E. V. Khokhlova, A. A. Korchagina, M. E. Grigoriev, V. P. Chekhonin

Widely used detection of the prostatic specific antigen (PSA) to the growth of the prostate biopsies being performed; introduction of the age-related normal values of PSA led to growth of the number of unjustified biopsies. As a result of this the constant need in the new prostate cancer biomarkers is obvious. PCA3 – is a non-coding mRNA, which is expressed exclusively by the prostate cells. The aim of this work was to develop a diagnostic system for early non-invasive diagnostics of the prostate cancer, based on the quantitative detection of the PCA3-gene mRNA in the urine sediment using the reverse transcription polymerase chain reaction (PCR). As the consequence a laboratory exemplar of the PCR-based test system was created and tested out. The data to the specificity and sensitivity of the new method were received. The ability of the diagnostic system to identify the substantial increase in the proportion of PCA3/KLK3 was shown in the material from the patients with prostate cancer in comparison with healthy individuals. Relatively high sensitivity, specificity and negative predictive value were received for the early non-invasive diagnostics of the prostate cancer.

А.В. Сидоренков¹, А.В. Говоров¹, Д.Ю. Пушкарь¹, К.А. Павлов³, А.Н. Шкопоров², Е.В. Хохлова², А.А. Корчагина², М.Э. Григорьев², В.П. Чехонин³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (кафедра урологии)

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (кафедра медицинских нанобиотехнологий медико-биологического факультета)

³Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского (отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии), Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. На сегодняшний день РПЖ занимает второе место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у мужчин в Европе и в Северной Америке. В России отмечается неуклонный рост числа больных с впервые установленным диагнозом РПЖ: за последние 10 лет заболеваемость РПЖ на 100 000 населения возросла на 120,5% [1]. В последние годы в результате активного внедрения в клиническую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА), новых методов диагностики и скрининга РПЖ наблюдается тенденция к успешному лечению и мониторингованию РПЖ. В свою очередь, средний возраст больных с впервые выявленным заболеванием существенно снизился, что повлекло за собой увеличение процента выявления ранних форм РПЖ (Т1-2) [2, 3].

К базовым методам диагностики и скрининга рака предстательной железы относится, прежде всего, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение в сыворотке крови уровня ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с последующим выполнением биопсии предстательной железы (ПЖ) [4, 5].

С началом «эры ПСА» этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществления динамического мониторинга РПЖ. Многими исследованиями показано, что у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл РПЖ диагностируется только у каждого четвертого, а частота негативных биопсий составляет 70-80%. Известно также, что ПСА – это не раково-специфический маркер, а всего лишь органоспецифический, и его повышение может быть обусловлено другими заболеваниями ПЖ (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острый или хронический простатит) или различными манипуляциями на ПЖ (ПРИ, массаж, ТРУЗИ, эякуляция, острая задержка мочи, недавно перенесенная биопсия или другая операция на ПЖ и др.) [3, 6].

«Золотым стандартом» диагностики РПЖ в настоящее время является мультифокальная биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем. Показаниями к биопсии являются повышенный уровень ПСА, данные ПРИ и обнаружение гипоезогенных зон в ткани ПЖ по данным ТРУЗИ [7]. В 1989 г. Hodge К. разработана и предложена ставшая в дальнейшем общепринятой методика выполнения биопсии ПЖ из 6 точек (так называемая «секстантная» биопсия), которая показала улучшение выявляемости РПЖ [8]. При этом

число ложно-отрицательных биопсий составляло по разным данным от 31,5% до 45%) [7, 9, 10]. Guichard G. et al. сообщили, что частота обнаружения рака при 21-, 18-, 12- и 6-точечной биопсии составляет 42,5%, 41,5%, 38,7% и 31,7% соответственно [11]. Наиболее сложной задачей сегодня является определение показаний для выполнения повторной биопсии ПЖ при первичной «негативной». Оптимальный срок проведения повторной биопсии не установлен. Его определяют на основании результатов патоморфологического исследования первичной биопсии с учетом риска выявления РПЖ (высокий или быстро растущий уровень ПСА, изменения по данным ПРИ, отягощенный семейный анамнез) [12].

С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ. Это обусловлено, прежде всего, развитием науки, нанотехнологий, молекулярной биологии и генетики. К наиболее многообещающим и изученным маркерам относятся [-2] proPSA (незрелая форма ПСА или предшественник), PSCA (антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок предстательной железы 94), ECPA и ECPA-2 (ранние антигены РПЖ), uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1), TMPRESS2:ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов TMPRESS2 и ERG), PCA3 (специфический антиген рака ПЖ 3) [13].

Одним из наиболее перспективных среди предложенных методов ранней неинвазивной диагностики РПЖ являются тест-системы, основанные на количественном анализе РНК-продукта гена PCA3, гиперэкспрессия которого наблюдается при малигнизации тканей предстательной железы. Ген PCA3 был открыт в конце 1990-х гг. в ходе сравнения транскриптомов нормальных и злокачественных тканей предстательной железы. Дальнейшие

исследования показали, что высокий уровень экспрессии PCA3 строго специфичен для злокачественных опухолей ПЖ и её метастазов, но не для любых нормальных тканей, а также доброкачественных или злокачественных опухолей другого генеза. На основании этих данных было высказано предположение о возможности использования уровня экспрессии гена PCA3 в качестве биомаркера РПЖ [14]. PCA3 был открыт в конце 1990-х годов в ходе совместной работы двух исследовательских групп из Университета Рэдбаунд и госпиталя Джона Хопкинса. Сравнив транскриптомы нормальных и злокачественных тканей предстательной железы с помощью дифференциального дисплея (DD), они обнаружили мРНК, уровень экспрессии которой в раковых клетках ПЖ более чем в 60 раз превышал уровень экспрессии в нормальных клетках предстательной железы. мРНК получила название DD3 (от англ. differential display clone 3), а позже PCA3 (от англ. prostate cancer antigen 3). Marion Bussemakers считается основоположником и первооткрывателем гена DD3 [14]. На сегодняшний день предложено 3 поколения таких систем диагностики, основанных на определении содержания мРНК гена PCA3 в моче или её клеточном осадке. Полученное значение нормируют на число клеток ПЖ в анализируемом образце, определяемое, в свою очередь, по количеству мРНК гена KLK3, кодирующего белок ПСА и экспрессирующегося исключительно в тканях предстательной железы [15, 16]. Существующие системы диагностики РПЖ, основанные на количественном анализе уровня экспрессии PCA3, различаются по типу исследуемого материала и по способу оценки количества мРНК PCA3. В первой предложенной тест-системе суммарную клеточную РНК выделяют из клеточного осадка мочи, собранного центрифугированием. Полученную РНК используют для реакции обратной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Затем количество мРНК гена PCA3 и ПСА определяют методом гибридизации продуктов ОТ-ПЦР на специальных микрочипах. Эта система диагностики была апробирована в Голландии в ходе исследования, в котором приняло участие 108 пациентов. Одновременно с анализом экспрессии PCA3 в данной группе исследованных проводили гистологическое исследование биоптатов ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень PCA3 в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ результатам биопсии [17]. Метод диагностики рака предстательной железы, разработанный компанией DiagnoCure Inc. (Канада) в 2004 году, основан на определении уровня экспрессии PCA3 и ПСА в клеточном осадке с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). В ходе проведенного мультицентрового исследования 517 пациентов было показано, что выявление высокого уровня PCA3 в моче пациента коррелирует с ростом вероятности обнаружения рака предстательной железы; показана высокая специфичность и чувствительность теста [18, 19].

В ноябре 2003 компания Gen-Probe Inc. (Сан-Диего) получила от DiagnoCure эксклюзивные права на диагностику PCA3 по всему миру. Gen-Probe вскоре разработала количественный анализ PCA3 третьего поколения – Progenesa®. Отличительной чертой данного теста является определение уровня экспрессии гена PCA3 не в клеточном осадке, а непосредственно в первой порции мочи после массажа ПЖ. Все дальнейшие биохимические процессы также проводятся в той же пробирке, куда первоначально собиралась исследуемая моча. В ходе проведенных в 2006-2008 гг. мультицентровых исследований у 1343 пациентов, Deras II. et al., Groskopf J. et al., Haese A. et al. и Marks LS. et al. [20, 21, 22, 23] установили достаточно убедительную корреляцию между гиперэкспрессией PCA3 и РПЖ с чувствительностью теста 57% и специфичностью 74,52%. Эта система диагностики в 2007 г. была также

апробирована в Голландии, в ходе исследования, в котором приняли участие 534 пациента с уровнем ПСА 3-15 нг/мл. Одновременно с определением уровня экспрессии мРНК гена PCA3 проводили гистологическое исследование ткани ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень PCA3 в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам биопсии [24].

Достоверно установлено, что уровень PCA3 является предиктором обнаружения злокачественной опухоли ПЖ при первичной, либо повторной биопсии [20, 22]. PCA3 показал способность быть независимым предиктором РПЖ, использование которого возможно в комплексе с другими факторами риска РПЖ (возраст, уровень общего ПСА, данные ПРИ, объем ПЖ, результаты патогистологического заключения и т.д.). Van Gils M.P. et al. в 2008 году высказали предположение, что значение индекса PCA3 может быть ассоциировано с более агрессивным раком. Эта теория предполагает, что клетки агрессивных форм РПЖ изначально более инвазивны и могут легко проходить в просвет канальцев желез, особенно после пальцевого ректального исследования [25]. В некоторых публикациях авторы также описывают корреляцию между уровнем индекса PCA3 и баллами по системе градации Глисона [22], что, в свою очередь, противоречит данным других публикаций, в которых говорится об отсутствии таких закономерностей [25]. Auprich M. et al. описали клиническую ценность PCA3 как предиктора агрессивности РПЖ, что может иметь значение при планировании радикальной простатэктомии. Некоторыми авторами сделаны выводы о корреляции между уровнем PCA3 и объемом опухолевого поражения ПЖ по данным патогистологического исследования после радикальной простатэктомии, прогностической ценности корреляции баллов PCA3 и клинически незначимого РПЖ [22, 26]. Van Poppel H. et al. в 2012 году в

своей публикации описали значительное превышение PCA3 в группе больных со стадией T3a-T3b по сравнению с группой больных, перенесших РПЭ, со стадией T2a-T2c [27]. Существующие данные различных публикаций о ценности уровня PCA3 в прогнозировании экстракапсулярного распространения опухоли противоречивы [22, 26].

Учитывая тот факт, что PCA3 является важным независимым предиктором результатов биопсии, PCA3 был включен в современные предоперационные номограммы. На сегодня доступно в последних публикациях 5 подобных номограмм, в двух из которых номограммы построены без учета анамнеза предшествующих биопсий ПЖ – это PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) калькулятор риска и графические номограммы, опубликованные в 2009 году Chun F.K. et al. [28]. Wu A.K. et al. в 2012 году в своей номограмме определили показания для повторной биопсии ПЖ для пациентов с одной «негативной» биопсией в анамнезе [29]. Кроме PCA3 в номограмме учитывается уровень общего ПСА, PSAD (плотность ПСА), данные ПРИ и ТРУЗИ. В 2013 г. Hansen J. et al. опубликовали данные своего исследования с построением номограммы для первичной биопсии, которая превосходила клинические модели без PCA3 ($p < 0,001$). Диагностическая точность увеличилась на 4,5-7,1%, что было связано с включением PCA3. Авторы сделали вывод, что данная номограмма позволит избежать до 55% так называемых «ненужных» биопсий предстательной железы [30]. Ruffion A. et al. создали номограмму на основании PCA3 для определения показаний к первичной биопсии ПЖ. У пациентов с индексом $PCA3 \geq 35$ отмечался более высокий риск положительных биопсий: 66% против 31% ($p < 0,001$); аналогично, риск был значительно выше при использовании порогового значения индекса PCA3 в 21 балл: 62% против 22% ($p < 0,001$) [31].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать отечественную диагностическую тест-систему PCA3 с низкой затратной стоимостью для ранней неинвазивной диагностики РПЖ, основанной на количественной детекции мРНК гена PCA3 методом обратной транскрипции полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ), а также разработать рекомендации по применению и использованию теста PCA3 в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова в 2012 и 2013 гг. проведен набор биоматериала у 169 пациентов, которые проходили лечение. Из всего собранного материала 49 образцов были исследованы. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с поставленным диагнозом. Группа с верифицированным РПЖ составила 28 пациентов в возрасте 51–81 года с клинической стадией болезни pT2aN0M0–T3vN1M0. Стадирование выполнялось по результатам патогистологического исследования после радикальной простатэктомии. Группа сравнения включала 13 пациентов с ДГПЖ в возрасте 56–82 лет. В контрольную группу вошли 8 условно здоровых индивидуумов в возрасте 29–54 лет. Помимо определения уровня PCA3 у пациентов с РПЖ и ДГПЖ проводили исследование содержания общего ПСА в сыворотке крови с использованием стандартных методов. После массажа ПЖ производился сбор 20–40 мл первой порции мочи. Исследуемая моча (10 мл) подвергалась центрифугированию с добавлением к клеточному осадку лизирующего буфера. Дизайн ДНК-олигонуклеотидов для применения в качестве праймеров и зондов в реакциях ПЦР проводился с использованием программ «PerlPrimer v. 1.1.19» и «CLC DNA Workbench 6». Уникальность ПЦР-праймеров проверяли посредством поиска их последовательно-

стей в базе данных «GenBank» при помощи алгоритма «BlastN». Выделение тотальной РНК из биоптатов (около 25 мг ткани ПЖ) и осадков мочи (полученных при центрифугировании 10 мл мочи) производили с применением набора «RNeasy mini kit» (Qiagen, Голландия) в соответствии с рекомендациями изготовителя. ОТ тотальной РНК осуществляли при помощи набора «RevertAid™ Premium First Strand cDNA Synthesis» (Fermentas, Литва) в соответствии с протоколом изготовителя. В качестве праймеров для ОТ использовали смесь олигонуклеотидов KLK3-R1 и PCA3-R3 в концентрации каждого 1 мкМ. Постановку ОТ-ПЦР-РВ осуществляли с использованием 2,5X ПЦР-смесей (Синтол, Россия). Для анализа кривых плавления ПЦР-продуктов, полученных с использованием праймеров под PCA3 и KLK3, применяли реакционную смесь того же производителя с добавлением интеркалирующего красителя EvaGreen. В реакционные смеси объемом 20 мкл добавляли 1 мкл препарата кДНК и смесь 4 праймеров и 2 зондов (PCA3 и KLK3) до финальной концентрации каждого 0,2 мкМ. ПЦР проводили в приборе «С1000» с оптическим модулем «CFX96» (BioRad, США) согласно следующей программе:

- первичная денатурация — 95°C, 5 мин;
- денатурация — 94°C, 15 с;
- отжиг и элонгация — 60°C, 60 с.

Длительность программы составила 45 циклов. Калибровочные кривые для значений порогового цикла Ct строили с использованием серийных 10-кратных разведений ДНК-матриц (кДНК или плазмидных ДНК). Расчеты относительных уровней мРНК осуществляли в программе «Microsoft Excel».

Клонирование полученных ПЦР-продуктов производили с применением вектора рAL-TA (Евроген, Россия) при помощи стандартных методов молекулярного клонирования.

Анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики и коэффициента

корреляции R2 в программном пакете «LibreOffice Calc», «Microsoft Excel 2010». Количественные данные представлены в формате: среднее (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Построение диаграмм проводили в приложении «SciDAVis».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе настоящего исследования была разработана тест-система для проведения ОТ-ПЦР-РВ, предназначенная для одновременной детекции в одной пробирке мРНК-продуктов двух генов — PCA3 и KLK3 (ген, кодирующий белок ПСА). Определение относительного уровня экспрессии мРНК гена PCA3 с помощью созданной тест-системы осуществляется путем сравнения значения порогового цикла амплификации PCA3 со значением порогового цикла для мРНК гена KLK3, являющегося конститутивно экспрессирующимся РНК-маркером клеток ПЖ. Таким образом, уровень экспрессии мРНК PCA3 выражается как отношение PCA3/KLK3. Превышение данного параметра над референсными значениями будет указывать на малигнизацию клеток предстательной железы. В качестве мишени для амплификации на матрице кДНК гена PCA3 был выбран участок экзон-экзонного соединения между экзонами 2 и 3. Таким образом, была снижена вероятность амплификации на матрице остаточных количеств геномной ДНК, присутствующей в препаратах РНК и кДНК из ПЖ и мочи. Мишенью для амплификации на матрице гена KLK3 был избран участок соединения экзонов 1 и 2. Данный район присутствует во всех изоформах мРНК, синтезирующихся с гена KLK3 (рис. 1).



Рис.1. Структура генов PCA3 (А) и KLK3 (Б). Примечание. Экзоны обозначены прямоугольниками, интроны — стрелками. Для гена KLK3 приведены 4 альтернативные формы мРНК

Для изучения специфичности и чувствительности тест-системы, состоящей из 2 пар праймеров и 2 Taqman-зондов, комплементарных мРНК генов PCA3 и KLK3 человека, были проведены испытания на 6 модельных образцах биоматериала, представляющих собой биоптаты предстательной железы, полученные от больных с верифицированным диагнозом РПЖ. Образцы комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК), выделенные из перечисленных образцов, были использованы для приготовления серийных 10-кратных разведений в диапазоне 100–10–4 и протестированы с использованием созданной тест-системы. Для определения достоверности количественной детекции и эффективности амплификации целевых фрагментов кДНК построены калибровочные графики зависимости порогового цикла Ct от относительной концентрации кДНК. Было показано, что коэффициент корреляции R2 для генов PCA3 и KLK3 превышает 0,99, а эффективность амплификации во всех случаях близка к 100% (рис. 2).

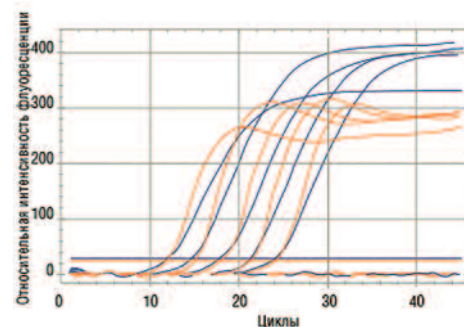


Рис.2. Кривые амплификации, полученные с использованием созданной тест-системы и набора из 5 разведений кДНК из рака ПЖ. Примечание. Синие кривые — KLK3, оранжевые кривые — PCA3

Для изучения специфичности ПЦР-амплификации фрагментов кДНК генов PCA3 и KLK3 выполнили анализ кривых плавления и провели электрофорез полученных ПЦР-продуктов. Результаты эксперимента представлены на рисунке 3. Как видно, оба ПЦР-продукта (PCA3 и KLK3) представляют собой гомогенные фрагменты ДНК с ожидаемой молекулярной массой и температурой плавления (87,5 и 86 °C), соответствующей

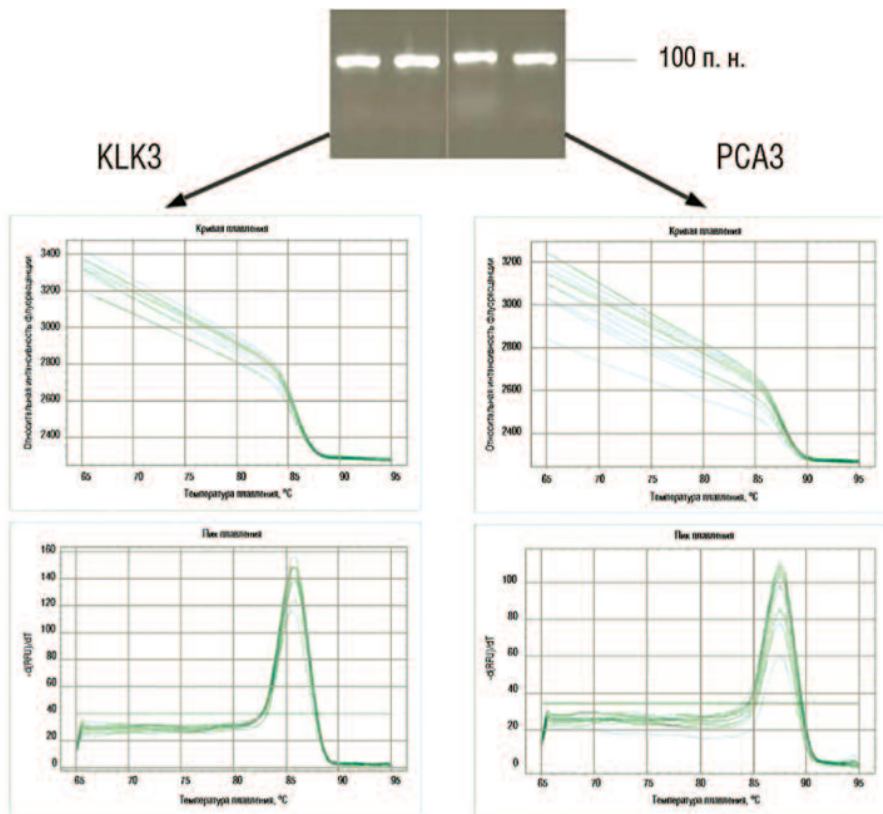


Рис.3. Электрофорез и анализ кривых плавления ПЦР-продуктов генов PCA3 и KLK3, полученных на матрице образца кДНК из биопсии рака ПЖ с использованием разработанной тест-системы. Примечание. П.н. – пар нуклеотидов

расчетной (рассчитана по последовательности фрагментов с использованием программы «PerlPrimer»).

Среднее значение индекса PCA3 у группы пациентов с РПЖ составило $135,55 \pm 31,02$, у пациентов с ДГПЖ — $41,89 \pm 17,72$, а у лиц контрольной группы — $3,17 \pm 3,12$ (табл. 1). Медианы индексов PCA3 были равны 82,3;

20,56 и 0,11 соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Средние значения концентрации ПСА в сыворотке, определенные у групп пациентов с РПЖ и ДГПЖ, составили $4,4 \pm 0,53$ и $9,86 \pm 1,3$ нг/мл, соответственно (рис. 4).

При анализе результатов индекса PCA3 различных групп паци-

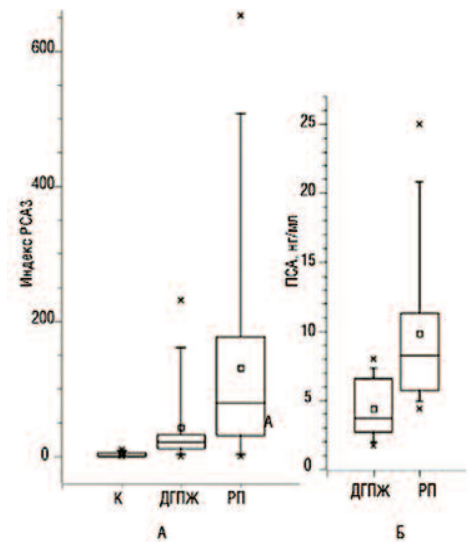


Рис.4. «Ящичковые» диаграммы распределения значений индекса PCA3 (А) и сывороточных концентраций ПСА (Б) в обследуемых группах пациентов. Примечание. К – контрольная группа; ДГПЖ – группа пациентов с ДГПЖ; РП – группа пациентов с раком ПЖ. «Ящички» соответствуют диапазонам значений в 25–75-м центилях, «усы» – в 5–95-м центилях, крестиками отмечены крайние значения. Средние обозначены квадратами, медианы – перекладинами

ентов получена статистически достоверная разница уровня баллов PCA3 между группами РПЖ и ДГПЖ ($p < 0,01$), РПЖ и контрольной группой ($p < 0,0001$). Уверенной статистически достоверной разницы индекса PCA3 между группой ДГПЖ и контрольной группой не получено ($p = 0,059$). Выраженной корреляции между значениями индекса PCA3 и сывороточными концентрациями ПСА также обнаружено не было ($p = 0,18$). Не получено корреляций и между уровнем индекса PCA3 группы РПЖ и баллами гистологического материала по системе градации Глисона ($p = 0,337$), не получено убедительной корреляции между индексом PCA3 и стадией заболевания ($p = 0,0568$), процентом пораженной ткани ПЖ ($p = 0,069$). Исходя из полученных данных, было выбрано пороговое значение индекса PCA3, равное 50. Превышение индекса PCA3 над пороговым значением (диагностическая чувствительность теста) было обнаружено у 75% больных с верифицированным диагнозом РПЖ. В то же время специфичность теста составила 87,5%. Для сравнения, специфичность теста ПСА (с пороговым значением 4 нг/мл) в данной когорте

Таблица 1. Корреляция индекса PCA3 с другими показателями пациентов

Параметры	Группы пациентов		
	РПЖ	ДГПЖ	Условно здоровые
Возраст	51-81	56-82	36-58
Объем ПЖ, см ³	20 - 87 (41,5)	35 - 138 (78)	13- 35 (23)
Общий ПСА, нг/мл	4,41 - 25,0 (10,2)	1,7 - 6,94 (4,5)	0,4 - 2,7 (0,9)
Индекс PCA3	1,62-652,19 (135,72)	0,1-231,87 (41,9)	0,07-13,0 (3,9)
Количество пациентов	28	13	8
Сумма Глисона		Индекс PCA3	
3+3=6	7 пациентов	1,62 – 177,36 (59,15)	
3+4=7	13 пациентов	4,77 – 652,19 (139,12)	
4+3=7	7 пациентов	7,6 – 628,91 (164,89)	
4+4=8	0 пациентов	-----	
4+5=9	0 пациентов	-----	
патоморфоз	1 пациент	282,94	
Стадия после РПЭ			
T2aNOM0	1 пациент	2,86	
T2вNOM0	1 пациент	177,17	
T2cNOM0	13 пациентов	1,62 – 652,19 (131,008)	
T3aNOM0- T3вNOM0	13 пациентов	4,77 – 628,91 (147,021)	

больных оказалась равной лишь 68,75%. Негативная предсказательная ценность теста РСА3 составила 67%. Среди пациентов группы РПЖ и индексом РСА3 ниже порогового значения 5 больных имели очень низкие значения индекса РСА3 (1,52–7,6), а еще двое — значения, приближающиеся к 50 (29,75 и 32,37). В группе больных с ДГПЖ большинство пациентов имели значения индекса РСА3 в интервале от 10 до 40. В то же время в 2 образцах были выявлены высокие значения индекса (114,61 и 231,87), что может быть связано с наличием недиагностированной злокачественной опухоли. Значения индекса РСА3 в группе пациентов, не имеющих РПЖ или ДГПЖ, находились в диапазоне от 0 до 9,4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существующее многообразие новых неинвазивных методов ранней диагностики РПЖ, определение общего ПСА с %fPSA, ПРИ, ТРУЗИ с последующей трансректальной биопсией ПЖ остаются основными методами в повседневной практике уролога. Рутинное измерение уровня простат-специфического антигена привело к увеличению количества выполняемых биопсий ПЖ. Снижение порога возрастных норм ПСА привело, в свою очередь, к увеличению числа т.н. «ненужных» биопсий (к гипердиагностике клинически незначимого РПЖ). В настоящее время только у 35% пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл удается при биопсии выявлять РПЖ, а у 20–25% мужчин имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, что простат-специфический антиген, как самостоятельный маркер, имеет ограниченные диагностические возможности. В этой связи очевидна необходимость в поиске новых чувствительных, специфичных и неинвазивных методов, позволяющих проводить диагностику РПЖ на ранних стадиях развития заболевания, необходимость в увеличении процента позитивных биоп-

сий и сокращении количества т.н. «ненужных» биопсий, дифференцировке «клинически значимого» от «клинически незначимого» РПЖ, необходимость в сокращении количества пациентов, которым показано активное лечение.

По разным литературным данным, чувствительность тест-систем ПСА достаточно высока — 68,4–94,0%, а специфичность является низкой и составляет не более 44–57,9%. При апробации в 2002 году тест-системы РСА3 первого поколения в Голландии в исследовании приняло участие 108 пациентов, при этом чувствительность теста РСА3 составила 67%, а специфичность — 83%, что позволило сделать вывод о клинической перспективности нового диагностического теста [16]. Schilling D. et al. в 2010 году опубликовали данные своего исследования, в котором при чувствительности тест-системы РСА3 в 90% специфичность составила 36%, негативная предсказательная ценность 83% [32]. Диагностическая чувствительность нашего теста составила предварительно 75%, в то же время специфичность — 87,5%. Негативная предсказательная ценность теста на РСА3 составила 67%.

В настоящее время индекс в 35 баллов является установленным пороговым значением современных тест-систем РСА3 [20, 21, 22, 23]. Haese A. et al. в 2008 году опубликовали результаты большого популяционного исследования, проведенного в Европе на большой когорте больных, перенесших повторную биопсию ПЖ. В этом исследовании в 39% случаев с индексом РСА3 \geq 35 был выявлен РПЖ, по данным гистологического заключения, и только в 22% — с индексом РСА3 $<$ 35 ($p=0,001$) [22]. Galasso F. et al. в 2010 году опубликовали результаты итальянского мультицентрового исследования, в котором у 445 пациентов был выявлено значения индекса РСА3 \geq 35 (48,2%), у 472 пациентов — $<$ 35 (51,58%). Из 443 больных 105 пациентам была выполнена биопсия ПЖ или повторная биопсия ПЖ. Иссле-

дователи обнаружили, что у 27 пациентов (25,71%) РПЖ не выявлен, у 37 (35,24%) выявлен ASAP либо высокий ПИН, а у 41 больного (39,05%) выявлена аденокарцинома ПЖ. Среднее значение индекса РСА3 в группе негативных биопсий составило 54,9 баллов, в группе диагностированного РПЖ — 141,6 баллов, а в группе ASAP и ПИН значение индекса было промежуточным и составило 79,6 баллов. Пороговым значением индекса РСА3 было выбрано (подтверждено) 35 баллов [33].

Вместе с тем, оптимальный пороговый уровень до последнего времени остается дискуссионным. Некоторые публикации свидетельствуют, что пороговое значение 20–25 баллов может быть более предпочтительным, позволяющее улучшить диагностику РПЖ. Ruffion A. et al. и Hansen J. et al. в 2013 году включили в построение своих номограмм индекс РСА3 с пороговым значением 21 и 35 баллов [30, 31].

Выбранный порог в 50 баллов в нашем исследовании предварительный, обусловленный, в первую очередь, небольшим количеством материала и особенностями отечественной тест-системы.

Выводы

Создан образец диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака предстательной железы, основанной на количественной детекции мРНК гена РСА3 в осадке мочи методом ОТ-ПЦР-РВ. Отработана методика его применения совместно с детектирующим термоциклером «CFX96» (BioRad, США). Установлена высокая аналитическая специфичность и чувствительность разработанного метода по выявлению специфических фрагментов мРНК. Показана возможность использования разработанной тест-системы для обнаружения мРНК гена РСА3 в осадках мочи и способность тест-системы выявлять значительное превышение параметра РСА3/КЛК3 в образцах биоматериала, полученных

от больных РПЖ, по сравнению с образцами от здоровых людей. В ходе проведенных исследований обнаружены достаточно высокие показатели диагностической чувствительности, специфичности и негативной предсказательной ценности для раннего неинвазивного скринингового выявления РПЖ. На основании полученных данных можно сделать вывод о целесообразности выполнения дальнейших лабораторных исследований, направленных на совершенствование тест-системы, уточнение ее аналитических характеристик и диагностической ценности, а также

проведения клинических испытаний полученной тест-системы на расширенном контингенте пациентов.

Применение РСА3 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшить количество «ненужных» биопсий ПЖ. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четких руководств к действию в этой области пока не существует, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально. Не определены оп-

тимальные сроки к определению индекса РСА3 после первичной биопсии ПЖ, оптимальные сроки и показания к определению индекса РСА3 в рамках активного наблюдения группы клинически незначимого РПЖ. Не изучена возможность использования РСА3, вместе с индивидуальными данными обследования пациента, с индексом РН1 или %-2proPSA, а также многие другие нюансы. Необходимо отметить, что существующие в Европе тест-системы РСА3 являются дорогостоящими и в Российской Федерации не представлены. ■

Резюме:

Широкое внедрение в клиническую практику определения содержания простатического специфического антигена (ПСА) привело к увеличению числа биопсий предстательной железы (ПЖ), а снижение порога возрастных норм ПСА — к увеличению числа неоправданных биопсий. В связи с этим возникла необходимость в новых биомаркерах рака предстательной железы (РПЖ).

Цель работы – разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики РПЖ, основанной на количественной детекции мРНК гена РСА3 в осадке мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), сопряженной с обратной транскрипцией (ОТ) в режиме реального времени. В результате был создан лабораторный образец диагностической ПЦР-тест-системы и отработана методика его применения. Показана способность диагностической системы выявлять значительное превышение параметра РСА3/KLK3 в образцах биоматериала, полученных от больных РПЖ, по сравнению с образцами от здоровых индивидуумов. Установлены достаточно высокие показатели диагностической чувствительности, специфичности и негативной предсказательной ценности для ранней неинвазивной диагностики РПЖ. Применение РСА3 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшить количество «ненужных» биопсий ПЖ. Однако в настоящее время не определены оптимальные сроки к определению индекса РСА3 после первичной биопсии ПЖ, оптимальные сроки и показания к определению индекса РСА3 в рамках активного наблюдения группы клинически незначимого РПЖ. Не изучена возможность использования РСА3, вместе с индивидуальными данными обследования пациента, с индексом РН1 или %-2proPSA, а также многие другие нюансы.

Работа поддержана грантом Российского Гуманитарного Научного Фонда № 11-06-00532a

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, РСА3, ОТ-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени.

Key words: prostate cancer, biomarker, PCA3, RT-PCR, Real-time PCR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 г. М., 2012; С. 17-29.
2. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы. // Практическая онкология. 2008. Т. 9, N 2. С. 71-82.
3. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕД пресс, 1999.
4. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR, Chesley A. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. // Cancer. 1992. Vol. 69, N 5. P. 1195-1200.
5. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. // J Urol. 1990. Vol. 143, N 6. P. 1146-1152.
6. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.П., Крохотина Л.В. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. М., 2000.

ЛИТЕРАТУРА

7. Говоров А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 17 с.
8. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. // *J Urol*. 1989. Vol. 142. P. 71-75.
9. Hammerer P, Huland H. Systemic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. // *J Urol*. 1994. Vol. 151, N 1. P. 99-102.
10. Svetec D, McCabe K, Peretsman S, Klein E, Levin H, Optenberg S, Thompson I. Prostate rebiopsy is a poor surrogate of treatment efficacy in localized prostate cancer. // *J Urol*. 1998. Vol. 159, N 5. P. 1606-1608.
11. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, Allory Y, Patard JJ, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Salomon L, Abbou CC, de la Taille A. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. // *Eur Urol*. 2007. Vol. 52. P. 430-435.
12. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin K.M. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. // *J Urol*. 2004. Vol. 171. P. 1850-1854.
13. Olivier C, Bernard M. Biomarkers of Aggressiveness in Prostate Cancer. // in book "Prostate Cancer - Diagnostic and Therapeutic Advances" [Ed. Dr. Philippe E. Spiess]. 2011. P. 3-20.
14. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59, N 23. P. 5975-5979.
15. Bourdumis A, Papatsoris AG, Chrisofos M, Efstathiou E, Skolarikos A, Deliveliotis C. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. // *Int Braz J Urol*. 2010. Vol. 36, N 6. P. 665-668.
16. Day JR, Jost M, Reynolds MA, Groskopf J, Rittenhouse H. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. // *Cancer Lett*. 2011. Vol. 301, N 1. P. 1-6.
17. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62, N 9. P. 2695-2698.
18. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, Mâsse B, Piché L, Chypre C. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. // *Urology*. 2004. Vol. 64, N 2. P. 311-315.
19. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3 PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. // *Eur Urol*. 2004. Vol. 46, N 2. P. 182-186.
20. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. // *J Urol*. 2008. Vol. 179, N 4. P. 1587-1592.
21. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, Brentano S, Mathis J, Pham J, Meyer T, Cass M, Hodge P, Macairan ML, Marks LS, Rittenhouse H. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. // *Clin Chem*. 2006. Vol. 52, N 6. P. 1089-1095.
22. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. // *Eur Urol*. 2008. Vol. 54, N 5. P. 1081-1088.
23. Marks LS, Bostwick DG. Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice. // *Rev Urol*. 2008. Vol. 10, N 3. P. 175-181.
24. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL, Witjes JA, Cornel EB, Karthaus HF, Smits GA, Dijkman GA, Mulders PF, Schalken JA. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. // *Clin Cancer Res*. 2007. Vol. 13, N 3. P. 939-943.
25. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, Rittenhouse HG, Schalken JA. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. // *Prostate*. 2008. Vol. 68. P. 1215-1222.
26. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, Luger F, Gutsch S, Budäus L, Fisch M, Huland H, Graefen M, Haese A. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. // *Eur Urol*. 2011. Vol. 59. P. 96-105.
27. van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, Remzi M, Marberger M. The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. // *BJU Int*. 2012. Vol. 109, N 3. P. 360-366.
28. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA, Fradet Y, Marks LS, Ellis W, Partin AW, Haese A. Prostate cancer gene 3 (PCA3): Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. // *Eur Urol*. 2009. Vol. 56. P. 659-668.
29. Wu AK, Reese AC, Cooperberg MR, Sadetsky N, Shinohara K. Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer. // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012. Vol. 15. P. 100-105.
30. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Fisch M. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63. P. 201-209.
31. Ruffion A, Devonec M, Champetier D, Decaussin-Petrucci M, Rodriguez-Lafrasse C, Paparel P, Perrin P, Vlaeminck-Guillem V. PCA3 and PCA3-Based nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy. // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 9. P. 17767-17780.
32. Schilling D, Hennenlotter J, Munz M, Bökel U, Sievert KD, Stenzl A. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. // *Urol Int*. 2010. Vol. 85, N 2. P. 159-165.
33. Galasso F, Giannella R, Bruni P, Giulivo R, Barbini VR, Disanto V, Leonardi R, Pansadoro V, Sepe G. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. // *Arch Ital Urol Androl*. 2010. Vol. 82, N 1. P. 5-9.

Робот-ассистированная лапароскопическая дивертикулэктомия: наш первый опыт

Robot-assisted laparoscopic diverticulectomy: our first experience

*A.O. Vasiliev, A.V. Govorov,
V.V. Dyakov, M.V. Kovylina,
E.A. Prilepskaya, K.B. Kolontarev,
D.Yu. Pushkar, E.S. Davydova*

Bladder diverticulum may be congenital or acquired. In the second case diverticulum often develop on the background of infravesical obstruction. Diverticulum are protrusions of the bladder wall through a defect in its wall. Knowing that morphologically diverticulum wall is represented by muscle fibers, full emptying of the diverticulum does not usually happen. This fact leads to the constant presence of residual urine in the cavity of the diverticulum and, as a consequence to the possibility of forming stones. The clinical course of urinary bladder diverticulum are usually asymptomatic, which is manifested in their late detection. Diagnosis is based on the patient's complaints, as well as the instrumental (cystoscopy), ultrasound and X-ray, such as magnetic resonance and computed tomography and urography. The prognosis is usually favorable, however, a high risk of malignancy of diverticulum due to late diagnosis is a serious problem in oncology.

Currently, surgical treatment of urinary bladder diverticulum (diverticulectomy) includes both open and laparoscopic resection of the bladder. Tactics of treatment of acquired diverticulum must include measures aimed at addressing the causes of infravesical obstruction. Progressive development of medical technology has led to significant improvements in endoscopic treatments, including the use of robot-assisted system daVinci. In this article, we describe our own experience of robot-assisted laparoscopic diverticulectomy.

*А.О. Васильев, А.В. Говоров, В.В. Дьяков, М.В. Ковылина,
Е.А. Прилепская, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь, Е.С. Давыдова
Кафедра урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России*

В 2012 г. в РФ зарегистрировано 13015 новых случаев заболевания раком мочевого пузыря (РМП), что практически на 1 тыс. больше, чем в 2007 г. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 18,9%. Распространенность РМП в 2012 г. составила 60,9 на 100 000 населения, в 2002 г. этот показатель был равен 40,6%. Удельный вес больных РМП I и II клинической стадии в 2012 г. составил 69,1%, тогда как в 2002 г. – 48,1%; удельный вес больных с III и IV стадиями РМП в 2012 г. был равен 27,6%, в 2002 г. – 45,9%. Несмотря на то, что в последнее время отмечена тенденция к обнаружению ранних стадий РМП, по-прежнему сохраняется высокий процент обнаружения поздних стадий заболевания. Хотя в последние годы наблюдается рост показателя морфологической верификации, этот показатель остается по-прежнему низким (88,3%). Применение хирургического метода в качестве самостоятельного вида радикального лечения при РМП отмечено в 63,1% случаев, лучевого метода – 0,8%, комбинированного – 35,1% [1].

Нередкое озлокачествление дивертикулов мочевого пузыря представляет серьезную проблему для онкоурологии ввиду поздней диагностики.

У больных, имеющих инфравезикальную обструкцию, часто наблюдающуюся при гиперплазии предстательной железы, стенозе шейки мочевого пузыря и/или стриктурах уретры, а также при нейрогенном мочевом пузыре, есть риск формирования ложных (приобретенных) дивертикулов [2]. Истинные (врожденные) дивертикулы мочевого пузыря обычно одиночные,

ложные — множественные. В дивертикуле могут располагаться камни, опухоли, у женщин – находиться очаг эндометриоза. Рентгенологическая картина ложных дивертикулов характеризуется нарушением конфигурации мочевого пузыря, трабекулярностью, наличием множественных выпячиваний стенок пузыря различной формы. Опухоль дивертикула на цистограмме дает феномен дефекта наполнения [3]. Большинство дивертикулов мочевого пузыря не требует никакого лечения. Хирургическое лечение дивертикула мочевого пузыря проводят с целью борьбы со стазом мочи и/или инфекцией, не реагирующей на медикаментозную терапию, а также при новообразованиях, развивающихся в нем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В клинике урологии МГМСУ впервые проведена робот-ассистированная (РА) резекция мочевого пузыря (дивертикулэктомия) пациенту В., 68 лет, с клинической стадией РМП T1N0M0G3. Из анамнеза известно, что в течение длительного времени больной отмечал учащенное, затрудненное мочеиспускание вялой струей, ночную поллакиурию до 3 раз, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря; имел место эпизод макрогематурии. Принимал различные альфа-адреноблокаторы с умеренно выраженным положительным эффектом. В связи с развитием острой задержки мочи мочевой пузырь был однократно дренирован уретральным катетером, после удаления которого самостоятельное мочеиспускание восстановилось. По данным анкетирования сумма баллов по шкале IPSS – 21, максимальная

скорость мочеиспускания при урофлоуметрии – 8 мл/сек при выделенном объеме 225 мл. Планировалось выполнение трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии, однако при обследовании выявлено образование, исходящее из дивертикула мочевого пузыря.

По данным УЗИ органов мочевыделительной системы стенка мочевого пузыря узурирована дивертикулами, в одном из которых определялось солидное неоднородное образование смешанной эхогенности размерами 4,5 x 4,2 см с эхоплотными и жидкостными участками (рис. 1); при цветном доплеровском картировании в образовании отмечался низкоинтенсивный кровоток, преимущественно по периферии и во внутрипузырном фрагменте. В составе образования также отмечены кальцинаты диаметром до 0,8 см. Предстательная железа объемом 58 см³. По данным компьютерной томографии органов мочевыделительной системы в полости дивертикула, расположенного по левой боковой стенке, определялась опухоль диаметром 4 см (рис. 2). При фиброцистоскопии в полости мочевого пузыря множество дивертикулов разного размера, по левой боковой стенке мочевого пузыря выше левого устья определялась шейка дивертикула, из которого в просвет мочевого пузыря пролабировало ворсинчатое образование. При экскреторной урографии определялся дефект наполнения по левой боковой стенке мочевого пузыря (рис. 3).

С целью верификации диагноза



Рис. 1. УЗИ мочевого пузыря. Дивертикул мочевого пузыря под спинно-мозговой анестезией выполнена цистоскопия, трансуретральная резекция мочевого пузыря. При цистоскопии выявлена гиперплазия

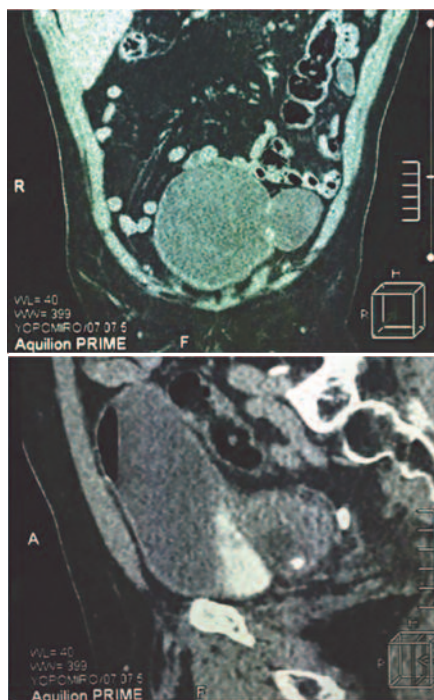


Рис. 2. КТ мочевого пузыря. Фронтальная и сагиттальная проекции



Рис. 3. Экскреторная урография. Стрелкой указан дефект наполнения

предстательной железы средних размеров, устья мочеточников расположены в типичных местах. В мочевом пузыре множественные дивертикулы диаметром от 0,5 до 1,0 см. В одном из дивертикулов по левой боковой стенке определялась ворсинчатая опухоль диаметром около 2 см. Петлей резектоскопа взята биопсия части опухоли, пролабирующей из дивертикула в мочевой пузырь (рис. 4). При патогистологическом исследовании выявлен папиллярный уротелиальный рак 3-й (из 3-х) степени клеточной анаплазии с инвазией в подслизистый слой. Биоптаты неизменной слизистой мочевого пузыря из области правой боковой стенки, дна мочевого пузыря, простатического отдела уретры – без признаков дисплазии.

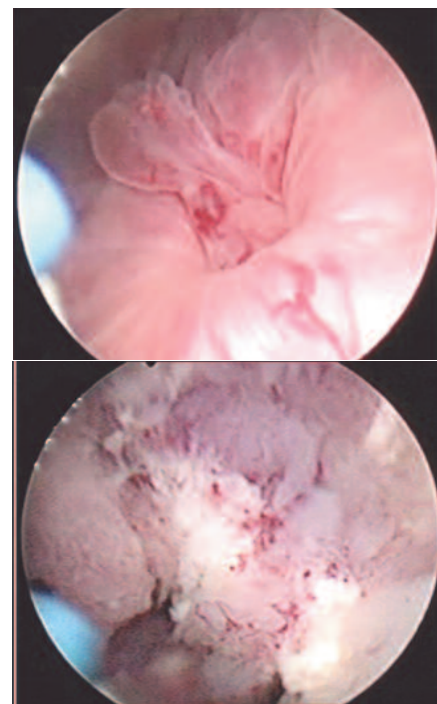


Рис. 4. Интраоперационная цистоскопия

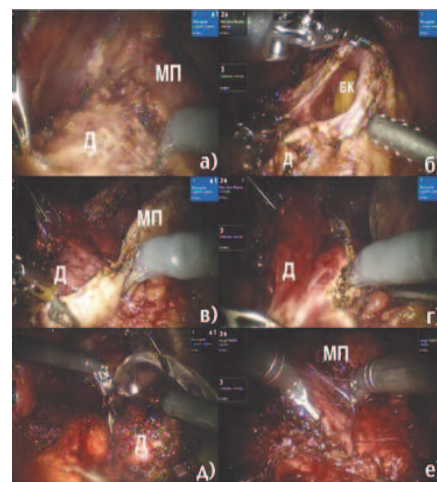


Рис. 5. РА резекции мочевого пузыря. а – визуализация дивертикула (Д) и мочевого пузыря (МП); б – вскрыта шейка мочевого пузыря, в просвете которого виден баллон катетера (БК); в, г – резекция дивертикула; д – дивертикул помещен в контейнер; е – мочевой пузырь ушивается двурядным швом

После проведенной с пациентом и его родственниками беседы относительно имеющегося заболевания, степени его тяжести, существующих методах лечения и возможных осложнений под эндотрахеальным наркозом пациенту выполнена РА резекция мочевого пузыря (дивертикулэктомиа) (рис. 5). Положение пациента на операционном столе, расположение троакаров и использование роботических инструментов (монополярных ножниц, биполярного пинцета, граспера, двух иглодержателей) было таким же, как при выполнении РА простатэктомии [4]. Для более точной визуализации

дивертикула, до рассечения стенки мочевого пузыря, интраоперационно нами была выполнена цистоскопия с заведением дистального конца фиброцистоскопа в полость дивертикула. Продолжительность операции составила 174 мин.

Страховая дренажная трубка удалена на 5-е сутки. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после контрольной цистографии (рис. 6). Восстановлено самостоятельное мочеиспускание. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия с положительным эффектом. При контрольном УЗИ остаточной мочи нет.

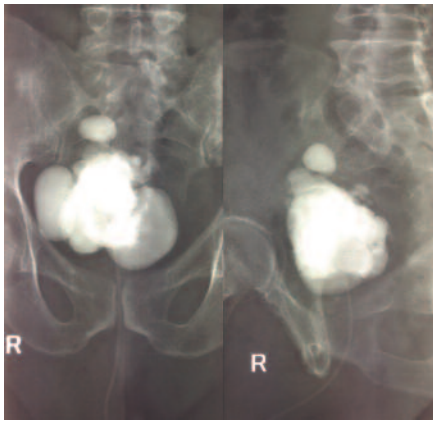


Рис. 6. Цистография на 7-е сутки после операции в прямой и боковой проекциях. Экстравазация контрастного вещества на определяется

При гистологическом исследовании удаленного дивертикула (рис. 7) выявлен папиллярный уротелиальный рак 3-й (из 3-х) степени клеточной анаплазии с инвазией опухоли в мышечный слой. Со стороны мочевого пузыря края резекции были покрыты частично десквамированным уротелием, на участке сохраненного уротелия определялись участки дисплазии.

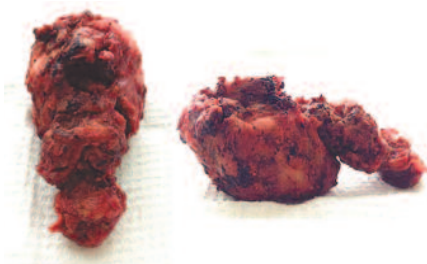


Рис. 7. Макропрепарат дивертикула мочевого пузыря

Учитывая клиническую стадию заболевания T2N0M0, пациенту планируется дальнейшее лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые открытую резекцию мочевого пузыря внепузырным доступом по поводу дивертикула выполнил Czerny et al. в 1897 г. [5], внутрипузырный доступ был предложен в 1904 г. Joung et al. [6]. Лапароскопическую резекцию мочевого пузыря впервые выполнили Parra RO. и Boullier JA. в 1992 г. [7], предложив для обнаружения дивертикула интраоперационное введение фиброцистоскопа в полость последнего. Nadler RB. et al. впервые сообщили об экстраперитонеальной лапароскопической дивертикулэктомии [8]. В конце 1970 гг. некоторыми авторами были описаны методики трансуретральной резекции дивертикулов мочевого пузыря [9], однако данный метод лечения эффективен лишь при небольших по размеру дивертикулах. Прогрессивное развитие медицинских технологий привело к созданию альтернативного метода хирургического лечения дивертикулов мочевого пузыря при помощи роботической системы daVinci. В 2006 г. Berger AD. впервые выполнил РА дивертикулэктомию [10].

Для облегчения идентификации дивертикула мочевого пузыря Porpiglia F. et al. [11] предложена интраоперационная катетеризация дивертикула (для его наполнения) и самого мочевого пузыря (для его опорожнения). Учитывая то, что дивертикул практически лишен мышечных волокон, его опорожнение происходит медленнее, Ploumidis A. et al. [12] предложили использовать ретроградное заполнение мочевого пузыря с последующим опорожением для интраоперационной идентификации дивертикула. Стентирование мочеточника также может способствовать обнаружению дивертикула и предотвращать возможные ятрогенные повреждения [13].

В исследование, проведенное Myer EG. и Wagner JR. [14], было включено 5 пациентов, перенесших РА дивертикулэктомию при помощи роботизированной системы daVinci. Перед операцией всем пациентам выполнялась цистоскопия со стентированием мочеточника на стороне дивертикула. Интраоперационно в полость дивертикула устанавли-

вался уретральный катетер, баллон которого раздувался на 5-15 мл с целью обнаружения дивертикула. После мобилизации дивертикула, последний был резецирован возле шейки, а мочевой пузырь ушит 2 рядами швом. Одному пациенту потребовалась реимплантация мочеточника. Медиана общей продолжительности операции составила 178 (163-235) минут, непосредственно этапа роботизированной операции – 83 (63-143) минуты. Продолжительность госпитализации составила в среднем 3 дня. У двух пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы до операции, мочеиспускание восстановлено в первые дни после удаления уретрального катетера. Двум другим пациентам в последующем потребовалось проведение трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы, еще одному – проведение терапии альфа-адреноблокаторами.

Эффективность сочетанного применения лапароскопической дивертикулэктомии и ТУР предстательной железы была доказана Iselin CE. et al. [15]. Авторами был сделан вывод об отсутствии серьезных послеоперационных осложнений и о раннем восстановлении самостоятельного мочеиспускания. Abdel-Nakim AM. et al. [16] высказали опасения по поводу сочетанной операции, поскольку послеоперационная ирригация мочевого пузыря может отрицательно сказаться на сформированном пузырном шве. Kural AR. et al. [17] сообщили о лечении пяти пациентов, которым после проведенной вапоризации предстательной железы была выполнена РА дивертикулэктомию; в послеоперационном периоде всем пациентам проводилась ирригация мочевого пузыря без каких-либо осложнений.

Eyraud R. et al. провели ретроспективный анализ операций у 44 пациентов, перенесших в разное время РА дивертикулэктомию [18]. Средний размер дивертикула составил $8,3 \pm 3,6$ см, продолжительность операции – 186 ± 68 мин, кровопотеря – в среднем 86 ± 64 мл, продолжительность пребывания в стационаре – $2,4 \pm 1,7$ дней. В большинстве случаев, удаление уретрального катетера происходило в срок между 7 и 14 днями после операции. Проанализиро-

ва данные, авторы пришли к выводу, что потенциальная эффективность применения РА дивертикулэктомии состоит в точной дифференциации смежных структур, а также в более легком интракорпоральном наложении швов на мочевой пузырь.

В исследование, проведенное Altunrende F. et al. [19] включено 6 пациентов, которым была выполнена РА дивертикулэктомия. Показания к проведению резекции мочевого пузыря были следующие: симптомы нарушения функции нижних мочевых путей, не регрессирующие на фоне медикаментозной терапии (n=2), обструкция мочеточника (n=1), опухоль дивертикула (n=2), дивертикул нейрогенного мочевого пузыря (n=1). Средний возраст пациентов составил 61,5 (19-75) лет, продолжительность операции – 232 (135-360) мин, кровопотеря – 100 (50-150) мл. Уретральный

катетер удаляли в среднем на 7-е сутки после контрольной цистографии; среднее время пребывания в стационаре составило 3 (2-5) дня.

Впервые РА дивертикулэктомию в сочетании с робот-ассистированной радикальной простатэктомией (РАРПЭ) выполнили Ploumidis A. et al. [12]. По данным трансректальной биопсии предстательной железы у пациента имела место аденокарцинома предстательной железы, степень дифференцировки по системе градации Глисона 7 (3+4) баллов. Проведенная перед операцией фиброцистоскопия, не выявила патологических образований внутри дивертикула. Время операции составило 262 минуты. Страховая дренажная трубка была удалена на следующий день после операции. Уретральный катетер удален на 14-е сутки после контрольной цистографии. По данным

патогистологического заключения сумма баллов по Глисона осталась неизменной; очагов малигнизации слизистой дивертикула не обнаружено.

ВЫВОДЫ

Преимущества использования роботизированной хирургии очевидны: 3D визуализация, комбинированный подход (вне- и внутрипузырный), что может быть полезным при нахождении дивертикула в максимальной близости от мочеточника, возможность уретероцистостомии при необходимости, «удобство» наложения швов на мочевой пузырь. Наконец, применение роботической ассистенции предусматривает короткий период пребывания в стационаре, а также сопровождается меньшей кровопотерей. ■

Резюме:

Дивертикулы мочевого пузыря могут быть врожденными и приобретенными. Во втором случае дивертикулы чаще развиваются на фоне инфравезикальной обструкции. Дивертикулы представляют собой выпячивания стенки мочевого пузыря через дефект в его стенке. Учитывая, что морфологически стенка дивертикула представлена мышечными волокнами, полноценного опорожнения дивертикула обычно не происходит. Данный факт приводит к постоянному нахождению остаточной мочи в полости дивертикула и, как следствие, возможности формирования камней. Клиническое течение дивертикулов мочевого пузыря, как правило, бессимптомное, что проявляется в позднем их обнаружении. Диагноз устанавливается на основании жалоб пациента, а также по данным инструментальных (цистоскопия), ультразвуковых и рентгенологических методов обследования, таких как магнитно-резонансная и компьютерная томографии, экскреторная урография. Прогноз обычно благоприятный, тем не менее, высокий риск озлокачествления дивертикулов при позднем диагностировании является серьезной проблемой в онкоурологии.

В настоящее время хирургическое лечение дивертикулов мочевого пузыря (дивертикулэктомия) включает открытую и лапароскопическую резекцию мочевого пузыря. Тактика лечения приобретенных дивертикулов обязательно должна включать меры, направленные на устранение причины инфравезикальной обструкции. Прогрессивное развитие медицинских технологий привело к значительному усовершенствованию эндоскопических методов лечения, в том числе при применении робот-ассистированной системы daVinci. В нашей статье мы описываем собственный опыт робот-ассистированной лапароскопической дивертикулэктомии.

Ключевые слова: дивертикул мочевого пузыря, дивертикулэктомия, робот-ассистированная дивертикулэктомия.

Key words: bladder diverticulum, diverticulectomy, robot-assisted diverticulectomy.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. М., 2013. С. 136-139.
- Frimberger D., Kropp B.P. Bladder anomalies in children. // In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC. et al., eds. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2007. P. 3579–3580.
- Пытель А.Я., Пытель Ю.А. Рентгенодиагностика в урологии. М., 1966. 480 с.
- Nilsson AE, Carlsson S, Laven BA, Wiklund NP. Karolinska prostatectomy: a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy technique Scandinavian. // J Urol Nephrol. 2006. Vol. 40, N 6. P. 453–458.
- Fox M, Power RF, Bruce AW. Diverticulum of the bladder – presentation and evaluation of treatment of 115 cases. // BJU. 1962. Vol. 34. P. 286–298.
- Чухриенко Д.П., Льюлько А.В., Романенко Н.Т. Атлас урогинекологических операций. М., 1981. 344 с.
- Parra RO, Boullier JA. Endocavitary (laparoscopic) bladder surgery. // Semin Urol. 1992. Vol. 10, N 4. P. 213–221.
- Nadler RB, Pearle MS, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic extraperitoneal bladder diverticulectomy: initial experience. // Urol. 1995. Vol. 45. P. 524–527.
- Orandi A. Transurethral fulguration of bladder diverticulum: new procedure. // Urol. 1977. Vol. 10. P. 30–32.
- Berger AD, Stifelman M. Robotic bladder diverticulectomy: initial experience. // J Urol Suppl. 2006. Vol. 75. P. 162. abstract V501.
- Porpiglia F, Tarabuzzi R, Cossu M, Vacca F, Terrone C, Fiori C. Is laparoscopic bladder diverticulectomy after transurethral resection of the prostate safe and effective? Comparison with open surgery. // J Endourol. 2004. Vol 18, N 1. P. 73–76.
- Ploumidis A, Skolarikos A, Sopilidis O, Chalikiopoulos D, Alivizatos G, Wiklund P. Sequential robotic-assisted bladder diverticulectomy and radical prostatectomy. Technique and review of the literature. // Int J Surg Case Rep. 2013. Vol. 4, N 1. P. 81–84.
- Robotic-assisted bladder diverticulectomy: tips and tricks. Thiel D.D., Young P.R., Wehle M.J., Broderick G.A., Petrou S.P., Igel T.C. Urology. 2011;77(5):1238–1242.
- Myer EG, Wagner JR. Robotic Assisted Laparoscopic Bladder Diverticulectomy. // J Urol. 2007. Vol. 178, N 6. P. 2406–2410.
- Iselin CE, Winfield HN, Rohner S, Graber P. Sequential laparoscopic bladder diverticulectomy and transurethral resection of the prostate. // J Endourol. 1996. Vol. 10. P. 545–549.
- Abdel-Hakim AM, El-Feel A, Abouel-Fettouh H, Saad I. Laparoscopic vesical diverticulectomy. // J Endourol. 2007. Vol. 21. P. 85–89.
- Kural AR, Atug F, Akpınar H, Tufek I. Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulectomy combined with photoselective vaporization of prostate: a case report and review of literature. // J Endourol. 2009. Vol. 23. P. 1281–1285.
- Eyraud R, Laydner H, Autorino R, Panumattassamee K, Haber GP, Stein RJ. Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. // Curr Urol Rep. 2013. Vol. 14, N 1. P. 46–51.
- Altunrende F, Autorino R, Patel NS, White MA, Khanna R, Laydner H. Robotic bladder diverticulectomy: technique and surgical outcomes. // Int J Urol. 2011. Vol. 18, N 4. P. 265–271.

da Vinci[®] Surgery



da Vinci[®] Si^{HD} ХИРУРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

первая в мире робот-ассистированная хирургическая система с 3D изображением высокой четкости:

- ◆ **Опция второй консоли хирурга**
 - позволяет работать на одном операционном поле двум хирургам одновременно
 - упрощает взаимодействие между специалистами, помогает проводить обучение новых и действующих хирургов, использующих комплекс «da Vinci Si»
 - конфигурация с двойной консолью значительно расширяет возможности системы в образовательном и научном планах
- ◆ **HD 3D-изображение**
 - возможность 4-кратного цифрового увеличения обеспечивает хирургу иммерсионный вид операционного поля, что по возможностям превосходит открытую хирургию и лапароскопию
- ◆ **Стойка с четырьмя интерактивными роботизированными манипуляторами**
 - диапазон движения больше, чем у человеческой руки
 - полное нивелирование тремора рук
 - стабильное изображение с закрепленного на манипуляторе камеры 3D эндоскопа
- ◆ **Инструменты «ЭндоРист[®]» (EndoWrist[®])**
 - головки имеют 7 степеней свободы и угол раскрытия до 75 градусов
 - более 40 разновидностей инструментов, включая монополярные/биполярные, лазерные и специальные инструменты для однопортовой хирургии
 - диаметр 5 и 8 мм
- ◆ **Движение «Интуитив[®]» (Intuitive[®])**
 - создаваемый естественный угол обзора в системе «глаз-рука-инструмент» позволяет интуитивно управлять инструментами, преобразуя и перенося движения рук хирурга на инструменты, которые крепятся к манипуляторам консоли пациента
 - точное повторение всех движений хирурга с возможностью настройки масштаба перемещений
- ◆ **Дополнительные функции**
 - обучающий симулятор Skills Simulator™
 - флуоресцентная визуализация (FireFly[®] Fluorescence imaging)
 - однопортовая хирургия (Single-Site™ instrumentation)
 - усовершенствованный инструментарий



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РФ
тел.: (495) 921-30-88
www.mpamed.ru

INTUITIVE
SURGICAL[®]

Опыт применения биполярной вапорезекции предстательной железы (TUVRB) в лечении ДГПЖ

Our experience with bipolar vaporessection of the prostate in treatment of benign prostatic hyperplasia

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

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the commonest diseases in older men. Operation is the most effective treatment modality. Monopolar surgery is slowly retracting itself, giving the way to the bipolar surgery. Bipolar transurethral vaporessection of prostate (TUVRB) is similar to the standard TURis with regard to the mechanism of action, but has some constructive peculiarities in the form of the loop electrode. 35 TUVRBs were performed in the urological center of the Dorozhnaya Clinical Hospital on the station Gorkiy OAO "RZD" during the period from January 2012 to August 2013. Mean patient age was 66 years (range 53 – 79). Mean IPSS and quality of life scores were 20.5 (15 – 31) and 4.5 (4 – 6), correspondingly. Mean Qmax was 8.09 ml/s (2 – 14), mean prostate volume – 47.6 sm³ (20 – 104) and mean residual urine volume – 56.3 ml (33 – 170). Mean operation time was 56.8 min (30 – 100), mean expenditure of the saline for operation – 13.2 l (5 – 30). The mean weight of the resected tissue was 24.8 g (10 – 57). Estimated volume of the blood loss was from 15 to 75 ml, 44.8 ml on average. Symptoms of the orthostatic urinary incontinence were present in 10 patients (28.5%) after operation. Therefore, TUVRB shows all advantages of the bipolar surgery with a minimal volume of the intraoperative blood loss. This is especially important in the patients with increased risk of bleeding.

*Д.В. Семеничев, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин, И.В. Карпучин,
А.Б. Пучкин, А.Д. Кочкин*

*Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая
больница на станции Горький ОАО «РЖД», Н.Новгород*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) одно из самых распространенных заболеваний мужчин старшей возрастной группы. Постепенное старение населения все больше увеличивает долю данных пациентов в урологических стационарах нашей страны. Отмечается нарастание распространенности ДГПЖ с 11,3% в возрастной группе 40-49 лет до 81,4% – в 80 лет. У мужчин старше 80 лет это заболевание встречается в 95,5% [1]. По данным официальной статистики абсолютное число зарегистрированных больных с заболеваниями предстательной железы (ПЖ) в РФ в последние годы прогрессивно возросло на 61,8% в период с 2002 года по 2009 год [2]. Основным оперативным методом лечения ДГПЖ остается трансуретральная резекция (ТУР) [3,4,5]. «Золотым стандартом» данный метод эндоскопической хирургии делает меньшая травматичность вмешательства по сравнению с открытой аденомэктомией, короткий период реабилитации пациентов, возможность оперативного лечения у лиц с интеркуррентными заболеваниями [1]. Стремление избежать осложнений, среди которых на первом месте стоит кровотечение как интраоперационное, так и в раннем послеоперационном периоде, привело к поиску новых и к усовершенствованию существующих мето-

дов оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В настоящее время все больше используются биполярная хирургия и лазерные методики. Несомненно, микроволновая терапия, игольчатая абляция, этаноловая абляция ПЖ, имеют свой вес, но требуют отбора пациентов и строгих показаний к проведению данных операций. Лазерная вапоризация и энуклеация ПЖ – высокоэффективные методы, сравнимые с ТУР [6], но требующие дорогостоящего расходного материала и более длительного времени операции. Биполярная резекция в лечении ДГПЖ используется в мире более 10 лет. За это время стремление снизить количество осложнений, наиболее грозным из которых, является кровотечение, требующее проведения гемотрансфузии [7], привело к появлению новых усовершенствованных методов, таких как биполярная вапорезекция (TUVRB) и вапоризация ПЖ, а так же биполярная трансуретральная энуклеация ПЖ (TUEB). Имеется ряд статей и публикаций, доказывающих эффективность биполярной вапоризации ПЖ [8, 9, 10]. Однако издано крайне мало печатных работ, отражающих преимущества и недостатки метода биполярной вапоризации.

Целью данного исследования было выявить место биполярной вапорезекции среди множества вариантов хирургического лечения ■

ДГПЖ, определить оптимальные группы пациентов для TURVB, изучить особенности хирургической техники.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения операции использовался стандартный резектоскоп для TURis резекции в физиологическом растворе компании «Olympus» и электрохирургический блок UES-40. Применяемый электрод для вапорезекции (ВЧ-электрод ленточный, рис. 1) сохраняет все преимущества биполярной хирургии, но в силу конструктивных изменений кроме резекции дает прекрасный вапоризирующий эффект.



Рис. 1. Электрод для вапорезекции

Данный электрод значительно шире и толще обычной петли. Механизм вапорезекции ничем не отличается от стандартной TURis и заключается в том, что при повышении выходной мощности происходит нагревание самой петли, которое приводит к образованию большого количества пузырьков воздуха, покрывающих всю поверхность электрода. Напряжение между электродом и солевым раствором увеличивается и формируется плазменная дуга. Когда электрод в этом состоянии приходит в контакт с тканями, происходит опосредованный нагрев тканей и, содержащаяся в тканях, влага испаряется, что делает возможным не только рассечение, но и вапоризацию тканей, за счет увеличения ширины петли. Резание осуществлялось в режиме «PURE» чистая резка при параметрах 290W-310W, коагу-

ляция 80W-120W. Техника трансуретральной биполярной вапорезекции мало чем отличается от стандартной ТУР. Мы использовали различные методики удаления аденомы ПЖ (Nesbit, Barnes и др.) в зависимости от величины, количества долей и строения ДГПЖ.

Все пациенты прошли предоперационное обследование, включающее необходимые клинические и биохимические анализы, оценку жалоб больного по системе IPSS, оценку качества жизни QOL, уродинамическое обследование, УЗИ почек, мочевого пузыря и ПЖ с определением уровня остаточной мочи. Основным критерием оценки операции была интраоперационная кровопотеря. Оценка последней проводилась определением гемоглобина в промывной жидкости и дальнейшим расчетом по формуле:

$$V_{\text{Кровопотери}} = \frac{СНб \text{ в растворе} \times V \text{ раствора}}{СНб \text{ крови}}$$

Так же мы оценивали снижение уровня гемоглобина крови пациента на следующий день после операции.

В урологическом центре Дорожной клинической больницы на станции Горький ОАО «РЖД» с января 2012 года по август 2013 года выполнено 35 биполярных вапорезекций ПЖ. Пятеро пациентов были с цистостомическими дренажами, у троих присутствовали камни мочевого пузыря (данным пациентам сначала выполнялась цистолитотрипсия). Двое пациентов имели кардиостимулятор, еще у двоих были установлены коронарные стенты, вследствие чего данные пациенты постоянно принимали непрямые антикоагулянты. За двое суток до оперативного лечения мы заменяли непрямые антикоагулянты на низкомолекулярные гепарины. Средний возраст пациентов составил 66 лет (от 53 до 79 лет). Оценка жалоб по системе IPSS и оценка качества жизни QOL составили в среднем 20,5 баллов (от 15 до 31 балла) и 4,5 балла (от 4 до 6 баллов) соответственно. У

всех пациентов выявлена инфравезикальная обструкция, среднее значение Q_{max} 8,09 мл/сек (от 2 мл/сек до 14 мл/сек). Объем ПЖ до операции в среднем составил 47,6 см³ (от 20 см³ до 104 см³), а объем остаточной мочи 56,3 мл (от 33 мл до 170 мл). Средний уровень простатспецифического антигена (ПСА) до операции был 5,3 нг/мл (от 0,8 нг/мл до 24 нг/мл). У пациентов, чей уровень ПСАобщ превышал 4 нг/мл, первым этапом выполнялась мультифокальная биопсия ПЖ. Если в гистологическом ответе данных за рак не было, пациенты включались в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время операции в среднем составило 56,8 минут (от 30 мин до 100 мин), средний расход используемого во время операции физиологического раствора был 13,2 литра (от 5 до 30 литров). Вес удаленной ткани ПЖ в среднем составил 24,8 грамма (от 10 до 57 грамм). Уровень интраоперационной кровопотери был минимальным и колебался от 15 мл до 75 мл, среднее значение составило 44,8 мл. Снижение уровня гемоглобина в первые послеоперационные сутки составило в среднем 3,75 г/л. Промывная система во время операции и в послеоперационном периоде практически не была окрашена кровью. Уретральный катетер удалялся в наиболее ранние сроки – либо в первые, либо на вторые сутки послеоперационного периода, что в среднем составило 38,2 часа. Лишь одному пациенту потребовалась повторная катетеризация на сутки, что, по видимому, было связано с отеком ложа ПЖ. Кровотечение во вторые послеоперационные сутки было у одного пациента, которое было купировано консервативно, натяжением уретрального катетера и усилением гемостатической терапии. Мы связываем это с тем, что интраоперационно у данного пациента был вскрыт венозный синус. Средний послеоперационный койко-день

составил 3,9 дня. Элементы ортостатического недержания мочи были отмечены у 10 пациентов (28,5%), которые купировались у четырех к моменту выписки, а у шести – к первому контрольному осмотру через один месяц.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение года, с контрольными осмотрами через один, три, шесть и двенадцать месяцев. Динамика IPSS и QOL отображены на рисунке 2. Отмечается постепенное снижение показателей, которые достигают минимального значения к 12 месяцам (IPSS 3,7 баллов, QOL 1,2 балла).

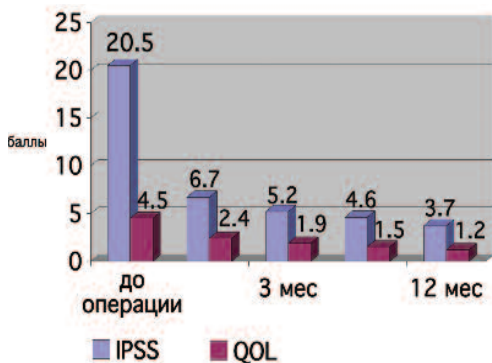


Рис. 2. Динамика IPSS и QOL в послеоперационном периоде

Основной показатель урфлоуметрии Q_{max} вырос до 19,4 мл/сек через 1 месяц наблюдений и достиг максимума к 3 месяцу – 21,4 мл/сек. В дальнейшем оставаясь практически без изменений (рис. 3)

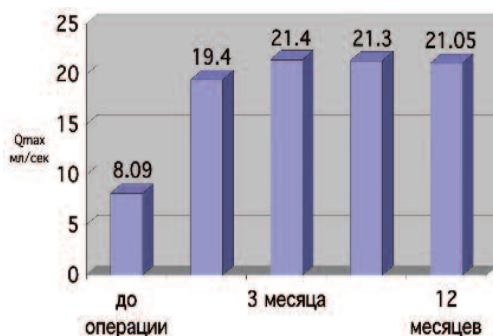


Рис.3. Динамика показателей Q_{max} в послеоперационном периоде

Объем остаточной мочи и объем ПЖ существенно уменьшились к первому месяцу наблюдения (объем остаточной мочи-11,2 мл, объем ПЖ- 9,05 см³), в динамике к

двенадцати месяцам практически не меняясь (рис. 4, 5).

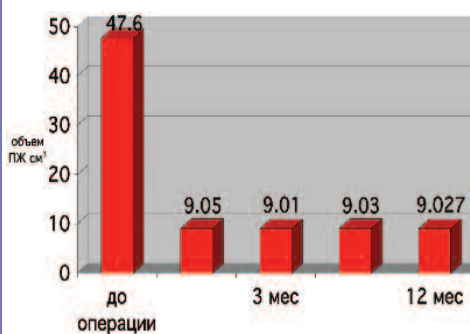


Рис. 4. Динамика изменений объема предстательной железы в послеоперационном периоде



Рис. 5. Динамика изменений объема остаточной мочи в послеоперационном периоде

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты говорят об эффективности данного метода биполярной хирургии предстательной железы. Однако необходимо отметить ряд нюансов, которые отличают и выделяют биполярную вапорезекцию. Мы отмечали, что в ряде случаев данный электрод не всегда хорошо активизируется и образует плазменную дугу при соприкосновении с тканью ПЖ. Данный факт по нашему мнению связан с более низким сопротивлением электрода, который содержит в два раза больше металла, чем обычная петля-электрод. Более низкое сопротивление приводит к более длительному нагреву и соответственно, более длительному образованию пузырьков воздуха и плазменной дуги. Решение данной проблемы было найдено путем постоянной ирригации теплого физиологического раствора (при температуре не ниже 38°C) и мощности подаваемой на электрод в режиме резки не ниже

300 W. Мощности в районе 80-120 W вполне хватает для быстрой и комфортной коагуляции крупных сосудов. Еще одной особенностью, является более медленное проведение петли через ткань ПЖ, что позволяет полностью исключить капиллярное и венозное кровотечение. На этапе освоения методики, пока не была решена проблема плохой активации электрода, у четырех пациентов была перфорация капсулы ПЖ и вскрытие венозных синусов, так как в итоге электрод мог активироваться в самый неожиданный момент и тогда петля «проваливалась» в ткань ПЖ. В подобных случаях мы устанавливали натяжение уретрального катетера на срок от 12 до 24 часов. Во всех других случаях ирригационная жидкость была прозрачной и натяжение уретрального катетера не требовалось. Основная задача метода – снижение интраоперационной кровопотери, что в итоге обеспечивает прекрасную видимость во время операции, т.е. позволяет радикально удалить ПЖ в пределах хирургической капсулы, а значит и восстановить адекватное самостоятельное мочеиспускание. Однако достаточно большой процент ортостатического недержания мочи в послеоперационном периоде, заставил нас ограничить работу данным электродом в апикальной зоне. Причина заключается в более глубоком проникновении в ткань при использовании данного электрода на достаточно большой мощности, и повреждении элементов наружного сфинктера. Мы либо снижаем мощность до 240 W, но это отражается на качестве активации электрода, либо осуществляем резекцию в апикальной зоне, используя обычную биполярную петлю. В нашем наблюдении 12 пациентов в той или иной степени имели риск повышенного кровотечения: 5 пациентов с цистостомическим дренажом, 3 – с камнями мочевого пузыря, 4 – постоянно принимали непрямые антикоагулянты. Данная группа никак не выделялась из общей массы, им не проводилась

никакая дополнительная гемостатическая терапия. Объем интраоперационной кровопотери был сравним с пациентами без риска кровотечения. Это говорит о высокой эффективности данного метода в борьбе и интраоперационной кровопотерей.

ВЫВОДЫ

Биполярная трансуретральная вапоризация ПЖ (TUVRB) высокоэффективный и безопасный метод лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, имеющий свои преимущества и недо-

статки. Главным плюсом, является практически полное отсутствие интраоперационного кровотечения при сохранении высокой скорости удаления ткани ПЖ. Применение данной методики особенно актуально у пациентов с высоким риском кровотечения. ■

Резюме:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы одно из самых распространенных заболеваний мужчин старшей возрастной группы. Оперативный метод лечения является наиболее эффективным. Монополярные методы лечения постепенно уходят в прошлое, уступая место биполярной хирургии предстательной железы (ПЖ). Биполярная трансуретральная вапоризация ПЖ (TUVRB) по механизму действия не отличается от стандартной TURis, но имеет конструктивные особенности в петле – элетроде.

В урологическом центре Дорожной клинической больницы на станции Горький ОАО «РЖД» с января 2012 года по август 2013 года выполнено 35 биполярных вапоризаций ПЖ. Средний возраст пациентов составил 66 лет (от 53 до 79 лет). Оценка жалоб по системе IPSS и оценка качества жизни QOL составили в среднем 20,5 баллов (от 15 до 31 балла) и 4,5 балла (от 4 до 6 баллов) соответственно. Среднее значение Qmax – 8,09 мл/сек (от 2 мл/сек до 14 мл/сек). Объем ПЖ до операции в среднем составил 47,6 см³ (от 20 см³ до 104 см³), а объем остаточной мочи – 56,3 мл (от 33 мл до 170 мл). Время операции в среднем составило 56,8 минут (от 30 мин до 100 мин), средний расход используемого во время операции физиологического раствора был 13,2 литра (от 5 до 30 литров). Вес удаленной ткани ПЖ в среднем составил 24,8 грамм (от 10 до 57 грамм). Уровень интраоперационной кровопотери был от 15 мл до 75 мл, среднее значение составило 44,8 мл. Элементы ортостатического недержания мочи были отмечены у 10 пациентов (28,5%).

Таким образом, биполярная вапоризация имея все плюсы биполярной хирургии, сводит к минимуму интраоперационную кровопотерю, что особенно актуально у лиц с повышенным риском кровотечения.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, биполярная вапоризация, TUVRB, трансуретральная резекция предстательной железы.

Key words: benign prostatic hyperplasia, bipolar prostate vaporesction, TUVRB, transurethral resection of the prostate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Национальное руководство. [под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
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. N 1. С. 4-10.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Нарушение мочеиспускания и сексуальной функции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Врач. 2003. N 6. С. 34-38.
4. Забродина, Н.Б. Сравнительный анализ эффективности открытой чреспузырной простатэктомии и трансуретральной электрорезекции у больных доброкачественной гиперплазией простаты: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
5. ль-Шукри, С.Х., Иванов А.О., Корнеев И.А. Профилактика и лечение ТУР-синдрома у больных с ДГПЖ. // Тез. Докладов Съезда ассоциации урологов Дона. Ростов-на-Дону. 1996. С. 10-11.
6. Tooher R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2004. Vol. 171, N 5. P 1773-1781.
7. Мартов А.Г. Трансуретральная резекция в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. //Сб. «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы» [под ред. Н.А. Лопаткина]. М., 1999. С.193-209.
8. Hon NH, Brathwaite D, Hussain Z, Ghiblawi S, Brace H, Hayne D, Copping SW. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. // J Urol. Vol. 176, N 1. P 205-209.
9. Dincel C, Samli MM, Guler C, Demirbas M, Karalar M. Plasma kinetic vaporization of the prostate: clinical evaluation of a new technique. // J Endourol. 2004. Vol. 18, N3. P 293-298.
10. Zhang SY, Hu H, Zhang XP, Wang D, Xu KX, Na YQ, Huang XB, Wang XF. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. // Chin Med J (Engl). 2012. Vol. 125, N21. P 3811-3814.



NEW

THE WORLD'S FIRST FULLY-INTEGRATED BIPOLAR & ULTRASONIC TECHNOLOGY

Rapid cutting and reliable 7 mm vessel sealing from a single surgical instrument.

The benefits of both advanced bipolar and ultrasonic energies to provide unprecedented versatility:

- Reliable 7 mm vessel sealing
- Minimal thermal spread
- Fastest-in-class cutting
- Reduced mist generation for improved visibility
- Precise dissection with fine jaw design
- Fewer instrument exchanges

For more information, please visit www.olympus.ch

Наш 5-летний опыт выполнения перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек

Our 5-year experience of performing percutaneous nephrolithotomy on patients with large and staghorn kidney stones

D.S. Merinov, D.A. Pavlov, Sh.Sh. Gurbanov, R.R. Fatikhov, V.A. Epishov, A.V. Artemov, I.A. Shvangiradze

In this article we present our experience and analysis of peri- and postoperative complications after percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in patients with large and staghorn kidney stones. In period from 2009 up to 2013 we have performed 1649 PCNLs with a growth tendency of 36% pro year.

Median of the patient age was 51 years (IQR 36, 65). Median of the stone size was 51 mm (IQR 32, 68) with the median of volume 643,9 mm³ (IQR 351,3, 1106,4). The stones with a size more than 2 cm were present in 552 (33,5%) patients. Staghorn stones of the stage 1-2 were evident in 461 (28%) patients, stage 3-4 – in 634 (38,5%) patients. The operation due to the stone recurrence was carried out in 947 (57,5%) patients. Among patients 1120 (67,9%) had a bacteriuria. Dilatation of the upper tract was present in 1056 (64,1%) patients. Median of the function deficiency of the kidney at the operation side was 28 % (IQR 29, 46). Stone-free rate was 76,7% (1264 patients). As clinically significant were considered stone fragments with a size more than 3 mm. Endopielothomy was carried out in 216 patients (13,1%) at time of the PCNL. Mean operation duration was 87,7±24,5 minutes. Intraoperative bleeding was evident in 246 patients out of 1648 (14,9%). Median of hospitalization duration was 9 (7-12) days.

Postoperative complications were graded to the Clavien system. Grade I complications were present in 12,4% of patients, grade II – 24,9%, grade IIIa – 5,7%, grade IIIb – 2,5%, grade IVa – 0,12%, grade IVb – 1,5%. Grade V (death) complication were present in 0,12% of all patients (2 cases).

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

По литературным данным мочекаменная болезнь занимает второе место по распространенности после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей, и имеет тенденцию к неуклонному росту. В настоящее время заболеваемость в мире этой нозологией достигает 5-6%. В России, по данным Аполихина О.И. с соавт., в период с 2002 по 2009 гг. абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью увеличилось на 17,3% [1]. При этом среди больных нефролитиазом крупные и коралловидные камни диагностируются у 10-30% пациентов. Кроме того, в 35-75% уролитиаз носит рецидивирующий характер, в результате чего приходится выполнять повторные вмешательства, которые в 22-28% приводят к различным осложнениям, в 11% заканчиваются нефрэктомией, а в некоторых случаях, – летальным исходом [2].

Выбор метода оперативного лечения таких камней зависит от многих факторов: размера камня, их количества, расположения, конфигурации и плотности камней, степени обструкции и выраженности воспалительных изменений верхних мочевых путей, функционального показателя почечной паренхимы, наличия и выраженности сопутствующих заболеваний. В зависимости от этих и других факторов могут выполняться различные методы оперативных вмешательств, начиная с дистанционных, эндоскопических и малоинвазивных методик, заканчивая открытыми, травматичными операциями, вплоть до нефрэктомии [3,4,5].

В течение последнего десятилетия, согласно рекомендациям Европей-

ской и Американской урологических ассоциаций, перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) прочно зарекомендовала себя в лечении крупных и коралловидных камней почек, обеспечивая клиническую эффективность в 68-99% наблюдений [6,7]. Однако сама технология выполнения перкутанного доступа в чашечно-лоханочную систему несет в себе потенциальный риск развития гнойно-воспалительных (14-36%) и других жизненно опасных осложнений, таких как кровотечение (3-16%), повреждение соседних органов и структур (1-3%), ранение плевральной полости (4-8%) [8,9]. Учитывая, что по результатам литературы имеется довольно широкий диапазон значений таких показателей, как полнота удаления камней и процент осложнений в послеоперационном периоде, в данной статье мы проанализировали собственный 5-летний опыт выполнения перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек за период с 2009 по 2013 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили клинические данные больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в период с 2009 по 2013 гг. Проведен анализ лечения 1648 больных, у которых по данным комплексного обследования были выявлены крупные или коралловидные камни почек. Критериями включения пациентов в исследование являлись: – наличие крупного (>2 см в одном измерении) и/или коралловидного камня по данным проведенного обследования;

– возраст пациента более 18 лет;
– наличие информированного согласия пациента о включении его данных в исследование.

Критериями исключения являлись:

- размер камня почки менее 20 мм в одном из его измерений;
- наличие гнойного пиелонефрита, что требовало выполнения экстренного оперативного вмешательства;
- грубая деформация костного скелета;
- реконструктивные операции на органах мочевыделительной системы в анамнезе;
- отказ больного от участия в исследовании и дальнейшего наблюдения.

Всем пациентам перед началом лечения было проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики мочекаменной болезни (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиничко-лабораторные исследования, ультразвуковое, рентгенологическое и радиоизотопное исследования, бактериологические методы диагностики). Основное внимание уделяли размеру, количеству и форме конкрементов, их конфигурации и расположению в полостной системе почки, степени выраженности воспалительного процесса, наличию и степени выраженности пиелокаликоектазии, а также функциональному состоянию почечной паренхимы (табл. 1), поскольку именно эти факторы являются ведущими при выборе метода лечения. Окончательный выбор тактики оперативного лечения определялся лишь после всестороннего изучения вышеуказанных критериев.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 87 лет, медиана составила 51 год

(25% процентиль – 36 лет; 75% процентиль – 65 лет). Более чем у половины всех пациентов имелись сопутствующие заболевания. Медиана размера камня во всей когорте составила 51 мм, при медиане его объема 644 мм³. Камни размером более 2-х см были диагностированы у 552 (33,5%) пациентов, коралловидные камни 1-2 стадии – у 461 (28%), коралловидные камни 3-4 стадии – у 634 (38,5%) больных. По поводу рецидива камнеобразования за помощью обратились 947 (57,5%) больных. По данным бактериологического исследования мочи на предоперационном этапе бактериурия была выявлена у 1120 (67,9%) пациентов. Ретенционные изменения со стороны верхних мочевых путей по данным УЗИ выявлены у 1056 (64,1%) больных. При этом медиана дефицита секреторной функции почки на стороне оперативного вмешательства составила 38% (29%; 46%).

Все процедуры ПНЛ выполнены четырьмя хирургами под эндотрахеальным наркозом в положении больного на животе после предварительной катетеризации мочеоточника на стороне операции. Доступ к полостной системе почки осуществлялся после изучения локализации и размеров камня, анатомии чашечно-лоханочной системы и, в зависимости от предпочтений хирурга, иглой Shiba 18G под сочетанным ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем. Бужирование (дилатация) пункционного хода осуществлялась при помощи телескопических бужей Алкена с установкой тубуса нефроскопа №24-26 Ch или дилататоров Amplatz с последующей установкой кожу-ха Amplatz 26-30 Ch. Для дезинтергра-

ции конкрементов нами использовался ультразвуковой литотриптер LithoClast Master, позволяющий одновременно выполнять аспирацию фрагментов во время литотрипсии. Отдельно было измерено по минутам время выполнения операции (от начала цистоскопии и катетеризации почки до наложения повязки). Оперативное вмешательство завершалось установкой нефростомического дренажа 18-20 Ch. Уретральный катетер 16-18 Ch и мочеточниковый катетер 5-6 Ch удалялись минимум через 24 часа после операции.

В ближайшем послеоперационном периоде пациентам выполнялись общеклинические исследования, ультразвуковое исследование почек и паранефрия, обзорная урография и антеградная пиелоуретерография. Компьютерная томография выполнялась при подозрении на наличие резидуальных фрагментов. Клинически значимыми считались резидуальные фрагменты размерами более 3 мм.

Послеоперационные осложнения оценивались по пятибалльной шкале осложнений в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Clavien PA., 2004 года [10]. Согласно вышеизложенной классификации к осложнениям I степени относятся любые отклонения от нормального течения раннего послеоперационного периода без необходимости назначения дополнительных медикаментозных препаратов, кроме таких препаратов как противорвотных, жаропонижающих, анальгетиков, диуретиков, электролитных растворов, и выполнения любых дополнительных хирургических, эндоскопических и рентген-хирургических (интервенционных) вмешательств, кроме физиотерапевтических процедур. К ним относят так называемые «малые» осложнения: транзиторная лихорадка до 38°C (в течение первых 24 часов после операции), чувство тошноты, однократная рвота и другие.

К осложнениям II степени относятся осложнения, требующие назначения дополнительных фармакологических препаратов, помимо тех, которые разрешены при I степени осложнений, в том числе проведение плазмо-

Таблица 1. Основные характеристики больных, включенных в исследование (n=1648).

Показатель	Значение
Возраст (лет)	51 (36; 65)
Наличие сопутствующих заболеваний (%)	(53,3%)
Размер камня (мм)	51 (32;68)
Объем камня (мм ³)	643,9 (351,3; 1106,4)
Камни размером более 2 см (%)	552 (33,5%)
Коралловидный камень 1-2 стадии (%)	461 (28,0%)
Коралловидный камень 3-4 стадии (%)	634 (38,5%)
Рецидивные камни (%)	947 (57,5%)
Наличие бактериурии (%)	1120 (67,9%)
Наличие расширения ЧЛС (%)	1056(64,1%)
Дефицит функции почки (%)	38 (29; 46)

и гемотрансфузии, а также назначения парентерального питания. К осложнениям II степени относятся: лихорадка более 24 часов после операции, обострение хронического пиелонефрита и развитие других воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, которые купированы консервативно (смена и/или усиление проводимой антибактериальной терапии). Сюда же относится и острая постгеморрагическая (послеоперационная) анемия, которая требует выполнения плазмо- и гемотрансфузии.

К III степени относятся осложнения, которые требуют выполнения дополнительных хирургических, эндоскопических и рентгенхирургических вмешательств. В зависимости от потребности в проведении указанных выше вмешательств под наркозом данная степень осложнений подразделяется на две группы:

– III a – требуется выполнение дополнительных вмешательств под местной, спинномозговой или эпидуральной анестезией;

– III b – требуется проведение вмешательств под наркозом.

К IV степени относятся жизненно опасные осложнения, в том числе и со стороны центральной нервной системы, что требует проведения интенсивной терапии и реанимации в соответствующем отделении. Здесь также выделяют две группы:

– IV a – имеются проявления органической дисфункции со стороны какого-либо одного органа, в том числе и проведение диализа при развитии почечной недостаточности;

– IV b – имеются проявления полиорганной недостаточности.

К V степени осложнений относится летальный исход пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2009 по 2013 гг. в НИИ урологии было выполнено 1648 перкутанных нефролитотомий по поводу крупных (более 2-х см) и коралловидных камней почек. Следует отметить, что в нашей клинике ежегодно увеличивается количество выполняемых перкутанных вмешательств. Так, в 2009 г. было выполнено 209 операций, а в 2013 г. – уже 576. Ежегодный рост числа эндоскопических вмешательств составил в среднем 36,3%, при этом существенно снизилось количество открытых оперативных вмешательств у этой категории больных. За последние 5 лет в институте выполнено всего 58 открытых операций по поводу нефролитиаза, при этом в 2013 г. всем больным с крупными и коралловидными камнями почек выполнялись только эндоскопические и малоинвазивные вмешательства.

На момент выписки пациентов из стационара отсутствие клинически значимых фрагментов после перкутанной нефролитотомии наблюдалось у 1264 (76,7%) пациентов. У 1518 (95,7%) больных оперативное вмешательство было выполнено через один пункционный доступ. Доступ через нижнюю группу чашечек в среднем осуществлен у 63,6% пациентов, через среднюю группу – у 30,4% пациентов, через верхнюю группу чашечек – у 11,5% пациентов. Выполнение одномоментной эндопиелотомии во время перкутанной нефролитотомии потребовалось у 216 (13,1%) больных по поводу диагностированной стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента. Средняя продолжительность операции составила $87,7 \pm 24,5$ минут. Интраоперационные кровотечения были отмечены у 246 пациентов из 1648 (14,9%) при медиане

интраоперационной кровопотери равной 164,5 (93,2-280,8) мл. При этом у 26 больных оперативное вмешательство было досрочно прекращено в связи с выраженным кровотечением, которое было остановлено путем установки нефростомического дренажа типа Фолей, его пережатием и тампонированием чашечно-лоханочной системы. Всем этим больным было успешно выполнено повторное оперативное вмешательство через 7-10 дней. Выполнение повторной нефролитотомии (second look) в ранние сроки после первого оперативного вмешательства потребовалось всего 36 пациентам по поводу выявленных резидуальных фрагментов. Медиана продолжительности стационарного периода в нашем исследовании составила 9 (7-12) койко-дней.

Послеоперационные осложнения оценивались по пятибалльной шкале осложнений в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Clavien P.A., 2004 г. (табл. 2).

Осложнения I степени мы наблюдали у 204 (12,4%) больных. У всех этих пациентов была отмечена гипертермия в течение первых суток после операции, однако, на фоне проводимой инфузионной терапии последняя была купирована.

Осложнения II степени были выявлены у 411 (24,9%) больных. Наиболее частыми осложнениями являлись: обострение хронического пиелонефрита при адекватной функции установленной во время операции дренажной системы. В таких ситуациях требовалось проведение комплексной антибактериальной (со сменой антибактериального препарата), инфузионной, противовоспалительной, жаропонижающей, гемостатической терапии – 326 (19,8% из 1648) наблюдений. 94 (5,7%) больным требовалось выполнение плазмо- и гемотрансфузии по поводу развившегося кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Следует отметить, что всего 105 пациентам (6,4% из 1648) проводились гемотрансфузии в раннем послеоперационном периоде по поводу развившегося кровотечения во время выполнения перкутанной нефролитотомии или в ближайшие часы после операции.

Таблица 2. Осложнения после выполнения перкутанной нефролитотомии по Clavien P.A., 2004 г.

Степень осложнения	Абсолютные цифры	Относительные цифры (%)
I	204	12,4
II	411	24,9
III a	94	5,7
III b	41	2,5
IV a	2	0,12
IV b	25	1,5
V	2	0,12

Осложнения III а степени наблюдались у 94 (5,7%) пациентов. При этом у 52 больных отмечено самостоятельное отхождение (вывихивание) нефростомического дренажа в ближайшем послеоперационном периоде, что требовало либо восстановления нефростомы, либо выполнения ренекфростомии (49 пациентов), либо установки наружного или внутреннего стента (3 больных). У 35 пациентов после перкутанной нефролитотомии по поводу сместившихся фрагментов в мочеточник была выполнена уретеролитотрипсия с экстракцией фрагментов и установкой внутреннего или наружного стента под спинномозговой анестезией. У 2 пациентов развилась картина острой задержки мочеиспускания на фоне острого простатита, по поводу чего была выполнена троакарная эпицистостомия. В нашем исследовании с целью остановки рецидивного кровотечения из почечной паренхимы 5 пациентам потребовалось выполнение селективной и суперселективной эмболизации сосудов почки. У двух больных развился гидроторакс в послеоперационном периоде, по поводу чего было выполнено дренирование плевральной полости.

Осложнения III б степени были отмечены у 31 (1,9%) пациента. При этом экстренная нефрэктомия была выполнена у 4 пациентов. В одном наблюдении при экстренной ревизии почки кровотечение было остановлено путем прошивания кровоточащих сосудов. Еще у 36 больных в послеоперационном периоде была выполнена «second look» перкутанная нефролитоэкстракция по поводу вынужденного оставления резидуальных фрагментов конкрементов во время первой операции.

Осложнения IV а степени были отмечены у 2 (0,12%) пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде по поводу острой почечной недостаточности требовалось выполнение экстренного диализа.

Осложнения IV б степени в виде подтвержденного клинической картиной и лабораторными данными развившегося уросепсиса наблюдались у 25 (1,5%) пациентов, что требовало проведение адекватной интенсивной

терапии в условиях отделения реанимации.

В нашей работе мы отметили два летальных исхода после перкутанной нефролитотомии. Таким образом, осложнения V степени составили 0,12% от общего числа больных в данном исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение новых технологий коренным образом изменило подходы к оперативному лечению пациентов с крупными и коралловидными камнями почек, что за последние два десятилетия привело к резкому сокращению количества выполняемых открытых операций у пациентов, страдающих мочекаменной болезнью. В настоящее время согласно данным мировых центров, имеющих оборудование, специальные знания и опыт выполнения хирургических вмешательств по поводу крупных и коралловидных камней почек, открытая операция требуется в 1,0 – 5,4% всех наблюдений. В развитых странах открытые операции составляют примерно 1,5% от общего числа выполняемых оперативных вмешательств по поводу мочекаменной болезни. В развивающихся странах за последние годы отмечается существенное снижение доли открытых вмешательств и значительное возрастание количества эндоскопических вмешательств по поводу мочекаменной болезни [7]. Отметим, что в НИИ урологии за последние 5 лет отметилась четкая тенденция оказания медицинской помощи пациентам с крупными и коралловидными камнями почек за счет увеличения доли малоинвазивных вмешательств и существенного сокращения числа открытых оперативных вмешательств. При этом по результативности перкутанных операций и общему числу осложнений наши показатели приближаются к результатам ведущих мировых центров [6, 7, 9]. Так, анализируя свой опыт выполнения перкутанных вмешательств, нами отмечено, что за последние 5 лет эффективность ПНЛ увеличилась с 68,3% до 77,2%. При этом за последние

два года показатель эффективности перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек составил 77,2% и 76,7% соответственно. Следует также подчеркнуть, что в нашей работе было 634 (38,5%) пациента с коралловидными камнями 3-4 стадии, что значительно влияет на результат полноты удаления камня в общей группе пациентов.

В настоящее время крайне актуален вопрос выполнения дополнительных доступов при удалении коралловидных камней, поскольку главная цель лечения коралловидного камня – это его полное удаление. Это важно в отношении ликвидации обструкции, эрадикации причинного возбудителя инфекции мочевых путей, а также предупреждения дальнейшего роста камня и профилактики рецидива камнеобразования. За последние годы в НИИ урологии значительно возросло количество оперативных вмешательств с использованием мультидоступов в полостную систему почки (в нашей работе данный показатель составил 4,3%), что позволяет добиться наиболее полного удаления конкремента при минимальном количестве геморрагических осложнений (интраоперационная частота кровотечения в нашем исследовании составила 14,9%, частота послеоперационного кровотечения – 5,7%). При этом в мировой литературе частота проведения гемотрансфузии составляет от 3% до 46% [7, 9, 11]. Различия в этих данных, по нашему мнению, могут быть связаны с разными факторами, начиная от состояния самого пациента, физических показателей камня, имеющих отличия в методиках и применяемых инструментах, используемых при выполнении основных этапов перкутанной операции. Крайне важным считается и так называемый фактор «кривой обучения персонала». В нашем исследовании данный показатель составил 6,4%, что, по сравнению с другими литературными данными, является довольно низким процентом.

Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде – не менее важная проблема современной

эндоурологии. Согласно мировым данным процент гнойно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотомии достигает 24% [7, 9, 12]. В нашем исследовании процент инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составил 19,8%. По нашему мнению такой высокий процент инфекционных осложнений связан, прежде всего, с нецелесообразным и неправильным назначением антибактериальных препаратов у пациентов с осложненным течением мочекаменной болезни и наличием дренажных систем в мочевых путях, некорректной подготовкой этих пациентов на дооперационном этапе, высоким процентом поступления больных с рецидивом нефролитиаза (57,5%) и наличием полирезистентных возбудителей в верхних мочевых путях, а также с особенностями выполнения перкутанной нефролитотомии (повышение внутрилоханочного давления во время нефроскопии, длительность оперативного вмешательства, несовершенство ирригационной системы). Все вышеизложенное приводит к инфекционно-воспалительным и гнойно-септическим осложнениям в раннем и позднем послеоперационном периодах, образованию биофильмов на поверхности уретелия, фрагментах камня и дренажах, и нередко является причиной рецидива нефролитиаза. Это существенно затрудняет ведение больных в послеоперационном периоде. В последнее время значительно возрос интерес к проблеме несоответствия бактерий, определяемых при бактериологическом исследовании мочи, наружной и внутренней поверхностей камня [13].

Не менее важной проблемой в перкутанной хирургии считается выбор типа нефростомического дренажа по завершении оперативного вмешательства. В нашей работе мы наблюдали 52 пациента, имеющих в раннем послеоперационном периоде самостоятельное отхождение нефростомического дренажа из полостной системы почки. Особенно актуально это в отношении пациентов с избыточной массой тела, у которых чаще всего мы сталкивались с данной проблемой. Поэтому у разных групп пациентов мы использо-

вали разные типы нефростомических дренажей. По нашему мнению, использование дренажа Малеко у пациентов с морбидным ожирением нецелесообразно, поскольку отмечается более частое самостоятельное смещение от первоначальной позиции и отхождение данного типа дренажа (вывих нефростомы), что, в свою очередь, приводит к увеличению количества дополнительных вмешательств в послеоперационном периоде [14].

Перкутанная нефролитотомия является малоинвазивной операцией, однако, как и при любом оперативном вмешательстве, могут возникать различные, в ряде случаев жизненно опасные, осложнения. Возникающие при этом осложнения травматического характера, такие как повреждения межреберной артерии и сосудов почечной паренхимы, перфорация плевральной полости и ранение рядом расположенных органов кишечника являются одними из серьезных осложнений перкутанной нефролитотрипсии. Повреждение сегментарных сосудов почки во время создания доступа может привести к развитию массивного кровотечения, требующего активного вмешательства для его остановки, вплоть до выполнения ревизии и вынужденной нефрэктомии. В нашем исследовании 10 больным потребовались экстренные вмешательства по поводу кровотечения после перкутанной нефролитотомии. 5 пациентам была выполнена экстренная ревизия почки, в 4 наблюдениях – нефрэктомия по поводу некупируемого кровотечения из сосудов почки. В последнее время в подобных ситуациях методом выбора является выполнение реновазографии с суперселективной эмболизацией поврежденного сосуда, при помощи которой в нашем исследовании удалось остановить кровотечение у 5 больных.

Опасность повреждения плевральной полости при пункции полостной системы почки под XII ребром очень низка. Но при создании доступа к почке в XI и X межреберьях увеличивается возможность подобного осложнения и развития пневмонии гидроторакса. Большинство авторов наблюдали торакальные осложне-

ния во время пункции верхней чашечки при манипуляциях в X межреберье. В нашем исследовании мы наблюдали двух больных, у которых в послеоперационном периоде был диагностирован гидроторакс, что потребовало выполнения плевральной пункции. Следует отметить, что у этих больных были произведены доступы в полостную систему почки через XI межреберье и верхнюю группу чашечек. Несмотря на то, что доступ выполнялся под сочетанным контролем, подобное осложнение было выявлено только в послеоперационном периоде.

Наиболее грозными осложнениями любого оперативного вмешательства является развитие органной недостаточности и уросепсиса. В нашем исследовании развитие острой почечной недостаточности мы наблюдали у двух больных, которым в раннем послеоперационном периоде потребовалось проведение 15 процедур гемодиализа. Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе по разным причинам была выполнена нефрэктомия с контрлатеральной стороны. Однако в позднем послеоперационном периоде азотвыделительная функция была стабилизирована и пациенты выписались без необходимости выполнения планового гемодиализа.

Клиническую картину синдрома системного воспалительного ответа и уросепсиса, подтвержденную лабораторными и инструментальными данными, мы наблюдали у 25 (1,5%) больных. Следует подчеркнуть, что подобного рода осложнения являются крайне опасными, требуют проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения и тщательного мониторинга за состоянием пациентов. Но, несмотря на выполнение всех рекомендаций по ведению пациентов с уросепсисом, смертность остается на высоких цифрах [15, 16, 17]. В нашем исследовании летальность от тяжелого уросепсиса составила 0,12%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эру малоинвазивных технологий эндоскопическое удаление камней почек является крайне сложной, но

выполнимой задачей. Перкутанная нефролитотомия по праву считается «золотым стандартом» в лечении крупных и коралловидных камней почек с эффективностью около 70% в виде монометода. Стремление хирургов к 100% удалению камня диктует необходимость выполнения перкутанной нефролитотомии из нескольких доступов к камню и/или

применения фиброинструментов. Это особенно актуально при выполнении перкутанной нефролитотомии у пациентов, страдающих коралловидными камнями 3-4 стадии, а также при наличии инфицированных фосфатных камней почки. По нашим данным такой подход не привел к значительному увеличению эффективности перкутанной нефролитотомии (с 68,3% до 77,2%),

поэтому в настоящее время в Институте урологии активно изучается вопрос о возможности применения комбинированных оперативных вмешательств у пациентов данной группы в виде одномоментного выполнения перкутанной нефролитотомии в положении пациента на спине (на боку) и ретроградной пиелокаликолитотрипсии. ■

Резюме:

В статье представлен опыт и анализ интра- и послеоперационных осложнений после выполнения перкутанной нефролитотомии (ПНЛ) у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. В период с 2009 по 2013 гг. в клинике выполнено 1648 ПНЛ, отмечен рост числа ежегодно выполняемых эндоскопических операций на 36%.

Медиана возраста пациентов составила 51 (36; 65) год. Медиана размера камня была 51 (32; 68) мм при медиане его объема 643,9 (351,3; 1106,4) мм³. Камни размером более 2-х см отмечены у 552 (33,5%) больных. Коралловидные камни 1-2 стадии наблюдались у 461 (28%) пациентов, коралловидные камни 3-4 стадии – у 634 (38,5%) больных. По поводу рецидива камнеобразования операция выполнена у 947 (57,5%) человек. У 1120 (67,9%) больных была отмечена бактериурия. Дилатация верхних мочевых путей была выявлена у 1056 (64,1%) пациентов. Медиана дефицита секреторной функции почки на стороне операции составила 28 (29; 46) процентов. Полного удаления камней удалось добиться у 1264 (76,7%) пациентов. При этом клинически значимыми считались фрагменты более 3 мм. Выполнение одномоментной эндопиелотомии во время ПНЛ потребовалось у 216 (13,1%) больных. Средняя продолжительность операции составила 87,7 ± 24,5 минут. Интраоперационные кровотечения отмечены у 246 пациентов из 1648 (14,9%). Медиана продолжительности стационарного периода составила 9 (7-12) койко-дней.

Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Clavien PA. Осложнения I степени составили 12,4%, II степени – 24,9%, III а степени – 5,7%, III б – 2,5%, IV а степени – 0,12%, IV б степени – 1,5%. Осложнения V степени (летальность) отмечены в 0,12% (2 больных).

Ключевые слова: перкутанная нефролитотомия, нефролитиаз, коралловидный нефролитиаз, классификация хирургических осложнений, осложнения.

Key words: percutaneous nephrolithotomy, nephrolithiasis, staghorn nephrolithiasis, classification of surgical complications, complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. N 1. С. 4-10.
2. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N3. С. 19-24.
3. Мартов А.Г. Чрескожное лечение нефроуролитиаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 27 с.
4. Мартов А.Г., Лисенок А.А., Андронов А.С., Серебряный С.А. Перкутанная эндохирургия коралловидного нефролитиаза. // Медицинский Вестник Эребуни. 2008. N 4. С. 17-18.
5. Епишов В.А. Сравнительный анализ результатов применения методов оперативного лечения крупных и коралловидных камней почек: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 184 с.
6. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS. AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. // J Urol. 2005. Vol. 173, N 6. P. 1991-2000.
7. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis. European Urological Association. 2013. 104 p.
8. Меринов Д.С. Возможности трансуретральных вмешательств в лечении крупных и коралловидных камней почек // Урология сегодня. 2011. N 1. С. 11.
9. De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, Tefekli A. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy Global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. // J Endourol. 2011. Vol. 25, N 1. P. 11-17.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. // Ann Surg. 2004. Vol. 240, N 2. P. 205-213.
11. Preminger GM. High burden and complex renal calculi: aggressive percutaneous nephrolithotomy versus multi-modal approaches. // Arch Ital Urol Androl. 2010. Vol. 82, N 1. P. 37-40.
12. Soucy F, Ko R, Duvdevani M, Nott L, Denstedt JD, Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single centre's experience over 15 years. // J Endourol. 2009. Vol. 23, N.10. P. 1669-1673.
13. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 135 с.
14. Епишов В.А., Меринов Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р., Артемов А.В. Сравнительный анализ результатов перкутанной нефролитотомии в зависимости от индекса массы тела у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. N 2. С. 50-52.
15. Ступак Н.В. Роль окклюзирующего фактора в развитии инфекционно-токсических осложнений при мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 28 с.
16. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов // Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. // Российские национальные рекомендации. М., 2014.
17. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections. European Urological Association. 2011. 112 p.

Оперативное лечение пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки: опыт НИИ урологии

Surgical treatment of patients with large and staghorn stones of the solitary kidney: experience of the Scientific Institute of Urology

M.I. Katibov, D.S. Merinov, G.D. Gadjiev, F.N. Khnikin, I.A. Shvangiradze

Introduction. Analysis of the – experience with large and staghorn stones of the solitary kidney was carried out to optimize the treatment of this group of patients.

Materials and methods. This study included 74 patients with large (>20 mm) and staghorn stones of solitary (functionally solitary) kidney. In 73 patients the following operations were performed: in 58 patients – percutaneous nephrolithotomy (PCNL), in 2 – retrograde intrarenal surgery (RIRS), in 2 – extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL), in 11 – open surgery. In 1 patient operation was cancelled due to respiratory disease.

Results. Following one PCNL procedure the success (stone-free state or residual fragments $\leq 3-5$ mm) was achieved in 45 patients (77,6%), secondary procedures (ESWL, second PCNL and RIRS) increased this rate up to 96,6% (56 patients). Major complications after PCNL were reported in 2 cases: suppurative pyelonephritis with renal bleeding (necessitating the revision of kidney two times and decapsulation of kidney) and death (related to sepsis). In patients with open surgery a complete stone-free rate was achieved in all patients, in 2 patients postoperative complications were evident: bleeding (treated conservatively) and deterioration of chronic kidney disease. Long-term recurrence rate after PCNL and open surgery was 10,4% and 18,2%, correspondingly. Following PCNL an improvement in kidney function was significant, which was not a case after the open surgery. Statistical analysis of the ESWL and RIRS data was not carried out due to a small number of cases.

Conclusion. Due to high efficacy and safety of the PCNL it could be recommended as method of choice in this group of patients.

М.И. Катибов, Д.С. Меринов, Г.Д. Гаджиев, Ф.Н. Хныкин, И.А. Швангирадзе

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Крупные и коралловидные камни анатомически или функционально единственной почки представляет собой одну из самых тяжелых форм мочекаменной болезни (МКБ). Это

обстоятельство обуславливает повышенное внимание к данному контингенту пациентов и осторожность при проведении им оперативного лечения. Остается достаточно высокой летальность среди таких пациентов (до 12,5%), что связано с запоздалым оперативным вмешательством, тяжестью течения патологического процесса и его осложнениями, а также множеством сопутствующей патологии [1, 2]. Необходимо понимать, что в результате оперативного лечения возможно дальнейшее ухудшение функции единственной почки или потеря органа, что неминуемо приведет к существенному снижению качества жизни, связанному с необходимостью постоянного проведения диализа или выполнения трансплантации почки. Внедрение различных малоинвазивных методов лечения таких, как дистанционная литотрипсия (ДЛТ), перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) и ретроградная интратренальная хирургия (РИРХ), значительно уменьшило риск прогрессирования нарушений функции единственной почки и увеличило возможности безопасного и эффективного лечения этой сложной категории пациентов [3, 4, 5]. Однако остается много нерешенных вопросов в этой области. Например,

нет единой позиции относительно лечебной тактики при камнях в единственной почке с учетом размеров и количества камней, их локализации, плотности, степени нарушения уродинамики, выраженности хронической почечной недостаточности (ХПН) и т.д. [6]. С учетом вышеизложенного анализ собственного опыта лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки представляется актуальным для выработки оптимальных подходов к ведению этой группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретро- и проспективном изучении результатов обследования и лечения 74 пациентов с крупными (>20 мм) и коралловидными камнями единственной или единственно функционирующей почки, которые наблюдались в период с 2007 по 2013 гг. в клинике ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России и городской клинической урологической больнице №47 г. Москвы (функционировала до 01.09.2012 г. и являлась клинической базой ФГБУ «НИИ урологии»). Возраст пациентов варьировал от 7 до 76 лет (в среднем – $49,0 \pm 11,6$ лет). При этом все пациенты были старше 18 лет, кроме одного ребенка 7 лет. Среди них пациентов мужского пола было 27 человек (36,5%), женского – 47 (63,5%). Единственная (единственно функционирующая) правая почка встретила в 44 (60,3%) случаях,

левая почка – в 30 (39,7%) случаях.

В перечень стандартного обследования пациентов входили следующие методы: оценка жалоб, изучение анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные методы (в том числе выполнение посева мочи), лучевые методы (рентгенологическое, ультразвуковое и радиоизотопное исследования, компьютерная томография).

Размеры камней у данной группы пациентов в максимальном изменении составляли от 21 до 130 мм (в среднем – $51,7 \pm 23,1$ мм). Плотность камней по шкале Хаунсфилда составляла от 300 до 1600 HU (в среднем – 838 ± 236 HU). В зависимости от внутрипочечной локализации камни распределились следующим образом: камни чашечек и у 7 (9,5%) пациентов, камни лоханки – 17 (23%), камни лоханки и чашечек – 14 (18,9%), коралловидный камень K1 – 3 (4%), K2 – 3 (4%), K3 – 17 (23%), K4 – 13 (17,6%). К примеру, коралловидный камень K4 у пациента с единственной почкой показан в рисунке 1.

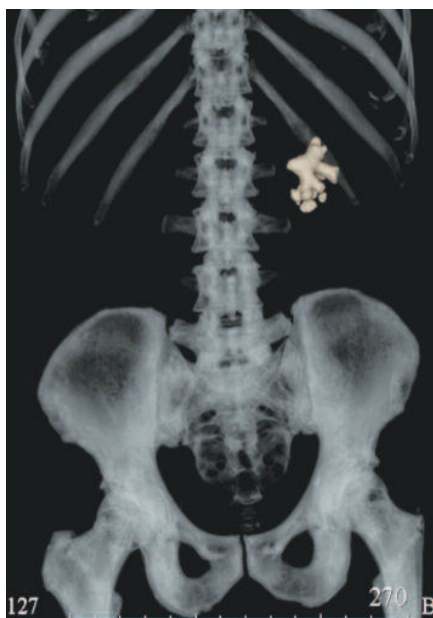


Рис. 1. Коралловидный камень K4 с максимальным размером 80 мм единственной левой почки.

Нарушения уродинамики в верхних мочевых путях различного характера отмечены в 41 (54,2%) наблюдении. По данным динамической нефросцинтиграфии дефицит функции почки составлял от 0 до 60% (в среднем – $32,2 \pm 10,2$ %). Концентрация мочевины в крови имела значения от 3,8 до 25,8 ммоль/л (в среднем – $8,4 \pm 3,8$ ммоль/л), креатинина – от 60 до 470 мкмоль/л (в среднем – $148,9 \pm 79,1$ мкмоль/л).

У 73 пациентов было выполнено оперативное лечение: у 58 (79,5%) пациентов – ПНЛ, у двух (2,7%) – РИРХ, у двух (2,7%) – ДЛТ, у 11 (15,0%) – открытое вмешательство (у 7 пациентов – пиелолитотомия, у 4 – нефролитотомия). При этом у трех пациентов открытые операции выполнены по срочным показаниям в связи с гнойным пиелонефритом и сопровождались декапсуляцией почки. У одного пациента запланированное оперативное вмешательство (ПНЛ) было отменено из-за острого респираторного заболевания.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.17.0» («StatSoft», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПНЛ в 48 (82,8%) случаях выполнялась с использованием одного доступа, в 10 (17,2%) – двух доступов. Среднее время оперативного вмешательства составило $79,3 \pm 28,8$ минут (40–170 минут). Положительным исходом операции считали полное освобождение почки от камня либо наличие мелких частей камня диаметром не более 3-5 мм. После одной процедуры ПНЛ такой эффект был достигнут у 45 (77,6%) пациентов. У остальных пациентов в связи с резидуальными фрагментами кам-

ня проведены следующие вмешательства: ДЛТ – в 9 случаях, повторный сеанс ПНЛ – в трех случаях, РИРХ – в одном случае. В результате общий успех лечения составил 96,6% (достигнут у 56 из 58 пациентов).

Интраоперационные осложнения при выполнении ПНЛ были отмечены у 5 (8,6%) пациентов: два (3,4%) случая – перфорация чашечно-лоханочной системы почки; три (5,2%) случая – выраженное кровотечение, потребовавшее проведение гемотрансфузии. Снижение уровня гемоглобина в первые сутки после операции по сравнению с дооперационным показателем составило в среднем $15,9 \pm 15,2$ г/л. Послеоперационные осложнения имели место у 8 (13,8%) пациентов: 5 (8,6%) случаев – обострение пиелонефрита, купированное консервативным лечением; один (1,7%) случай – кровотечение с необходимостью выполнения гемотрансфузии; один (1,7%) случай – гнойный пиелонефрит в сочетании с почечным кровотечением, по поводу которого два раза выполнена ревизия почки с ее декапсуляцией; один (1,7%) случай – летальный исход вследствие гнойно-септического осложнения.

Отдаленные результаты были изучены у 48 пациентов, а остальные 10 пациентов вышли из-под наблюдения по разным причинам. Сроки наблюдения после ПНЛ колебались от 6 до 74 месяцев (в среднем – $37,2 \pm 19,9$ месяцев). За время наблюдения рецидив камней, потребовавших применение различных видов оперативного лечения, зафиксирован у 5 (10,4%) из 48 пациентов. В целом, за указанный период наблюдения отмечено улучшение функции почки у пациентов после применения ПНЛ (табл. 1).

Таким образом, ПНЛ продемонстрировала высокую клиническую эффективность в лечении крупных и коралловидных камней единственной почки в сочетании с приемлемым уровнем риска развития осложнений. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, ■

Таблица 1. Динамика функции почки у пациентов после ПНЛ

Показатель	Среднее значение до операции	Среднее значение после операции	p
Уровень сывороточного креатинина, мкмоль/л	$148,9 \pm 79,1$	$122,8 \pm 58,7$	$< 0,05$
Уровень сывороточной мочевины, ммоль/л	$8,4 \pm 3,8$	$7,2 \pm 2,9$	$< 0,05$
Дефицит функции почки, %	$32,2 \pm 10,2$	$26,7 \pm 8,6$	$< 0,05$

проведенных по данной проблеме [7-15].

Альтернативные ПНЛ варианты малоинвазивного лечения у этой категории пациентов в качестве монотерапии первично были применены крайне редко: РИРХ и ДЛТ по два раза. Все эти 4 случая были представлены только крупными камнями почек.

РИРХ был выбран у пациентов с камнем лоханки в одном случае, камнями лоханки и нижней группы чашечек – в другом случае с максимальными размерами камней 21 и 25 мм и дефицитом функции почки 10% и 35% соответственно. Оба случая выполнения РИРХ сопровождались успехом лечения и отсутствием нежелательных побочных эффектов. В первом наблюдении по истечении 40 месяцев после РИРХ рецидив камней не отмечен, а во втором случае при наблюдении через 15 месяцев имел место рецидив камнеобразования, в связи с которым была выполнена ПНЛ. Безусловно, на основе такого малого числа наблюдений нельзя делать выводы о возможностях методики для лечения указанных форм МКБ. Однако описанный в литературе опыт клинического применения РИРХ в лечении крупных и коралловидных камней единственной почки свидетельствует о высоком потенциале метода и тенденции к сопоставимости результатов с ПНЛ при значительно меньшем риске развития жизненно опасных осложнений [16-18].

ДЛТ использовали в одном случае при камне лоханки, в другом – при камнях лоханки и средней группы чашечек, а размеры камней составляли по 25 мм, дефицит

функции почки – 0 и 30% соответственно. В первом случае после двух сеансов ДЛТ образовался крупный фрагмент камня, который был успешно удален с помощью РИРХ. Во втором наблюдении два сеанса ДЛТ оказались достаточными для достижения эффективности лечения. Как и в случае с РИРХ, небольшой опыт использования ДЛТ не позволяет судить об особенностях применения данного вида лечения у пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки. Если исходить из литературных данных, то следует признать, что имеются указания на существенную ограниченность возможностей ДЛТ в качестве монотерапии при таких видах нефролитиаза, и ее роль, в основном, сводится к функции вспомогательного малоинвазивного метода [6, 7, 19].

Открытые оперативные вмешательства были использованы при наиболее сложных клинических проявлениях данного заболевания. Например, у 6 из 11 пациентов, подвергнутых открытой операции, имело место наличие коралловидных камней, причем из них у 5 пациентов – формы К3 и К4. Что касается остальных 5 пациентов с камнями лоханки из этой выборки, то и они соответствовали критерию трудных случаев. Так, двое из трех пациентов, у которых открытые вмешательства производились по срочным показаниям из-за гнойно-воспалительных осложнений, имели именно камни лоханки. Другие три пациента с камнями лоханки имели относительно высокие показатели азотемии – средний уровень креатинина составлял $202,7 \pm 53,1$ мкмоль/л. После открытых оперативных вмешательств у всех паци-

ентов достигнуто полное удаление камней, и только у двух пациентов имело место развитие послеоперационных осложнений: у одного – кровотечение (купировано консервативными мерами), у другого – обострение ХПН. Отдаленные результаты оперативного лечения оценены у всех 11 пациентов, при этом сроки наблюдения находились в диапазоне от 36 до 62 месяцев. В двух (18,2%) случаях выявлен рецидив камней, а в четырех (36,4%) наблюдениях зафиксировано усугубление ХПН. При сравнении пред- и послеоперационных показателей в группе пациентов, подвергнутых открытому вмешательству, достоверного улучшения функции почки не обнаружено (табл. 2).

Полученные результаты подтверждают тезис о том, что функция почки после открытых оперативных вмешательств страдает в большей степени, чем после малоинвазивных методик [20]. С учетом этого и общемировых тенденций к сокращению частоты применения открытой техники удаления камней данный вид вмешательства при крупных и коралловидных камнях единственной почки целесообразно отнести к разряду операций «отчаяния», когда в силу различных причин невозможно использование других малотравматичных способов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее частым вариантом оперативного лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки, применяемым в нашей клинике является ПНЛ. Высокая эффективность удаления камней, низкий риск развития жизненно опасных осложнений, а также минимальный уровень травматизации паренхимы почки позволяют рекомендовать широкое применение данного метода у пациентов с единственной почкой. ■

Таблица 2. Динамика показателей пациентов после открытой операции

Показатель	Среднее значение до операции	Среднее значение после операции	p
Уровень сывороточного креатинина, мкмоль/л	$173,0 \pm 68,9$	$168,9 \pm 61,2$	$> 0,05$
Уровень сывороточной мочевины, ммоль/л	$8,9 \pm 2,6$	$8,7 \pm 2,5$	$> 0,05$
Дефицит функции почки, %	$32,4 \pm 10,0$	$31,9 \pm 9,7$	$> 0,05$

Резюме:

Введение. Для выработки оптимальных подходов к лечению пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки проведен анализ результатов различных видов операций.

Материалы и методы. В исследование вошли 74 пациента с крупными (>20 мм) и коралловидными камнями единственной (единственно функционирующей) почки. У 73 пациентов выполнены операции: у 58 пациентов – перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ), у 2 – ретроградная интратрениальная хирургия (РИРХ), у 2 – дистанционная литотрипсия (ДЛТ), у 11 – открытое вмешательство. У 1 пациента операция отменена из-за острого респираторного заболевания.

Результаты. После одной процедуры ПНЛ успех лечения (удаление камня либо оставление фрагментов камня ≤ 3-5 мм) достигнут у 45 (77,6%) пациентов, после дополнительного лечения (ДЛТ, повторный сеанс ПНЛ, РИРХ) – 56 (96,6%) пациентов. Серьезные осложнения после ПНЛ отмечены в двух случаях: гнойный пиелонефрит в сочетании с почечным кровотечением (два раза ревизия почки с ее декапсуляцией) и летальный исход (сепсис). После открытых операций во всех наблюдениях достигнуто полное удаление камней, у двух пациентов возникли послеоперационные осложнения: кровотечение (купировано консервативными мерами) и обострение хронической почечной недостаточности (ХПН). При длительных сроках наблюдения после ПНЛ и открытых операций рецидив камней отмечен в 10,4% и 18,2% соответственно. После ПНЛ выявлено достоверное улучшение функции почки, после открытых операций – не выявлено. В силу малого числа наблюдений результаты ДЛТ и РИРХ статистической обработке не подвергнуты.

Заключение. Высокая эффективность и безопасность позволяет рекомендовать ПНЛ к широкому применению у этой категории пациентов.

Ключевые слова: *единственная почка, мочекаменная болезнь, крупные камни, коралловидные камни, оперативное лечение.*

Key words: *solitary kidney, nephrolithiasis, large stones, staghorn nephrolithiasis, surgical treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Москаленко С.А., Борисик В.И. Осложнения ДЛТ камней единственной почки. // *Материалы Пленума правления Российского общества урологов.* М., 1994. С. 222–225.
2. Москаленко С.А., Бутин С.П., Дзеранов Н.К., Чукин С.А. Использование катетера-стента у больных с камнями единственной почки – профилактика обструктивных осложнений после ДЛТ. // *Материалы Пленума правления Российского общества урологов.* М., 2003. С. 210–211.
3. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 408 с.
4. Kupajski M, Tkocz M, Ziaja D. Modern management of stone disease in patients with a solitary kidney. // *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques.* 2012. Vol. 7, N 1. P. 1-7.
5. Серняк П.С., Сафронов В.Я., Фролов С.Г., Черников А.В., Сагалевич А.И., Деркач И.А., Фролов А.С. Эволюция лечения мочекаменной болезни при единственной почке. // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2012. Том 13, N 3. С. 396-398.
6. Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Латышев А.В., Магомедов М.А., Федоров А.В. Оптимизация выбора метода лечения нефролитиаза у больных с единственной почкой. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2009. N 2. С. 18-21.
7. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Половинчук А.И., Пашенко В.В., Попов Д.В., Московкин А.Г. Лечение уролитиаза у пациентов с единственной почкой. // *Клиническая геронтология.* 2008. Том 14, N 10. С. 11-15.
8. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алексеев М.Ю., Лубсанов Б.В. Перкутанная нефролитотрипсия при камнях единственной и аллотрансплантационной почки. // *Урология.* 2011. N 5. С. 55-60.
9. Mahboub MR, Shakibi MH. Percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidney. // *Urol.* 2008. Vol. 5, N 1. P. 24-27.
10. Resorlu B, Kara C, Oguz U, Bayindir M, Unsal A. Percutaneous nephrolithotomy for complex caliceal and staghorn stones in patients with solitary kidney. // *Urol Res.* 2011. Vol. 39, N 3. P. 171-176.
11. Xu R, Yi L, Wang X, Zhao H, Dong Z, Jiang H, Wu H, Zhao X, Liu R. Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stones in solitary kidney. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012. Vol. 37, N 6. P. 621-624.
12. Wang Y, Hou Y, Jiang F, Wang Y, Wang C. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones in patients with solitary kidney in prone position or in completely supine position: a single-center experience. // *Int Braz J Urol.* 2012. Vol. 38, N 6. P. 788-794.
13. Huang Z, Fu F, Zhong Z, Zhang L, Xu R, Zhao X. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience. // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 7. P. e40577.
14. Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, Ozkuvanci U, Kezer C, Erbin A, Berberoglu Y, Yaser-Muslumanoglu A. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidneys: a single-center experience. // *Urology.* 2011. Vol. 78, N 2. P. 272-276.
15. Canes D, Hegarty NJ, Kamoi K, Haber GP, Berger A, Aron M, Desai MM. Functional outcomes following percutaneous surgery in the solitary kidney. // *J. Urol.* 2009. Vol. 181, N 1. P. 154-160.
16. Atis G, Gurbuz C, Arkan O, Kilic M, Pelit S, Canakci C, Gungor S, Caskurlu T. Retrograde intrarenal surgery for the treatment of renal stones in patients with a solitary kidney. // *Urology.* 2013. Vol. 82, N 2. P. 290-294.
17. 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. P. e48435.
18. 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.
19. Москаленко С.А. Дистанционная литотрипсия в лечении различных форм нефролитиаза единственной почки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 191 с.
20. Акулин С.М. Осложнения оперативных вмешательств при лечении больших коралловидным нефролитиазом (лечение и профилактика): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 212 с.

Клинические результаты лечения двустороннего коралловидного нефролитиаза

Clinical results of treatment bilateral staghorn nephrolithiasis

I.V. Chernishev, M.I. Katibov, I.A. Shvangiradze, G.D. Gadjiyev, N.V. Anokhin

The Federal State Organization Research Institute of Urology in 115 patients with bilateral staghorn nephrolithiasis in the period from 2009 to 2011 compared three methods of surgical treatment: percutaneous nephrolitholapaxy, combined treatment (percutaneous nephrolitholapaxy and SWL) and open surgery – efficacy stone removal, the rate of complications and length of hospitalization. Before surgery all patients underwent a standard examination and performed the above methods of surgical intervention. Our study showed that the percutaneous nephrolitholapaxy was a high efficiency to get rid of stones with minimal timing of treatment and the rate of complications. With this type of surgery most frequently encountered the following complications: acute exacerbation of chronic pyelonephritis (15.4 % cases), postoperative bleeding (12.3%), intraoperative complications (9,2). In the combined treatment was good enough results to remove the stones, but it is necessary to carry out treatment in 2 stages, which increases total time of hospital treatment. Along with the same complications that have occurred during percutaneous operations in the combined treatment is sufficiently high probability of "stone path" (25%). When open surgery is also able to achieve a high success remove staghorn, but the indicators of treatment time and number of complications were the worst. The most frequent: exacerbation of chronic renal failure in 38.5 % of patients, intra- and postoperative bleeding in 34.6 % of patients, other complications in 19.2 % of cases.

И.В. Чернышев, М.И. Катибов, И.А. Швангирадзе, Г.Д. Гаджиев, Н.В. Анохин

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Мочекаменная болезнь (МКБ) является актуальной медико-социальной проблемой, так как представляет собой одно из самых распространенных урологических заболеваний и наиболее часто встречается в молодом и трудоспособном возрасте. Изменение образа жизни и характера питания людей, нарушение экологического баланса и связанные с этим перемены климата за последние десятилетия привели к увеличению заболеваемости нефролитиазом. Пациенты, страдающие МКБ, составляют в структуре урологических заболеваний до 40% стационарных больных и 25-30% – амбулаторных. Большая часть из них (до 70%) нуждается в оперативном лечении [1, 2, 3, 4].

Самой сложной формой МКБ является коралловидный нефролитиаз, который выделен в отдельную нозологическую единицу [5]. Это обусловлено особенностями заболевания, сопровождающимися серьезными осложнениями, частота которых составляет от 5% до 33% [6]. Среди урологических больных коралловидный нефролитиаз встречается в 6-7% случаев, и он, вследствие злокачественного течения, склонного к быстрому рецидивированию, становится частой причиной инвалидизации лиц трудоспособного возраста [7,8]. Известно, что при этой форме МКБ существенно снижается функция почек даже при постоянном проведении консервативного лечения [9].

Полиэтиологическая природа заболевания, недостаток знаний о роли многочисленных патогенетических механизмов камнеобразования

затрудняют как обоснованный выбор лечебной тактики [10, 11, 12], так и проведение мероприятий профилактики и метафилактики камнеобразования [13].

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучения различных аспектов коралловидного нефролитиаза. С учетом существующих нерешенных проблем в данной области мы решили провести исследование, направленное на выявление особенностей этого заболевания при его наиболее тяжелом проявлении – двухстороннем процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 115 пациентов с двухсторонним коралловидным нефролитиазом, которым в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в период с 2009 по 2011 годы было выполнено оперативное лечение. Данная выборка больных была представлена 73 женщинами (63,5%) и 42 мужчинами (36,5%). Средний возраст пациентов составил 48,3 лет (диапазон: 1-71 лет).

Перед оперативным лечением всем пациентам проводили стандартное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, анализ крови на паратгормон, посев мочи, тест Говарда, обзорная и экскреторная урография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) почек, радиоизотопная ренография с использованием I^{123} -гиппурана или I^{131} -гиппурана.

Стадии коралловидного нефролитиаза устанавливали на основе клас-

сификации, разработанной в НИИ урологии [14]. В зависимости от стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: K1 – 16 (13,9%) пациентов; K2 – 37 (32,2%) пациентов; K3 – 39 (33,9%) пациентов; K4 – 23 (20%) пациента.

Были выполнены следующие оперативные вмешательства:

- 1) перкутанная нефролитолапаксия (ПЕРК) – у 65 (56,5%) пациентов;
- 2) комбинированное лечение (ПЕРК и дистанционная литотрипсия (ДЛТ) через 3-4 недели) – у 24 (20,9%) пациентов.
- 3) открытые операции – у 26 (22,6%) пациентов.

Произведен ретроспективный анализ результатов стационарного периода лечения. Статистическая обработка полученных данных производили с помощью пакета прикладных программ Statistica v.8.0.550 производства компании «StatSoft» (2007), а также приложения Excel Microsoft Office`2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении пациентов с использованием ПЕРК получены сле-

дующие результаты. Из 65 пациентов у 31 (47,7%) пациента при однократном применении метода кораллоподобный камень был полностью удален. У 23 (35,4%) пациентов остались резидуальные камни, которые не требовали дополнительного вмешательства и отошли самостоятельно либо больные оставались под динамическим наблюдением. У 8 (12,3%) пациентов по поводу резидуальных камней выполнен повторный сеанс ПЕРК, у 3 (4,6%) пациентов – контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ).

Осложнения, которые имели место после ПЕРК, отражены в таблице 1. К случаям кровопотери отнесены наблюдения с выраженным кровотечением, которые проявлялись снижением гемоглобина на ≥ 50 г/л и нестабильностью гемодинамики.

Во второй группе пациентов, в которой применялось комбинированное лечение, получены следующие результаты. У 13 (54,2%) пациентов наблюдалось полное отхождение конкрементов на фоне ДЛТ, у 8 (33,3%) – образование мелких фрагментов с последующим их отхождением после медикаментоз-

ной терапии, у 3 (12,5%) – сеансы ДЛТ не привели к избавлению от резидуальных камней, оставшихся после ПЕРК.

Осложнения комбинированного варианта оперативного лечения представлены в таблице 2.

В третьей группе пациентов, которым были выполнены открытые оперативные вмешательства, в 19 (73,1%) случаях было достигнуто полное удаление кораллоподобного камня, а в 7 (26,9%) случаях – имело место наличие резидуальных фрагментов. При этом зафиксирована достаточно высокая частота осложнений (табл. 3).

При сравнении вышеуказанных методов оперативного лечения выявлено, что средний срок стационарного лечения при открытых операциях составил 31,5 дней, а ПЕРК и комбинированного лечения – по 21,9 дней. Необходимо добавить, что при комбинированном лечении пациенты после ПЕРК выписывались из стационара, а уже при повторной госпитализации выполнялась ДЛТ. Это обстоятельство позволяет заключить, что наименьшие сроки лечения характерны для ПЕРК в виде монотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка клинических результатов различных вариантов оперативного лечения двустороннего кораллоподобного нефролитиаза показала, что при ПЕРК может быть достигнута максимальная эффективность по удалению камней при наименьших сроках госпитализации и минимальной частоте осложнений.

Следует указать, что при невозможности полного удаления кораллоподобного камня за один сеанс ПЕРК достаточно успешно может быть использована ДЛТ для избавления от резидуальных фрагментов. Полученная информация должна служить основой для выработки оптимальных подходов к лечению такой сложной формы МКБ, как кораллоподобный нефролитиаз. ■

Таблица 1. Интра- и послеоперационные осложнения ПЕРК

Вид осложнения	Количество (%) больных
Интраоперационное кровотечение	6 (9,2%)
Послеоперационное кровотечение	8 (12,3%)
Обострение хронического пиелонефрита	10 (15,4%)
Пневмония	2 (3,1%)
Другие осложнения	5 (7,7%)

Таблица 2. Осложнения комбинированного оперативного лечения

Вид осложнения	Количество (%) больных
Интраоперационное кровотечение	3 (12,5%)
Послеоперационное кровотечение	2 (8,3%)
Обострение хронического пиелонефрита	5 (20,8%)
Образование «каменной дорожки»	6 (25%)
Другие осложнения	2 (8,3%)

Таблица 3. Осложнения открытых операций

Вид осложнения	Количество (%) больных
Интра- и послеоперационное кровотечение	9 (34,6%)
Обострение хронической почечной недостаточности	10 (38,5%)
Другие осложнения	5 (19,2%)

Резюме:

В ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России у 115 пациентов с билатеральным коралловидным нефролитиазом в период с 2009 по 2011 год проведено сравнение 3 методов оперативного лечения: перкутанной нефролитолапаксии, комбинированного лечения (перкутанной нефролитолапаксии и дистанционной литотрипсии) и открытой операции, – по эффективности удаления камня, частоте осложнений и длительности госпитализации. Перед оперативным вмешательством всем пациентам было проведено стандартное обследование и выполнялись вышеуказанные методы оперативного вмешательства.

Наше исследование показало, что при перкутанной нефролитолапаксии отмечена высокая эффективность по избавлению от камней при минимальных сроках лечения и частоте осложнений. При данном виде операции наиболее часто встречались следующие осложнения: обострение хронического пиелонефрита (в 15,4% случаях), послеоперационное кровотечение (12,3%), интраоперационные осложнения (9,2%). При комбинированном лечении отмечены достаточно хорошие результаты по удалению камней, но при этом приходится проводить лечение в 2 этапа, что увеличивает общие сроки стационарного лечения. Наряду с такими же осложнениями, которые были отмечены при перкутанных операциях, при комбинированном лечении достаточно высока вероятность образования «каменной дорожки» (25%). При открытых оперативных вмешательствах также удавалось достичь хороших результатов удаления коралловидного камня, однако при этом показатели сроков лечения и число осложнений были наихудшими. Наиболее часто встречались: обострение хронической почечной недостаточности у 38,5 % пациентов, интра- и послеоперационные кровотечения у 34,6 % пациентов, другие осложнения в 19,2% случаев.

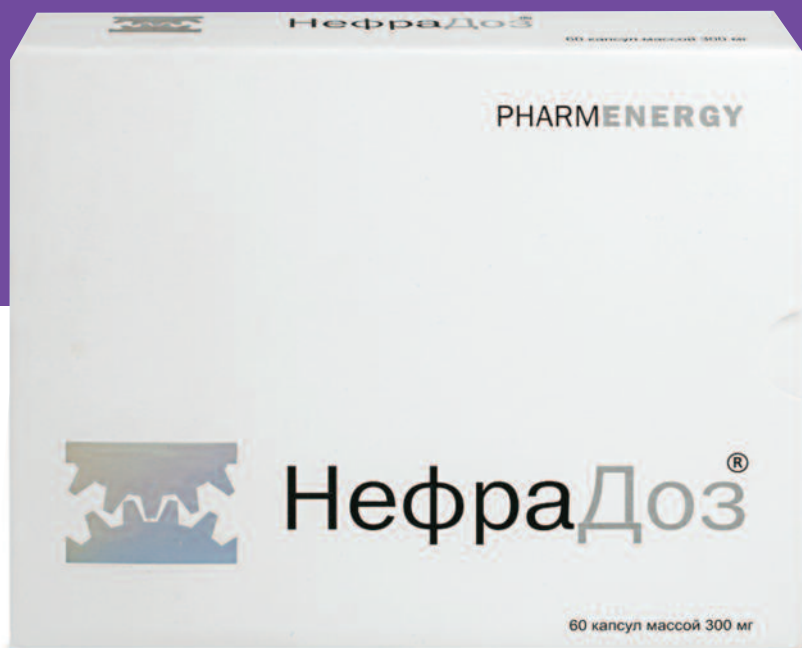
Ключевые слова: коралловидный нефролитиаз, перкутанная нефролитолапаксия, дистанционная литотрипсия, оперативное лечение, клинические результаты.

Key words: staghorn nephrolithiasis, percutaneous nephrolitholapaxy, extracorporeal shock wave lithotripsy, surgery, clinical results.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
2. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее. // Урология. 2007. N 6. С. 3-13.
3. Gentle D, Stoller M, Bruse J. Geriatric urolithiasis. // J Urol. 1997. Vol.158, N 6. P. 2221-2224.
4. Seitz Ch., Fajkovic H., Remzi M. Rapid extracorporeal shock wave lithotripsy treatment after a first colic episode. // Eur Urol. 2006. Vol. 49, N 6. P. 1099-1106.
5. Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1980. 40 с.
6. Botoca M, Voiborean P, Bucuras V. PCNL vs open surgery in the treatment of staghorn calculi. // Eur Urol Suppl. 2008. Vol. 7, N 3. P. 188.
7. Berman C, Chandhoke P, Sanlcey N. Impact of extracorporeal shock wave lithotripsy on the epidemiology of stone disease. // Urol. 1995. Vol. 153, N 4. P. 351-360.
8. Goel M, Ahlawat R, Bhandari M. Management of staghorn calculi: analysis of combination therapy and open surgery. // Urol Intern. 1999. Vol. 63, N 4. P. 228-233.
9. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. Современные аспекты нефролитотрипсии. // Пленум Правления Всероссийского научного общества урологов: Материалы. М., 1998. С. 259-273.
10. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
11. Лопаткин Н.А., Шокуров М.М., Даренков А.Ф. Дистанционная литотрипсия аппаратом «Урат-П». // Урол. и нефрол. 1988. N 6. С. 3-8.
12. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь: виды этиологического и патогенетического консервативного лечения; комбинированное консервативное и экстракорпоральное лечение. // Материалы 4 Всесоюзного съезда урологов. М., 1990. С. 11-20.
13. Левковский Н.С. Диагностический минимум физико-химических показателей мочи для оценки риска камнеобразования. // Клиническая диагностика, состояние, возможности, перспективы: Тез. докл. науч.-практ. конф. М., 1988. С. 77-78.
14. Яненко Э.К., Хурцев К.В., Макарова Т.И. Классификация коралловидного нефролитиаза и алгоритм лечебной тактики. // Материалы IV Всесоюзного съезда урологов. Тезисы докладов. М., 1990. С. 600-601.

Выход найден!



Марена красильная
Почечный чай
Солодка голая
Горянка
Родиола розовая
Гингко билоба
Ресвератрол

УМЕСТНЫЙ. УДОБНЫЙ. ДРУГОЙ.

STADA
C I S
www.stada.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ RU. 77.99.11.003.Е.016996.12.12
Производитель ООО «Витамер». Маркетинг и дистрибуция ООО «ШТАДА Маркетинг»

Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи, и кто, когда и как должен диагностировать и лечить?

Male infertility and insulin resistance: are there any pathogenic links, and who, when and how must diagnose and treat them?

I.A. Tyuzikov, S.Yu. Kalinchenko, L.O. Vorslov, Yu.A. Tishova

In article on the basis of modern literary data and results of own clinical researches one of the major system pathogenetic factors sperm oxidative stress at male infertility – Insulin Resistance – is considered. Development and progressing of Insulin Resistance mechanisms are closely connected with obesity and androgen deficiency which make the proved negative impact on a man's reproduction. The Insulin Resistance role in male infertility Pathogenesis is shown, and also own point of view on conducting the given patients, allowing essentially to optimise modern approaches to diagnostics and treatment of male infertility, is presented. Today the basic problem consists in dissociation of doctors of various specialties in process of aetiological diagnostics of the reasons of men's reproductive disorders, therefore many important and curable factors of infertility Pathogenesis remain not distinguished that, according to authors, associates with frequency growth of idiopathic infertility at men. Revealing and correction of Insulin Resistance not only as early marker of a diabetes 2 types but also as an important component of metabolic neuropathy and sperm oxidative stress' Pathogenesis can become a perspective method of pathogenetic therapy of male infertility.

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калининко², Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова²

¹ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики», Ярославль

²Кафедра эндокринологии ФПКМР РУДН, Москва

Бесплодие – это неспособность соматически здоровой семейной пары репродуктивного возраста, не применяющей средства контрацепции, достичь зачатия в течение 12 месяцев регулярной половой жизни [1,2]. Частота бесплодных браков в мире катастрофически растет: в Европе и США она составляет 15%, в Канаде – 17%, а в России приближается к 20% [2,3]. В последнее время мужское бесплодие сравнялось по частоте с женским – частота «мужского» фактора в семейном бесплодии достигает 40-50% [3,4]. Рост бесплодия в индустриально развитых странах связывают с воздействием на репродуктивную систему целого ряда неблагоприятных медико-социальных, алиментарных и психологических факторов, ведущих к повышению общей морбидности современной популяции, среди которых в настоящее время бесспорным лидером является ожирение, часто приводящее к сахарному диабету 2 типа (СД 2 типа) и андрогенному дефициту у мужчин и, как следствие, существенно повышающее риск развития у них оксидативного спермального стресса [4, 5]. В рутинной андрологической практике не существует стандартных рекомендаций по скрининг-диагностике оксидативного стресса сперматозоидов у бесплодных мужчин, но совершенно очевидно, что чем раньше выявлен и скорректирован оксидативный стресс сперматозоидов, тем меньшие репродуктивные потери несет мужчина [5,6]. При этом крайне важно иметь в виду, что оксидативный стресс сперматозоидов достоверно присутствует не только у мужчин с урологической патологией (например,

при варикоцеле или воспалительных заболеваниях предстательной железы), но и практически всегда имеет место при ожирении, сахарном диабете или андрогенном дефиците, независимо от наличия или отсутствия у бесплодного мужчины патологии репродуктивной системы [5]. Ожирение является доказанным системным фактором, негативно влияющим на мужскую репродукцию посредством ранней инициации системного оксидативного стресса, приводящего при избыточном накоплении свободных радикалов кислорода в эякуляте к фрагментации ДНК сперматозоидов (спермальному оксидативному стрессу)[5]. Менее известен урологам-андрологам метаболический феномен инсулинорезистентности (ИР), который закономерно рано или поздно развивается при прогрессировании ожирения и который характеризуется нарушением чувствительности тканей к глюкозе, что приводит к митохондриальной недостаточности сперматозоидов (все тот же спермальный оксидативный стресс)[5]. И если сегодня уже многие врачи связывают репродуктивные потери с ожирением и рекомендуют своим бесплодным пациентам с избыточной массой тела снизить ее, то ранняя диагностика и коррекция ИР пока не стала нормой обследования каждого бесплодного мужчины с ожирением, хотя именно ИР является той самой ранней (доклинической) и потому обратимой стадией сахарного диабета 2 типа, которую можно и нужно активно выявлять у всех мужчин с бесплодием на фоне ожирения. ИР приводит к гликолизному стрессу нервных окончаний, т.е., по сути, иницирует метаболическую урогениталь-

ную нейропатию, приводящую к нарушению эякулятодинамики и фертильных свойств эякулята [2, 5].

БЕСПЛОДИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРИЧИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (2013), причины мужского бесплодия включают в себя следующие патологические синдромы и состояния, связанные с патологией эякулята, выявляемой при лабораторном обследовании мужчины [1, 2]:

- психосексуальные расстройства
- изолированная патология семенной плазмы
- ятрогенные причины
- системные заболевания
- врожденные аномалии
- приобретенное повреждение яичка
- варикоцеле
- инфекции гениталий
- иммунологический фактор
- эндокринные причины
- причин бесплодия не выявлено
- идиопатическая олигозооспермия
- идиопатическая астенозооспермия
- идиопатическая тератозооспермия
- обструктивная азооспермия
- идиопатическая азооспермия

Нозологическая структура причин мужского бесплодия является многофакторной. Среди важнейших заболеваний, приводящих к нарушению мужской фертильности, называются следующие [1, 2]:

- Крипторхизм – 7,8 %
- Урогенитальные инфекции – 8,0 %
- Нарушения эякуляции и сексуальные дисфункции – 5,9 %
- Системные заболевания – 3,1 %
- Варикоцеле – 15,6 %
- Гипогонадизм – 8,9 %
- Иммунные факторы – 4,5 %
- Обструкция семявыносящих путей – 1,7 %
- Другие аномалии – 5,5 %
- Идиопатическое бесплодие (с неуточненной причиной) – 31-44 %.

Таким образом, с клинической точки зрения все причины мужского

бесплодия сегодня можно условно разделить на известные (хорошо выявляемые при комплексном обследовании, многие из которых являются устраняемыми при использовании оперативных и (или) консервативных методов лечения) и неизвестные (не диагностируемые даже в ходе углубленной комплексной диагностики, а потому не устраняемые никакими методами, кроме вспомогательных репродуктивных технологий). Бесплодие с невыявленными (неизвестными) причинами нарушения фертильности называют неуточненным или идиопатическим [1, 2]. Согласно современным данным, частота идиопатического мужского бесплодия в Европе составляет до 31-44% от всех случаев мужского бесплодия, в России она выше, что связано с низким качеством этиологической диагностики мужского бесплодия [1, 2, 4, 6]. Эта категория пациентов является самой сложной с клинической и психологической точки зрения, так как отсутствие видимых причин нарушения сперматогенеза нередко бывают настолько тяжелыми, что мужчина не готов даже к роли донора спермы в протоколе ЭКО [5, 6]. Важными прогностическими факторами при бесплодии являются длительность периода бесплодия, характер нарушения репродуктивной функции (первичное или вторичное бесплодие), результаты спермограммы мужчины и особенно возраст и репродуктивный статус партнерши (жены) [1]. В сравнении с женщинами в возрасте 25 лет, реальная фертильность у женщин к 35 годам снижается на 50%, к 38 годам – до 25%, а фертильность женщин старше 40 лет не превышает 5-10% [1,2]. При диагностике причин мужского бесплодия необходимо всегда проводить всестороннее одновременное обследование супруги, так как не менее, чем в одной из четырех пар, консультирующихся по поводу бесплодия в браке, имеются нарушения одновременно у обоих партнеров [1, 2]. Прогноз в отношении мужского фактора семейного бесплодия сегодня неутешительный, поскольку в популяции здоровых мужчин на протяжении последних 50 лет отмечается прогрессивное снижение количе-

ства и качества сперматозоидов, что нашло свое отражение в последнем 5-м пересмотре референтных показателей эякулята репродуктивно здоровых мужчин (WHO, 2010) [1].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ, ДЕМОГРАФИИ И РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

В России XXI века гендерные демографические процессы применительно к мужской части популяции характеризуются двумя основными негативными тенденциями, действующими как демографические синергисты: высокий показатель бесплодия среди сравнительно молодых семейных пар на фоне резкого ухудшения репродуктивного здоровья подростков и низкие показатели продолжительности и качества жизни российских мужчин старшего возраста [7, 8]. В России первой декады XXI века во всех субъектах Российской Федерации число мужчин в структуре населения в среднем меньше на 16,2%, чем женщин [7, 8]. Демография государства считается проблемной, если уровень семейного бесплодия в стране превышает 15% [8]. Коэффициент рождаемости в России до 2030 года, согласно официальной статистике, ожидается на уровне 1,4 [8]. При этом известно, что воспроизводство населения наблюдается при коэффициенте не менее 2,1, а для прироста населения необходим коэффициент не менее 3,0. Современные демографические тенденции в мире и в России примерно одинаковы, что связано с некоторыми общими закономерностями воспроизводства населения и состояния его здоровья, в том числе, репродуктивного [9, 10]:

- Сложные социально-экономические условия, которые не позволяют парам планировать рождение нескольких детей в браке.

- Неинфекционная эпидемия «болезней цивилизации XXI века» (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), метаболический синдром (МС), депрессии, стрессы, сердечно-сосудистые заболевания, эректильная

дисфункция ЭД), поражающая молодых мужчин репродуктивного возраста, которая только в последние годы стала рассматриваться как серьезная угроза мужской репродукции.

- Усиление тенденций гомосексуальности как среди мужчин, так и женщин (не менее 15% населения Земли гомосексуальны) – они не оставят после себя потомства.

- Рост числа асексуалов, для которых сексуальная и репродуктивная стороны жизни вообще не существуют (синдром «выгорания», или синдром менеджера), что привело к формированию поколения free child – отказ в принципе иметь ребенка в браке (дети мешают жить в свое удовольствие и карьерно расти).

- Катастрофическое состояние репродуктивного здоровья подростков, 40% из которых, по заявлению Главного педиатра РФ профессора А.Баранова, сделанного им 8 февраля 2013 года, имеют настолько серьезные проблемы с репродуктивной системой, что это грозит им в ближайшем браке неизлечимым бесплодием.

- В настоящее время увеличивается число пар, которые начинают заниматься вопросами репродукции поздно, после 30-40 лет (а до этого цель жизни – борьба за место под солнцем и карьера). Однако, 30 – 40 лет – возможное время начала возрастного андрогенного дефицита у мужчин, тесно связанного с развитием у них метаболических нарушений (ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа). При этом в течение последних 20 лет в мировой популяции мужчин вообще прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом, и одной из ведущих причин может быть ожирение (MMAS, 2006) [11].

Таким образом, сегодня проблема нарушений мужской репродукции является одной из самых актуальных медико-социальных и демографических проблем, так как одновременно с ростом частоты семейного бесплодия наблюдается неуклонное и уже вызывающее серьезные опасения за демографические последствия увеличение доли мужского фактора в бесплодной паре.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МС)

Согласно определению Международной Федерации Диабета (IDF, 2005), МС – это сочетание ожирения, инсулинорезистентности или гипергликемии, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертонии, нарушений системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического воспаления [12,13]. Снижение уровня тестостерона (андрогенный дефицит) все чаще сегодня рассматривается как возможно новый и патогенетически важный компонент МС у мужчин, так как доказано, что частота и выраженность андрогенного дефицита у мужчин находится в достоверной обратной связи не только с частотой и выраженностью ожирения, но и ИР и СД 2 типа [14,15]. МС – крайне распространенное заболевание в современной популяции людей независимо от пола и возраста с частотой не менее 40% [16,17]. В последние годы растет удельный вес мужского бесплодия, возникающего на фоне ожирения – ключевого компонента МС и ассоциированных с ним гормональных и метаболических нарушений, прежде всего, СД 2 типа и ИР [15]. Несмотря на это, практически никто из урологов не выставляет пациентам с мужским бесплодием диагноз ожирения и, соответ-

ственно, не занимается его лечением, хотя при ликвидации ожирения сперматогенез улучшается в большинстве случаев [15, 18, 19]. Не только ожирение (ИМТ >30), но даже просто избыток веса (индекс массы тела ИМТ=25-29) у мужчин достоверно повышают частоту бесплодия по сравнению с мужчинами, имеющими нормальный индекс массы тела (ИМТ=20-22,4) [18, 19]. Ожирение ухудшает качество эякулята за счет уменьшения его объема и повышению частоты повреждения ДНК сперматозоидов [20-22]. СД2 типа – частый спутник ожирения – может приводить к развитию ЭД и эякуляторной дисфункции, что также может вызывать нарушение доставки сперматозоидов в половые пути женщины [15, 23, 24].

В последнее время окислительная теория патогенеза мужского бесплодия становится очень популярной, при этом МС в ней играет одну из главных ролей [5,15,25,26]. Компоненты МС приводят к увеличению свободных радикалов активного кислорода в эякуляте с последующей гиперпероксидацией мембран сперматозоидов и повреждением их ДНК [5, 18, 19-28].

Таким образом, наличие МС у мужчины любого возраста с бесплодием является показанием не только для уточнения причин гормонально-метаболических нарушений, но и активного поиска окислительного стресса сперматозоидов (рис. 1.)

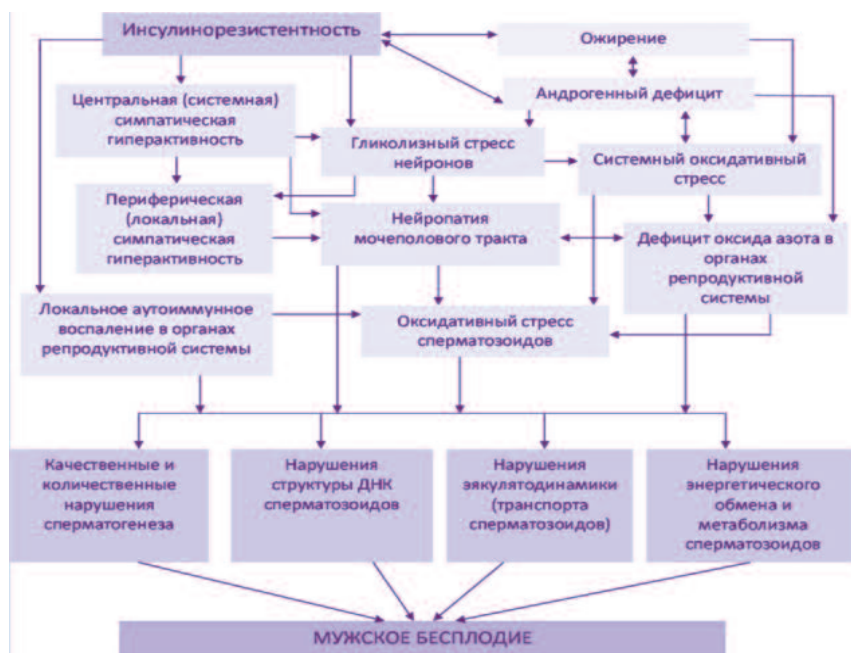


Рис. 1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и мужского бесплодия [по 15,18,19-26].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНО-РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [29, 30]. ИР, или гиперинсулинемия, являясь ключевым патогенетическим фактором МС, есть комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин [30]. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину, а одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что является патогенетической основой формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин одновременно с прогрессированием ожирения и ИР [30]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена, жизнеспособности и деления клеток [29, 30]. ИР – самая ранняя и поэтому потенциально обратимая стадия СД 2 типа, поэтому ее раннее выявление при любых соматических заболеваниях у мужчин с ожирением является важной профилактической мерой в отношении СД 2 типа и андрогенного дефицита. Ранняя диагностика ИР показана всем мужчинам репродуктивного возраста с ожирением и любыми другими компонентами МС, так как мужское бесплодие (особенно так называемое идиопатическое) может быть патогенетически связано с ИР, механизмы которой в данном случае могут сводиться к следующим:

- Раннее нарушение структуры и функции нервной ткани (гликолизный

стресс), при этом первоначальные повреждения отмечаются в самых мелких периферических нервных окончаниях органов урогенитальной системы (почки, половой член, предстательная железа, яички) (эффект индукции и прогрессирования урогенитальной метаболической нейропатии) [5, 6, 27, 30].

- Нейропатия ведет к системным и местным реакциям вазоконстрикторного типа и заканчивается развитием эндотелиальной дисфункции вследствие дефицита основного вазодилатора – оксида азота NO (т.к. 90% синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалях нервных окончаний сосудов) [5, 31].

- Любая нейропатия ассоциируется с активацией системы перекисного окисления липидов – системным оксидативным стрессом, который является мощным повреждающим фактором для паренхимы яичек, что заканчивается нарушениями сперматогенеза (бесплодием) и (или) стероидогенеза (андрогенным дефицитом) [5, 32]. Вариантом данного системного эффекта ИР является окислительный (оксидативный) стресс сперматозоидов [5, 33, 34].

- ИР и ожирение, являясь ключевыми компонентами МС, инициируют системное хроническое воспаление (цитокиновые каскадные реакции), которые активно участвуют в реализации еще одного механизма повреждающего действия на ткань яичек (аналога окислительного стресса) – ренальной липотоксичности, приводящей к нарушению структуры ДНК сперматозоидов [5, 33-36].

Таким образом, у бесплодных молодых мужчин с ожирением при отсутствии у лечащего врача настороженности всегда имеется опасность гиподиагностики ключевого компонента МС – ИР, которая оказывает существенное негативное влияние на сперматогенез. С этой точки зрения, нам представляется, что частота идиопатического бесплодия за счет раннего выявления ИР могла бы оказаться ниже, чем об этом принято говорить. Идиопатическое бесплодие сегодня – это чаще всего бесплодие без явной урологической причины, так как проблемы репродукции у нас в стране традиционно отнесены к компетенции

урологов. Наличие любых компонентов МС, эректильной дисфункции или андрогенного дефицита у инфертильного мужчины молодого и среднего возраста при отсутствии урологических причин патоспермии не является поводом для постановки урологом диагноза идиопатического бесплодия и симптоматического эмпирического лечения! С точки зрения междисциплинарного подхода такое бесплодие рассматривается как гормонально-метаболическое, а значит, курабельное и подлежащее комплексной диагностике и патогенетической терапии, которая улучшает показатели плодovitости, достаточные либо для естественного зачатия, либо как подготовка к программам ЭКО [5, 6, 25].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: КТО, КОГДА И КАК ДИАГНОСТИРУЕТ?

Вне всякого сомнения, что первым врачом, которого посетит пациент с бесплодием, будет уролог. Поэтому на урологов сегодня накладываются ответственные профессиональные обязанности, основанные на междисциплинарных знаниях. Урологи должны чаще и полнее использовать набор методик для исследования углеводного обмена у своих пациентов, так как число их неуклонно растет, и они достоверно ассоциируются как с ожирением, так и с андрогенным дефицитом [4-6, 15, 31, 32]. В качестве рутинного скрининга на нарушения углеводного обмена у всех больных с бесплодием следует определять уровень глюкозы и гликированного гемоглобина крови HbA1c (с 2011 года гликированный гемоглобин является стандартным методом не только определения степени компенсации СД, но и его первичной диагностики) [37]. Но при наличии у молодого пациента ожирения (окружность талии ≥ 94 см), анамнеза и факторов риска по СД, кожных признаков ИР и андрогенного дефицита нужен полный спектр диагностики (глюкоза, инсулин, С-пептид, HbA1c) [5]. Таким образом, задача уролога при обследовании бесплодного мужчины (особенно с ожирением) состоит в проведении максимально полного

гормонально-метаболического обследования, которое должно включать не только определение основных репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, ТТГ), но и скрининг на глюкозу, инсулин и С-пептид крови [38-40]. Выявить признаки индуцированной ИР урогенитальной нейропатии можно на основании простого неврологического обследования, направленного на исследование температурной, вибрационной и тактильной чувствительности полового члена (метод Калинченко-Роживанова, 2004) [41]. Кроме того, ИР имеет характерные клинические кожные проявления (симптом «грязной шеи» и «грязных локтей», папилломатоз кожи и т.д.) [4]. При выявлении соответствующих гормональных нарушений к ведению пациента с бесплодием в обязательном порядке должен быть подключен эндокринолог.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: КТО, КОГДА И КАК ЛЕЧИТ?

Уролог-андролог, занимающийся вопросами мужской репродукции, должен хорошо разбираться в вопросах мужской эндокринологии. Если он при обследовании мужчины с бесплодием из выше описанных групп риска выполнит необходимый лабораторный скрининг нарушений углеводного обмена, то можно считать, что врач качественно выполнил свою профессиональную задачу. Совершенно очевиден факт, что при выявлении клинических и лабораторных признаков ИР у бесплодного мужчины ее медикаментозная коррекция должна безотлагательно начинаться сразу же после постановки диагноза. Лечение таких пациентов проводится несколькими специалистами: эндокринолог проводит коррекцию выявленной ИР, а уролог проводит свой объем тера-

пии в зависимости от наличия/отсутствия у пациента значимых урологических причин снижения фертильности. Если возникают проблемы с выявлением клинических симптомов нейропатии и необходимость ее дальнейшей терапии, то к диагностике должны привлекаться врачи-неврологи. Таким образом, диагностика и коррекция ИР у мужчин с бесплодием становится актуальной междисциплинарной проблемой современной репродуктологии (рис. 2).

Коррекция инсулинорезистентности может рассматриваться как перспективный патогенетический метод повышения эффективности комплексной терапии мужского бесплодия. Для коррекции ИР и индуцируемой ею метаболической нейропатии в настоящее время используется широкий арсенал лекарственных препаратов, среди которых ведущее значение отводится препаратам, нормализующим углеводный обмен, антиоксидантам и нейротропным средствам, причем такая медикаментозная терапия проводится на фоне активного лечения ожирения [42, 43].

Первая группа препаратов для коррекции ИР – инсулиноподобные агенты (производные сульфанилмочевины), которые стимулируют секрецию инсулина в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, и вопрос об их воздействии на ИР остается не до конца понятным [43]. Монотерапия этими инсулиновыми секретогенами у больных с МС оказывается неэффективной даже при назначении максимальных доз препаратов – наступает функциональное истощение инкреторного аппарата поджелудочной железы, поэтому в настоящее время эта группа препаратов не рекомендована для стартового лечения пациентов с ИР, так как применение производных сульфанилмочевины замыкает «порочный круг», способствуя прогрессированию как ожирения, так и ИР [43].

Вторая группа препаратов для коррекции ИР – инсулиновые сенситайзеры – представлены тремя классами: ингибиторами α -глюкозидазы (акарбоза, миглитол, воглибоза), бигуанидами (метформин) и тиазолидиндионами (глитазонами) (розиглитазон, пиоглитазон), сравнительная характеристика которых представлена в табл. 1.

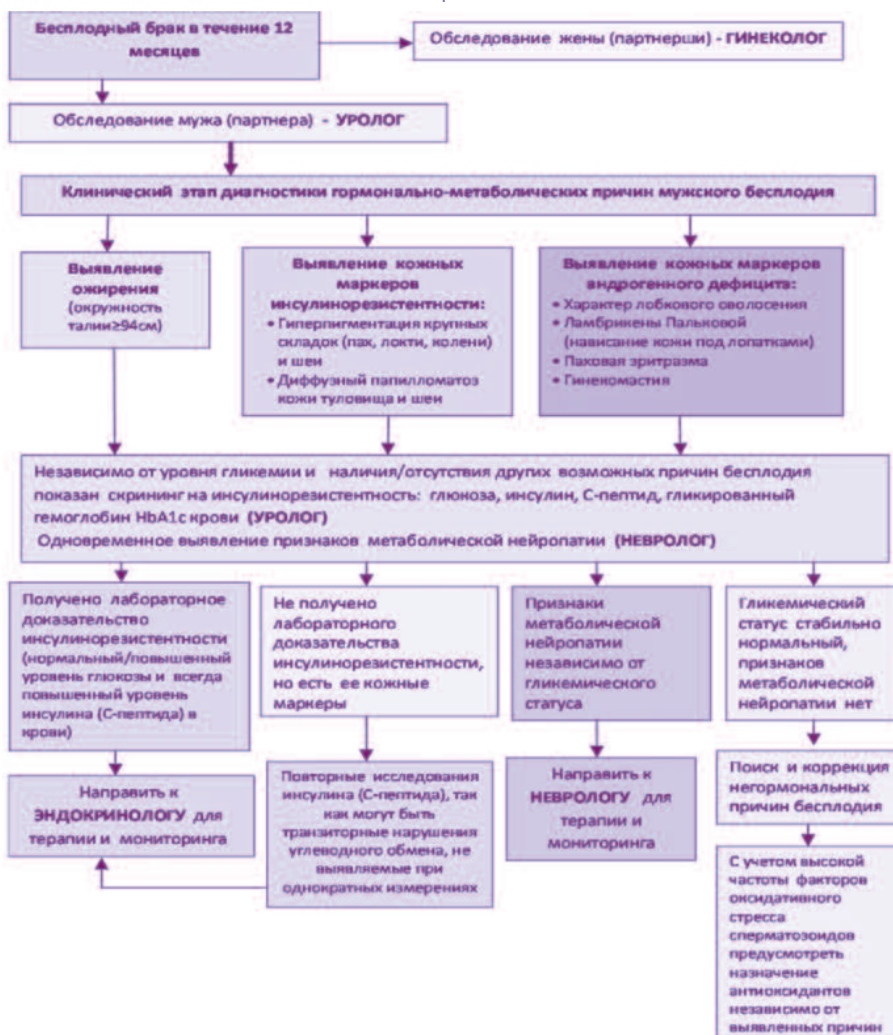


Рис. 2. Примерный практический алгоритм диагностики инсулинорезистентности у мужчин с бесплодием по [5, 6, 25, 38-40, 45].

Таким образом, одновременной способностью снижать глюконеогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике и снижать, таким образом, ИР, а также позитивными эффектами в отношении других компонентов МС (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) обладают только бигуаниды [29, 30, 42, 43].

В силу своего механизма действия бигуаниды не приводят к функциональному истощению поджелудочной железы, так как действуют на инсулиновые рецепторы мышц – основного локуса метаболизма глюкозы, способствуя, таким образом, ее лучшей утилизации и ликвидации гиперинсулинемии [44]. При использовании бигуанидов не наблюдается гипогликемических эпизодов, ни у больных СД, ни у пациентов с нормогликемией. Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД-2 установили, что прием, например, такого бигуанида, как метформин, снижает частоту развития СД-2 типа на 31% по сравнению с плацебо [30]. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате такой терапии ведет не только к снижению гиперинсулинемии, но также к снижению массы тела (такой эффект из всех сенситайзеров есть только у метформина), снижению уровня артериального давления, улучшению липидного обмена и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией [30, 42]. Эти меха-

низмы крайне важны и в патогенезе мужского бесплодия. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину снижает продукцию в печени наиболее атерогенного класса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего уменьшается содержание триглицеридов в крови [29, 30, 42, 43]. Наши собственные клинические наблюдения свидетельствуют не только об эффективности бигуанидов в отношении углеводного обмена, но и о его безопасности при назначении как средства патогенетической коррекции ИР у мужчин с нарушениями сперматогенеза, независимо от наличия или отсутствия других причин патозооспермии [6, 38-40, 45]. Коррекция ИР привела к достоверному улучшению показателей спермограммы (повышению концентрации и подвижности сперматозоидов), а также к увеличению количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, что, очевидно, связано с уменьшением выраженности оксидативного стресса сперматозоидов [40]. Дополнительно к позитивному сперматологическому эффекту происходит снижение массы тела у бесплодных мужчин с ожирением, что в свою очередь приводит у ряда из них к повышению уровня общего тестостерона в среднем на 1,0-1,5 нг/мл от исходных значений без дополнительного назначения соответствующей андрогенофармакотерапии [40]. Это очень важный эффект, так как андрогены являются основными гормонами, поддерживающими сперма-

тогенез. При наличии клинических признаков урогенитальной нейропатии больным целесообразно одновременно с метформином назначать препараты α-липоевой кислоты как одного из наиболее активных и эффективных антиоксидантов и нейропротекторов [4, 46]. Однако, учитывая роль системного и локального (тестикулярного) оксидативного стресса как одного из ведущих этиологических факторов патогенеза бесплодия независимо от его причины, представляется патогенетически оправданным использовать мощные антиоксидантные свойства α-липоевой кислоты во всех случаях нарушения фертильности на фоне ИР, независимо от наличия или отсутствия клинических признаков нейропатии урогенитального тракта, особенно учитывая тот факт, что она развивается медленно, исподволь, не имеет патогномичных клинических признаков на ранних стадиях, но неуклонно прогрессирует [4, 45, 46].

В настоящее время в клинической практике существует тенденция возвращения к старым и уже забытым методам фармакотерапии различных заболеваний. Такой ренессанс сегодня описан, например, для проверенных тысячелетней практикой восточной медицины адаптогенов, в частности, для красного корейского женьшеня. Осознанный возврат к ним стал возможным благодаря становлению доказательной медицины, позволившей объективно оценить уже известные метаболические эффекты женьшеня. Эффекты женьшеня в

Таблица 1. Метаболические эффекты инсулиновых сенситайзеров [43].

	Ингибиторы α-глюкозидазы	Бигуаниды	Глитазоны
Механизм действия	Задержка всасывания сложных углеводов в кишечнике, из просвета которого они практически не всасываются	Ингибируют глюконеогенез в печени, тормозят окисление липидов, повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, тормозят всасывание глюкозы в кишечнике	Предположительно, улучшают чувствительность тканей к инсулину за счет активации инсулиновых и PPAR рецепторов
Влияние на ИР	Уменьшают	Уменьшают	Уменьшают
Влияние на ожирение	Не доказано	Уменьшают	Данные неоднозначные
Влияние на артериальное давление	Не доказано	Снижают	Снижают
Влияние на эндотелиальную дисфункцию	Не доказано	Нормализуют	Нормализуют
Липидный обмен	Не доказано	Снижают триглицериды, повышают холестерин и ЛПВП	Снижают триглицериды, повышают холестерин и ЛПВП
Гиперкоагуляция	Не доказано	Уменьшают	Уменьшают
Значимые побочные эффекты	Очень редко (препараты из просвета кишечника практически не всасываются)	Редко (наиболее значимый – лактозный ацидоз (<0,1%))	Часто (нарушения функции печени (2%))
Влияние на сперматогенез	Не изучено	Изучено в неадекватных исследованиях	Не изучено

отношении психогенного компонента половых нарушений у мужчин сегодня снова стали использоваться в клинической практике, что связано с доказанным эффектом гинзеноидов женьшеня как донаторов оксида азота (NO) – основного вазомодулятора эректильной функции [47]. Данные о влиянии женьшеня на сперматогенез менее определенные, хотя еще в работах конца XX века была показана клиническая эффективность Panax Ginseng при лечении олигоастенозооспермии у мужчин с/без варикоцеле с одновременным повышением уровней тестостерона, ФСГ и 5-α-ДГТ в крови и одновременном снижении уровня пролактина крови [48]. Позже аналогичные позитивные гормональные изменения со стороны гипофизарно-тестикулярной системы при назначении женьшеня были показаны в других исследованиях [49-52]. Также установлено, что гинзеноиды женьшеня класса Rb2 и Rc обладают дозозависимым и временно-опосредованным эффектом на подвижность сперматозоидов, а гинзеноиды класса Rb1 также дозо-зависимо повышают концентрацию ЛГ в крови за счет прямой стимуляции его секреции в гипофизе [53-55]. Park JS et al. в экспериментальном исследовании показали способность женьшеня частично восстанавливать структуру яичек при их повреждении, и есть предположение, что этот тестикулопротективный эффект опосредован через цАМФ-зависимый механизм [56]. Не лишним эффектом женьшеня при бесплодии на фоне ожирения и ИР может оказаться липолитический и гипогликемический эффекты гинзеноидов женьшеня, установленные в клинико-экспериментальных исследованиях

[57-59]. Гипогликемический эффект женьшеня связан со способностью гинзеноидов улучшать утилизацию глюкозы клетками за счет повышения чувствительности инсулиновых рецепторов и рецепторов класса PPAR-γ (ядерных рецепторов-регуляторов точной дифференцировки, в основном, адипоцитов), а также ингибировать липогенез, что приводит к нормализации функции инсулиновых рецепторов и снижению массы тела [60-63]. Очевидно, что гипогликемические механизмы гинзеноидов женьшеня могут оказаться аналогичными эффектам бигуанидов и глитазонов. Несмотря на эти благоприятные метаболические эффекты, рекомендовать препараты женьшеня для терапии мужского бесплодия у метаболически декомпенсированных пациентов мы считаем преждевременным – нужны дальнейшие углубленные исследования. Однако, при наличии психогенных наслоений, необходимости терапии психо-астенического синдрома и при легкой степени эректильной дисфункции (которая у 3-9% молодых мужчин с репродуктивными проблемами рассматривается как ее возможная причина) – т.е., при наличии прямых показаний к адаптогенам – назначение препаратов женьшеня можно рассматривать не только как допустимый, но и как репродуктивно безопасный компонент комплексной фармакотерапии мужского бесплодия, сочетающегося с ожирением, ИР и эректильной дисфункцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и патогенетическая фармакологическая коррек-

ция ИР у мужчин с бесплодием может оказаться одним из эффективных путей решения вопроса идиопатического бесплодия, когда возможности урологов по диагностике и лечению профильных причин бесплодия исчерпаны. Однако независимо от этого, выявление и коррекция ИР должна проводиться у всех бесплодных мужчин, страдающих ожирением. Вот почему диагностика и лечение мужского бесплодия сегодня должны проводиться командой врачей, которая способна обеспечить комплексный подход и сделать диагностику причин бесплодия максимально патогенетической с последующим выходом на такую же патогенетическую фармакотерапию.

Это настоятельные требования XXI века – века патогенетической и профилактической медицины и междисциплинарных взаимодействий. Поэтому современный уролог из хирурга должен превращаться в клинициста и активно взаимодействовать со смежными специалистами (эндокринологами, терапевтами, неврологами). Если этого не произойдет, то имеется большая вероятность того, что при решении мужских репродуктивных проблем в нашей стране уролог скоро будет простым диспетчером, который выписывает семейной паре исключительно направления в клиники репродукции, поскольку мы не в состоянии остановить мировую эпидемию «болезней цивилизации», которые сегодня являются ведущими системными патофизиологическими инициаторами оксидативного стресса сперматозоидов, клинически заканчивающегося мужским бесплодием. ■

Резюме:

В статье на основе современных литературных данных и результатов собственных клинических исследований рассматривается один из важнейших системных патогенетических факторов спермального оксидативного стресса при мужском бесплодии – инсулинорезистентность. Механизмы развития и прогрессирования инсулинорезистентности тесно связаны с ожирением и андрогенным дефицитом, которые оказывают негативное влияние на мужскую репродукцию. Показана роль инсулинорезистентности в патогенезе мужского бесплодия, а также представлена собственная точка зрения по ведению данных пациентов, позволяющая существенно оптимизировать современные подходы к диагностике и лечению мужского бесплодия.

Основная проблема сегодня состоит в разобщении врачей различных специальностей в ходе этиологической диагностики причин репродуктивных нарушений у мужчин, поэтому многие важные и курабельные факторы патогенеза бесплодия остаются нераспознанными, что, по мнению авторов, ассоциируется с ростом частоты идиопатического бесплодия у мужчин. Выявление и коррекция инсулинорезистентности не только как раннего маркера сахарного диабета 2 типа, но и как важного компонента патогенеза метаболической нейропатии и оксидативного стресса сперматозоидов может стать перспективным методом патогенетической терапии мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, инсулинорезистентность, метаболический синдром, нейропатия, спермальный оксидативный стресс.

Key words: male infertility, insulin resistance, metabolic syndrome, neuropathy, sperm oxidative stress.

ЛИТЕРАТУРА

1. Examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010. 286 p.
2. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R.A. et al. Male Infertility Guideline. European Association of Urology, 2013. 60 p.
3. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. (ред.). Бесплодный брак. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
5. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С. 5-10.
6. Тюзиков И.А. Скрытые нарушения метаболизма как возможная причина мужской infertility // Международная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию кафедры урологии и андрологии С-ПбМАПО «Актуальные вопросы урологии и андрологии». Сборник материалов. Санкт-Петербург, 2011. С. 227-230.
7. Здравоохранение в России. 2005. Стат. сборник. М.: Росстат, 2005.
8. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года. Ежегодный справочник. М.: Федеральная служба государственной статистики РФ, 2005.
9. World population ageing 1950-2050. Executive Summary. New York: United Nations Population Division, 2001.
10. World Population Prospects: The 2000 revision. New York: United Nations Population Division; 2000.
11. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 2006. № 176. P. 222-226.
12. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // Eur. Heart J. 2005. № 7, Suppl. D. P. 3-5.
13. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome // Dis. Model. Mech. 2009. № 2. P. 231-237.
14. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome in men // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. № 14. P. 226-234.
15. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // Rev. Urol. 2010. № 12(4). P. 157-180.
16. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000 // JAMA. 2002. № 288. P. 1723-1727.
17. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003 // Am. J. Prev. Med. 2006. № 30. P. 371-377.
18. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R. et al. Men's body mass index and infertility // Hum. Reprod. 2007. № 2. P. 2488-2493.
19. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study // Андрология. 2009. №41. P. 100-104.
20. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // Fertil. Steril. 2010. № 93. P. 2222-2231.
21. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al. Male obesity and alteration in sperm parameters // Fertil. Steril. 2008. № 90. P. 2222-2225.
22. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? // Андрология. 2005. № 37. P. 155-159.
23. el-Rufaie O.E., Bener A., Abuzeid M.S. et al. Sexual dysfunction among type II diabetic men: a controlled study // J. Psychosom. Res. 1997. № 43. P. 605-612.
24. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M. et al. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // Int. Urol. Nephrol. 2009. № 41. P. 777-784.
25. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия // Здравоохранение Таджикистана. 2011. № 3. С. 392-394.
26. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Материалы IV Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 209.
27. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. 2003. № 26. P. 1553-1579.
28. Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E. The metabolic syndrome and male infertility // J. Androl. 2008. № 29. P. 251-259.
29. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // Biochem Pharmacol. 2002. № 63. P. 1921-1935.
30. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. № 346. P. 393-403.
31. Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F., Gooren L.J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // Андрология. 2008. № 40. P. 259-264.
32. Blaak E. Gender differences in fat metabolism // Curr. Opin. Clin Nutr. Metab. Care. 2001. № 4. P. 499-502.
33. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. et al. Impact of inflammation on male fertility // Front. Biosci. (Elite Ed). 2011. № 3. P. 89-95.
34. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective // Hum. Reprod. Update. 2008. № 14 (3). P. 243-258.
35. Божедомов В.А., Ушакова И.В., Спорши Е.А. и др. Роль гиперпродукции активных форм кислорода в мужском бесплодии и возможности антиоксидантной терапии (обзор литературы) // Consilium Medicum. 2012. № 7. С. 51-55.
36. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // Curr Opin Lipidol. 2003. № 14. P. 281-287.
37. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. International Diabetes Federation, 2011. 131 p.
38. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». М., 2011. С. 148-149.
39. Тюзиков И.А. Возможности метаболической терапии бесплодия у молодых мужчин с ожирением // Материалы VII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». Ростов-на-Дону, 2011. С. 288-290.
40. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин // Материалы X Всероссийского Форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие». М., 2012. С. 95-96.
41. Коган М.И., Калинин С.Ю. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете. М., 2005. 224 с.
42. Бернштейн Л.М. Антидиабетический бугуанид метформин и онкологическая заболеваемость // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 3-6.
43. Ройтберг Г.Е. (ред.). Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
44. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM. Evidence of suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production // Diabetes. 1994. № 43. P. 920-928.
45. Тюзиков И.А. Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью // Материалы Пленума Российского Общества урологов. Кисловодск, 2011. С. 415-416.
46. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия - легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2013. № 1. С. 38-47.
47. Тюзиков И.А. Ренессанс фитоадаптогенов в современной терапии эректильной дисфункции: от эмпирического применения до научно обоснованного клинического эффекта // Справочник поликлинического врача. 2012. № 11. С. 68-80.
48. Salvati G., Genovesi G., Marcellini L. et al. Effects of C.A. Meyer saponins on male fertility // Panminerva Med. 1996. № 38(4). P. 249-254.
49. Chen J.C., Xu M.X., Chen L.D. et al. Effect of Panax notoginseng saponins on sperm motility and progression in vitro // Phytomedicine. 1998. № 5(4). P. 289-292.
50. Jiang M., Min J.W., In J.G., Yang D.C. Effects of red ginseng extract on the epididymal sperm motility of mice exposed to ethanol // Int. J. Toxicol. 2011. №30(4). P. 435-442.
51. Yang W.M., Park S.Y., Kim H.M. et al. Effects of Panax ginseng on glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and spermatogenesis in rats // Phytother. Res. 2011. № 25(2). P. 308-311.
52. Sawires F.A., Ziada M.S., Beba W.S., Amer H.A. Effect of ginseng extract supplementation on testicular functions in diabetic rats // Endocr. Regul. 2011. № 45(3). P. 139-148.
53. Chen J.C., Chen L.D., Tsauer W. et al. Effects of Ginsenoside Rb2 and Rc on inferior human sperm motility in vitro // Am. J. Chin. Med. 2001. № 29(1). P. 155-160.
54. Tsai S.C., Chiao Y.C., Lu C.C., Wang P.S. Stimulation of the secretion of luteinizing hormone by ginsenoside-Rb1 in male rats // Chin. J. Physiol. 2003. №46(1). P. 1-7.
55. Hwang S.Y., Kim W.J., Wee J.J. et al. Panax ginseng improves survival and sperm quality in guinea pigs exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // BJU Int. 2004. №94(4). P. 663-668.
56. Park W.S., Shin D.Y., Kim do R. et al. Korean ginseng induces spermatogenesis in rats through the activation of cAMP-responsive element modulator (CREM) // Fertil. Steril. 2007. №88(4). P. 1000-1002.
57. Jeon W.J., Oh J.S., Park M.S., Ji G.E. Anti-hyperglycemic effect of fermented ginseng in type 2 diabetes mellitus mouse model // Phytother. Res. 2013. № 27(2). P. 166-172.
58. Liu Z., Li W., Li X. et al. Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from Panax ginseng on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin // J. Ethnopharmacol. 2013. № 145(1). P. 233-240.
59. Shergis J.L., Zhang A.L., Zhou W., Xue C.C. Panax ginseng in Randomised Controlled Trials: A Systematic Review // Phytother. Res. 2012 Sep 12. doi: 10.1002/ptr.4832. [Epub ahead of print].
60. Hong Y.J., Kim N., Lee K. et al. Korean red ginseng (Panax ginseng) ameliorates type 1 diabetes and restores immune cell compartments // J. Ethnopharmacol. 2012;144(2):225-33.
61. Lee H.M., Lee O.H., Kim K.J., Lee B.Y. Ginsenoside Rg1 promotes glucose uptake through activated AMPK pathway in insulin-resistant muscle cells // Phytother. Res. 2012. № 26(7). P. 1017-1022.
62. Vuksan V., Sung M.K., Sievenpiper J.L. et al. Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008. № 18(1). P.46-56.
63. Gu W., Kim K.A., Kim D.H. Ginsenoside Rh1 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice by inhibiting adipocyte differentiation // Biol. Pharm. Bull. 2013. № 36(1). P. 102-107.



Межрегиональная
общественная организация
«Интернет форум урологов»



ФГБУ «НИИ урологии»
Минздрава России



Гиссенский университет
имени Юстуса Либиха,
Гиссен, Германия

ПРЕДСТАВЛЯЮТ

совместную дистанционную образовательную программу
«Андрология»

- Адаптированная версия сертификационного цикла андрологов Германии
- Три независимых модуля по 144 часа
- Выдача документов установленного образца
- Дистанционное обучение без отрыва от работы
- В программе участвуют лекторы из России, Германии, Австрии, Голландии

Стань настоящим андрологом!

Дополнительная информация:

www.UroEdu.ru



Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин

Influence of prostatitis and varicocele on reproductive function of young men

L. V. Osadchuk, A. V. Popova,
N. A. Voroshilova

Prostatitis and varicocele are the most frequent diseases of urological system, which have a potential to decrease male fertility. The influence of varicocele and prostatitis on the spermogram parameters is still understudied. Especially important is this problem in men of active reproductive age, which tend nowadays to postpone the childbirth. The aim of this study was to investigate the effects of varicocele and prostatitis on the reproductive function in young men (mean age 24.5 ± 6.1 years) living in Novosibirsk. The relation of prostatitis and varicocele to the main parameters of spermogram was analyzed (concentration, count of the actively moving and morphologically normal forms), so as to the anthropometric parameters (body mass index, bitesticular volume). In comparison to control group prostatitis and varicocele significantly influenced the sperm concentration, portion of active forms and bitesticular volume. Given the significant functional reserve in the young men with these diseases and wide spectrum of the treatment modalities, nevertheless the absence of andrological control and late reference to the specialists can lead to the progressing impairment of fertility with age and to increasing risk of infertility later on.

Л.В. Осадчук¹, А.В. Попова¹, Н.А. Ворошилова²

¹ФГБУ «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

²ФГБУ «Сибирский Окружной Медицинский Центр» ФМБА России, Новосибирск

В настоящее время активно ведутся исследования по изучению возможных причин снижения мужской фертильности. В связи с растущей распространенностью андрологических заболеваний, в том числе и среди молодых людей, их влияние на показатели репродуктивного здоровья вызывает большой интерес. Одними из наиболее часто встречающихся приобретенных урологических заболеваний являются простатит и варикоцеле.

Простатит – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. Им страдают от 30 до 65% мужчин старше 25 лет. Основная причина его развития – это проникновение в предстательную железу инфекционного агента, однако может встречаться простатит неинфекционного характера. Многие факторы, сопровождающие воспаление предстательной железы, могут являться причиной бесплодия. К ним относятся вирусы, бактерии, снижение иммунитета, а также сужение просвета семявыводящего протока. Опубликованы данные, объясняющие снижение фертильности эякулята при хроническом бактериальном простатите нарушениями физико-химических параметров семенной жидкости, патогенным воздействием реактивных форм кислорода, прямым или опосредованным токсическим воздействием патогенных микроорганизмов, развитием патологических аутоиммунных реакций [1].

По данным литературы частота встречаемости хронического простатита у мужчин составляет 40-70% [2]. Некоторые авторы отмечают у 40%

мужчин с патоспермией связь между хроническим воспалением предстательной железы и нарушением фертильности [3]. У пациентов с простатитом снижается объем эякулята, подвижность сперматозоидов, увеличивается время разжижения эякулята, уменьшается общая антиоксидантная активность семенной жидкости. Кроме того доказано, что у пациентов с простатитом значительно выше уровень 8-изопропанов в моче по сравнению с группой здоровых лиц, что ассоциировано с повышением 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, которое может вызывать повреждение ДНК [4]. Хотя имеются и другие данные, когда бессимптомный бактериальный простатит с лейкоцитоспермией не всегда угнетает сперматогенез у молодых мужчин, что может быть обусловлено более высоким функциональным резервом аксессуарных органов в этой возрастной группе [5].

Варикоцеле представляет собой варикозное расширение вен лозовидного сплетения. Обычно развитие заболевания связывают с недостаточностью или отсутствием клапанов яичковой вены, врожденной слабостью сосудистых стенок и свободным сообщением вен мошонки с сосудами забрюшинного пространства. В 95% случаев варикоцеле развивается в левой сперматической вене. По разным оценкам варикоцеле диагностируют у 10-20% всех мужчин [6]. При варикоцеле наблюдается венозное переполнение яичка кровью бедной кислородом и питательными веществами, то есть происходит ухудшение кровоснабжения яичка, ведущее к атрофии его тканей. Вторым патогенетическим фактором является повышение

температуры яичка до +37°C за счет переполнения венозной кровью. Большинство мужчин с варикоцеле фертильны, но и у них распространенность бесплодия повышена в умеренных пределах по сравнению с общей популяцией мужчин. Однако более 40% больных с варикоцеле имеют сниженную оплодотворяющую способность спермы. Есть и другие данные, например, среди мужчин, страдающих первичным бесплодием, доля лиц с варикоцеле составляет 33-40%, а среди тех, кто страдает вторичным бесплодием – до 80% [7]. Среди мужчин с умеренной олигоспермией частота встречаемости варикоцеле выше по сравнению с мужчинами с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте [8].

Взаимосвязь между варикоцеле и показателями спермограммы может быть различной. В настоящее время в клинических работах встречаются диаметрально противоположные точки зрения: одни авторы считают, что варикоцеле не влияет на фертильность эякулята, другие утверждают, что при варикоцеле происходит угнетение нормального процесса созревания сперматогенного эпителия. В некоторых работах показано, что варикоцеле связано со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов и снижением секреции тестостерона клетками Лейдига [9]. Создание искусственного варикоцеле у крыс вызывает угнетение сперматогенеза даже при кратковременной ишемии семенников: в извитых семенных канальцах происходят структурные нарушения сперматогенного эпителия, изменяется активность ферментов, участвующих в трансформации андрогенов. Имеются данные о связи варикоцеле с частотой встречаемости AZF-мутаций. У мужчин с варикоцеле, азооспермией или тяжелой олигозооспермией частота встречаемости микроделций Y-хромосомы выше, чем у мужчин с варикоцеле и умеренной олигоспермией или с нормальными показателями спермограммы [10]. В другом исследовании выявлена связь фактора некроза опухоли TNF-связанного лиганда, индуцирующего апоптоз, и его рецепторов с дисфункцией яичка в экспериментальной модели крыс с варикоцеле [11]. Выявлены осо-

бенности влияния варикоцеле на сперматогенез у мужчин – носителей различного генотипа полиморфного фермента фосфопротеин тирозин фосфатазы, которая уменьшает активность тромбоцитарного ростового фактора PDGF и его рецепторов. Мужчины с генотипом фермента *В/*С, составляющие около 10% популяции, при наличии варикоцеле имеют более тяжелые нарушения сперматогенеза в виде олигозооспермии и тератозооспермии по сравнению с мужчинами – носителями других генотипов этого фермента [12].

Развивающееся при варикоцеле нарушение микроциркуляции приводит к повышению в клетках семенника концентрации активных форм кислорода и оксидативному стрессу, а именно оксидативный стресс на сегодняшний день считается ключевым патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле [13]. Хотя в подавляющем большинстве исследований поддерживается мнение о благоприятном влиянии хирургического лечения варикоцеле на параметры спермограммы, вопрос истинного эффекта операции на функцию яичка остается неразрешенным. Выраженность улучшения, как правило, пропорциональна исходному качеству спермы (т.е. у мужчин с низкими исходными параметрами отмечается умеренное улучшение, тогда как у мужчин с высокими исходными параметрами спермы улучшение более выражено). В ряде случаев показатели спермограммы после операции не меняются, несмотря на успех операции и устранение варикоцеле. Наилучших результатов после оперативного лечения варикоцеле следует ожидать у пациентов с выраженным варикоцеле, нормальными размерами яичек, незначительной степенью патоспермии, нормальным уровнем гормонов и отсутствием антиспермальных антител.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования состояла в том, чтобы при популяционном обследовании репродуктивного здоровья молодых мужчин выявить пациентов с клиническими симптомами варикоцеле и простатита и оценить влияние этих урологических заболеваний на показатели спермограммы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в 2009-2011 гг. В нем приняли участие мужчины, проживающие в Новосибирске, которые пришли на обследование по объявлению в сети Интернет и после публичных лекций о мужском репродуктивном здоровье. Из исследования исключали мужчин с азооспермией, а также лиц, проходивших лечение по поводу бесплодия, имеющих врожденные аномалии развития репродуктивной системы, перенесших эпидемический паротит или оперативное вмешательство на репродуктивных органах. Возраст испытуемых колебался от 18 до 40 лет (средний возраст 24,5±6,1 лет). Подавляющее большинство испытуемых на момент обследования были студентами высших учебных заведений, не состояли в браке и не имели детей. Предварительным условием участия в исследовании было воздержание от половых контактов и употребления алкоголя в течение трех суток до обследования. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в обследовании. Испытуемые проходили осмотр врача-андролога, анкетирование, антропометрию – у них измеряли рост, массу тела, битестиккулярный объем (БТО) с использованием орхидометра Прадера. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост тела (м²). Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14]. Концентрацию сперматозоидов подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом при увеличении x400. Долю подвижных сперматозоидов категорий А и Б с прогрессивным прямолинейным движением со скоростью более 25 и 2–25 мкм/с соответственно оценивали с помощью спермоанализатора SFA-500-2 («Биола», Россия). Мазки эякулята окрашивали наборами Diff-Quik («Абрис+», Россия). Морфологию первых 200 сперматозоидов анализировали на микроскопе Carl Zeiss (Германия) при увеличении x1000 под иммерсией в соответствии с критериями нормальности по Крюгеру [14].

В результате опроса, сбора жалоб и анамнеза, а также физикального осмотра испытуемых лиц у части обследуемых врачом андрологом был заподозрен простатит или диагностировано варикоцеле. Пациентам с предварительным диагнозом хронический простатит назначали УЗИ и микроскопию секрета предстательной железы. Таким образом, диагностика простатита была основана как на оценке жалоб пациента и результатах пальцевого ректального исследования, так и на данных лабораторных методов исследования. В группу простатита вошло 49 мужчин, имеющих хроническую и подострую форму заболевания. В группу варикоцеле вошло 30 мужчин, имеющих, как правило, левостороннее варикоцеле. Диагноз был установлен на основании пальпаторного обследования как в положении стоя, так и в положении лежа, и категорировался по нескольким стадиям заболевания – субклиническое, I, II или III степени. Контрольная группа состояла из 115 мужчин без заболеваний мочеполовой системы при физикальном осмотре и в анамнезе и не имеющих жалоб на репродуктивное здоровье.

Статистическую обработку данных проводили однофакторным дисперсионным анализом с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Для всех исследуемых показателей высчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней. Критический уровень значимости при проверке статистических

гипотез в данном исследовании принимался $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости простатита в нашем исследовании составила 19,4%, варикоцеле – 12,7%, что соответствует данным, опубликованным другими авторами [5, 6, 7]. В таблице 1 представлены результаты сравнения антропометрических и сперматогенных показателей в группе контроля с группами мужчин с хроническим простатитом и варикоцеле. Группы не отличались по возрасту и ИМТ. БТО во всех группах не отличался от референсных значений ВОЗ для нормы [14], но был достоверно снижен как в группе простатита, так и в группе варикоцеле по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что указывает на негативное влияние этих заболеваний на функцию семенных канальцев яичка. Концентрация сперматозоидов в эякуляте во всех трех группах была выше референсных значений ВОЗ для нормы [14]. Однако, как в группе простатита, так и в группе варикоцеле она была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, табл. 1). Доля подвижных сперматозоидов в группе с варикоцеле была ниже референсных значений ВОЗ для нормы [14] и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, табл. 1). Доля морфологически аномальных сперматозоидов в группах мужчин с простатитом и варикоцеле была выше референсных значений ВОЗ для нор-

мы [14], а в группе мужчин с простатитом – достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). В целом, наблюдалось снижение концентрации сперматозоидов у мужчин с простатитом по сравнению с контролем почти на 25%, а у мужчин с варикоцеле – почти на 38%. Подвижность сперматозоидов в группе мужчин с простатитом была снижена на 21%, а в группе с варикоцеле – на 31% по сравнению с контролем.

Таким образом, выявлен негативный эффект простатита и варикоцеле на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что молодые мужчины с простатитом и варикоцеле имеют сниженную фертильность спермы по сравнению с мужчинами того же возраста, но без этих заболеваний. В частности, концентрация сперматозоидов во всех группах находилась в пределах нормальных значений, рекомендуемых ВОЗ [14], но у мужчин с простатитом и варикоцеле она была достоверно ниже, чем в группе контроля. Доля подвижных сперматозоидов в эякуляте в группе мужчин с варикоцеле соответствовала астенозооспермии, так как была ниже референсных значений ВОЗ для нормы, а средние значения доли морфологически аномальных сперматозоидов у мужчин с простатитом были выше контрольных значений.

На сегодняшний день опубликованы исследования, посвященные влиянию ряда андрологических заболеваний на репродуктивную функцию мужчин [1, 8, 9]. Полученные в данной работе результаты выявили негативный эффект заболевания простатитом и варикоцеле на фертильность молодых мужчин Сибирского региона РФ и согласуются с результатами других исследований о влиянии простатита и варикоцеле на показатели спермограммы [15]. Однако в нашем исследовании при простатите наблюдалось больше морфологических нарушений

Таблица 1. Сравнение репродуктивных и антропометрических показателей у мужчин с простатитом, варикоцеле и контрольной группы

Показатель	Референсные значения ВОЗ для нормы	Контроль (I), n=115	Группа простатита (II), n=49	Группа варикоцеле (III), n=30	p I,II	p I,III
Возраст, лет	-	24,6 ± 0,5	26,8 ± 1,2	27,0 ± 1,2	0,53	0,08
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	≤25,0	24,0 ± 0,4	24,9 ± 0,6	24,3 ± 0,6	0,20	0,72
БТО, см ³	≤30,0	40,4 ± 0,6	37,8 ± 1,0	37,7 ± 0,7	0,04	0,04
Объем эякулята, мл	≥1,5	3,68 ± 0,17	3,60 ± 0,24	4,20 ± 0,43	0,80	0,21
Концентрация сперматозоидов, млн./мл	≥15,0	69,4 ± 4,8	53,1 ± 5,9	44,1 ± 6,3	0,05	0,01
Доля подвижных сперматозоидов, %	≥40,0	53,0 ± 2,6	42,6 ± 3,4	36,6 ± 5,1	0,02	0,004
Доля морфологически аномальных сперматозоидов, %	≤86,0	85,1 ± 0,6	87,5 ± 0,8	87,2 ± 1,4	0,03	0,13

Примечание: данные представлены как $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

сперматозоидов, что может ухудшать шансы зачатия.

По данным анализа рандомизированных контролируемых и проспективных исследований значительное улучшение показателей спермограммы (концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов) в случае варикоцеле можно ожидать после хирургического лечения [16]. Некоторые исследования подчеркивают положительную роль варикоцелэктомии в снижении уровня окислительного стресса в семенниках и уменьшении повреждений ДНК сперматозоидов [17].

Следует отметить, что в нашей

работе у некоторых пациентов с симптомами простатита и варикоцеле на момент обследования наблюдалась олигоастенотератозооспермия, требующая мониторинга и коррекции. Несмотря на значительные функциональные резервы молодых пациентов, страдающих этими заболеваниями, и широкий спектр медикаментозного и хирургического лечения, отсутствие должного андрологического контроля и запоздалое обращение мужчин за медицинской помощью может привести к прогрессированию нарушений фертильности с возрастом и повышению риска мужского бесплодия в последующие годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе изучено влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин, не проходивших ранее обследования по поводу сниженной фертильности или лечения по поводу бесплодия. Выявлено негативное влияние простатита и варикоцеле на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте, а также на битестикулярный объем. Таким образом, показана значимость наиболее часто встречающихся андрологических заболеваний в формировании сниженной потенциальной фертильности у молодых мужчин. ■

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума СО РАН (Интеграционные проекты № 57 и 25).

Резюме:

Простатит и варикоцеле относятся к наиболее часто встречающимся приобретенным урологическим заболеваниям, которые, как предполагается, могут снижать мужскую фертильность. Влияние варикоцеле и простатита на показатели спермограммы остается все еще нерешенной проблемой. Особенно остро этот вопрос стоит в отношении мужчин активного репродуктивного возраста в связи с наблюдаемой тенденцией откладывать деторождение на старший возраст.

Цель настоящего исследования – выявить эффекты варикоцеле и простатита на показатели репродуктивного здоровья в популяции молодых мужчин (средний возраст 24,5±6,1 лет), проживающих в г. Новосибирске. У молодых мужчин исследована связь простатита и варикоцеле с основными репродуктивными показателями (концентрация, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте), а также с антропометрическими показателями (индекс массы тела и битестикулярный объем). При сравнении с группой контроля установлено достоверное негативное влияние простатита и варикоцеле на концентрацию, долю подвижных сперматозоидов в эякуляте и битестикулярный объем. Несмотря на значительные функциональные резервы молодых пациентов, страдающих этими заболеваниями, и широкий спектр медикаментозного и хирургического лечения, отсутствие должного андрологического контроля и запоздалое обращение мужчин за медицинской помощью может привести к прогрессированию нарушений фертильности с возрастом и повышению риска мужского бесплодия в последующие годы.

Ключевые слова: простатит, варикоцеле, мужская фертильность, спермограмма, концентрация и подвижность сперматозоидов.

Key words: prostatitis, varicocele, male fertility, spermogramma, semen concentration and motility.

ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig M, Vidal A, Diemer Th, Pabst W, Failing K, Weidner W. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: seminal markers of inflammation. // World J Urol. 2003. Vol. 21, N 2. P. 82-85.
- Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Панюшкин С.М. Применение пероральной формы препарата витапрост в лечении хронического абактериального простатита. // Урология. 2006. N 5. С. 45-50.
- Топка Э.Г., Горпинченко И.И., Малышкин И.Н. Этиология, патогенез, клиническая картина и лечение вторичного мужского бесплодия. // Урология и нефрология. 1993. N 5. С. 43-48.
- Kullisaar T, Türk S, Punab M, Korrovits P, Kisan K, Rehema A, Zilmer K, Zilmer M, Mändar R. Oxidative stress in leucocytospermic prostatitis patients: preliminary results. // Andrologia. 2008. Vol. 40, N 3. P. 161-172.
- Korrovits P, Ausmees K, Mändar R, Punab M. Prevalence of asymptomatic inflammatory (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. // Urol. 2008. Vol. 71, N 6. P. 1010-1015.
- Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. // J Urol. 1994. Vol. 151, N 6. P. 1535-1538.
- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. // J Urol. 1978. Vol. 119, N 4. P. 507-510.
- Gokce A, Demirtas A, Ozturk A, Sahin N, Ekmekcioglu O. Association of left varicocele with height, body mass index and sperm counts in infertile men. // Andrology. 2013. Vol. 1, N 1. P. 116-119.
- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting in infertility clinics. // Fertil Steril. 1992. Vol. 57, N 6. P. 1289-1293.
- Song NH, Wu HF, Zhang W, Zhuo ZM, Qian LX, Hua LX, Guo L, Feng NH. Screening for Y chromosome microdeletions in idiopathic and nonidiopathic infertile men with varicocele and cryptorchidism. // Chinese Medical Journal. 2005. Vol. 118, N 17. P. 1462-1467.
- Celik O, Kutlu O, Tekcan M, Celik-Ozenci C, Koksall IT. Role of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the pathogenesis of varicocele-induced testicular dysfunction. // Asian J Androl. 2013. Vol. 15, N 2. P. 269-274.
- Gentile V, Nicotra M, Scaravelli G, Antonini G, Ambrosi S, Saccucci P, Adanti S, Bottini E, Gloria-Bottini F. ACP1 genetic polymorphism and spermatid parameters in men with varicocele. // Andrologia. 2014. Vol. 46, N 2. P. 147-150.
- Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. // Nat Rev Urol. 2012. Vol. 9, N 12. P. 678-690.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5-th edition. WHO: Cambridge Univer Press 2010.
- Евдокимов В.В., Голованов С.А., Хан В. Влияние биохимических компонентов спермоплазмы на фертильность эякулята. // Андрология и генитальная хирургия. 2009. N 2. С. 91-91.
- Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. // J Urol. 2010. Vol. 183, N 1. P. 270-274.
- Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. // BJU Int. 2011. Vol. 108, N 9. P. 1480-1484.



Витапрост®

15 лет

ЭКСПЕРТ
В ЛЕЧЕНИИ
ПРОСТАТЫ



РЕЗУЛЬТАТЫ УБЕЖДАЮТ!*

- снижает боль и дискомфорт
- улучшает качество жизни (по шкале NIH-CPSI)
- уменьшает объем предстательной железы
- не подавляет сексуальную активность

*По результатам простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Витапрост®, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (г. Москва)

ТЕПЕРЬ
И В ТАБЛЕТКАХ

Недержание мочи при напряжении после хирургического лечения пролапса тазовых органов

Stress incontinence after surgery for pelvic organ prolapse

N.V. Tupikina, G.R. Kasyan, M.Yu. Gvozdev, M.N. Barinova, D.Yu. Pushkar

Purpose: To evaluate the incidence of stress urinary incontinence (SUI) within 6 months follow-up after surgical treatment of pelvic organ prolapse (POP) by vaginal route according to the initial continent function before surgery.

Materials and methods: This study included 82 women who underwent transvaginal surgical repair for POP. We found that 30 patients (group 1) had concomitant SUI and prolapse. The remaining patients without complaint of SUI were divided into group 2 (n=31) had a negative cough test after POP repositioning, and group 3 (n=21) had occult SUI. The results of surgical treatment of POP were evaluated for the presence SUI within 6 months after the operation during office visits and using the UDI-6 questionnaire.

Results: No recurrences of POP were observed. The likelihood of developing SUI after correction of POP in 1 and 3 groups was equivalent for 3 and 6 months of follow-up. However, the frequency of positive cough test was slightly higher in group 1 compared with group 3. Six months later, the percentage of the operated patients because of SUI in both groups was the same. The likelihood of developing SUI after correction of genital prolapse in patients without SUI at baseline reached 16% after six months, and only 1 in 4 patients with cough positive tests was performed surgical correction of SUI.

Conclusion: Treatment tactics for patients with overt and occult SUI can be similar because the likelihood of developing SUI after surgical correction of POP is the same. A three-month follow-up period is ideal for the assessment of continence function in patients with severe SUI, and this is the best time to perform anti-stress surgery. In cases with no severe SUI or mixed SUI, the follow-up should be continued for up to 6 months or more.

Н.В. Тупкина, Г.Р. Касян, М.Ю. Гвоздев, М.Н. Барина, Д.Ю. Пушкар

ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра урологии

Пролапс тазовых органов (ПТО), крайне негативно отражающийся на качестве жизни, является одним из самых распространенных урогинекологических заболеваний у женщин перименопаузального возраста. Следует также учитывать тот факт, что риск быть прооперированной в течение жизни к 80 годам, по крайней мере, единожды по поводу ПТО либо недержания мочи при напряжении (НМПН), достигает 11% [1].

В настоящее время проблема возникновения НМПН все чаще беспокоит женщин после хирургической коррекции ПТО. При этом до 40-63% пациенток с пролапсом тазовых органов отмечают наличие недержания мочи при напряжении также до оперативного лечения, попадая в группу риска развития данной патологии после операции [2, 3]. Риск развития НМПН de novo повышается (до 80%) среди 20-30% женщин со скрытым НМПН, которое, как полагают, вызвано перегибом мочеиспускательного канала или сдавлением его извне пролабируемыми органами [4-8]. По данным разных авторов, от 13 до 64% пациенток, удерживающих мочу до хирургической коррекции пролапса тазовых органов, отмечают НМПН de novo после операции [9].

Как показывают исследования, результаты коррекции ПТО абдоминальным и влагалищным доступом различаются по частоте проявления в послеоперационном периоде НМПН. Некоторые авторы полагают, что это связано с различными

изменениями расположения передней стенки влагалища и уретровезикального сегмента [10], поэтому результаты указанных методик должны быть рассмотрены отдельно [11].

К сожалению, в отношении влагалищного доступа на настоящий момент не разработано единого алгоритма определения показаний и сроков проведения антистрессовых операций [12]. Предложено несколько вариантов хирургического лечения данной патологии влагалищным доступом: комбинированное лечение ПТО с одномоментным выполнением антиинконтинентных операций всем пациенткам [13-20], либо определенной группе риска по развитию НМПН в послеоперационном периоде [9, 21, 22], так и разделение указанных методик с интервалом до 3-х месяцев для всех пациенток [4, 7, 23-25].

Последние данные Кокрановского сообщества (2011), полученные при проведении метаанализа 40 отобранных рандомизированных исследований в отношении хирургии ПТО, свидетельствуют о том, что сочетание операции по удержанию мочи с хирургическим лечением ПТО у женщин, удерживающих мочу, не уменьшает риск развития НМПН в послеоперационном периоде. В то же время при наличии скрытой формы недержания мочи сочетание данных оперативных методик может снизить риск развития de novo стрессового недержания мочи лишь на 20% [26].

Целью настоящей работы явилась оценка частоты развития недержания мочи при напряжении и необходимости выполнения оперативного

лечения НМПН в течение 6-ти месяцев наблюдения после выполнения хирургической коррекции пролапса тазовых органов влагалитным доступом в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи до операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова в период с мая 2012 по май 2013 года находилось на лечении 150 пациенток, которым планировалось хирургическое лечение по поводу пролапса тазовых органов. Для решения поставленных задач был выбран дизайн проспективного когортного исследования.

Критерием включения в исследование являлось наличие симптоматического ПТО 2-й и большей стадии по классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q), требующего хирургического лечения. Критерием исключения являлось наличие изолированного ректоцеле или энтероцеле, наличие в анамнезе хирургического лечения пролапса тазовых органов и/или недержания мочи при напряжении с использованием сетчатого материала.

Каждой пациентке было предложено заполнить форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России.

Всем больным, находящимся в клинике урологии, было предложено пройти стандартное обследование, предусмотренное для пациенток, страдающих ПТО. Оно включало беседу с пациенткой и сбор анамнеза, заполнение дневника мочеиспускания и специализированных вопросников, направленных на оценку клинической картины и качества жизни пациентки, физикальное обследование, включающее также осмотр в гинекологическом кресле и выполнение кашлевых проб, инструментальные и лабораторные методы обследования.

Во время гинекологического осмотра производилась оценка сте-

пени выраженности ПТО при максимальном натуживании (проба Вальсальвы) с помощью классификации POP-Q. Эта классификация была рекомендована к использованию для повседневной практики врача-урогинеколога Международным Обществом по Удержанию мочи (International Continence Society (ICS)) и позволяет произвести количественную оценку опущения стенок влагалитца с помощью измерения 9 параметров в сагиттальной плоскости [27]. Также всем пациенткам выполнялись кашлевой тест и проба с натуживанием без репозиции ПТО для объективной диагностики наличия НМПН. Следует отметить, что проведение кашлевой пробы осуществлялось при наличии у пациентки позыва к мочеиспусканию и наличии в мочевом пузыре не менее 300 мл. Для выявления скрытой формы НМПН всем пациенткам выполнялись кашлевые пробы с репозицией

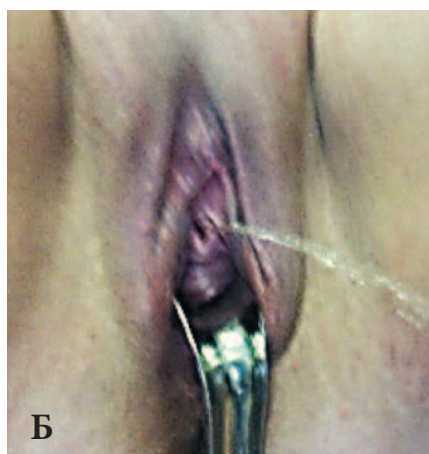


Рис.1. Диагностика скрытой формы недержания мочи при напряжении – осмотр в зеркалах с репозицией цистоцеле (А), положительная кашлевая проба с репозицией цистоцеле зеркалом (Б)

ПТО с помощью пессария, гинекологического зеркала либо мануально при наполнении мочевого пузыря минимум 150 мл (рис. 1).

На наш взгляд, изучение значимости расстройств мочеиспускания на дооперационном этапе является важным этапом разработки алгоритма диагностики тазовых расстройств. По результатам беседы с пациенткой, сбора анамнеза и осмотра в гинекологическом кресле с выполнением кашлевых проб были сформированы исследуемые группы.

Согласно жалобам на наличие НМПН (положительный ответ на вопрос «Бывает ли у Вас эпизод недержания мочи при кашле, чихании, или смехе хотя бы раз в неделю?», была выделена группа 1, страдающая явной формой НМПН до выполнения оперативного лечения в связи с ПТО. Остальные пациенты без жалоб на НМПН до операции были разделены на две группы в зависимости от данных кашлевой пробы, выполненной с репозицией ПТО во время осмотра в гинекологическом кресле. Отрицательная кашлевая проба отмечена в группе 2 (без НМПН) (группа контроля). Скрытое НМПН при наличии положительного кашлевого теста с любым методом репозиции ПТО – 3 группа.

Всем пациенткам была выполнена хирургическая коррекция ПТО влагалитным доступом с последующим наблюдением через 1, 3 и 6 месяцев послеоперационного периода. Протокол наблюдения за пациентками в послеоперационном периоде включал в себя плановый визит к врачу, в ходе которого выявлялось наличие жалоб пациентки в отношении расстройств мочеиспускания (положительный ответ на вопрос «Бывает ли у Вас эпизод недержания мочи при кашле, чихании, или смехе хотя бы раз в неделю?»), проведение влагалитного осмотра с кашлевой пробой, а также урофлоуметрии с определением остаточной мочи. При наличии клинически выраженного НМПН (либо смешанной формы недержания мочи с преобладанием

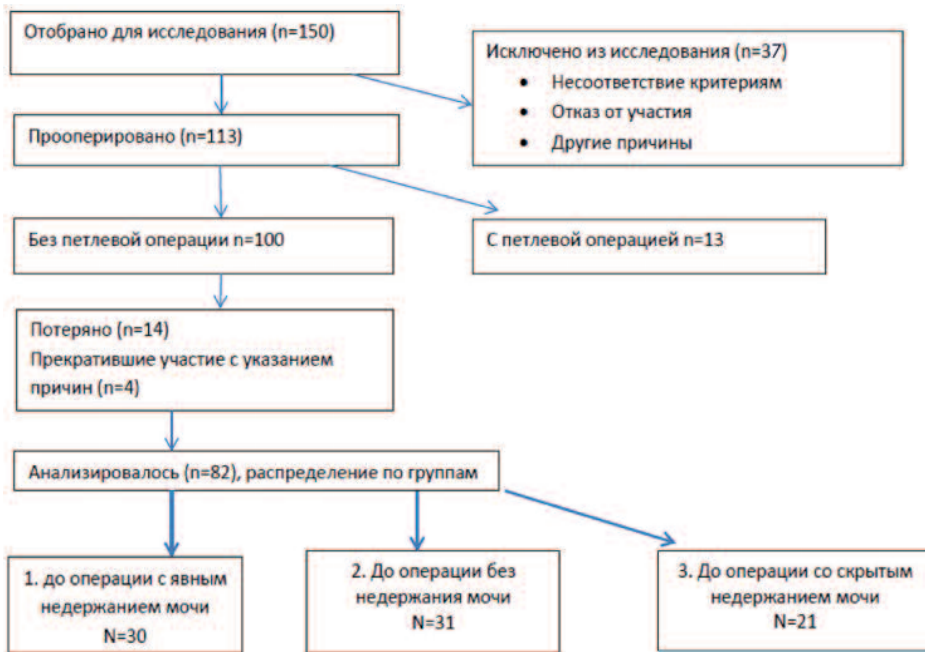


Рис. 2. Дизайн исследования

стрессового компонента) с положительной кашлевой пробой был предложен второй этап оперативного лечения в объеме субуретральной пластики синтетической петлей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения в исследования для анализа нами было отобрано 113 пациенток, прооперированных по поводу ПТО влагалитным доступом. Однако 13 из них перенесли одномоментно также субуретральную пластику синтетической петлей, и не были рассмотрены в дальнейшем. В послеоперационном периоде из 100 оставшихся пациенток 14 человек не были доступны для телефонного разговора, а 4 прекратило участие в исследовании по различным причинам. Таким образом, после операции исследуемая группа насчитывала 82 (73% от исходной группы наблюдения) человека: 30 человек в 1-й группе, 31 и 21 человек во 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 2).

По результатам опроса, произведенного через 1, 3 и 6 месяцев после операции, мы получили следующие результаты: на 1-м месяце наблюдения после операции – 34% (28 из 82) пациенток ответили положительно на вопрос о наличии не-

держания мочи при напряжении, при этом 82% пациенток (23 из 28) отмечали выраженное недержание мочи. Следует заметить, что среди пациенток с жалобами на НМПН после операции лишь 42% (12 из 28) имели исходно жалобы на явное НМПН. На 1-м месяце наблюдения ни одной больной не было проведено хирургической коррекции имеющихся расстройств мочеиспускания.

3 месяца наблюдения

Оставаясь под наблюдением в течение трех месяцев после операции для получения отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики лечения, 41,5% (34 из 82) пациенток отмечали наличие НМПН, в тоже время положительный кашлевой тест был выявлен у 29% пациенток (24 из 82), что составило 70% от 34 пациенток из группы с наличием НМПН после операции. Сохраняющиеся жалобы на стрессовое недержание мочи при напряжении, нарушающие качество жизни пациентки (согласно данным опросников, в течение 3 месяцев послеоперационного наблюдения), являлись основным показанием к реабилитации данной группы пациенток (методика биологической обратной

связи), а при наличии положительного кашлевого теста во время гинекологического осмотра 24-м пациенткам было рекомендовано выполнение антистрессовой операции с использованием субуретральной синтетической петли. Стоит отметить, что в течение первых 3 месяцев были прооперированы только 6 пациенток (рис. 3).

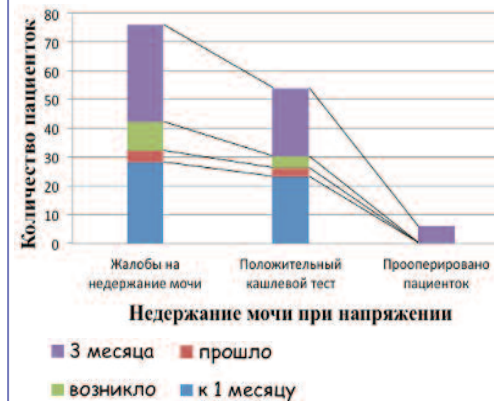


Рис. 3. Динамика клинической картины НМПН у пациенток после операции по поводу ПТО в течение 1-го и 3-х месяцев наблюдения, а также частоты повторного хирургического лечения НМПН

У всех пациенток отмечены нормальные показатели функции мочеиспускания, в частности свободной урофлоуметрии и остаточной мочи. При осмотре в гинекологическом кресле пациенток с выраженным НМПН обращало на себя внимание наличие незначительного опущения передней стенки влагалища, в частности средний показатель нахождения точки Аа составлял -0,5 см (± 1), что указывало на наличие подвижности передней стенки с формированием гипермобильности уретры и уретроцеле.

Рассматривая результаты хирургического лечения в зависимости от исходных данных до операции, примерно 53% (16/30) из 1-й группы и 52% (11/21) из 3-й группы отмечали НМПН после операции, что указывает на одинаковую вероятность получения данного осложнения после операции у указанной категории пациенток. При этом среди пациенток без жалоб на НМПН на дооперационном этапе (группа 2) лишь в 22% (7 из 31) случаев отмечено наличие НМПН de novo в послеоперационном периоде спустя 3 месяца (рис. 4).

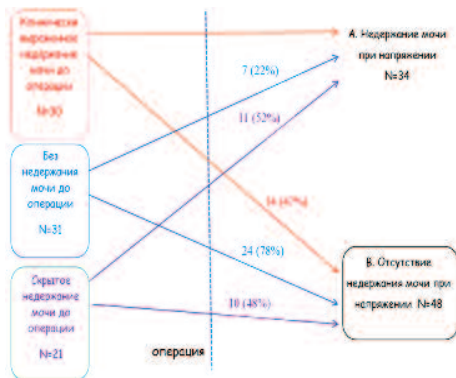


Рис. 4. Схематичное изображение результатов хирургического лечения пролапса тазовых органов (положительный кашлевой тест) на 3-м месяце послеоперационного наблюдения в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи

В группе 1 с явным НМПН до операции у 40% пациенток (12/30) отмечался положительный кашлевой тест, тогда как в группе 3 со скрытым НМПН до операции – только в 33% (7/21) (рис. 5а). А среди пациенток, удерживающих мочу до операции (группа 2), данный тест был положительным у 13% (4 из 31) пациенток (рис. 5б). Следовательно, шанс возникновения выраженного НМПН с необходимостью оперативного лечения выше у пациенток с явным НМПН до операции по сравнению с остальными группами.

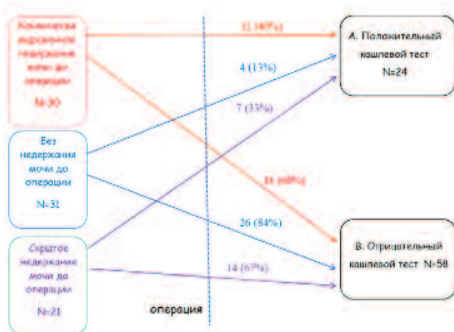


Рис. 5а. Схематичное изображение результатов хирургического лечения пролапса тазовых органов (положительный кашлевой тест) на 3-м месяце послеоперационного наблюдения в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи

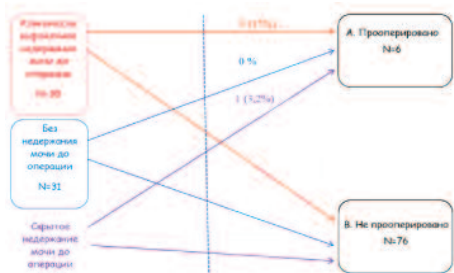


Рис. 5б. Результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов (оперативное лечение НМПН) на 3-м месяце послеоперационного наблюдения в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи

6 месяцев наблюдения

При проведении дальнейшего наблюдения в течение еще 3-х месяцев (6 месяцев послеоперационного наблюдения) у трех пациенток было отмечено уменьшение выраженности клинической картины недержания мочи (в том числе, отрицательный кашлевой тест), а у 7 – полное разрешение клинической картины НМПН. Однако две пациентки, не отмечавшие ранее подобных жалоб до операции, на 6-м месяце наблюдения пожаловались на наличие недержания мочи, однако в легкой степени. Важно заметить, что у данных пациенток имели место многократные эпизоды повышения внутрибрюшного давления, а именно поднятие тяжестей в одном случае и обострение хронического инфекционного бронхита – в другом случае. Таким образом, уменьшение степени выраженности недержания мочи при напряжении было отмечено у 30% пациенток (10 из 34). Спустя полгода после хирургического лечения ПТО было прооперировано еще 8 пациенток с использованием субуретральной петли (рис. 6). Таким образом, только 60% (14 из 24) пациенткам с положительным кашлевым тестом было выполнено хирургическое лечение по поводу НМПН.

Суммарные результаты наблюдения за пациентками в течение 6 месяцев представлены в таблице 1. Стоит отметить, что частота возникновения НМПН у пациенток 1-й и 3-й групп также была сходной (43% и 42%, соответственно), с несколько большей частотой положительного кашлевого теста в 1-й группе (40%

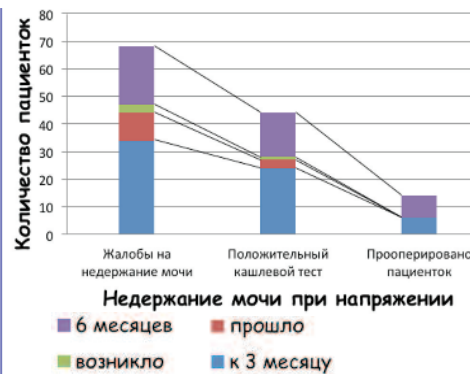


Рис. 6. Динамика клинической картины НМПН у пациенток после операции в течение 3-м и 6- месяцев наблюдения, а также частоты повторного хирургического лечения

против 28%, соответственно). Среди пациенток без НМПН до операции, до 16% (5/31, группа 2) беспокоило развитие НМПН de novo с положительным кашлевым тестом в 13% (4/31) (рис.7 и 8).

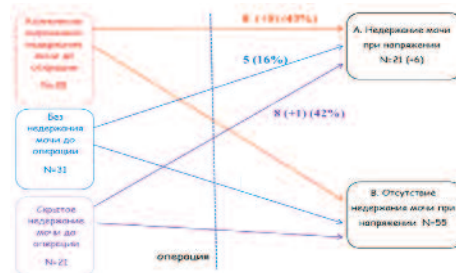


Рис. 7а. Схематичное изображение результатов хирургического лечения пролапса тазовых органов (наличие жалоб на НМПН) на 6-м месяце послеоперационного наблюдения в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи

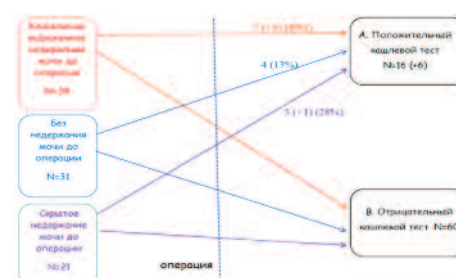


Рис.7б. Схематичное изображение результатов хирургического лечения пролапса тазовых органов (наличие положительного кашлевого теста) (в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи) на 6-м месяце послеоперационного наблюдения

Таблица 1. Динамика клинической картины стрессового недержания мочи у пациенток после операции в течение 1, 3 и 6 месяцев наблюдения, а также частота повторного хирургического лечения

		1 месяц	прошло	возникло	3 месяца	прошло	возникло	6 месяцев
1	Жалобы на НМПН	28 (34%)	4	19	34 (41% от 82)	10	3	21 (27,6%)
1.1	Кашлевой тест отрицательный	5 (7% от 82)	1	6	10 (12,1% от 82)	7	2	5 (6,6% от 76)
1.2	Кашлевая проба положительная	23 (28%)	3	4	24 (29,3% от 82)	3	1	16 (21,1% от 76)
2	Прооперировано	0	0	0	6	0	0	14

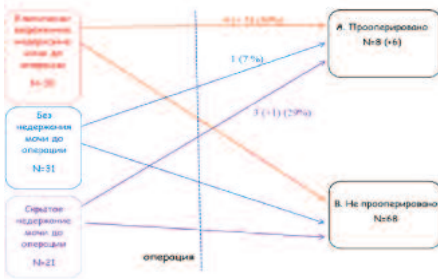


Рис.8. Результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов (оперативное лечение НМПН) на 6-м месяце послеоперационного наблюдения в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи

Симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ургентность, недержание мочи при повелительных позывах к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание, никтурия) после операции в течение трех месяцев сохранялись у 19% (16 из 82) пациенток, при этом у 30% (10 из 34) пациенток в группе с наличием жалоб на НМПН после операции и 30% (7 из 24) пациенток в группе с НМПН, требующим оперативного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные предоперационного обследования и результатов оперативного лечения ПТО влагалищным доступом предрасполагают к проведению аналогии между пациентками с явной и скрытой формами НМПН. Однако тактика лечения данных форм НМПН у пациенток с ПТО различается.

На настоящий момент, согласно результатам исследования CUPIDO I, для пациенток с явным НМПН одновременная коррекция ПТО и НМПН значительно снижает риск развития НМПН в послеоперационном периоде в сравнении с изолированной коррекцией ПТО [28]. Однако риск развития послеоперационных осложнений, главным образом инфравезикальной обструкции, после комбинированных операций с необходимостью последующей хирургической коррекции (уретролиза) сопоставим с риском повторного вмешательства в объеме петлевой операции в отношении пациенток, удерживающих мочу до операции, что подтверждается рядом других работ (8,5% против 8,3%) [21].

В отношении скрытой формы НМПН и ПТО данных по исследова-

нию CUPIDO II получено не было. Однако имеются результаты рандомизированного контролируемого исследования Schierlitz L, согласно которым лишь 7% пациенток с изолированной хирургической коррекцией ПТО потребовался второй этап лечения спустя полгода наблюдения [29]. По данным ряда исследований, частота развития НМПН de novo у пациенток с диагностированной скрытой формой недержания мочи, варьирует от 26,3% [7, 25] до 81% в течение 6-12 месяцев наблюдения [30].

В отношении группы пациенток с отсутствием жалоб на НМПН и отрицательными кашлевыми пробами нами получены данные, свидетельствующие об относительно невысокой вероятности развития НМПН de novo в течение 3 и 6 месяцев после коррекции ПТО (22% и 16% соответственно) с положительной кашлевой пробой в 13% случаев. Это соответствует данным обзора Кокрановской библиотеки, описывающим возникновение НМПН de novo у 15% пациенток (187 из 1280) после хирургического лечения ПТО [26].

Ограничением нашего исследования может являться неоднородность групп изучаемых пациенток, выполнение различных хирургических методик коррекции ПТО влагалищным доступом. Безусловно, опыт хирурга, а также объем и метод оперативного пособия играют важную роль в успешности хирургического лечения ПТО. Согласно предварительному анализу результатов различных методик хирургической коррекции ПТО влагалищным доступом, можно сделать вывод о возможности получения разной частоты послеоперационного недержания мочи при напряжении, что, по всей видимости, может быть связано как особенностями расположения различных синтетических протезов в области уретровезикального сегмента, так и с кривой обучения новым методикам пластики тазового дна. В связи с этим, на наш взгляд, результаты этих методик возможно должны быть рассмотрены отдельно.

Как показали результаты исследования (табл. 1) трехмесячный срок наблюдения является оптимальным для оценки исходов коррекции ПТО

влагалищным доступом в отношении развития расстройств мочеиспускания, а именно НМПН, и определения дальнейшей тактики ведения пациенток. Однако в отношении НМПН с отрицательными результатами кашлевого теста требуется более продолжительное наблюдение. У большинства пациенток с наличием НМПН отмечались также симптомы ГАМП. В связи с чем, данной группе пациенток требуется более тщательное длительное наблюдение с назначением первым этапом детрузортомозающей терапии.

ВЫВОДЫ

Подводя итог, стоит отметить, что пациентки, планирующие хирургическое лечение ПТО, должны быть консультированы на предмет вероятности развития недержания мочи при напряжении после операции даже в тех случаях, когда недержание мочи не диагностировалось до операции.

Для определения риска развития недержания мочи при напряжении после оперативного лечения пролапса гениталий целесообразно использовать комплексное обследование, основанное на выполнении кашлевых проб без и с различными методами репозиции.

Срок наблюдения 3 месяца после хирургической коррекции ПТО, на наш взгляд, является оптимальным для оценки функции удержания мочи у пациенток с выраженным НМПН (положительной кашлевым тестом) и для выполнения этой категории пациенток оперативного лечения в объеме субуретральной пластики синтетической петлей. В случае наличия клиники НМПН с отрицательным кашлевым тестом либо смешанной формы недержания мочи дальнейшее наблюдение рекомендовано продолжить до 6 месяцев и более с проведением детрузорспецифической терапии по показаниям.

Очевидна необходимость проведения дальнейших многоцентровых сравнительных рандомизированных исследований среди пациенток с ПТО и с наличием явной либо скрытой формы НМПН, что позволит разработать алгоритм лечения данной категории пациенток. ■

Резюме:

Цель исследования: оценить частоту развития недержания мочи при напряжении (НМПН) в течение 6 месяцев наблюдения после хирургической коррекции пролапса тазовых органов (ПТО) влагалитным доступом в зависимости от исходного состояния функции удержания мочи до операции.

Материалы и методы: В исследование включены 82 женщины, которым было выполнено хирургическое лечение ПТО влагалитным доступом. Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от наличия жалоб и результатов кашлевой пробы, выполненной с репозицией ПТО: группа 1 - явное НМПН (n=30), группа 2 - без НМПН (n=31), группа 3 - скрытое НМПН (n=25).

Результаты: В течение 6 месяцев послеоперационного наблюдения ни одного случая рецидива ПТО отмечено не было. Вероятность развития НМПН после коррекции ПТО у больных 1 и 3 группы была равнозначной в течение 3 и 6 месяцев наблюдения. Однако частота положительного кашлевого теста была несколько выше в 1 группе в сравнении с 3 группой. Спустя полгода наблюдения процент прооперированных пациенток по поводу НМПН в обеих группах совпадал. Вероятность развития НМПН после коррекции пролапса гениталий у больных исходно без НМПН достигала 16% спустя полгода, и только у 1 из 4 пациенток с положительной кашлевой пробой была выполнена хирургическая коррекция НМПН.

Вывод: Тактика лечения пациенток с явным и скрытым НМПН и ПТО может быть аналогичной, т.к. вероятность развития НМПН после хирургической коррекции ПТО совпадает. Трехмесячный период наблюдения является оптимальным для оценки функции удержания мочи у пациенток с выраженным НМПН и для выполнения хирургической коррекции НМПН. При наличии жалоб на НМПН с отрицательным кашлевым тестом либо смешанной формы недержания мочи дальнейшее наблюдение следует продолжить до 6 месяцев и более.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.132.21.1784 «Анатомо-функциональное состояние мочеиспускательного канала у женщин с пролапсом тазовых органов».

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении *de novo*, пролапс тазовых органов, хирургическое лечение.

Key words: stress urinary incontinence *de novo*, pelvic organ prolapse, surgical treatment.

ЛИТЕРАТУРА

- Olsen A.L., Smith V.J., Bergstrom J.O. et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. // J Obstet Gynecol. 1997. Vol. 89, N 4. P.501-506.
- Grody M.H. Urinary incontinence and concomitant prolapse. // Clin Obstet Gynecol. 1998. Vol. 41. P.777.
- Lensen E.J.M., Withagen M.I.J., Kluijvers K.B., Milani A.L., Vierhout M.E. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. // NeuroUrol Urodyn. 2013. Vol. 32. P.455.
- Borstad E., Rud T. The risk of developing urinary stress-incontinence after vaginal repair in continent women. A clinical and urodynamic follow-up study. // Acta Obstet Gynecol Scand. 1989. Vol. 68. P.545-549.
- Kleeman S., Vassallo B., Segal J., Hungler M., Karra M. The ability of history and a negative cough stress test to detect occult stress incontinence in patients undergoing surgical repair of advanced pelvic organ prolapse. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006. Vol. 17. P.27-29.
- Brubaker L., Cundiff G.W., Fine P., Nygaard I., Richter H.E., Visco A.G., et al. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. // N Engl J Med. 2006. Vol. 354. P.1557-1566.
- Ennemoser S., Schonfeld M., von Bodungen V., Dian D., Friese K., Jundt K. Clinical relevance of occult stress urinary incontinence (OSUI) following vaginal prolapse surgery: long-term follow-up. // Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23. P.851-855.
- Svenningsen R., Borstad E., Spydslaug A.E., Sandvik L., Staff A.C. Occult incontinence as predictor for postoperative stress urinary incontinence following pelvic organ prolapse surgery. // Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23. P.843-849.
- Chaikin D.C., Groutz A., Blaivas J.G. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. // J Urol. 2000. Vol. 163, N2. P.531-534.
- Kasturi S., Diaz S.I., McDermott C.D. et al. De novo stress urinary incontinence after negative prolapse reduction stress testing for total vaginal mesh procedures: incidence and risk factors. // Am J Obstet Gynecol. 2011. Vol. 205, N 5. P.487. e1-4.
- Malak M. The role of anti-incontinence surgery in management of occult urinary stress incontinence. // Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23, N 7. P.823-825.
- Goldman H.B. SUI surgery at the time of vaginal POP repair: is a surgical algorithm possible or desirable? // NeuroUrol Urodyn. 2011. Vol. 30, N 5. P.758-761.
- Слободянюк А.И. Новая малоинвазивная методика лечения недержания мочи при напряжении у женщин, страдающих сопутствующим опущением половых органов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 149 с.
- Тычкова Л.А. Совершенствование методов хирургического лечения стрессовой инконтиненции у женщин с пролапсом гениталий. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 106 с.
- Ищенко А.И., Чушков Ю.В., Слободянюк А.И., Самойлов А.Р., Малюта Л.В. Оперативное лечение больных с опущением и выпадением матки в сочетании с недержанием мочи при напряжении. // Акуш и гин. 2000. № 1. С. 32-36.
- Лоран О., Серегин А., Матвеевская Т., Довлатов З. Лечение больных недержанием мочи в сочетании с пролапсом гениталий с использованием современных методик. // Врач. 2008. № 8. С. 62-64.
- Yuan Z.Y., Dai Y., Chen Y. et al. Clinical study on concomitant surgery for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 46, N 20. P.1533-1535.
- Sergent F., Gay-Crosier G., Bisson V., Resch B. et al. Ineffectiveness of associating a sub-urethral tape to a transobturator mesh for cystocele correction on concomitant stress urinary incontinence. // Urology. 2009. Vol.74, N 4. P.765-770.
- Liapis A., Bakas P., Georgantopoulou C., Creatas G. The use of the pessary test in pre-operative assessment of women with severe genitalprolapse. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. Vol.155, N 1. P. 110-113.
- Takahashi S., Obinata D., Sakuma T. et al. Transvaginal mesh (TVM) reconstruction with TVT/TOT sling for vaginal prolapseconcurrent with stress urinary incontinence. // Aktuelle Urol. 2010. Vol. 41, N 1. P.20-23.
- Ballert K.N., Biggs G.Y., Isenlumbe A. Managing the urethra at transvaginal pelvic organ prolapse repair: A Urodynamic approach. // J Urol. 2009. Vol. 181. P.679-684.
- Groutz A., Levin I., Gold R. et al. «Inside-out» transobturator tension-free vaginal tape for management of occult stress urinary incontinence in women undergoing pelvic organ prolapse repair. // Urology. 2010. Vol.76. P.1358-1361.
- Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А. Проллапс внутренних половых органов и стрессовое недержание мочи у женщин: патогенез, клиника, диагностика, современные подходы к лечению. // Репрод здр в Беларуси. 2009. № 5. С.21-37.
- Gad N., Moller M. Preliminary retrospective case series study of the outcome of Prolift™ technique in thirty women with pelvic organ prolapse including its effect on stress urinary incontinence. // Pelviperineology. 2007. 26. P.156-160.
- Jundt K., Wagner S., von Bodungen V. et al. Occult incontinence in women with pelvic organ prolapse — does it matter? // Eur J Med Res. 2010. Vol.15, N 3. P.112-116.
- Maher C.M., Feiner B., Baessler K., Glazener C.M. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. // Int Urogynecol J. 2011. Vol. 22, N 11. P.1445-1457.
- Bump R.C., Mattiasson A., Bo K., Brubaker L.P., DeLancey J.O., Klarskov P. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. // Am J Obstet Gynecol. 1996. Vol. 175, N 1. P.10-17.
- van der Ploeg J.M., van der Steen A., Oude Rengerink K., van der Vaart C.H., Roovers J. Multicentre randomized trial of vaginal prolapse repair versus vaginal prolapse repair with a midurethral sling in patients with pelvic organ prolapse and co-existing stress urinary incontinence. // International Continence Society (ICS) Annual Meeting, August 2013, Barcelona, Spain. ICS, 2013. abstract 210.
- Schierlitz L., Dwyer P.L., Rosamilia A., De Souza A., Murray C., Thomas E., Hiscock R., Ahtari C. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. // Int Urogynecol J. 2014. Vol. 25, N 1. P.33-40.
- Paganotto M.C., Amadori L., Di Donato N., Mauloni M., Busacchi P. Use of a preventive sling surgery for the simultaneous correction of latent stress urinary incontinence during the cystocele repair: two year follow-up. // Minerva Ginecol. 2013. Vol. 65, N 3. P.319-326.

Лекарственная терапия метаболических поражений костного скелета при мочекаменной болезни

Medical therapy of metabolic damage to the bones caused by nephrolithiasis

S.K. Yarovoy, N.G. Moskaleva,
R.R. Maksudov

In this article we have analyzed the data from the international literature related to the treatment of the osseous metabolic damage because of the recurrent nephrolithiasis. Main groups of medications are outlined, which are indicated for use in this situation: vitamin D and its active metabolites, citrates and thiazides bisphosphonates.

Use of Vitamin D and its active metabolites (alfacalcidol and rocaltrol) is in this clinical scenario questionable, mainly due to the lack of evidence on the absence of negative influence on nephrolithiasis recurrence potential. Moreover some adverse effects on the cardiovascular system are to consider.

Combination therapy using thiazides and citrates demonstrates a proven effect, which is nevertheless weak and deferred and therefore not always acceptable in clinical setting. Bisphosphonates have showed a relatively high efficacy and good safety profile. This group could be considered as therapy of choice in treatment of renal osteodystrophy due to nephrolithiasis.

Also the combination therapy using bisphosphonates and thiazides is under review. Nevertheless the evidence regarding the efficacy and safety of this approach is still lacking.

С.К. Яровой, Н.Г. Москалева, Р.Р. Максудов
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Она встречается во всех возрастных группах, в том числе и у детей. По оценкам разных исследователей мочекаменная болезнь отмечается у 1-5% населения индустриально развитых стран [1-3].

Костные изменения развиваются и прогрессируют лишь при наиболее тяжелом непрерывно рецидивирующем течении нефролитиаза. Поэтому лечение метаболических поражений костного скелета на фоне нефролитиаза напрямую связано с метафилактикой нефролитиаза. Если выразиться еще точнее, лечение осложнений со стороны скелета является частью метафилактики. Лекарственные средства, применяемые для предотвращения рецидивов камнеобразования, в отдельных ситуациях могут быть использованы и для лечения костных осложнений. И наоборот, препараты, изначально разработанные для лечения метаболических остеопатий, могут сокращать риск рецидивов нефролитиаза.

Вопросам метафилактики различных форм нефролитиаза посвящена обширная литература, однако особенности медикаментозного лечения пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и поражениями костного скелета, освещены достаточно слабо.

В настоящей статье мы рассмотрим проблему метафилактики нефролитиаза с другой стороны – с позиции влияния на костный мета-

болизм. Лекарственные препараты, эффективно воздействующие на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, в настоящее время не разработаны. В то же время целесообразность медикаментозного воздействия именно в этой точке сомнительна, так как предполагается влиять на сильно пораженную, исчерпавшую свои резервные возможности, очень сложную систему реабсорбции и активной секреции. С другой стороны механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации, интактны, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодистрофии, а также метафилактики нефролитиаза.

В современной медицине для лечебного воздействия на костный метаболизм применяются препараты нескольких фармакологических групп. Их можно разделить на стимуляторы костеобразования, к которым относятся андрогены, анаболические стероиды, фториды, соматотропный гормон, и ингибиторы костной резорбции – бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Витамин D и его активные метаболиты обладают смешанным действием.

В реальной клинической практике для лечения метаболических остеопатий чаще всего применяется витамин D, в меньшей степени его активные метаболиты, бисфосфонаты, а для лечения постменопаузального остеопороза – также эстрогены.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИН D И ЕГО АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

В отношении применения препаратов кальция и витамина D в качестве лекарственной терапии метаболических остеопатий до настоящего времени нет единого мнения. Существует определенный консенсус среди экспертов о том, что терапия витамином D лучше для людей с остеопорозом. В то же время доказательная база в пользу этого мнения достаточно слабая. Не проводилось клинических исследований, показавших эффективность этого подхода для профилактики переломов у людей высокой группы риска, которые были бы рандомизированы только на группы приема препаратов витамина D по сравнению с плацебо. Есть доказательства в пользу того, что препараты кальция в сочетании с витамином D приводят к снижению риска переломов примерно на 10%. Но сравнение с монотерапией препаратами витамина D сложно осуществимо. Проведенный метаанализ заместительной монотерапии витамином D по оценке риска переломов у лиц старшего возраста (не обязательно с высоким риском переломов) не подтвердил эффективность такой терапии. Также в настоящее время нет данных в пользу большей эффективности терапии бисфосфонатами в сочетании с витамином D по сравнению с монотерапией бисфосфонатами при терапии остеопороза. Нет убедительных доказательств того, что назначение высоких доз витамина D будет дополнительным фактором к антирезорбтивным или анаболическим эффектам других препаратов, влияющих на костный метаболизм. Также неясно, если устраняется недостаточность витамина D, дает ли это дополнительные преимущества для состояния скелета.

Недавно появились публикации о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с заместительной терапией препаратами кальция. Одно-

временно опубликованы и прямо противоположные мнения. Таким образом, появился вопрос «является ли заместительная терапия препаратами кальция положительной для костей, но отрицательной для сердечно-сосудистой системы?».

Bolland MJ. et al. провели оценку 15 исследований, суммарно включающих около 20000 пациентов. В пяти первых исследованиях у 143 пациентов, принимавших препараты кальция, развился инфаркт миокарда по сравнению со 111 пациентами из группы плацебо (отношение рисков 1,31, ДИ 1,02-1,67, $p=0,037$). Также было выявлено недостоверное увеличение частоты острого нарушения мозгового кровообращения или внезапной смерти (1,18, 1,00 – 1,39, $p=0,057$), смерти (1,09, 0,96-1,23, $p=0,18$). Метаанализ данных на уровне всего исследования показал аналогичные результаты: у 296 пациентов был инфаркт миокарда (166 – принимали препараты кальция, 130 принимали плацебо) с увеличением частоты встречаемости инфаркта миокарда в группе, принимавших препараты кальция (объединенный относительный риск 1,27, ДИ 95% 1,01-1,59, $p=0,038$). Авторы сделали вывод о том, что препараты кальция ассоциируются с повышенным риском развития инфаркта миокарда [4].

Публикация этих результатов вызвала настолько большой резонанс в медицинской литературе, что Американским костно-минеральным сообществом был разработан консенсус о заместительной терапии препаратами кальция. Суть этого документа можно кратко выразить несколькими тезисами: продукты питания остаются лучшим источником кальция; дополнительный прием препаратов кальция показан, только когда невозможно достичь адекватного количества потребления кальция с пищей; положительные эффекты кальция отмечаются и при относительно низких дозах (больше не обязательно лучше); пациенты старшего возраста, а также пациенты с нарушениями функции почек, полу-

чающие препараты кальция, могут быть отнесены к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В отношении применения изучаемой группы лекарственных средств для лечения ренальной остеодистрофии ясности несколько больше. При наличии синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, а также при развитии остеодистрофии вследствие хронической почечной недостаточности активные метаболиты витамина D – альфа-кальцидол и рокальтрол являются общепризнанными базовыми препаратами. Они упоминаются в качестве средств выбора во всех руководствах и рекомендациях, затрагивающих соответствующую тематику [5-11].

Зарубежные специалисты, для лечения ренальной остеодистрофии наряду с активными метаболитами, также используют нативный витамин D. Так, Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes рекомендуют назначать холекальциферол или комбинацию холекальциферола и кальция (400 МЕ и 500 мг соответственно) при снижении уровня холекальциферола крови менее 30 нг/мл. Также при повышении уровня сывороточного фосфата эти авторы используют фосфат-биндеры – карбонат и ацетат кальция. Причем предпочтение отдается ацетату кальция, так как он действует в более широком диапазоне pH и лучше переносится [12].

Однако при наличии нефролитиаза целесообразность применения этих препаратов является не столь однозначной. Точно известно, что ни витамин D, ни его активные метаболиты, ни препараты кальция не вызывают нефролитиаз de novo, то есть на изначально интактных почках, по крайней мере, при использовании терапевтических дозировок. Однако существует мнение, что витамин D, а тем более его активные метаболиты, могут способствовать рецидивированию предсуществующего нефролитиаза. Мнение это не в полной мере доказано. В частности, в экспериментальной работе Baggio V. отмечено стимулирующее влияние

рыбьего жира (ранее одно из основных лекарственных средств с высоким содержанием витамина D) на образование почечных камней у крыс [13]. Тем не менее, несмотря на отсутствие официальных противопоказаний для применения препаратов витамина D при сопутствующем нефролитиазе, инструкции по применению этих лекарственных средств, а также официальный «Справочник лекарственных средств формулярного комитета» рекомендуют использовать витамин D и его активные метаболиты в этой ситуации «с осторожностью» [14].

У рассматриваемой категории больных даже в случае успеха патогенетической терапии можно реально рассчитывать лишь на некоторое снижение частоты рецидивов нефролитиаза, на замедление прогрессирования остеодистрофии. Каждый рецидив нефролитиаза подразумевает возможность развития тяжелых осложнений в виде гнойно-деструктивного пиелонефрита, бактериального шока, которые могут потребовать нефрэктомии и т.д. Ситуация становится еще более сомнительной, если учесть полное отсутствие официально принятых рекомендаций по лечению почечной остеодистрофии в условиях нефролитиаза.

На наш взгляд, в указанной ситуации вполне закономерны альтернативные препараты, однако перечень их, по крайней мере, официально, четко не определен.

ТИАЗИДЫ, ЦИТРАТЫ

По мнению зарубежных исследователей одним из вариантов лечения мочекаменной болезни, осложненной остеопорозом, является комбинация тиазидных диуретиков с цитратом калия.

В литературе имеются сведения, что помимо подавления кальциурии, тиазиды способны стимулировать костеобразование. В ходе исследований *in vitro* тиазиды продемонстрировали избирательное влияние на остеобластоподобные клеточные линии, способность стиму-

лировать выработку остеокальцина в остеобластах человека и повышать чувствительность котранспортеров хлорида натрия в остеобластоподобных клетках [14-19].

Было проведено два рандомизированных исследования эффективности цитрата калия при снижении минеральной плотности костной ткани. В одном из них участвовало 160 женщин в постменопаузе, имеющие остеопению. Во втором – 276 здоровых женщин в постменопаузе. В обоих исследованиях курс терапии составил 1 год. У женщин в первом исследовании после окончания терапии отмечено значительное увеличение минеральной плотности костной ткани, что авторы связывают с возможным стимулирующим влиянием цитрата на остеобласты [20]. Между тем у женщин, включенных во второе, более позднее исследование, применение цитрата калия совершенно не изменило состояние костного скелета [21].

Также интересные данные были получены в исследовании, посвященном определению роли цитрата калия в стабилизации плотности костной ткани у пациентов с оксалатным нефролитиазом. Курс терапии составил 5 лет. Через 2 года непрерывного приема цитрата калия минеральная плотность костной ткани увеличилась в среднем на 3,1%. Отмечено ощелачивание мочи, при этом почечная экскреция кальция не претерпела достоверных изменений [22].

Для изучения эффекта комбинированной терапии тиазидными диуретиками и цитратом калия тем же автором было проведено проспективное исследование, включающее 28 пациентов с гиперкальциемией [23]. После окончания семилетнего курса терапии индапамидом и цитратом калия было отмечено увеличение минеральной плотности костной ткани в области L2-L4 позвоночника в среднем на 7,1%, а в шейке бедра – в среднем на 4,1% по сравнению с предшествующим уровнем. Выявлено увеличение значений T-критерия на

5,7% и 4,6% соответственно. Также в процессе лечения отмечено снижение почечной экскреции кальция на фоне увеличения pH мочи и содержание в ней цитрата. Суточная экскреция оксалата кальция с мочой снизилась на 46%, а частота рецидивов камнеобразования уменьшилась с 2,94 до 0,05 в год [23].

Можно считать, что остеотропный эффект комбинированной терапии, включающей тиазидный диуретик и цитрат, доказан вполне удовлетворительно, как экспериментально, так и клинически. Но эффект этот очень слаб – на грани целесообразности клинического применения. Чтобы его уловить, требуются многолетние курсы терапии специально отобранных пациентов, и даже в этом случае изменения выражаются несколькими процентами. На наш взгляд, основным клиническим эффектом этой схемы терапии следует считать сокращение частоты рецидивов камнеобразования, а влияние на костный метаболизм – позитивно, но малозначимо.

БИСФОСФОНАТЫ

Бисфосфонаты – соли бисфосфоновых кислот – известны с середины XIX века. Химики, изучавшие новый тогда класс соединений фосфора, обратили внимание на способность пирофосфорной и бисфосфоновых кислот соединяться с малорастворимыми солями кальция и препятствовать их кристаллизации. Долгое время бисфосфонаты применялись для уменьшения жесткости воды, в первую очередь карбонатной. Пирофосфорная кислота имеет в своем составе структуру P-O-P (фосфор-кислород-фосфор). В бисфосфоновых кислотах кислород заменен на углерод (P-C-P). Две свободные валентности углерода подразумевают две боковые цепи, изменение структуры которых и определяет разнообразие физико-химических и фармакологических свойств бисфосфонатов. Одна из этих боковых цепей почти всегда

представляет собой гидроксильную группу. Она увеличивает связь молекулы препарата с основным минеральным компонентом кости – гидроксипатитом, причем связь эта очень прочная, а во многих случаях и необратимая. Это сродство бисфосфонатов к гидроксипатиту и определяет их основное фармакологическое действие – угнетение костной резорбции. Бисфосфонаты сохраняются в структуре ткани до тех пор, пока не происходит смена старой кости на новую – это 10 лет и более. Также существуют данные о стимулирующем влиянии препаратов этой группы на остеобласты и об их цитотоксическом эффекте в отношении остеокластов [8, 24].

Самый первый бисфосфонат, зарегистрированный в качестве лекарственного препарата – этидронат применяется уже около 30 лет [25] и по настоящее время фигурирует в рекомендациях ведущих отечественных урологических клиник для профилактики рецидива оксалатного нефролитиаза [10, 26, 27]. Для замедления рецидивов камнеобразования при первичном оксалозе, кроме оксида магния и пиридоксина, рекомендуется этидроновая кислота курсами по 10-12 суток в месяц [28].

Эффективность этидроната для подавления гиперкальциемии подтвердили Heilberga IP. et al., которые, наряду с уменьшением почечной экскреции кальция, отметили значительный рост минеральной плотности костной ткани уже после первого года лечения [29].

Однако, несмотря на авторитет вышеупомянутых авторов, применение бисфосфонатов в роли ингибиторов кристаллообразования на сегодняшний день представляется не столь однозначным.

Сомнения в целесообразности использования бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза в качестве ингибиторов кристаллообразования были высказаны еще на заре их применения в клинической практике [25]. В фундаментальной работе Fleisch H., посвященной медицинскому применению бисфосфонатов,

отмечено, что этидронат не может быть рекомендован для метафилактики нефролитиаза, так как его доза, минимально необходимая для торможения кристаллизации оксалата в растворе, настолько велика, что ее прием нарушает минерализацию костной ткани. Антирезорбтивная активность этидроната выражена сравнительно слабо. Например, антирезорбтивная активность часто назначаемого в эндокринологической практике алендроната более чем в 100 раз выше. А активность золендроната, применяемого онкологами для лечения метастатических поражений костей, превосходит активность этидроната минимум в 10000 раз. В той же работе указывается теоретическая возможность применения бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза с учетом их антирезорбтивного влияния на костную ткань. При этом, по мнению автора монографии, эффект прямого ингибирования кристаллообразования в растворе будет столь незначителен, что его нет нужды и учитывать [24].

О возможности клинического применения бисфосфонатов в качестве ингибиторов костной резорбции не только для лечения метаболических остеопатий, но и как один из подходов к метафилактике нефролитиаза стали говорить еще в конце 90-х годов [30, 31].

Интересное экспериментальное исследование выполнено в 2004 году в университете Нагоя (Япония). Изучалось влияние бисфосфонатов (алендроната и инкадроната) на особую культуру клеток почки собаки MDCK (Madin-Darby canine kidney), способную *in vitro* образовывать микролиты фосфата кальция, то есть на экспериментальную модель фосфатного нефролитиаза. В результате удалось доказать, что алендронат, в отличие от фармакологически сходного с ним инкадроната, способен ингибировать образование кристаллов фосфата кальция в культуре почечной ткани [32]. Здесь продемонстрирован эффект прямого торможения кристаллообразования, кото-

рый в большей степени оказался присущ алендронату по сравнению с инкадронатом, то есть второстепенный эффект. К основному антирезорбтивному действию этих лекарственных средств результаты исследования никакого отношения не имеют. Алендронат может оказаться предпочтительнее инкадроната, но только если у них окажется одинаковая способность подавлять костную резорбцию и соизмеримый профиль безопасности.

В 2008 году опубликованы результаты другого экспериментального исследования влияния бисфосфонатов на формирование оксалатных камней. Исследование проводилось на крысах, которым в мочевой пузырь были введены цинковые диски определенной массы. 36 самцов крыс были разделены на 3 равные группы. В мочевой пузырь животных помещали цинковый диск весом 40 мг. Первая группа животных была оставлена без фармакотерапии (группа контроля). Животным второй и третьей групп для подавления камнеобразования производилось еженедельное внутрибрюшинное введение алендроната (20 мг/кг) и золендроновой кислоты (7,5 мкг/кг) соответственно. Через 8 недель оценивалась прибавка массы удаленных дисков: в первой группе она составила 164%, во второй – 90% и в третьей – 71%. Однако статистически значимых различий между препаратами выявить не удалось [33]. На наш взгляд, модель эксперимента выбрана не вполне корректно. Во-первых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря – это не мочекаменная болезнь и не ее эквивалент, а во-вторых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря в данном случае замедляется в результате прямого торможения кристаллообразования в растворе, а не вследствие уменьшения костной резорбции. По этой причине и показали одинаковые результаты два препарата с более чем 1000-кратной разницей по антирезорбтивной активности.

Arrabal MM. et al. провели ретроспективный анализ эффективности алендроната при лечении

мочекаменной болезни с сопутствующей остеодистрофией. Препарат назначался по стандартной схеме – 70 мг 1 раз в неделю в режиме монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. В 100% наблюдений отмечено положительное влияние проводимого лечения на костную систему. У 74% больных констатировано снижение частоты рецидивов камнеобразования, у 26% – вообще не отмечено рецидивов нефролитиаза. Следует отметить, что практически ни одна существующая схема метафилактики нефролитиаза, не зависимо от его формы, такой эффективностью не обладает. Однако если учесть количество обследованных авторами больных – всего 25 человек, говорить о высоком уровне доказательности не приходится [34].

В 2010 году Bianchi G. et al. оценивали влияние бисфосфонатов (в частности, алендроната) на гиперкальциемию и минеральную плотность костной ткани. Через 4 недели терапии у пациентов с гиперкальциемией отмечено уменьшение почечной экскреции кальция, а через год приема алендроната у всех испытуемых зарегистрировано увеличение минеральной плотности костной ткани, в том числе и в контрольной группе, состоящей из 10 соматически здоровых добровольцев. Однако

прирост костной плотности был достоверно выше в группе пациентов с гиперкальциемией [35].

Одно из самых последних исследований, проведенное в апреле 2013 года Arrabal-Polo MA. et al., также подтверждает высокую эффективность комбинированной терапии алендронатом и тиазидом при сочетании нефролитиаза и остеодистрофии [36].

Проведенные в НИИ урологии исследования свидетельствуют о высокой эффективности бисфосфонатов в лечении фосфатурии и рецидивирующего фосфатного нефролитиаза. Семинедельный курс алендроната (70 мг 1 раз в неделю) привел к снижению почечной экскреции фосфата у этих пациентов на 7,1-13,4 ммоль/сут. в зависимости от предшествующего уровня фосфатурии [37-39].

Терапия рецидивирующего нефролитиаза и сопутствующей остеодистрофии бисфосфонатами представляется более эффективной по сравнению с цитратами, назначенными как в режиме монотерапии, так и в сочетании с тиазидами. Возможна комбинация бисфосфонатов и тиазидов, однако сочетание это не в полной мере изучено. Теоретически возможно допустить, что здесь будет иметь место не сложение, а потенцирование эффектов этих препаратов. Если это окажется дейст-

вительностью, комбинированная терапия, включающая бисфосфонат и тиазид, может оказаться наиболее эффективным подходом к лечению оксалатного и фосфатного нефролитиаза, осложненного остеодистрофией.

Таким образом, проблема поражения костной системы у больных с рецидивирующим нефролитиазом представляется недостаточно изученной и дискуссионной. Несмотря на значительное количество проанализированных источников, остается открытым ряд вопросов. В частности, неясными остаются механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации кости при мочекаменной болезни, так как сывороточные уровни кальция, фосфата и витамина D при этом остаются нормальными; также не вполне понятны причины образования уратных конкрементов при нормальном содержании в моче мочевой кислоты. И, наконец, весьма слабо разработаны вопросы медикаментозного лечения пациентов, страдающих ренальной остеодистрофией на фоне нефролитиаза. В данной клинической ситуации затруднен обоснованный выбор даже фармакологической группы, не говоря уже о конкретном препарате. По большей части это связано с отсутствием сравнительных исследований. ■

Резюме:

В статье проанализированы сведения из мировой литературы по лечению метаболических поражений костного скелета на фоне рецидивирующего нефролитиаза, проблема метафилактики нефролитиаза с позиции влияния на костный метаболизм. В современной медицине для лечебного воздействия применяются препараты нескольких фармакологических групп. Рассмотрены основные группы лекарственных препаратов, применяемых с этой целью: витамин D и его активные метаболиты, цитраты и тиазиды, бисфосфонаты.

Применение витамина D, а также его активных метаболитов – альфакальцидола и рокальтрола, в данной клинической ситуации сомнительно, главным образом из-за отсутствия данных о влиянии этих препаратов на риск рецидивирования нефролитиаза. Кроме того, имеются указания на негативное влияние этих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы.

Комбинированная схема, включающая тиазидный диуретик и соль лимонной кислоты, обладает доказанным, но очень слабым и отсроченным эффектом, не всегда приемлемым для клинического применения.

Терапия рецидивирующего нефролитиаза и сопутствующей остеодистрофии бисфосфонатами продемонстрировали сравнительно высокую эффективность на фоне приемлемого уровня безопасности. Они могут рассматриваться как препараты выбора для лечения ренальной остеодистрофии на фоне нефролитиаза. Также терапия бисфосфонатами представляется более эффективной по сравнению с цитратами, назначенными как в режиме монотерапии, так и в сочетании с тиазидными диуретиками.

Обсуждается возможность комбинированного применения бисфосфонатов и тиазидных диуретиков, однако сведений об эффективности и безопасности такого подхода пока недостаточно.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболические остеопатии, лечение, бифосфонаты.

Key words: *nephrolithiasis, metabolic osteopathy, treatment, bisphosphonates.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Heilberga IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006. Vol. 50, N. 8. P. 823-831.
2. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis // *Eur Urol.* 2010. Vol. 9. P. 802-806.
3. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. N 3. С. 19-24.
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 3691.
5. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999. 63 с.
6. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М., Медицинское информационное агентство, 2002, 410 с.
7. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией Тареевой И.Е. М., Медицина, 2000, 688 с.
8. Руководство по остеопорозу. [Под ред. Л.И. Беневоленской]. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532 с.
9. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шилова. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 683 с.
10. Урология. Национальное руководство. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1021 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X 2009 год. [Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова]. Москва, ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2009, 890 с.
12. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28, Suppl. 1. P. 67-78.
13. Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need? // *J Nephrol.* 1999. Vol. 12. P. 371-374.
14. Справочник лекарственных средств формулярного комитета. [Под ред. П.А. Воробьева]. М., Ньюдиамед, 2006. 667 с.
15. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis – a prospective randomized study. // *Br J Urol.* 1994. Vol. 73. P. 362-365.
16. Whalley NA, Meyers AM, Martins M. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. // *Br J Urol.* 1996. Vol.78. P. 10-14.
17. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. // *J Endourol.* 2002. Vol. 16. P. 149-152
18. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. // *Nephrol Dial Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 361-369.
19. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. // *J Urol.* 2007. Vol. 177. P. 1785-1788
20. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. // *J ClinEndocrinolMetab.* 2002. Vol. 87. P. 2008-2012.
21. Jehle S, Zanetti A, Muser J. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. // *J Am SocNephrol.* 2006. Vol. 17. P. 3213-3222.
22. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. // *J Urol.* 2002. Vol. 168. N. 7. P. 31-34.
23. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. // *J Urol.* 2003. Vol. 169. P. 465-469.
24. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. London, The Parthenon Publishing Group, 1997. 212 p.
25. Heath D, Marx SJ. Нарушения обмена кальция. Москва. Медицина. 1985. 334 с.
26. Тиктинский О.Л., Александров В.П.. Мочекаменная болезнь. СПб, Питер, 2000, 379 с.
27. Рациональная фармакотерапия в урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой]. М., Литтерра. 2006. 819 с.
28. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. [Под ред. Н.А. Мухина Н.А., Л.В. Козловской, Е.М. Шилова]. М., Литтерра. 2006. 895 с.
29. Heilberga IP, Martinia LA, Teixeira SH, Szejnfeldb VL, Carvalho AB, Lobão R, Draibe SA. Effect of Etidronate Treatment on Bone Mass of Male Nephrolithiasis Patients with Idiopathic Hypercalciuria and Osteopenia. // *Nephron.* 1998. Vol. 79. P. 430-437.
30. Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martínez V, Bellorín-Font E. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate. // *Medicina (B Aires).* 1997. Vol. 57. P. 45-48.
31. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. P. 234-243.
32. Senzaki H, Yasui T, Okada A, Ito Y., Tozawa K, Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. // *Urol Res.* 2004. Vol. 32. N. 7. P. 223-8.
33. Basok EK, Basaran A, Atsu N, Yildirim A, Tokuc R. Are new-generation bisphosphonates effective for the inhibition of calcium oxalate stone formation in a rat model? // *Urol Int.* 2008. Vol. 81. P. 325-329.
34. Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates. // *Arch Esp Urol.* 2007. Vol. 60. N. 9. P. 745-754.
35. Bianchi G, Giusti A, Pioli G, Barone A, Palummeri E, Girasole G. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalciuria associated with osteoporosis: a new trick from an old drug. // *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010. Vol. 2. N. 1. P. 29-35.
36. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Lopez-Ruiz A, Orgaz-Molina J, Gonzalez-Torres S, Zuluaga-Gomez A, Arrabal-Martin M. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. // *Urology.* 2013. Vol. 81. N. 4. P. 731-737.
37. Яровой С.К. Ретроспективный анализ применения алендроната у больных рецидивирующим фосфатным нефролитиазом. // *Остеопороз и остеопатии.* 2009. N. 2009. №1. С.38-42.
38. Яровой С.К., Максудов Р.Р., Александров Н.С. Эффективность бисфосфонатов (алендроната) при фосфатном нефролитиазе. // Информационные материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии 2012». Москва. 9-10 февраля 2012 года. С.138-139.
39. Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010. №1. С.65-68.

Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника

Uremic toxins in blood of end stage renal disease patients with dysbiosis of digestive tract

**A. V. Sivkov, V.N. Sinyukhin,
S. V. Arzumanov, E.A. Stesyuk,
T.A. Korobova**

Numerous molecules, which are either excreted or metabolized by the kidneys, accumulate in patients with chronic kidney disease (CKD). These uremic retention molecules, contributing to the syndrome of uremia, may be classified according to their site of origin, that is: endogenous metabolism, microbial metabolism, or exogenous intake. Phenolic compounds such as phenylacetic acid, phenol, and p-cresol are generated by the partial breakdown of tyrosine and phenylalanine by a wide range of intestinal obligate or facultative anaerobes, including the genera *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Enterobacter*, *Bifidobacterium*, and especially *Clostridium*. It is well known that probiotics can modify intestinal microbiota and thus provide clinical benefit for healthy individuals. However, their effect on patients with renal disease has not been fully studied. 18 patients undergoing hemodialysis (HD) treatment three times a week were enrolled in the study. Dysbiosis in feces of patients was detected by conventional culture-based methods. Serum p-cresol levels were measured by a protocol with a modification of HPLC method of Niwa. The results showed that HD patients without dysbiosis had the serum p-cresol level of about 26,5±6.7 mcml/l, while patients with high serum p-cresol levels of 53,5±15,5 mcml/l had > 10⁵ colony-forming units (CFU) of *Clostridium* per gram of stool. Probiotic treatment appeared to have reduced the serum p-cresol level to 15.6±5.1 mcml/l. This preliminary study demonstrates that HD patients with dysbiosis have high serum levels of p-cresol, and that probiotic treatment can reduce the serum level of this compound.

**А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, С.В. Арзуманов, Е.А. Стецюк,
Т.А. Коробова**

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Нарушение функции почек является результатом сбоя в работе системы внутрипочечного метаболизма, что сопровождается снижением гломерулярной фильтрации, тубулярной секреции и реабсорбции. Это приводит к накоплению в организме больного целого ряда токсических соединений, которые оказывают влияние на все жизненно важные органы. Сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения – это основные причины тяжелого течения хронической болезни почек, возникающие в результате воздействия токсических соединений на организм пациента [1]. В последнее время принято считать, что токсины, которые в больших количествах вырабатываются бактериальной флорой кишечника и не выводятся у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), проникают в кровоток и оказывают большое влияние на течение этого заболевания. В основном это конечные продукты гликирования, фенолы и индолы [2]. Появились сообщения, которые свидетельствуют, что бактериальная нагрузка и конечные продукты метаболизма кишечной флоры являются звеном патогенеза хронической болезни почек [3,4], а живые культуры пробиотиков обладают большим потенциалом при лечении хронических заболеваний [5]. Последние данные по анализу микробной микрофлоры кишечника показали наличие в ней трех доминантных энтеротипов, которые можно охарактеризовать как виды *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [3, 4] Установлено, что состав микро-

биоты кишечника в значительной степени зависит от потребляемой пищи и окружающей среды и может меняться в течение 24 часов в зависимости от преобладающих компонентов пищевого рациона. В желудочно-кишечном тракте млекопитающих микробиота взаимодействует с организмом хозяина через поверхность слизистой кишечника и очень чувствительна к внешним и внутренним воздействиям, которые могут вызвать нарушения во внутреннем гомеостазе кишечника. Показано, что ее состав и метаболическая активность могут привести как к благотворному влиянию на организм хозяина (например, выработка витаминов), так и оказать губительное воздействие путем образования токсических продуктов [3].

У больных с почечной недостаточностью высокая метаболическая нагрузка на желудочно-кишечный тракт в результате жизнедеятельности бактерий, неправильного питания и влияния окружающей среды приводит к сбою в работе энтероцитарного барьера и повышению содержания токсических соединений в организме хозяина [6, 7, 8].

Предшественники уремических токсинов образуются в результате ферментации бактериями таких аминокислот, как фенилаланин, тирозин и триптофан. Это приводит к образованию пара-крезола (р-крезол), фенола, индола, которые после прохождения через кишечник и печень попадают в кровоток или в виде материнской субстанции или в виде конъюгатов (р-крезол сульфата, р-крезол глюкуронида, фенил сульфата,

фенил глюкуронида, индол сульфата, индол глюкуронида) [8-13]. Эти соединения обладают провоспалительным эффектом – стимулируют лейкоцитоз и дисфункцию эндотелия [14-17]. Установлено, что длительное течение дисбактериоза кишечника и воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта приводит к перенасыщению ткани почек уремическими токсинами, тяжелому течению хронической болезни почек и сокращению промежутка времени до наступления терминальной стадии почечной недостаточности [17-20]. Следует признать наличие взаимосвязи между провоспалительными реакциями в желудочно-кишечном тракте, дисбиозом кишечника и течением хронической болезни почек [20].

Гемодиализ не способен обеспечить эффективную элиминацию тех уремических токсинов, которые связаны с белком, например, р-крезола и индоксил сульфата. Содержание этих соединений в крови коррелирует со смертностью больных на гемодиализе [21]. Больше всего это касается р-крезола, повышенное содержание которого в организме больного с терминальной ХПН ассоциируется с инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью [22, 23, 24].

Торможение процесса выработки уремических токсинов является одним из эффективных путей снижения их концентрации в крови больных на гемодиализе. В этом отношении наиболее эффективны пробиотики, влияющие на организм больного, пребиотики, включающие в себя полисахариды, усиливающие рост полезных для организма кишечных бактерий, синбиотики – комбинацию пребиотиков и пробиотиков, которые все вместе нормализуют внутрикишечную экологическую нишу и уменьшают концентрацию токсичных продуктов жизнедеятельности бактерий [25,26]. Nomoto K. считает, что применение синбиотиков, пробиотиков и пребиотиков при различных заболеваниях, включая хроническую болезнь почек в ее терминальной стадии, эффективно улучшает внут-

реннюю среду кишечника и, как следствие этого, тормозит процессы ведущие к интоксикации организма [27].

В последнее время появились данные о том, что в терминальной стадии хронической болезни почек наблюдается выраженное изменение флоры именно толстого кишечника и фекальной флоры, что также приводит к синдрому избыточного бактериального роста в тонком кишечнике [28, 29, 30, 31]. Дисбиоз при ХПН связан с целым рядом причин: повышением уровня мочевины и поступлением ее в толстый кишечник, что заканчивается ее гидролизом уреазой микрофлоры и выделением большого количества аммония, изменением рН среды в кишечнике и возникновением энтероколита. В результате толстый кишечник становится основным путем выделения оксалатов, а употребление фосфат-связывающих препаратов значительно изменяют внутреннюю среду всего кишечника. Все это создает условия преимущественного роста для таких бактерий, как клостридии, синтезирующих р-крезол. Keddis MT. et al. считают, что повышенные количества этого микроорганизма очень часто встречается у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе, что может привести к инфекции, вызванной этим возбудителем, увеличению количества осложнений и смертности [32].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи содержания уремического токсина р-крезола в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, при дисбиозе кишечника на фоне применения пробиотиков и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение р-крезола проводилось по модифицированному методу Niwa [33]: к 1 мл сыворотки крови больного добавлялось 100 мклитров дистиллированной воды. Проба затем закислялась до рН 1,0 М раствором соляной кислоты и насыщалась 1,0 г хлористого натрия.

После этого проводилась экстракция пробы в этилацетат и она центрифугировалась при 2000 оборотах в минуту. Различные количества надосадка вводились в хроматограф. Для количественного определения р-крезола была построена калибровочная кривая в пределах концентраций 0-150 мкмоль/л. В качестве стандарта использовался р-крезол фирмы Fluka. Был приготовлен его водный раствор, различные разведения которого прошли стандартную процедуру экстракции. Хроматографирование проходило на жидкостном хроматографе фирмы Fennigan на колонке BDS Hypersil C18 в системе ацетонитрил – вода (15/75) в изократическом режиме при скорости потока 0.5 мл в минуту. Использовался диодно-матричный детектор, определение проводилось при 280 нм, время удерживания р-крезола составило 7,5 мин.

Посев кала на микрофлору проводился по стандартной культуральной микробиологической методике [34]. Выделялись следующие микроорганизмы: бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, патогенные энтеробактерии, кишечная палочка (типичная, лактозонегативная, гемолитическая), энтерококки, золотистый стафилококк, другие неферментирующие грамотрицательные бактерии, *pseudomonas aeruginosa* дрожжеподобные грибы типа *Candida*.

В исследование вошли 18 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые проходили терапию в отделении оперативной нефрологии и пересадки почки ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. Статистическая достоверность результатов оценивалась по критерию Стьюдента с помощью программы «Статистика».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, находящихся на гемодиализе, при посеве кала которых, выявлен высокий титр клостридий ($> 10^5$ КОЕ), концентрация р-крезола в сыворотке крови была $53,5 \pm 15,5$ мкмоль/литр. При нормальном

титре клостридий ($<10^5$) его содержание составляло $26,5 \pm 6,7$ мкмоль/литр, а у больных, постоянно принимающих пробиотики (линекс по 2 капсулы 3 раза в день), – $15,6 \pm 5,1$ мкмоль/литр (рис.1) У всех трех групп больных титры остальных видов микроорганизмов в были в пределах нормальных показателей, что согласуется с ранее опубликованными данными, согласно которым при посеве кала на твердые питательные среды не было выявлено достоверной разницы по основным видам микроорганизмов между больными на гемодиализе и группой здоровых людей [35]. Полученные нами данные показывают, что содержание р-крезола в сыворотке

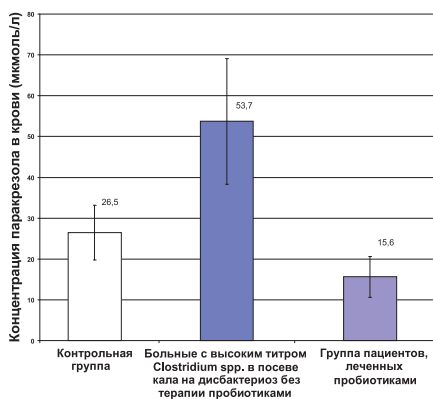


Рис 1. Концентрация паракрезола в сыворотке крови больных с терминальной стадией ХПН при дисбиозе кишечника и при приеме пробиотиков.

крови у больных с терминальной стадией ХПН в значительной степени зависит от титра клостридий в желудочно-кишечном тракте. Это согласуется с литературными данными. Установлено, что фенольные соединения такие, как фенолуксусная кислота, фенол, р-крезол образуются из фенилаланина и тирозина целым рядом облигатных и факультативных анаэробов, обитающих в кишечнике и включающих Bacteroides, Lactobacillus, Enterobacter, Bifidobacterium. Подавляющая часть этих веществ вырабатывается Clostridium. Однако процесс разложения ароматических аминокислот микрофлорой кишечника имеет свои пределы. С термодинамической точки зрения он плохо протекает в отсутствие неорганический акцепторов электронов и может происходить преимущественно в аэробных условиях, когда моно- и диоксигеназы инкорпорируют молекулярный кислород в продукты различных реакций, что наблюдается при ХПН. В связи с этим при терминальной стадии ХПН в кишечнике создаются идеальные условия для обитания этих видов микроорганизмов [32, 36, 37]. Согласно нашим данным у больных с терминальной ХПН,

принимающих пробиотики, отмечается снижение концентрации р-крезола. Это может быть только в том случае, когда пробиотики каким-то образом вмешиваются в процесс синтеза или выведения р-крезола. Действительно, в литературе появились данные о том, что лактобактерии способны по неизвестному механизму связывать или метаболизировать р-крезол [38], а в опытах in vitro установлено, что инкубация р-крезола и фенола с Streptococcus thermophilus KB06, Lactobacillus acidophilus KB20, Bifidobacterium longum KB71 снижает содержание этих соединений [39]. Показано, что применение у больных на гемодиализе препарата Lebenin, содержащего молочнокислые бактерии приводит к снижению концентрации уремиических токсинов [35]. Все это в определенной степени подтверждает полученные нами результаты.

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что высокая концентрация р-крезола в сыворотке крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности может свидетельствовать о наличии у больного дисбиоза кишечника. Применение пробиотиков снижает содержание этого уремиического токсина. ■

Резюме:

При терминальной стадией почечной недостаточности в крови больных накапливается большое количество веществ, которые не выводятся почками. Эти соединения носят название уремиических токсинов и их можно проклассифицировать в зависимости от места их происхождения как продукты эндогенного метаболизма, метаболизма микробов или экзогенной природы. Фенольные соединения такие, как фенилуксусная кислота, фенол, паракрезол накапливаются в организме в результате метаболизма тирозина или фенилаланина целым рядом облигатных или факультативных анаэробов, включающих представителей рода Bacteroides, Lactobacillus, Enterobacter, Bifidobacterium и особенно Clostridium. Известно, что пробиотики нормализуют внутрикишечную микрофлору и оказывают благоприятный эффект на состояние практически здоровых субъектов. Это действие практически не изучено на больных с заболеваниями почек. В настоящее исследование вошли 18 больных, находящихся на лечении гемодиализом (3 раза в неделю). Состояние дисбиоза диагностировалось стандартными микробиологическими культуральными методиками. Концентрация паракрезола определялась методом жидкостной хроматографии по модифицированному методу Niwa. Было показано, что у больных без дисбиоза кишечника его содержание в сыворотке крови составляло $26,5 \pm 6,7$ мкмоль/л. У больных с высоким содержанием паракрезола ($53,6 \pm 15,5$ мкмоль/л) был выявлен дисбиоз кишечника с большим титром клостридий в кале, превышающим 10^5 колоний образующих единиц (КОЕ) на грамм материала. Лечение пробиотиками уменьшало уровень паракрезола до $15,6 \pm 5,1$ мкмоль/л.

Таким образом, содержание паракрезола повышено в сыворотке крови больных, находящихся на гемодиализе при наличии дисбиоза кишечника. Лечение пробиотиками уменьшает концентрацию этого соединения.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, уремические токсины, дисбактериоз кишечника.

Key words: chronic renal failure, uremic toxins, intestinal dysbiosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: A prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P.2173–2182.
2. Vitetta L, Gobe G. Uremia and chronic kidney disease: The role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics. // *Mol Nutr Food Res*. 2013. Vol. 57. P. 824–832.
3. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. // *Science*. 2011. Vol.334. P. 105–108.
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. // *Nature*. 2011. Vol. 473. P.174–180.
5. Vitetta L, Alford H. The pharmacobiotic potential of the gastrointestinal tract micro-biometabolome-probiotic connect: A brief commentary.// *Drug Dev Res*. 2013. Vol. 74. P.353–359.
6. Zheng X, Zhao A, Xie G, Chi Y, Zhao L, Li H, Wang C, Bao Y, Jia W, Luther M, Su M, Nicholson JK, Jia W. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota. // *Sc. Transl Med*. 2013. Vol. 5, N 172. P 172ra22.
7. Fasano A. Toxins and the gut: Role in human disease.// *Gut*. 2002. Vol. 50, Suppl. 3. P. 9–14.
8. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function.// *Pharmacol Res*. 2013. Vol. 69. P.87–113.
9. Stecher B, Maier L, Hardt WD. Blooming' in the gut: How dysbiosis might contribute to pathogen evolution. // *Nat Rev Microbiol*. 2013. Vol. 11. P. 277–284.
10. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007. Vol. 10. P. 729–734.
11. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. // *JAOAC Int*. 2012. Vol. 95. P. 50–60.
12. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63. P.1934–1943.
13. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, Argiles A. European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. // *J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 23. P. 1258–1270.
14. Charney DI, Walton DF, Cheung AK. Atherosclerosis in chronic renal failure.// *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993. Vol. 2. P. 876–882.
15. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. // *Nephrol Dia Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 592–596.
16. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. // *Kidney Int*. 2003. Vol 63. P.1671–1680.
17. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxylsulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. // *Kidney Int*. 2004. Vol. 65. P. 442–451.
18. Vitetta L, Briskey D, Hayes E, Shing C, Peake J. A review of the pharmacobiotic regulation of gastrointestinal inflammation by probiotics, commensal bacteria and prebiotics. // *Inflammopharmacology*. 2013. Vol. 20. P. 251–266.
19. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease.// *Kidney Int*. 2013. Vol. 83, P. 1010–1016.
20. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. // *Nephron*. 1996. Vol. 74. P. 349–355.
21. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins—update 2009. // *Semin Dial*. 2009. Vol. 22. P. 334–339.
22. De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire N, Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis.// *Clin. Chem*. 2003. Vol. 49. P. 470–478.
23. Meijers BK, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients.// *Kidney Int*. 2008. Vol.73. P. 1174–1180
24. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H et al. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients.// *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 1081–1087.
25. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. // *Br J Nutr*. 2002. Vol. 88. P.39–49.
26. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. // *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008. Vol. 111. P. 1–66.
27. Nomoto K. Prevention of postoperative microbial infection by synbiotics.// *Indian J Exp Biol*. 2008. Vol. 46. P. 557–561.
28. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, Rao V, Ranganathan P, Dheer R. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada. // *Curr Med Res Opin*. 2009. Vol. 25. P.1919–1930.
29. F. Fukuuchi, M. Hida, Y. Aiba, Y. Koga, M. Endoh, K. Kurokawa, H. Sakai. Intestinal bacteria-derived putrefactants in chronic renal failure.// *Clin Exp Nephrol*. 2002. Vol. 6. P. 99–104.
30. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, Ni Z, Nguyen TH, Andersen GL. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. // *Kidney Int*. 2013. Vol. 83. P. 308–315.
31. Wang IK, Lai HC, Yu CJ, Liang CC, Chang CT, Kuo HL, Yang YF, Lin CC, Lin HH, Liu YL, Chang YC, Wu YY, Chen CH, Li CY, Chuang FR, Huang CC, Lin CH, Lin HC. Real-Time PCR Analysis of the Intestinal Microbiotas in Peritoneal Dialysis Patients. // *Appl Environ Microbiol*. 2012. Vol.78, 4. P.1107–1112 P. 1107–1112.
32. Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile Infection in Patients With Chronic Kidney Disease.// *Mayo Clin Proc*. 2012. Vol.87. N 11. P.1046–1053.
33. Niwa T. Phenol and p-cresol accumulated in uremic serum measured by HPLC with fluorescence detection. // *Clin Chem*. 1993. Vol. 39. P. 108–111.
34. Fan K, Morris AJ, Reller LB. Application of rejection criteria for stool cultures for bacterial enteric pathogens. // *J Clin Microbiol*. 1993. Vol.31. P. 2233–2235.
35. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. // *Nephron*. 1996. Vol.74, N2. P. 349–55
36. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BRM, Verbeke K. Uraemic toxins originating from colonic microbial metabolism. // *Kidney Int*. 2009. Vol. 76. P.12–19.
37. Cummings JH. Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. // *Lancet*. 1983. Vol. 1. P.1206–1209.
38. Nowak A, Libudzisz Z. Ability of intestinal lactic bacteria to bind or/and metabolise phenol and p-cresol. // *Ann Microbiol*. 2007. Vol. 57, N3. P 329–335.
39. Marczely J, Dheer R, Ranganathan P, Patel B, Ranganathan N, Friedman E.A. Probiotic Formulation in Vitro Effect on Phenol and p-Cresol Levels. // *J Am Soc Nephrol*. 2004. Vol.15. P. 112A F-PO212.

Осложнения пластики крайней плоти при коррекции дистальной гипоспадии у детей

Complications of the preputioplasty in children with distal hypospadias repair

I.M. Kagantsov

Surgery for distal forms of hypospadias in children achieved significant results. High esthetic demand for surgical correction is the reason for increased use of preputioplasty by child surgeons. This study is devoted to the complications of preputioplasty and their surgical correction and also to the systematic analysis of the possible causes for the complications.

Fifty patients were included in the study, in which foreskin was preserved during the operation. MAGPI operation was performed in 5 children (10%), TIP – in 26 (52%) and shift urethroplasty – in 16 (32%). In 3 cases (6%) urethroplasty was not carried out: one of the children was operated due to penile curvature, in 2 patients – isolated splitting of the foreskin was eliminated. Foreskin reconstruction technique was always identical for all types of operations. Late results were estimated in all patients. Among 50 children complications arose in 9 (18%) cases, repeated operative treatment was necessary in 6 (12%) patients.

Preputioplasty during the correction of the distal hypospadias in children is a non-difficult supplementary maneuver to the main operation (urethroplasty). A proper selection of patients for preputioplasty and its implementation with suturing of the foreskin in 3 layers could prevent the most complications. Preputioplasty complications don't demand a complicated reconstruction and could be easily eliminated.

И.М. Каганцов

ГУ Республиканская детская больница, г. Сыктывкар

Сегодня хирургия дистальных форм гипоспадии у детей достигла значительных успехов. Имеется достаточно много публикаций, в которых авторы указывают на минимальное количество осложнений, приближающееся к 4-9% [1, 2]. Высокие требования к косметическому результату хирургической коррекции дистальных форм гипоспадии все чаще вынуждают детских урологов проводить пластику крайней плоти [3, 4, 5, 6]. Однако препуциопластика сама по себе может привести к осложнениям, которые имеют свои особенности. Данная работа посвящена осложнениям препуциопластики и их хирургической коррекции, а так же систематизации и анализу возможных причин возникновения осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1998 по 2012 годы в урологическом отделении ГУ Республиканская детская больница г. Сыктывкара наблюдался 261 мальчик с гипоспадией, в возрасте от 11 месяцев до 14 лет. В исследование включены 50 пациентов, у которых при операции сохранена крайняя плоть. Больные были разделены на группы в зависимости от

применяемой пластики дистальной уретры.

Операция MAGPI (meatal advancement glanuloplasty inclusive) проведена у 5 (10%) детей, TIP (tubularized incised-plate) – у 26 (52%), перемещающая уретропластика – у 16 (32%). У троих (6%) детей пластика уретры не производилась, из них один оперирован по поводу искривления полового члена, и у двоих наблюдалось изолированное расщепление крайней плоти. Виды операции, применяемые в зависимости от формы гипоспадии, представлены в таблице 1.

Техника реконструкции крайней плоти применялась во всех случаях одинаковая вне зависимости от вида операции (рис. 1 а, б, в, г). Производились разрезы по границе между внутренним и наружным листком крайней плоти на вентрально-боковой части, так чтобы они легко сводились и при сшивании не ущемляли головку полового члена. При закрытии раны сначала ушивался внутренний, а затем наружный листок крайней плоти. Мы использовали либо непрерывный, либо узловый шов нитью Vicril 6/0. Операцию заканчивали наложением циркулярной давящей повязки. Катетеризация мочевого пузыря при перемещающей уретропластике и методе

Таблица 1. Вид операции в зависимости от формы гипоспадии

Вид операции	Форма гипоспадии			
	Нормальное расположение меатуса	Головчатая	Венечная	Стволовая
MAGPI (n=5)	–	5	–	–
TIP (n=26)	–	–	19	7
Перемещающая уретропластика (n=16)	–	11	5	–
Препуциопластика без уретропластики (n=3)	3	–	–	–
Всего (n=50)	3 (6%)	16 (32%)	21 (42%)	7 (14%)

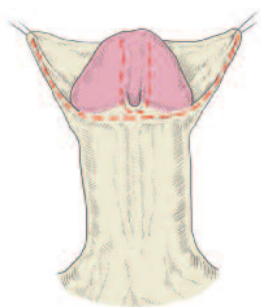


Рис.1а. Линия разреза по границе между внутренним и наружным листком крайней плоти на вентрально-боковой части полового члена

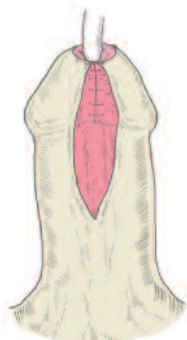


Рис.1в. Вид после сшивания внутреннего листка крайней плоти

MAGPI производилась 1-3 дня, при операции TIP – семь суток. В 3-х случаях, когда пластика уретры не производилась, катетеризация потребовалась на 1 сутки.

Накопив определенный опыт пластики крайней плоти, и получив ряд осложнений, мы внесли изменения в технику операции. При закрытии раны после сшивания внутреннего листка мы стали сшивать средний (мясистый) слой крайней плоти и лишь затем наружный листок. Подобным образом пластика крайней плоти произведена у последних 15 (30%) оперированных нами пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты оценены у всех детей, включенных в исследова-

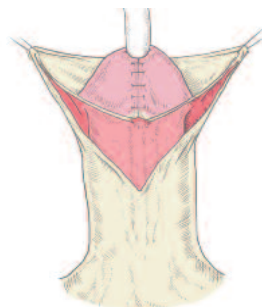


Рис.1б. Вид после произведенного разреза по границе между внутренним и наружным листком крайней плоти и законченной уретропластики и пластики головки полового члена

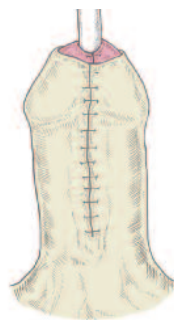


Рис.1г. Окончательный вид после сшивания наружного листка крайней плоти

ние. Полученные данные показывают, что при проведении операций с реконструкцией крайней плоти нами не получено таких характерных осложнений, как свищ уретры, меатостеноз и расхождение головки. Однако мы столкнулись с рядом осложнений, связанных с пластикой крайней плоти, которые представлены в таблице 2. Достоверных отличий в количестве осложнений в зависимости от проведенной уретропластики нами не получено ($p > 0,05$).

Полное расхождение крайней плоти получено у двух пациентов (рис. 2). Одному пациенту через 6 месяцев произведено обрезание крайней плоти, по настоянию родителей пациентов. Второму пациенту произведена повторная пластика крайней плоти, при этом использовали пластику,

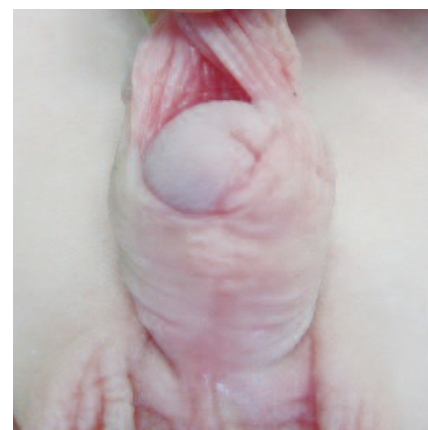


Рис.2. Расхождение крайней плоти

включающую сшивание среднего (мясистого) слоя крайней плоти, результат оценен через 3 и 6 месяцев, осложнений не отмечено.

Свищ крайней плоти отмечен также у двух пациентов. Оба ребенка оперированы через 6 месяцев после первой операции. Произведено иссечение рубцовой ткани по краю дефекта в крайней плоти на вентральной поверхности и сшивание кожи внутреннего листка, затем срединного слоя и наружного листка кожи крайней плоти. Результат операции нами оценен через 6 месяцев, осложнений не выявлено (рис. 3 а-ж).

Неудовлетворительный косметический результат пластики крайней плоти выявлен у 5 детей. При этом стоит отметить, что у трех пациентов оценка результата операции производилась оперирующим хирургом, тогда как родителей пациентов не волновал внешний вид крайней плоти и от предложенной коррекции они отказались. У двух мальчиков внешний вид крайней плоти после операции не устраивал ни хирурга, ни родителей пациентов и им было произведено обрезание крайней плоти.

Формирования послеоперационного фимоза мы не наблюдали.

Таким образом, из 50 детей, которым производилась пластика крайней плоти, нами получены осложнения у 9 (18%), а повторное оперативное лечение потребовалось у 6 (12%) детям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые реконструкцию крайней плоти описал Righini A. в 1969 г. [7].

Таблица 2. Осложнения, связанные с проведением пластики крайней плоти при коррекции дистальной гипоспадии у детей

Вид операции	Осложнения пластики крайней плоти				Всего
	Свищ крайней плоти	Расхождение крайней плоти	Форма	Неудовлетворительный косметический результат	
MAGPI (n=5)	0	0	0	0	0
TIP (n=26)	2(7,7%)	2(7,7%)	0	3(11,5%)	7(26,9%)
Перемещающая уретропластика (n=16)	0	0	0	1(6,3%)	1(6,3%)
Препуциопластика без уретропластики (n=3)	0	0	0	1(33,3%)	1(33,3%)
Всего (n=50)	2 (4%)	2 (4%)	0	5(10,0%)	9(18,0%)

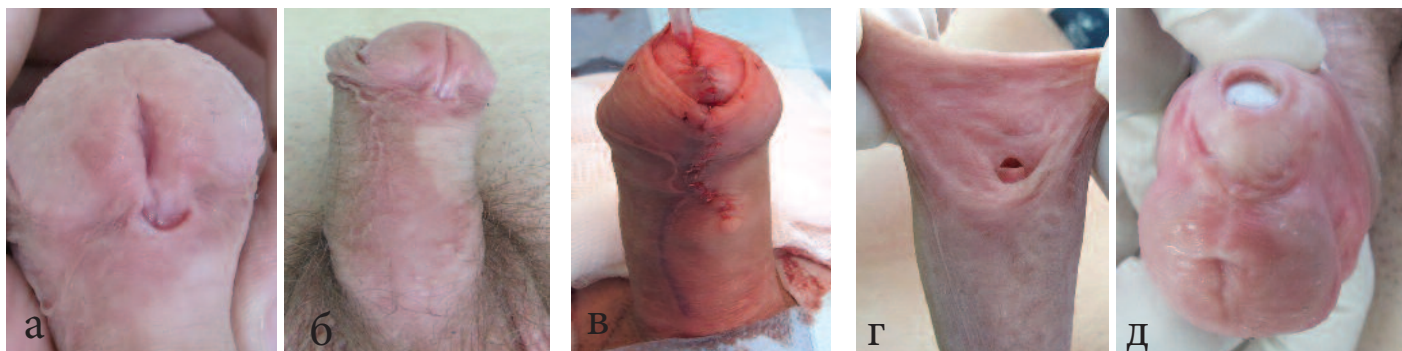


Рис.3 а, б. Венечная гипоспадия. Вид до операции.

Рис.3 в. Венечная гипоспадия. Вид непосредственно после операции ТПР с реконструкцией крайней плоти.

Рис.3 г, д. Венечная гипоспадия. Свищ крайней плоти



Рис.3 е, ж. Венечная гипоспадия. Внешний вид через 6 месяцев после устранения свища крайней плоти

С тех пор многие урологи используют восстановление крайней плоти при различных пластиках уретры по поводу гипоспадии [8, 9]. В последние десятилетия все больше публикаций по теме гипоспадии посвящены именно косметическому аспекту результатов операции, в том числе касающихся сохранения крайней плоти при желании родителей пациентов [10]. Целый ряд публикаций сообщает о довольно низком проценте осложнений после данной манипуляции [11, 12]. Мы выполнили 6 повторных операций. При этом три из них – это обрезание крайней плоти. Данная операция не является сложной даже для начинающих хирургов, только осваивающих хирургию полового члена, для пациентов не требуется длительное пребывание в стационаре, и сопровождается коротким

послеоперационным периодом.

Еще в трех случаях мы произвели повторную реконструкцию крайней плоти с положительным результатом. Только у трех больных мы не смогли сохранить крайнюю плоть, несмотря на пожелания родителей. Тем не менее, у всех пациентов результат лечения гипоспадии положительный, т.к. осложнений уретропластики не отмечено ни у одного пациента.

Все вышеизложенное можно суммировать в несложном алгоритме действий, которого необходимо придерживаться при возникновении осложнений после проведения пластики крайней плоти, при условии успешной уретропластики (рис. 4). Как видно из данного алгоритма при возникновении осложнений их устранение возможно двумя несложными операциями: повторной пластикой крайней плоти или циркумцизией. Выбор любой из них не влияет на конечные данные, т.к. результат лечения гипоспадии в любом случае будет положительным.

Отдельно хотелось бы отметить, что у наших больных не выявлено на данный момент ни одного случая фимоза, хотя публикации других авторов сообщают о нередком возникновении

затруднения открытия головки полового члена после проведения препуциопластики [13, 14]. Мы считаем, что по мере взросления наших пациентов в пубертате у кого-то из них может возникнуть фимоз и им будет необходимо выполнить обрезание. Однако это произойдет после прохождения ими того критического возраста, когда важно ощущать себя в кругу сверстников полноценным, "таким же как все". А нормальный вид полового члена не будет способствовать формированию у них комплексов и психологической травмы.

По мере накопления опыта препуциопластики при коррекции гипоспадии у детей нами была выявлена форма расщепления крайней плоти, при которой, на наш взгляд, ее сохранение не показано (рис 5 а, б). Это стало возможно благодаря тщательному документированию с помощью фотографий внешнего вида полового члена в различных ракурсах до оперативного лечения. При ретроспективном анализе мы выявили, что неудовлетворительный косметический результат связан именно с этим вариантом неправильно сформированной крайней плоти.

В этом случае в центре капюшона крайней плоти может быть складка, ко-

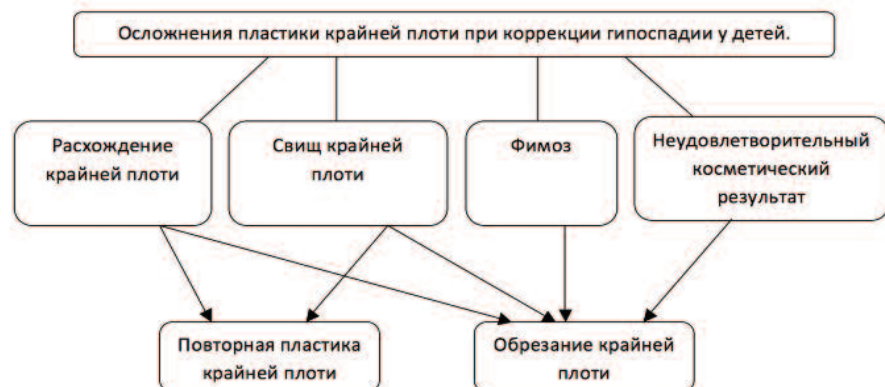


Рис.4. Алгоритм при осложнениях, возникающих после пластики крайней плоти при коррекции гипоспадии у детей

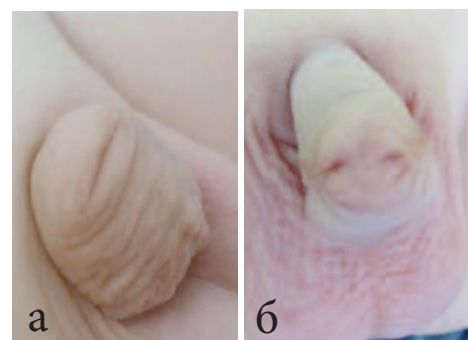


Рис.5 а, б. Форма расщепления крайней плоти, при которой не показана операция по ее сохранению

торая как бы указывает на то место, где должна располагаться головка полового члена в случае окончательного формирования препуция. Но самое главное, мясистая срединная часть крайней плоти неравномерно распределена между наружным и внутренним листками крайней плоти, т.е. она как бы эктопирована в виде "комочка" на дорсальной поверхности. При проведении препуциопластики при таком варианте крайняя плоть получается в виде "горбика" над головкой на дорсальной поверхности полового члена, иногда даже создается ощущение имеющегося искривления головки. Крайя расщепленной крайней плоти при этом истончены, в виду отсутствия между наружным и внутренним листками среднего слоя и вследствие этого

имеют скудное кровоснабжение. Недостаточное кровоснабжение в краях такой крайней плоти может являться причиной полного или частичного ее расхождения после пластики. В последние полтора года, когда сталкиваемся с таким вариантом развития крайней плоти, мы всегда отговариваем родителей от препуциопластики, чтобы не идти на заведомо неудовлетворительный косметический результат.

Как было уже сказано, последним 15 (30%) оперированным пациентам мы сшивали при препуциопластике крайнюю плоть в три слоя, при повторной пластике крайней плоти нами также соблюдался этот нюанс операции. Немаловажным так же являлся отбор пациентов в зависимости от строения крайней плоти. 4 пациентам

было отказано в препуциопластике в связи с неблагоприятным строением препуция. При выполнении этих условий в последней серии не было ни одного осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластика крайней плоти при коррекции дистальной гипоспадии у детей является не сложным дополнительным маневром к основной операции – уретропластике. При дифференцированном подходе к показаниям препуциопластики и проведении ее сшиванием крайней плоти в три слоя риск осложнений минимален. Осложнения препуциопластики не требуют сложной повторной реконструкции и легко могут быть устранены. ■

Резюме:

Хирургия дистальных форм гипоспадии у детей достигла значительных результатов. Высокое требование к косметическому результату хирургической коррекции дистальных форм гипоспадии все чаще вынуждает детских урологов проводить пластику крайней плоти. Данная работа посвящена осложнениям препуциопластики и их хирургической коррекции, а так же систематизации и анализу возможных причин возникновения осложнений.

В исследование включены 50 пациентов, у которых при операции сохранена крайняя плоть. Операция MAGPI проведена у 5 (10%) детей, TIP - у 26 (52%), перемещающая уретропластика была применена у 16 (32%). У троих (6%) детей пластика уретры не производилась, из них один оперирован по поводу искривления полового члена, и у двоих наблюдалось изолированное расщепление крайней плоти. Техника реконструкции крайней плоти во всех случаях была одинаковая вне зависимости от вида операции. Отдаленные результаты оценены у всех детей, включенных в исследование. Из 50 детей, которым производилась пластика крайней плоти, осложнения отмечены у 9 (18%) пациентов, а повторное оперативное лечение потребовалось 6 (12%) детям.

Пластика крайней плоти при коррекции дистальной гипоспадии у детей является несложным дополнительным маневром к основной операции – уретропластике. При дифференцированном подходе к показаниям препуциопластики и проведении ее сшиванием крайней плоти в три слоя риск осложнений минимален. Осложнения препуциопластики не требуют сложной повторной реконструкции и могут быть легко устранены.

Ключевые слова: гипоспадия, дети, пластика крайней плоти, уретропластика, осложнения.

Key words: hypospadias, children, urethroplasty, preputioplasty, complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snodgrass WT, Bush N, Cost N. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. // J Pediatr Urol. 2010. Vol. 6, N 4. P. 408-413.
2. Duckett JW, Snyder HM. The MAGPI hypospadias repair in 1111 patients. // Ann Surg. 1991. Vol. 213, N 6. P. 620-625.
3. Каганцов И.М. Реконструкция крайней плоти при оперативной коррекции дистальной гипоспадии у детей. // Урология, 2012. N 2. С. 75-78.
4. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М. Очерки реконструктивной хирургии наружных половых органов у детей. (Часть I – гипоспадия). – Сыктывкар, 2012. 144 с.
5. Hayashi Y, Kojima Y, Mizuno K, Maruyama T, Tozawa K, Kohri K. Modified foreskin reconstruction for distal hypospadias and chordee without hypospadias. // Int J Urol. 2008. Vol. 15, N 7. P. 646-648.
6. Gray J, Boston V. Glanular reconstruction and preputioplasty repair for distal hypospadias: a unique day-case method to avoid urethral stenting and preserve the prepuce. // BJU Inter. 2003, Vol. 91, Iss 3. P. 268-270.
7. Righini A. Symposium sur l'hypospadias. // Ann Chir Infant. 1969. Vol. 10. P. 314.
8. Belloli G. The Mathieu Righini technique for mid-distal hypospadias repair. // J Pediatr Surg Int. 1994. Vol. 9. P. 99-102.
9. Leclair M, Benyoucef N, Heloury Y. La reconstruction du prepuce dans la chirurgie d'hypospade distal: quelle morbidite? // Progr Urol. 2008. Vol. 18. P. 475-479.
10. Mege J, Pelizzo G, Dubois R, Arcache J, Carlouz P, Dodat H. Technique de Duplay modifiée dans le traitement de l'hypospadias antérieur. Resultats immédiats et a long terme a propos de 321 cas et revue de la littérature. // Progr Urol. 1999. Vol. 9. P. 1136-1147.
11. Snodgrass W, Koyle M, Baskin L, Caldame A. Foreskin preservation in penile surgery. // J Urol. 2006. Vol. 176. P. 711-714.
12. Antao B, Lansdale N, Roberts J, Mackinnon E. Factors affecting the outcome of foreskin reconstruction in hypospadias surgery. // J. Pediatr Urol. 2007. Vol. 3. P. 127-131.
13. Snodgrass W, Khavari R. Prior circumcision does not complicate repair of hypospadias with an intact prepuce. J. Urol. July 2006. Vol. 176, 296-298.
14. Suoub M., Dave S., El-Hout Y., Braga L., Farhat W. Distal hypospadias repair with or without foreskin reconstruction: A single-surgeon experience. J. of Pediatric Urology. 2008. 4, N 5. P. 377-380.

Энурез – теоретические основы и практические рекомендации

Enuresis—theoretic background and practical guidelines

T.N. Garmanova,
V.A. Shaderkina

Nocturnal polyuria, nocturnal detrusor overactivity and high arousal thresholds are central in the pathogenesis of enuresis. An underlying mechanism on the brainstem level is probably common to these mechanisms. Enuretic children have an increased risk for psychosocial comorbidity. The primary evaluation of the enuretic child is usually with no radiology or invasive procedures required. The first-line treatment, once the few cases with underlying disorders, such as diabetes, kidney disease or urogenital malformations, have been ruled out, is the enuresis alarm and desmopressin, which has a definite curative potential but requires much work and motivation. For families not able to comply with the alarm, desmopressin should be the treatment of choice. In therapy-resistant cases, combined therapy including neurometabolites needs to be ruled out, and then anticholinergic treatment—often combined with desmopressin—can be tried. In situations when all other treatments have failed, imipramine treatment is warranted.

Т.Н. Гарманова, В.А. Шадеркина
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Ночное недержание мочи (энурез) достаточно часто встречающееся заболевание у детей, его лечением занимаются врачи многих специальностей – детские урологи, нефрологи, педиатры, неврологи.

Ночное недержание мочи (более 3-х эпизодов в неделю) встречается у 10% детей в возрасте до 7 лет и является причиной психических и эмоциональных проблем у детей и членов их семей. Распространенность недержания мочи уменьшается с возрастом. Так, у детей в возрасте 4,5 лет ночное недержание мочи (менее 2 «мокрых» ночей в неделю) встречается в 21% случаев, а в возрасте 9 лет – только у 8% детей. Более частое ночное недержание мочи отмечается у 8% детей в возрасте 4,5 лет и у 1,5% детей в возрасте 9,5 лет [1]. По данным других авторов спонтанное выздоровление к подростковому возрасту отмечается у 15–17% детей [2]. В то же время постоянный энурез сохраняется у 50% пациентов старшего возраста, что указывает на склонность заболевания к рецидивированию [2, 3]. У мальчиков энурез встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у девочек [4, 5]. Нижняя граница возраста для постановки диагноза энуреза не определена, однако принято считать, что данная проблема приобретает клиническое значение примерно с 5 лет [5]. Причины, по которым нужно активно заниматься лечением этого заболевания, заключаются в том, что энурез нарушает самооценку ребенка, его социальную адаптацию, что приводит к тяжелым депрессиям как у него самого, так и у родителей.

При отсутствии лечения энурез может персистировать, у взрослых частота встречаемости этого заболевания составляет 2–3% [5]. Поэтому необходима комплексная терапия, которая помогает избежать серьезных последствий для физического и психологического благополучия ребенка.

В настоящее время согласно определению Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) энурез – это непроизвольное интермиттирующее мочеиспускание во время сна у ребенка старше 5 лет [6]. Ниже представлено определение комитета ICCS в отношении других не менее важных терминов, касающихся недержания мочи:

- *Моносимптомный энурез (МСЭ)* – энурез при отсутствии каких-либо симптомов нарушения функции нижних мочевых путей. Пациенты с МСЭ дифференцируются по следующим признакам:

- с ночной полиурией или без нее;

- с наличием или отсутствием реакции на терапию десмопрессином;

- с наличием или отсутствием нарушений пробуждения;

- с наличием или отсутствием дисфункции мочевого пузыря.

- *Немоносимптомный энурез (НМСЭ)* – энурез в сочетании с другими симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, которые в основном проявляются в дневное время [5].

- *Ночная полиурия* – гиперпродукция мочи ночью, определяемая как превышение ночного диуреза

более чем на 130% от эффективной емкости мочевого пузыря в соответствии с возрастом.

• *Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП)* – urgentное и частое мочеиспускание с или без недержания мочи.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНУРЕЗА

Причины ночного недержания мочи до конца неясны. Энурез является результатом комбинации следующих предрасполагающих факторов: полиурии, дисфункции мочевого пузыря и трудностей пробуждения.

У части детей с энурезом отмечается образование непропорционально большого количества мочи в ночное время. Это объясняется отсутствием ночной продукции антидиуретического гормона гипофиза – вазопрессина [7]. Также известно, что ночное недержание мочи может возникнуть и у «сухих» детей из-за чрезмерного употребления жидкости перед сном [8]. Применение вазопрессина (аналога десмопрессина) позволяет детям с недержанием мочи (особенно с полиурией) оставаться ночью сухими [9]. Однако особенности патогенеза ночного недержания мочи нельзя объяснить только снижением уровня вазопрессина, т.к. не все дети с энурезом имеют полиурию [10]. Некоторые «сухие» дети имеют ноктурию, а не энурез [11] и при наличии полиурии не понятно, почему дети не просыпаются для мочеиспускания.

У многих детей ночное недержание мочи вызывается не переполнением мочевого пузыря, а ночной гиперактивностью детрузора. Косвенным свидетельством этого является высокая частота энуреза и urgentного недержания мочи у одного и того же ребенка [12], а также уменьшением объема порции мочеиспускания у детей с энурезом по сравнению с детьми без энуреза [13]. Гиперактивность мочевого пузыря подтверждается при проведении

уродинамических исследований у детей с рефрактерным к лечению энурезом [14].

Как правило, у детей с энурезом отмечается нарушение сна (фаза пробуждения), что мешает им ночью проснуться для посещения туалета [15]. Ночное недержание мочи у ребенка может быть обусловлено и «глубоким сном», что подтверждается наблюдениями родителей и данными исследований по оценке объективных порогов пробуждения [16,17]. Нарушение фазы пробуждения может быть обусловлено самими стимулами (в данном случае, полный или гиперактивный мочевой пузырь), которые действуют как постоянный раздражитель, и организм, в конечном итоге, перестает на них реагировать.

Расстройство пробуждения может быть следствием нарушений координации сна на уровне ствола головного мозга. В настоящее время появились доказательства того, что за базовое нарушение функционирования ствола головного мозга отвечают три структуры: голубое пятно (LC), играющее основную роль в пробуждении ото сна, норадренергическая группа нейронов в верхних отделах моста [19] и центр мочеиспускания [20], который координирует рефлекс мочеиспускания и функционально и анатомически перекрывается с LC. Голубое пятно также имеет аксональные связи с клетками гипоталамуса, которые продуцируют вазопрессин [21]. В последнее время активно проводятся работы по изучению изменений в этой области мозга у детей с недержанием мочи [22, 23].

В настоящее время выделяют два основных типа энуреза:

• Энурез, при котором ночная полиурия связана с низким уровнем вазопрессина в течение ночи и высокой вероятностью ответа на терапию десмопрессином.

• Энурез, при котором емкость мочевого пузыря меньше возрастной нормы, что связано с гиперактивностью мочевого пузыря. Этот вид

энуреза схож с подтипом НМСЭ с проявлениями симптомов нижних мочевых путей, со сниженным ответом на десмопрессин и более высокую вероятность ответа на терапию принудительного пробуждения [18].

Энурез так же может быть обусловлен рядом заболеваний: в редких случаях это могут быть болезни, сопровождающиеся полиурией (сахарный или несахарный диабет, нелигурическая почечная недостаточность и др.) [24], инфекция мочевыводящих путей (ИМП), запоры [25], нейрогенный мочевой пузырь, пороки развития мочевых путей (клапаны уретры), храп или апноэ во время сна [26].

В последнее время все больше внимания уделяют изучению психологических факторов и стресса в развитии и персистенции энуреза у детей [6]. Однако в ряде исследований последних лет показано, что не психологические факторы ведут к энурезу, а напротив – энурез приводит к поведенческим аномалиям и социальной дезадаптации, причем нарушения поведения у детей 5 лет и старше отмечаются вне зависимости от частоты энуреза [26, 27]. Установлено, что после излечения от энуреза у детей обычно наблюдаются положительные психологические изменения [28].

ЛЕЧЕНИЕ ЭНУРЕЗА

Методы лечения энуреза основаны на коррекции патогенетических механизмов заболевания.

Препаратом первой линии лечения энуреза является десмопрессин. Это аналог гормона вазопрессина, имеющего антидиуретический эффект [29]. Как правило, этот препарат позволяет полностью вылечить заболевание у 1/3 детей с энурезом, у 1/3 пациентов имеется частичный ответ, а 1/3 больных этот препарат не помогает. Механизм действия десмопрессина заключается в снижении продукции мочи, поэтому ночная полиурия является

прогностическим фактором эффективности лечения [30]. Существуют доказательства действия десмопрессина на центральную нервную систему [31]. Препарат практически не имеет побочных эффектов, даже если используется в течение нескольких месяцев и лет [32]. Однако при приеме препарата в сочетании с чрезмерным потреблением жидкости может возникнуть гипонатриемия [33].

Холинолитики являются терапией второй линии в лечении энуреза. Первые результаты применения этой группы препаратов были не достаточно обнадеживающими [34], но в настоящее время есть подтверждение того, что толтеродин эффективен в качестве дополнительной терапии в лечении энуреза у детей, которые не ответили на терапию десмопрессином [35]. Другими часто применяемыми препаратами данной группы являются оксибутинин и пропиверин, но их применение может осложниться развитием констипации и ИМП в связи с увеличением объема остаточной мочи.

Антидепрессант имипрамин также успешно используется в лечении энуреза. По данным плацебо-контролируемых исследований процент ответа на лечение составляет около 50% [36]. Причина эффективности данного препарата также до конца не ясна, но, скорее всего, она основана на норадренергическом действии препарата на уровне головного мозга [37]. В настоящее время имипрамин используется строго в терапии устойчивого энуреза, так как побочные эффекты (в основном изменения настроения), достаточно выражены, а передозировка может оказаться фатальной [37].

Необходимым условием для успешного лечения энуреза является поведенческая терапия, т.е. нормализация потребления жидкости и выработка правильных навыков мочеиспускания [38]. Однако на сегодняшний день доказательств эффективности этого подхода недо-

статочно [39]. Тем не менее поведенческая терапия не вредит ребенку и позволяет уменьшить ночное недержание мочи.

У детей, которым сложно проснуться ночью, когда у них появляется позыв на мочеиспускание, эффективно применение аларм-терапии. Основная концепция этого метода проста: первая капля мочи, которая достигает детектора влаги в постели или на нижнем белье, вызывает сильный (обычно акустический) стимул, тем самым постепенно учит пациента просыпаться вместо того, чтобы мочиться в постель. Большинство детей с энурезом, которые успешно лечатся применением аларм-терапии, затем начинают просыпаться самостоятельно и происходит смена энуреза на ноктурию [40]. Доля положительно ответивших на лечение пациентов колеблется от 50 до 80% [41], и большинство детей, которые ответили на данную терапию, можно считать излеченными [42]. Вероятность успешного применения аларм-терапии больше, если ребенок и семья достаточно мотивированы.

Для усиленного лечения энуреза иногда требуется комплексный комбинированный подход с применением следующих групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); нейрометаболиты (ГАМК-эргические средства); витамины B6, B15, B2, B1, A, E, анаболические препараты – оротат калия или карнитин. Однако многие из этих препаратов имеют ограничения. Так, например, НПВП оказывает ulcerогенное действие, влияет на агрегацию тромбоцитов и др. В связи с этим самыми безопасными остаются препараты группы нейрометаболитов, к которым относится Пантокальцин – агонист ГАМК-β-рецепторов. Активация ГАМК-β-рецепторов проявляется со стороны ЦНС улучшением метаболических и биоэнергетических процессов в нервных клетках и уменьшением поведенческих рас-

стройств, со стороны мочевыделительной системы отмечается положительное влияние на детрузорно-сфинктерную диссинергию с прекращением расстройства акта мочеиспускания в дневное и ночное время. Пантокальцин нормализует функцию мочевого пузыря при поллакиурии, императивных позывах, императивном мочеиспускании, недержании мочи и энурезе. Кроме того, препарат эффективен при гипермоторных нарушениях функции мочевого пузыря, т.к. угнетает повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора, а также повышает устойчивость организма к гипоксии и обладает седативным эффектом (снижение спонтанной двигательной активности, уменьшение феноминовой гиперактивности). Отличительной характеристикой Пантокальцина, является отсутствие выраженных побочных эффектов и серьезных противопоказаний. Применение данного препарата особенно оправдано у детей с коморбидными состояниями, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, неврозоподобные состояния, психовегетативный синдром, эпилепсия. Согласно данным проведенных исследований положительный суммарный эффект при комбинированном лечении больных энурезом с психоневрологической симптоматикой достигается в 86% случаев [5]. В этом же исследовании было показано, что применение Пантокальцина позволяет увеличить количество «сухих ночей» при энурезе в 5-10 раз, среднеэффективный объем мочевого пузыря – в 3 раза, снизить аффективную и психомоторную возбудимость, расторможенность, раздражительность и агрессивность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и лечение энуреза представляют собой достаточно сложную проблему, требующую много времени и внимания, как со стороны пациента, так и со

стороны врача. В основе патогенеза энуреза выделяют три основных механизма: гиперпродукция мочи в ночное время, дисфункция мочевого пузыря и нарушение процесса пробуждения при возникновении позыва на мочеиспускание. Лечение

энуреза основано на выявлении причин заболевания и их коррекции. Однако, в некоторых случаях для успешного лечения энуреза недостаточно лишь одного метода или лекарственного средства, требуется комплексная терапия с применением

нескольких групп препаратов, которая дает наилучший эффект. При наличии сопутствующих нервно-психических расстройств у детей с энурезом оправдано назначения комплексной терапии с применением Пантокальцина. ■

Резюме:

Ночное недержание мочи (энурез) достаточно часто встречающееся заболевание у детей, его лечением занимаются не только детские урологи, но и нефрологи, педиатры, неврологи. Согласно определению Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (ICCS) энурезом считается непроизвольное интермиттирующее мочеиспускание во время сна у ребенка старше 5 лет. Это состояние встречается у 10% детей в возрасте до 7 лет и является причиной психических и эмоциональных трудностей у детей и членов их семей. Распространенность недержания мочи уменьшается с возрастом. У детей в возрасте 4,5 лет ночное недержание мочи встречается в 21% случаев, тогда как в возрасте 9 лет – только у 8% детей.

В настоящее время считается, что в патогенезе энуреза основными факторами являются ночная полиурия, ночная гиперактивность детрузора и высокий порог пробуждения. Возможно, в основе всех этих проявлений лежат нарушения на уровне центральной нервной системы. Препаратом первой линии в лечении заболевания, в случае отсутствия сопутствующих заболеваний, которые могут быть его причиной (сахарный диабет, заболевания почек, аномалии мочеполовой системы) является десмопрессин. При наличии сопутствующих нервно-психических расстройств у детей с энурезом оправдано назначения комплексной терапии с применением Пантокальцина. Также применяются холинолитики, антидепрессанты, поведенческая и аларм-терапия.

Ключевые слова: энурез, дети, патогенез, лечение, Пантокальцин®.

Key words: enuresis, children, pathogenesis, treatment, Pantocalcin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. // Br J Urol. 1996. Vol.78. P.602–606.
2. Папаян А. В. Энурез у детей. С.Петербург. 1996. 77 с.
3. Delvin JB. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. // Irish Med J. 1991. Vol. 84. P. 118 – 120.
4. Friman P C, Warzak WJ. Nocturnal enuresis a prevalent, persistent, yet curable 35. parasomnia. // Paediatrician. 1990. Vol. 17. P. 38–45.
5. Казанская И.В., Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики энуреза у детей с гиперактивным мочевым пузырем. // Русский медицинский журнал. 2006. N 16. С. 1199-1204
6. Nevés T, Gontard A, Hoesbeke P, Hjalms K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation committee of the International Children's Continence Society (ICCS). // J Urol. 2006. Vol.176. P.314–324
7. Vande Walle J1, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. // Eur J Pediatr. 2012. Vol. 1716. P. 971-983
8. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma Vasopressin and urinary output in patients with enuresis. // Am J Physiol. 1989. Vol.256. P. F664–F671.
9. Rasmussen PV, Kirk J, Borup K, Nørgaard JP, Djurhuus JC. Enuresis nocturna can be provoked in normal healthy children by increasing the nocturnal urine output.// Scand J Urol Nephrol. 1996. Vol. 30. P.57–61.
10. Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Polyuric and non-polyuric bedwetting—pathogenetic differences in nocturnal enuresis. // Scand J Urol Nephrol. 1995. Vol.173. P.77–79.
11. Mattsson S, Lindström S. Diuresis and voiding pattern in healthy school-children. // Br J Urol. 1994. Vol.76. P.783–789.
12. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK, Munhoz C, Silva CP. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. // J Urol. 2009. Vol. 182. P. 1978–1983.
13. Nevés T, Tuvemo T, Läckgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis—pathogenic implications. // J Urol. 2001. Vol.165. P. 2022–2025.
14. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. // J Urol. 1999. Vol. 162. P. 1049–1055.
15. Page ME, Valentino RJ. Locus coeruleus activation by physiological challenges. // Brain Res Bull. 1994. Vol. 35. P.557–560.
16. Nevés T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Läckgren G, Olsson U, Stenberg A. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. // Acta Paediatr. 1999. Vol. 88. P.748–752.
17. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications.// Acta Paediatr. 1997. Vol. 86. P. 381–384.
18. Kayama Y, Koyama Y. Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness.// Eur Urol. 1998. Vol. 33. P.12–15.
19. Holstege G, Griffiths D, Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. // J Comp Neurol. 1986. Vol. 250. P.449–461.
20. Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of blood pressure and Vasopressin secretion. // Exp Brain Res. 1984. Vol. 55. P.145–151.
21. Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian P, Gehricke JG, Song D, Guthrie D. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis.// Biol Psychiatry. 1999. Vol. 45. P.1455–1466.

22. Danysz W, Kostowski W, Hauptmann M. Evidence for the locus coeruleus involvement in desipramine action in animal models of depression. // Pol J Pharmacol Pharm. 1985. Vol. 37. P.855–864
23. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. // Pediatr Diab. 2005. Vol. 6. P. 75–78.
24. Yazbeck S, Schick E, O'Regan S. Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. A review. // Eur Urol. 1987. Vol. 13. P. 318–321.
25. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. // Sleep Med Rev. 2003. Vol. 7. P. 403–411.
26. Бадалян Л. О., Заваденко Н. Н. Энурез у детей. // Обзор психиатр. и мед. психол. 1991. N 3. С. 51–60.
27. Квашнер К., Маттеят Ф. Энурез и энкопрез. // Психотерапия у детей и подростков 16. [Под ред. Х. Ремшидта]. Пер. с англ. М.: Мир. 2000. С.. 408–428.
28. Буянов М. И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков. М., 1995. С. 51–60.
29. Glazener CM, Evans JH Desmopressin for nocturnal enuresis. Cochrane Database Syst Rev: CD002112. 2002
30. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neusuess A, Eggert P. Effect of 1-desamino-8-d-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. // J Pediatr. 2007. Vol. 151. P. 571–574.
31. Hjalms K, Hanson E, Hellström A-L, Kruse S, Sillén U. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. // Br J Urol. 1998. Vol.82. P.704–709
32. Nevéus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L. Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis – a standardisation document from the International Children's Continence Society (ICCS). // J Urol. 2010. Vol. 183. P.441–447.
33. Kruse S, Hellström A-L, Hjalms K. Daytime bladder dysfunction in therapy-resistant nocturnal enuresis. A pilot study in urotherapy. // Scand J Urol Nephrol. 1999. Vol. 33. P.49–52.
34. Lovering JS, Tallett SE, McKendry BI. Oxybutynin efficacy in the treatment of primary enuresis. // Pediatrics. 1988. Vol.82. P.104–106.
35. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Pediatrics. 2008. Vol.122. P.1027–1032
36. Gepertz S, Nevéus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. // J Urol. 2004. Vol.171. P.2607–2610.
37. Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000. Vol.10. P.321–325.
38. Robson LM, Leung AK. Urotherapy recommendations for bedwetting. // J Natl Med Assoc. 2002. Vol. 94. P.577–580.
39. Nevéus T, Läckgren G, Stenberg A, Nørgaard JP. Anticholinergic treatment for nocturnal enuresis: current understanding and future expectations. // Dialogues Pediatr Urol. 2005. Vol. 26. P. 9–11.
40. Oredsson AF, Jørgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. // J Urol. 1998. Vol.160. P.166–169.
41. Glazener CM, Evans JH. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2007.
42. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2000: CD002117.

Пантокальцин®

Гопантенная кислота 250 мг, 500 мг



Эффективная и безопасная коррекция нарушений мочеиспускания у детей

- ✓ Положительно влияет на центральные механизмы контроля функции мочеиспускания¹
- ✓ Оказывает тормозящее действие на повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора¹
- ✓ Нормализует функцию мочевого пузыря¹

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ОАО «Валента Фармацевтика».



ОАО «Валента Фармацевтика»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, корп. 2
тел. (495) 933-60-80, 933-12-68 | факс (495) 933-60-81
moscowoffice@valentapharm.com | www.valentapharm.com
Регистрационное удостоверение МЗ РФ № PN 001397/01 от 07.09.2007



enurezunet.ru

портал о проблеме
лечения детского энуреза



8 800 100 2669

ГОРЯЧАЯ
ЛИНИЯ

*Сухие ночи
счастливые дни!*



НОВЫЙ
Минирин[®]
ДЕСМОПРЕССИН
ТАБЛЕТКИ 60/120мкг
ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ

- ✓ Мгновенно растворяется во рту
- ✓ Не нужно запивать водой
- ✓ Высокая биодоступность
- ✓ Эффективен в меньших дозировках

реклама

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Информация для специалистов здравоохранения.

FERRING
PHARMACEUTICALS

ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ, 115054, Москва, Космодамианская наб., д.52, стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42, E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru



**Умирает только хилое и слабое, здоровое и сильное всегда
выходит победителем в борьбе за существование.**

Чарльз Дарвин



Москва 2014
www.ecuro.ru

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



9 772222 854006