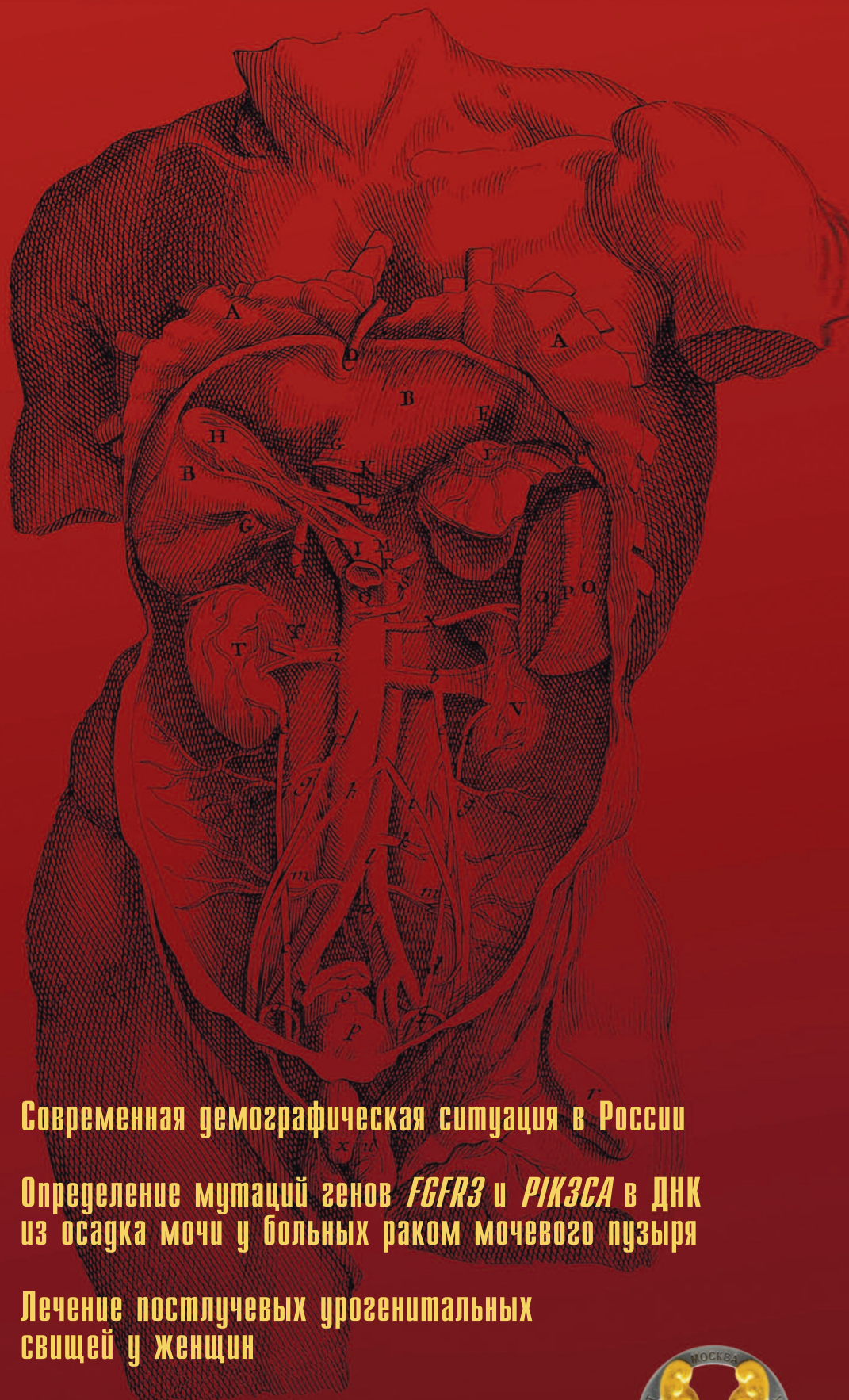


УРОЛОГИЯ



Современная демографическая ситуация в России

Определение мутаций генов *FCFR3* и *PIK3CA* в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря

Лечение постлучевых урогенитальных свищей у женщин

Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики



Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№4 2015

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор	О.И. Аполихин , <i>д.м.н., профессор</i>	
Заместитель главного редактора	А.В. Сивков , <i>к.м.н.</i>	
Научный редактор	В.И. Кирпатовский , <i>д.м.н., профессор</i>	
Ответственный секретарь	Д.А. Бешлиев , <i>д.м.н.</i>	
Редакторы	В.А. Комарова , <i>к.м.н.,</i> Н.Г. Москалева , <i>к.м.н.</i> В.А. Шадёркина И.А. Шадеркин	
Б.Я. Алексеев , <i>д.м.н., профессор</i>	М.И. Катибов , <i>д.м.н.</i>	Ю.Э. Рудин , <i>д.м.н., профессор</i>
С.А. Голованов , <i>д.м.н.</i>	А.А. Костин , <i>д.м.н.</i>	Р.М. Сафаров , <i>д.м.н., профессор</i>
В.В. Евдокимов , <i>д.м.н.</i>	Д.С. Меринов , <i>к.м.н.</i>	В.Н. Синюхин , <i>д.м.н., профессор</i>
Е.А. Ефремов , <i>д.м.н.</i>	Е.О. Осмоловский , <i>д.м.н.</i>	И.В. Чернышев , <i>д.м.н.</i>
Г.Д. Ефремов , <i>к.м.н.</i>	В.В. Ощепков , <i>к.м.н.</i>	Л.А. Ходырева , <i>д.м.н.</i>
Н.С. Игнашин , <i>д.м.н.</i>	Т.С. Перепанова , <i>д.м.н., профессор</i>	Э.К. Яненко , <i>д.м.н., профессор</i>
А.В. Казаченко , <i>д.м.н.</i>	В.В. Ромих	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта	Дизайнер	Корректор
В.А. Шадёркина	О.А. Белова	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 УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова
Современная демографическая ситуация и проблемы
улучшения репродуктивного здоровья населения
России 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, С.А. Голованов,
В.В. Дрожжева, Н.К. Адамян, В.П. Иванов,
Е.В. Фролова**
Протективное действие противоишемической терапии
и α -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря
при экспериментально вызванной инфравезикальной
обструкции 16

**И.А. Шадеркин, А.В. Владзимирский, А.А. Цой,
Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, М.М. Зеленский**
Диагностическая ценность портативного анализатора
мочи «ЭТТА АМП-01», как инструмента самостоятельного
мониторинга в mHealth и при скрининге в первичном
звене медицинской помощи 22

ОНКОУРОЛОГИЯ

**Р.Б. Самсонов, Т.А. Штам, В.С. Бурдаков,
А.С. Глотов, Е.В. Цырлина, А.К. Носов,
В.И. Евтушенко, М.В. Филатов, А.В. Малек**
Выделение и анализ экзосомальной микро-РНК
из мочи: новый метод диагностики рака
предстательной железы 28

**А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, А.В. Кнутов,
Д.В. Семенычев, В.П. Сергеев, А.Б. Новиков,
К.С. Преснов**
Лапароскопическая трансмезентериальная резекция
нижнего сегмента левой половины подковообразной
почки по поводу почечно-клеточного рака 34

**Д.С. Михайленко, Д.В. Перепечин, Г.Д. Ефремов,
А.В. Сивков, О.И. Аполихин**
Определение мутаций генов *FGFR3* и *PIK3CA* в ДНК
из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря 38

О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов
Современные подходы к лечению постлучевых
урогенитальных свищей у женщин: обзор литературы 42

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Э.З. Рабинович, А.А. Трудов
Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной
железы и маркеры ремоделирования костной ткани 46

**В.И. Киселев, В.М. Друх, И.Н. Кузнецов, Е.Л. Муйжнек,
Е.А. Андрианова, Ю.Ю. Андреева, Д.О. Аллина,
О.Б. Лоран, Г.А. Франк**
Морфологические изменения в ткани предстательной железы
у пациентов с простатической интраэпителиальной
неоплазией в процессе химиопрофилактики с помощью новой
фармацевтической композиции дииндолилметана 54

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

С. В. Котов
Результаты многоэтапной (заместительной)
уретропластики 60

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

O.I. Apolikhin, N.G. Moskaeva, V.A. Komarova
Contemporary demographic situation and problems
of improving the reproductive health of
Russian population 4

EXPERIMENTAL UROLOGY

**V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudrya, S.A. Golovanov,
V.V. Drozhzheva, N.K. Adamyan, V.P. Ivanov,
E.V. Frolova**
Protective action of the anti-ischemic therapy
with alpha-adrenoblockers on experimental
infravesical bladder
obstruction 16

**I.A. Shaderkin, A.V. Vladzimirskyy, A.A. Tsoy,
D.A. Voytko, M.Y. Prosyannikov, M.M. Zelenskiy**
Diagnostic value of the portable urine analyzer
"ETTA AMP-01" as a tool for self-monitoring
in mhealth and screening in
primary care 22

ONCOUROLOGY

**R.B. Samsonov, T.A. Shtam, V.S. Burdakov, A.S. Glotov,
E.V. Tsyrlina, A.K. Nosov, V.I. Evtushenko, M.V. Filatov,
A.V. Malek**
Extraction and analysis of the exosomal micro-RNA
from the urine: new method of prostate
cancer diagnostics 28

**A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, A.V. Knutov,
D.V. Semenichev, D.V. Sergeev, A.B. Novikov,
K.S. Presnov**
Laparoscopic transmesenterial resection of the lower
segment of left half of the horseshoe kidney due
to the renal cell cancer 34

**D.S. Mikhaylenko, D.V. Perepechin, G.D. Efremov,
A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin**
Detection of *FGFR3* and *PIK3CA* mutations in DNA
isolated from urine sediment of bladder cancer patients 38

O.B. Loran, A.V. Seregin, Z.A. Dovlatov
Modern approach to therapy of the postirradiation
urogenital fistula in female patients: literature review 42

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, E.Z. Rabinovich, A.A. Trudov
Osteoporosis during the hormone therapy of prostate cancer
and markers of bone tissue remodelling 46

**V.I. Kiselev, V.M. Druh, I.N. Kuznecov, E.L. Muizhnek,
E.A. Andrianova, Y.Y. Andreeva, D.O. Allina,
O.B. Loran, G.A. Frank**
Morphological changes in the prostate tissue
in patients with prostatic intraepithelial neoplasia during
chemoprophylaxis using a new pharmaceutical compositions of
the diindolylmethaneane 54

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

S.V. Kotov
Outcomes of multistage (substitutions)
urethroplasty 60

АНДРОЛОГИЯ

М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, Ю.А. Штыря, И.В. Виноградов

Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез. 67

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев

Применение препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом. 72

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.В. Прохоров

Гангрена Фурнье. История вопроса, терминология, эпидемиология, предрасполагающие факторы, этиология и патогенез: обзор литературы. 76

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.В. Анохин

Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики 86

С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.В. Анохин, В.В. Дрожжева

Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. 94

Н.А. Амосов, С.Б. Уренков, А.Е. Иванов, А.А. Подойницын

Место ретроградной нефролитотрипсии в лечении больных коралловидным нефролитиазом. 100

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, А.М. Сысоев, А.А. Соколов

Нефрэктомия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита 104

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова

Гипоспадия у женщин и девочек: обзор литературы и клинический случай. 110

И.В. Казанская, И.Л. Бабанин, В.В. Ростовская, К.М. Матюшина

Влияние фитопрепарата «Роватинекс» на уродинамику верхних мочевыводящих путей и дисметаболические процессы у детей с гидронефрозом и обструктивным мегауретером 116

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Е.М. Попова, Р.А. Нафтүлович, Р.М. Зайнуллина, А.Г. Имельбаева

Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с применением коллагенового материала. 124

ТЕЛЕМЕДИЦИНА

А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, А.В. Владзимирский, А.А. Цой

Расширение возможностей телемедицинского консультирования в урологии инструментами видеоконференц-связи. 128

ANDROLOGY

M.N. Korshunov, E.S. Korshunova, Y.A. Shtyrya, I.V. Vinogradov

Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis 67

A.I. Neymark, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev

Use of Indigalplus in patients with chronic prostatitis. 72

URINARY TRACT INFECTION

A.V. Prokhorov

Fournier's gangrene. History, terminology, epidemiology, predisposing factors, etiology and pathogenesis: literature review. 76

UROLITHIASIS

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, N.V. Anokhin

Hypercalciuria: principles of differential diagnostics 86

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, N.V. Anokhin, V.V. Drozhzheva

Body-mass index and chemical composition of urinary stones. 94

N.A. Amosov, S.B. Urenkov, A.E. Ivanov, A.A. Podoinicin

Place of the nephrolithotripsy in the treatment of patients with staghorn urolithiasis. 100

CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENCY

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, A.M. Sysoev, A.A. Sokolov

Nephrectomy in patients with terminal stage of chronic kidney insufficiency and active pyelonephritis. 104

PEDIATRIC UROLOGY

Yu. E. Rudin, D.V. Marukhnenko, T.N. Garmanova

Hypospadias in women and girls: a literature review and clinical case 110

I.V. Kazanskaya, I.L. Babanin, V.V. Rostovskaya, K.M. Matyushina

Therapeutic influence of phytopreparation «Rovatinex» on the urodynamic and dysmethabolic processes in pediatric patients with hydronephrosis and obstructive megaureter 116

URINATION DISORDERS

A.G. Yashchuk, I.I. Musin, E.M. Popova, R.A. Naftulovich, R.M. Zainullina, A.G. Imelbaeva

Surgical treatment of stress urinary incontinence in women using a collagen material. 124

TELEMEDICINE

A.V. Sivkov, I.A. Shaderkin, A.V. Vladzimirskyy, A.A. Tsoy

Expanding capability of telemedicine consultations in urology by video conferencing tools. 128

Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России

Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population

O.I. Apolikhin, N.G. Moskaleva, V.A. Komarova

We have studied the main demographic indices – the population, birth rate, death rate, infantile and maternal mortality, the indices of the reproductive health of the population for 25-year period.

The permanent population of Russian Federation at 1st January 2015 was represented by 146 270 033 individuals. During the period of 1995-2008 the decrease in the population was marked (5.7 million of people), starting from the year 2009 – increase in population (0.9 million). Since 2004 the increase in the pension age population was noticed with the decrease of the able-bodied population.

The fall of the birth rate was evident since 1990 with the lowest level in 2000 (8.7‰) with the consequent tendency to growth with birth rate being 16.1‰ in 2005. Some government-induced steps led to the decrease in the death rate starting from the 2006, which reached the level of 13.1‰ in 2014. The main causes of mortality during the last 25 years were cardio-vascular diseases (56-50%), oncological diseases (17-15%) and mortality due to the external causation. The infantile mortality showed the trend downwards from 17.4 pro 1000 live births in 1990 down to 7.4 in 2014. Maternal mortality for the last five years was 25 pro 100 000 deliveries, in 2014 this index was achieved at the minimal level of 10.8 pro 100 000 deliveries. At that maternal mortality is at one third represented by the high levels of abortions.

We emphasize, that the government programs for male reproductive health protection are at this time absent. We describe the factors, which influence the reproductive potential of women and men and cause the male infertility. We present the Ministry of Health issued Conception of the population reproductive health protection.

О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Социально-экономические и политические перемены, происходившие в России на протяжении последних 25 лет, коснулись также демографических процессов и отразились на репродуктивном, сексуальном, миграционном поведении людей, на семейно-брачных отношениях. В начале 1990-х гг. Россия вступила в период длительной депопуляции, одной из главных причин которой явилась сверхнизкая рождаемость (рис. 1).

И сегодня демографическое будущее нашей страны в значительной степени зависит от уровня рождаемости. Оценка современной демографической ситуации в России необходима для изучения динамики основных демографических процессов, а также факторов репродуктивного здоровья населения, в

значительной степени детерминирующего уровень рождаемости. В настоящее время на всех уровнях государственного управления активно реализуются меры, направленные на решение демографических проблем, вопросов сохранения и укрепления физического, духовного и психического здоровья российских граждан, интеллектуального потенциала нации, совершенствования инструментов демографической и семейной политики. Выработка правильных и своевременных решений для обеспечения эффективного социально-демографического развития, в конечном итоге, положительно повлияет и на показатели социально-экономического роста в стране. Поэтому стабилизация и улучшение демографической ситуации в России является одним из важных направле-

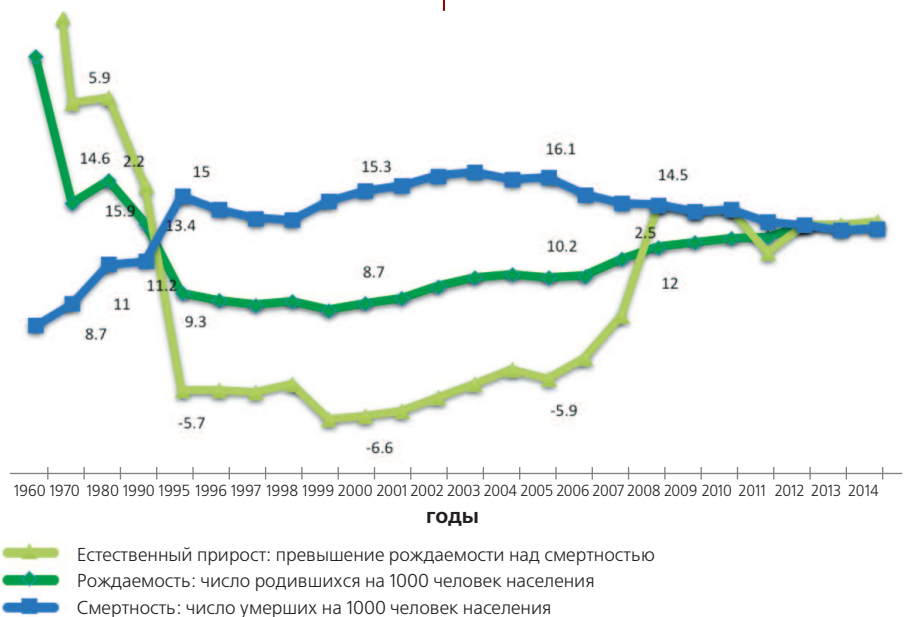


Рис. 1. Рождаемость, смертность и естественный прирост в России в 1960-2014 гг. (по данным Росстата)

ний деятельности органов исполнительной власти в настоящее время.

ДИНАМИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Численность населения

По оценке Федеральной службы государственной статистики (Росстат) постоянное население Российской Федерации на 1 января 2015 года составило 146 270 033 человека [1]. По численности населения Россия входит в десятку крупнейших стран мира, занимая с 2013 г. 9-е место, хотя в 50-х годах XX века, наша страна, по оценке ООН, занимала 4-е место, несмотря на значительные потери населения в результате войн, репрессий и голода [2].

Согласно оценкам Росстата, число постоянных жителей России к началу 1993 г. достигло своей наибольшей величины – почти 148,6 млн. чел., а в последующие годы, вплоть до 2009 г., стало сокращаться. С 2009 г. численность россиян вновь начала расти и на 1 января 2014 г. она превысила 143,6 млн. чел., что примерно соответствовало значению численности населения России в 1986 и 2005 годы (рис. 2).

При этом, начиная с 2013 г. отмечен естественный прирост населения, который в 2014 г. составил 0,2 ‰ и был зафиксирован в 43 субъек-

тах Российской Федерации (рис. 1). Основными факторами, внесшими вклад в сокращение естественной убыли населения и появление естественного прироста, стали благоприятные изменения самих демографических процессов, рождаемости и смертности, за счет активизации мер социально-демографической политики. В целом за 1995 – 2008 гг. убыль населения России составила 5,7 млн. чел., а начиная с 2009 года отмечен прирост, который в 2014 году составил 0,9 млн (рис. 3). Однако, экспертами Национального исследовательского университета Высшей школы экономики в дальнейшем прогнозируется неустойчивость тенденции естественного прироста, а перспективы изменения численности населения России, в большей мере, будут связаны с миграционными процессами [3].

Важным демографическим показателем является *старение населения*, так как оно отражает изменения процессов рождаемости, смертности и средней продолжительности жизни. С другой стороны, старение населения увеличивает социальную напряженность, повышая нагрузку на экономику страны, ее пенсионную систему, систему здравоохранения и социального обеспечения.

В РФ с 2004 г. начался рост численности и доли пенсионного кон-

тингента, а в 2006-2008 гг., наряду с этим, отмечена убыль трудоспособного населения, которое к началу 2014 года сократилось почти на 5 млн. чел., в то время, как численность пенсионного и детского контингента выросла, соответственно, на 4,38 млн. и 1,04 млн. При этом по своей численности и удельному весу пенсионный контингент доминирует над детским: 33,8 млн. чел. (23,0%) против 24,7 млн. (17,2%) [3]. Согласно прогнозу Росстата 2012 г. тенденции убыли трудоспособного населения и опережающего роста пенсионного контингента по отношению к детскому сохранятся и трудоспособное население будет уменьшаться особенно быстро, а к 2021 г. его численность может сократиться на 7 млн.

Рождаемость

Одной из важных составляющих, с помощью которой оценивают демографическую ситуацию в стране, является *рождаемость*. До 1990-х гг. в России отмечались относительно стабильные показатели рождаемости (13,4-15,9‰), что было обусловлено достаточно высоким процентом молодых людей, вступающих в брак в возрасте 20-24 лет. При этом государством семьям с детьми предоставлялись различные льготы: получение отдельных квартир, социальная помощь. С 1990 г. ■

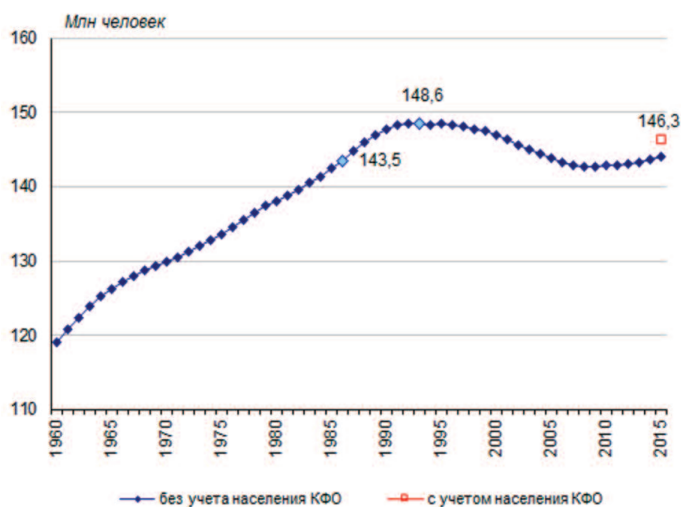


Рис. 2. Численность постоянного населения России, 1960-2015 годы, миллионов человек на начало 2015 года (КФО – Крымский федеральный округ)

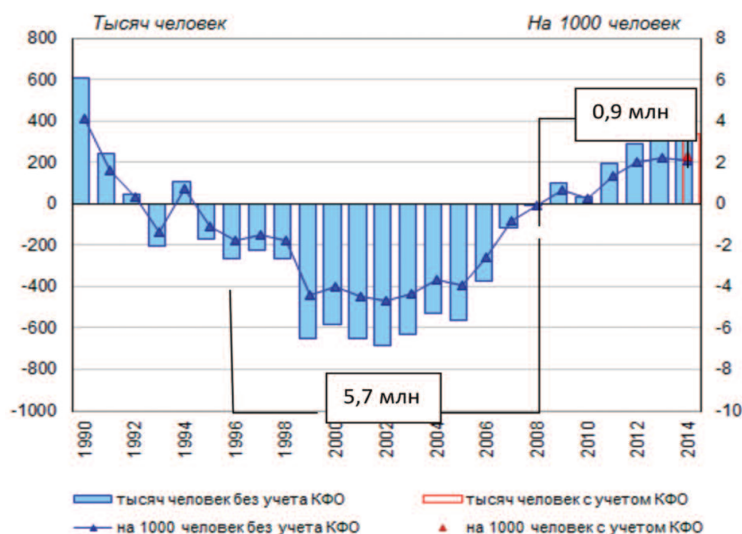


Рис. 3. Прирост (убыль) населения России, 1990-2014 годы, тысяч человек и в расчете на 1000 человек постоянного населения (КФО – Крымский федеральный округ)

в стране началось снижение рождаемости, наименьший уровень которой был отмечен в 2000 г. и составил 8,7‰. Это было связано с тем, что в сложных экономических условиях общего снижения уровня жизни и благосостояния населения, потенциальные родители были вынуждены откладывать деторождение до периода, когда они смогут приобрести жилье, завершить образование. В эти годы до 42-46% увеличился вклад в рождаемость более старшей возрастной группы (25-34 года) [4].

Начиная с 2001 г. наметился рост рождаемости, который в 2014 г. достиг 13,3‰. Число родившихся детей в абсолютных числах составило 1 988,8, 1 266,8 и 1 947,3 тыс. в 1990, 2000 и 2014 гг. соответственно, т.е. уровень 2014 г. соответствовал уровню рождаемости 1990 г. (рис. 4) [5].

Одной из причин роста этого показателя стало достижение репродуктивного возраста большей когортой людей, появившихся на свет в середине 1980-х гг. Отмечено увеличение среднего возраста вступления в брак и рождения первого ребенка с 25,3 лет в 1990 г. до 28 лет в 2014 г.

Крайне важным с точки зрения прогноза динамики численности населения является *суммарный коэффициент рождаемости* или показатель фертильности, отражающий количество рожденных детей на одну женщину репродуктивного возраста. Его динамика соответ-

ствовала показателю рождаемости и составила 1,89 в 1990 г., 1,19 – в 2000 г. и 1,75 – в 2014 г. (+ 43% по сравнению с 2000 г.). Несмотря на то, что по суммарному коэффициенту рождаемости Россия достигла средних позиций европейских стран, его уровень для воспроизводства населения остается недостаточным, так как в этом случае он должен составлять 2,15. При этом по прогнозам Министерства труда и социальной защиты РФ, в дальнейшем, этот коэффициент будет расти более медленными темпами, поскольку достигнутый уровень приблизился к репродуктивным установкам населения (1,91). В 2014 г. рост рождаемости отмечен в 42 субъектах Российской Федерации [6, 7].

Для стимулирования рождаемости государством были предприняты эффективные социально-экономические меры: введение материнского капитала и нового формата ежемесячного пособия по уходу за ребенком; предоставление различного рода льгот; профессиональное обучение и дополнительное профессиональное образование женщин, находящихся в отпуске по уходу за ребенком в возрасте до трех лет, а также защита карьеры женщины; содействие занятости родителей, имеющих малолетних детей; развитие системы дошкольных образовательных учреждений и иных организаций, предоставляющих услуги в области присмотра и ухода за детьми и обеспечение их

доступности (к 2016 г. доступность дошкольного образования детей в возрасте от трех до семи лет должна достигнуть 100%); поддержка молодых и многодетных семей; профилактика абортов; поддержка ответственного отцовства [6].

Смертность

Наиболее острой проблемой в России по-прежнему остается высокая *смертность* населения. За последние 25 лет ее наименьший уровень зафиксирован в 1990 году (11,2‰ – 1,655 млн. чел.). Этот показатель неуклонно увеличивался до 2005 года, достигнув 16,1‰ (2,303 млн. чел.) (рис. 1). Учитывая значительный рост смертности населения страны правительством был разработан Национальный проект «Здоровье» (2006 г.) и Концепция демографической политики РФ на период до 2025 года (2007 г.), направленные на повышение качества оказания медицинской помощи населению и улучшение демографической ситуации [8]. Результатом реализации мероприятий в рамках разработанных проектов стало постепенное, с 2006 года, снижение смертности, уровень которой в 2014 году составил 13,1‰ (1,913 млн. чел.). При этом в 2014 году уменьшение данного показателя отмечено в 34 субъектах Российской Федерации [7]. Однако в 2015 году отмечено некоторое увеличение смертности до 14,2‰, что было связано, по информации Министерства здравоохранения РФ, с эпидемией гриппа в декабре 2014 — апреле 2015 года.

Уменьшение смертности свидетельствует о позитивных тенденциях в демографической ситуации РФ последних лет, однако этот показатель все же на 20% выше, чем в развитых европейских странах.

На фоне общего снижения смертности населения сохраняется высокий уровень смертности трудоспособного населения, который в 2013 году составил 5,6‰. При этом уровень смертности мужчин трудоспособного возраста в 3,6 раза вы-

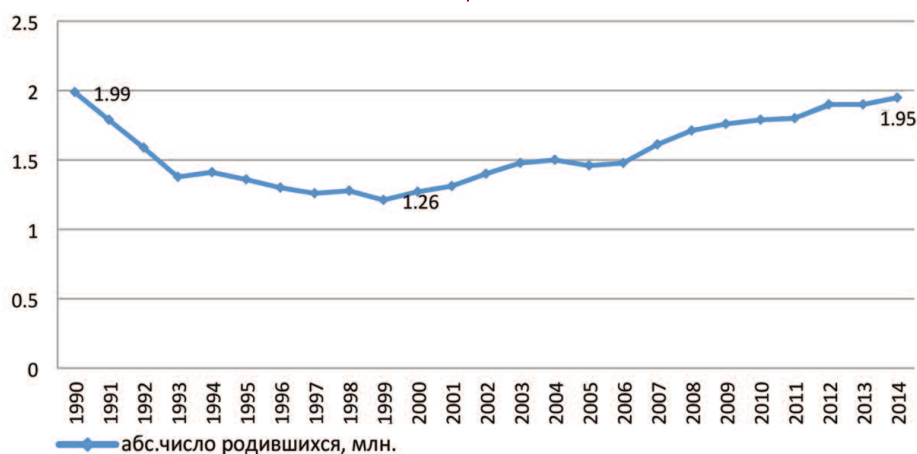


Рис. 4. Количество родившихся детей в России в 1990-2014гг.

ше, чем женщин и составляет 8,6 на 1000 человек трудоспособного возраста у мужчин и 2,4 на 1000 человек трудоспособного возраста у женщин. В общей популяции смертность среди мужчин превышает также превышает смертность среди женщин, хотя и не так критично – в 1,2 раза (14,4‰ и 11,9‰ в 2013 г. соответственно) [6].

Основными причинами смертности на протяжении последних 25 лет являются сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и смерть от внешних причин (рис. 5).

В 2014 году в структуре причин смерти первое место занимали болезни системы кровообращения, на их долю приходилось 49,9% (653,7 на 100 тыс. населения), причем доля трудоспособного населения среди всех умерших от этой причины составила около 30%. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России одни из самых высоких в мире и превышают среднеевропейский уровень в 1,6 раза [6, 7].

Второе ранговое место в структуре смертности занимали новообразования, уровень которых составил 15,3% (201,1 на 100 тыс. населения). При этом структура смертно-

сти от злокачественных новообразований различается в зависимости от пола: у мужчин лидирующее место занимают рак легкого, предстательной железы и толстой кишки, у женщин – рак молочной железы, желудка и кожи. Российские женщины болеют раком чаще, чем мужчины (53,3% и 46,5% соответственно), но при этом мужчины умирают почти в 2 раза чаще. Средний возраст выявления онкологического заболевания у женщин составляет 62,9 года, у мужчин – 63,3. Средний возраст умерших женщин – 67 лет, мужчин – 64,9 года.

Смертность от внешних причин, занимающая третье ранговое место (9,1%, 118,8 на 100 тыс. населения), в основном обусловлена различными социальными причинами и на сегодняшний день ее уровень в России в 2 раза выше, чем в развитых европейских странах. Наиболее критичным для демографической ситуации в стране является смертность от транспортных несчастных случаев (14,1 на 100 тыс. населения), самоубийств, убийств и отравлений алкоголем (10,1 на 100 тыс. или 400-500 тыс. ежегодно). Злоупотребление алкоголем является одним из значимых факторов уменьшения

населения России. В Концепции государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года, принятой по распоряжению Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. № 2128-р, отмечено, что злоупотребление алкогольной продукцией приводит к преждевременной смерти людей от предотвратимых причин и является одной из основных причин социальной деградации определенной части общества, которая выражается в росте преступности, насилия, сиротства, в ухудшении здоровья, росте инвалидности и случаев суицида. Алкоголизм является одной из самых распространенных причин отказа родителей от детей и лишения родительских прав, вызывает рост числа разводов в семьях, наносит ощутимый вред социально-экономическому развитию страны, приводя к повышенному уровню смертности, сокращению продолжительности здоровой жизни, утрате трудоспособности, и, как один из факторов демографического и социального кризиса в России, представляет собой общенациональную угрозу на уровне личности, семьи, общества, государства [9].

Меры государственной политики, направленные на борьбу с предотвращением смертности населения страны от основных причин, привели к положительным результатам – в целом, по России в 2014 году отмечено снижение смертности по этому показателю на 1%. При этом от болезней системы кровообращения снижение смертности зафиксировано в 69 субъектах Российской Федерации, от новообразований и внешних причин – в 49 и 48 субъектах РФ соответственно [7].

Детская и материнская смертность

Важным резервом для улучшения демографической ситуации является снижение *детской*, в первую

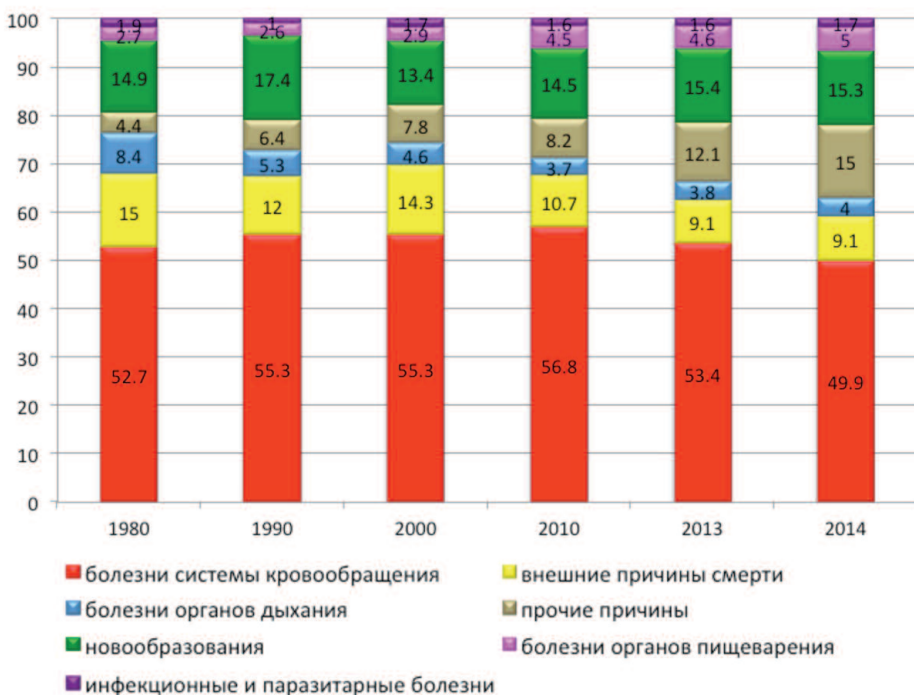


Рис. 5. Структура смертности в России в динамике: 1980-2014 гг. (в %)

очередь, *младенческой*, и *материнской смертности*. Последние относятся к так называемым «репродуктивным потерям», т.е. потерям во время воспроизводства населения, и являются общепризнанными критериями оценки эффективности репродуктивно-демографического развития и индикатором социально-экономического благополучия общества.

В 2000 году ООН была принята Декларация тысячелетия, среди основных целей которой было снижение в мире смертности детей до пяти лет на 2/3 в 2015 году по сравнению с 1990 годом. При этом России необходимо было снизить уровень смертности в данной возрастной группе с 21,3 на 1000 человек в 1990 г. до 7,0 – в течение 25 лет. Такой уровень показателя уже был достигнут в Израиле в 2000 году, а в

Европейском Союзе средний показатель смертности детей до пяти лет составил около 5 на 1000 человек [4,10]. В России в 2013 году смертность детей в возрасте до пяти лет достигла 9,9‰ (рис. 6).

Динамика *младенческой смертности* в России в течение последних 25 лет характеризуется снижением ее уровня в 2,4 раза (с 17,4 на 1000 родившихся живыми в 1990 г. до 7,4 – в 2014 г.) (рис. 7). Уменьшение этого показателя отмечалось во всех федеральных округах Российской Федерации, чему способствовало создание многочисленных перинатальных центров в рамках национального проекта «Здоровье». Необходимо отметить, что максимальные темпы снижения младенческой смертности наблюдаются в последние годы: если за период 1991-2000 гг. уровень младенческой смертности уменьшился

лишь на 14%, то с 2001 по 2014 гг. этот показатель снизился практически в два раза. Однако достигнутый уровень младенческой смертности все еще в 2-3 раза выше, чем во многих европейских странах.

В структуре причин младенческой смертности в России первое место (44,5%-47,5%) занимают болезни перинатального периода (гипоксия, асфиксия, родовая травма, внутриутробная инфекция), второе (22,9%-24,4%) – врожденные аномалии развития, третье (8,8%-9,7%) – болезни органов дыхания и четвертое (около 5%) – инфекционные заболевания [11].

Для снижения уровня младенческой смертности требуется дальнейшее проведение мероприятий, улучшающих эффективность систем профилактики патологии беременности и выхаживания новорожденного. Необходимо общее развитие системы здравоохранения, включающей в себя повышение квалификации медицинских работников, развитие трехуровневой системы оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным детям, укрепление первичного звена здравоохранения и активизация работы по пропаганде здорового образа жизни.

Материнская смертность связана, прежде всего, с условиями жизни, здоровьем беременных и уровнем оказания медицинской помощи. Данный показатель позволяет оценить все потери беременных (аборт, внематочная беременность, акушерская и экстрагенитальная патология в течение всего периода гестации), рожениц и родильниц в течение 42 дней после окончания беременности.

В Российской Федерации в последнее десятилетие показатель материнской смертности оставался высоким по сравнению с экономически развитыми странами и составлял в последние 5 лет в среднем 25 на 100 000 родов. Это в 2-3 раза выше, чем в ряде стран Европы (Великобритании, Франции, Германии, Канаде и Швейцарии). При этом по прогно-

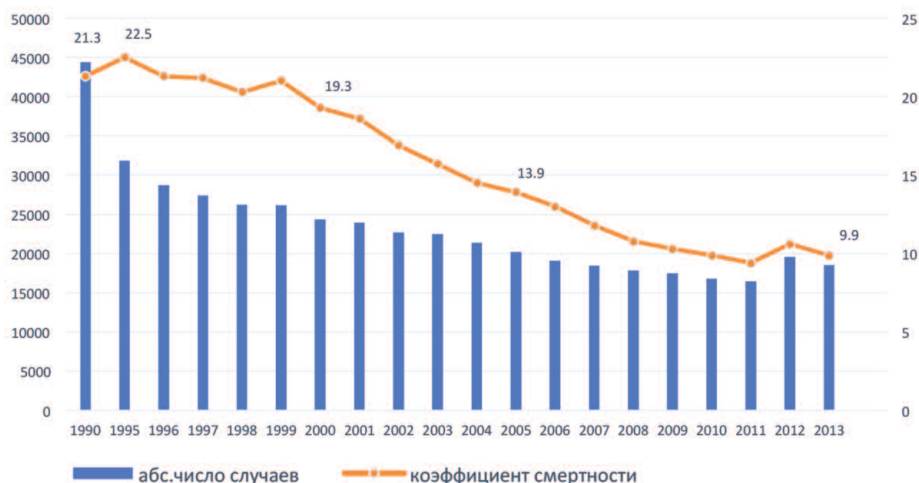


Рис. 6. Смертность детей до 5-ти лет в России в 1990-2013 гг. по данным Росстата

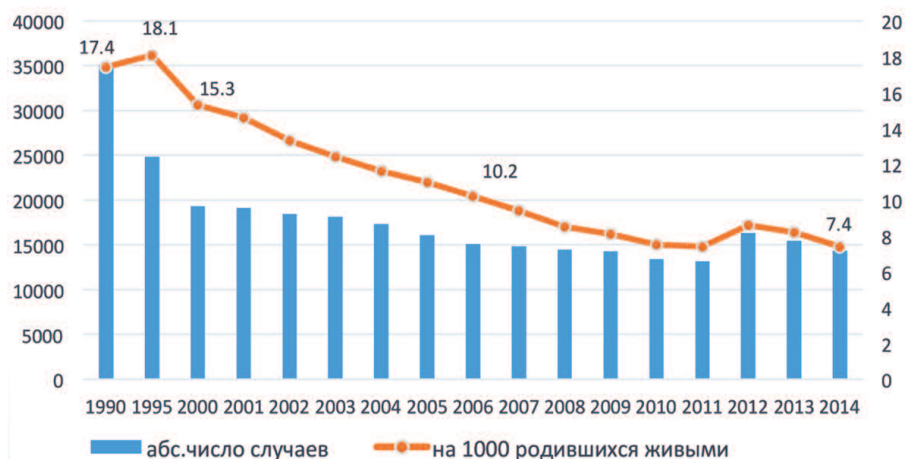


Рис. 7. Младенческая смертность в России в 1980-2014 гг. по данным Росстата

зам международного сообщества, изложенным в Декларации тысячелетия, в отношении России он должен был составлять к 2015 году 11,8 на 100 000 родившихся живыми, а в РФ он уже в 2014 году составил 10,8 на 100 000 родов, достигнув абсолютного исторического минимума. Необходимо отметить, что по сравнению с 1990 годом уровень материнской смертности снизился более чем в 4,5 раза. Этому способствовала реализация комплекса мер, направленных на охрану здоровья матери и ребенка, в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» и долгосрочной программы улучшения демографической ситуации. Внедрены инновационные технологии, способствующие сохранению здоровья женщины, улучшена материально-техническая база учреждений родовспоможения, реализованы государственные социальные гарантии в сфере поддержки семьи, материнства и детства.

Наибольший удельный вес материнской смертности приходится на возраст самой высокой плодовитости (20—34 года), наименьшие значения этого показателя отмечены у первородящих, причем с увеличением количества родов материнская смертность нарастает. По данным Росстата в 2014 г. более 50% случаев материнской смертности были вызваны непрямыми причинами (экстрагенитальные заболевания), акушерской эмболией и кровотечениями. Необходимо отметить, что уровень материнской смертности в России прак-

тически на 1/3 обусловлен высоким количеством аборт. На сегодняшний день соотношение родов и абортов составляет 1:2 (в 2010 году – 1:4).

Для дальнейшего снижения и предотвращения материнской смертности необходимо проведение первичной профилактики неинфекционных заболеваний, развитие системы скрининга состояния здоровья беременных на уровне женской консультации, акушерского стационара, совершенствование интенсивной и реанимационной помощи беременным, роженицам и родильницам, повышение санитарной культуры населения, совершенствование службы планирования семьи.

Продолжительность жизни

Состояние здоровья и уровень смертности населения отражаются на показателях ожидаемой продолжительности жизни населения, которые также зависят от экономического развития, научного прогресса (прежде всего, в области медицины), культурно-образовательного уровня населения, социального и гендерного равенства и являются показателем качества жизни и благосостояния народа.

В Российской Федерации, начиная с 1990 года отмечалось снижение ожидаемой продолжительности жизни при рождении, достигшей минимального показателя (65,3 года) в 2005 году. С 2006 началось повышение этого показателя, который в 2014 году составил 70,8 лет в общей популяции, 65,3 лет – в

мужской и 76,5 лет – в женской (рис. 8). В дальнейшем, по прогнозам экспертов, средняя продолжительность жизни будет увеличиваться и к 2025 году может повысится до 75 лет. Однако Россия на данный момент по этому показателю отстает от развитых европейских стран в среднем на 7-10 лет и по данным ВОЗ (2015 г.) занимает 122 место, при этом ранговое место для мужчин – 142, для женщин – 104, а гендерный разрыв показателя ожидаемой продолжительности жизни в России является одним из самых высоких и составляет 11,2 года [12].

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

В сложившейся социально-демографической ситуации состояние репродуктивного здоровья является одним из важнейших факторов, обеспечивающих рост народонаселения страны и ее демографическую устойчивость в долгосрочной перспективе.

Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденная Указом Президента № 1351 от 9 октября 2007 года, определила укрепление репродуктивного здоровья и института семьи в качестве приоритетных направлений государственной политики, так как от них зависит не только уровень рождаемости, но и жизнеспособность будущих поколений [8].

Репродуктивное здоровье представляет собой состояние полного физического, умственного и социального благополучия при отсутствии заболеваний репродуктивной системы на всех этапах жизни, включая воспроизводство и гармонию психосоциальных отношений в семье.

Наряду с репродуктивным здоровьем индикаторами тех или иных изменений в демографической ситуации являются также репродуктивный потенциал населения, репродуктивный потенциал человека, репродуктивные потери и репродуктивное поведение. ■

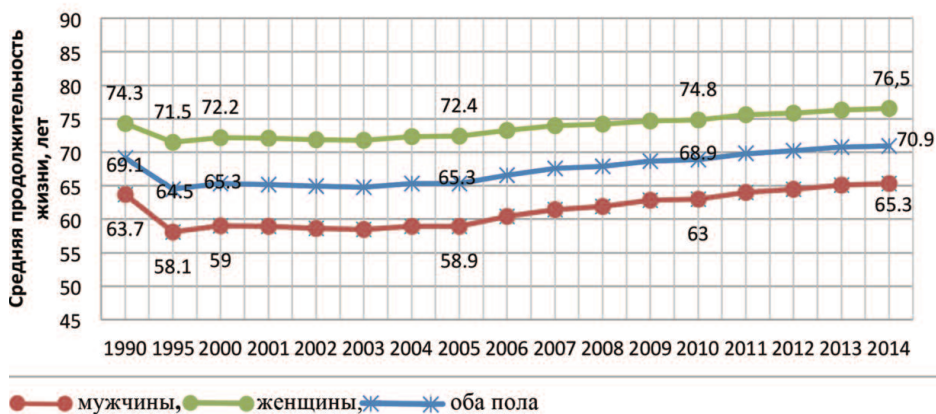


Рис.8. Ожидаемая продолжительность жизни россиян (1990-2014гг.)

Репродуктивный потенциал на­родонаселения – способность насе­ления на определенной территории к воспроизводству.

Репродуктивный потенциал че­ловека – уровень физического и пси­хического состояния организма, который позволяет при достижении социальной зрелости воспроиз­водить здоровое потомство. Репродук­тивный потенциал считается реали­зованным полностью, если каждая беременность заканчивается родами.

Репродуктивные потери – это потери в процессе осуществления функции воспроизведения потом­ства: самопроизвольные аборты, ис­кусственные аборты, материнская смертность, перинатальная смерт­ность, смертность детей в течение первого года жизни.

Репродуктивное поведение – целостная система действий, отноше­ний и психических состояний лично­сти, направленных на рождение или отказ от рождения ребенка любой очередности, в браке и вне брака. Структурно в рамках репродуктив­ного поведения выделяются: естест­венное репродуктивное поведение – совокупность поведенческих актов и решений, непосредственно направ­ленных на рождение ребенка; конт­рацептивное поведение – действия, направленные на предотвращение за­чатия; абортное поведение – дей­ствия, имеющие целью предотвра­тить нежелательное рождение.

Охрана репродуктивного здо­ровья включает совокупность факто­ров, методов, процедур, которые на­правлены на поддержку репродук­тивного здоровья и содействуют по­вышению благосостояния семьи или отдельного человека, путем профи­лактики проблем, связанных с репро­дуктивным здоровьем.

Государственная политика в сфере охраны репродуктивного здо­ровья успешно реализуется на основе законодательства и через соответ­ствующие целевые программы.

Однако приходится констати­ровать, что сегодня негативные тен­денции ухудшения репродуктивного

здоровья россиян сохраняются.

Репродуктивное здоровье женщины

Репродуктивное здоровье жен­щины подразумевает под собой от­сутствие заболеваний репродуктив­ной системы, способность к воспро­изведению потомства и определяет количество детей в семье: сегодня 65,5% семей среди россиян имеет од­ного ребенка и только 12,9% – трех и более детей. Среди всего населения России число женщин составляет более 53%, из которых 27,5% (36 млн.) находятся в репродуктивном воз­расте. Однако по прогнозам числен­ность женщин в самом активном репродуктивном возрасте (20-29 лет) может к 2021 году снизиться до 7,5 млн., по сравнению с 11 млн. в 2014 году. Также отмечается дефор­мация возрастной структуры жен­щин фертильного возраста: увели­чение среднего возраста как всех ро­жающих женщин (до 27,1 года), так и первородящих (до 24,7 лет) и смеще­ние пика рождаемости с возрастной группы 20-24 года на возрастную группу 25-29 лет.

Женское репродуктивное здо­ровье зависит от многих факторов: наследственности, образа жизни, профессиональных вредностей, забо­леваний других органов и систем. В России имеет место ухудшение ре­продуктивного здоровья женщин. На сегодняшний день абсолютное коли­чество здоровых женщин не превы­шает 6%. Репродуктивная ситуация усугубляется увеличением частоты гинекологических заболеваний, в том числе, инфекций, передающихся по­ловым путем (ИППП), стабильно вы­соким уровнем абортов, бесплодия.

В настоящее время сохраняется высокий уровень гинекологической заболеваемости – их выявляют при­близительно у 20% российских жен­щин и девушек. За последние 5 лет отмечен рост заболеваемости эндо­метриозом (на 46%), воспалитель­ными заболеваниями гениталий (на 30,5%), увеличилось число случаев расстройств менструальной функции.

Заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, у женщин приводит к развитию пато­логии беременности, увеличению ча­стоты невынашиваемости, прежде­временных родов, росту числа недо­ношенных и маловесных детей и детей с врожденными пороками раз­вития. У женщин с более чем одним выкидышем в анамнезе, инфекция, передающаяся половым путем, обна­руживается в 4 раза чаще, чем у здо­ровых женщин. Даже инфекции, ко­торые в настоящее время рассматри­ваются как почти безопасные (уреа­плазма и микоплазма), приводят к тяжелым нарушениям у плода. При­чиной этого является нарушение микробиома плаценты микроорга­низмами, что приводит к ее непра­вильному формированию. Это вле­чет за собой нарушение питания плода, осложненное течение бере­менности и возможный самопроиз­вольный аборт. Неправильное «фраг­ментарное» прикрепление плаценты так-же ведет к осложненному тече­нию родов, в том числе повышению риска кровотечения, развития сеп­сиса. Все вышеперечисленное тре­бует применения высокотехно­логических методов лечения женщин и выхаживания новорожденных (кювезов, реанимационных ком­плексов и пр.), что обходится госу­дарству в 250-300 раз дороже, чем медицинское обеспечение здоровых рожениц и детей.

Число абортов в России до сих пор остается одним из самых высо­ких в мире, несмотря на ежегодную тенденцию к уменьшению, и в 8 раз превышает данный показатель в США. По оценке Росстата, в России ежегодно производят 1,0 - 1,1 мил­лионов абортов, т.е. более 50% всех беременностей заканчиваются аборт­ом. Каждый пятый аборт выпол­няется у подростков до 18 лет, при этом в возрасте до 15 лет 98% бере­менностей заканчиваются аборт­ом, а в возрасте 15-17 лет – 70%. Серьезной проблемой является достаточно вы­сокий уровень абортов у первобере­менных, составляя 11,5% от общего

числа. До 16,8% абортуют дают различные осложнения, 7-8% женщин после них становятся бесплодными [13].

Важным фактором сохранения или прерывания беременности является степень готовности мужчины стать отцом и воспитывать ребенка. Сейчас каждая шестая женщина в России прерывает беременность, потому что ее партнер не готов к отцовству, а каждая третья – потому, что не может позволить себе воспитание второго или третьего ребенка. Устранение лишь этих двух вышеуказанных причин приведет к появлению на свет более 440 тыс. детей ежегодно.

Сохраняющаяся высокая частота абортует указывает на недостаточную эффективность профилактической работы среди женщин и необходимость государственного подхода к решению этой проблемы.

Репродуктивное здоровье мужчин

В настоящее время отсутствуют государственные программы по охране мужского репродуктивного здоровья и поддержке ответственного отцовства. При этом нет правильно организованной структуры оказания андрологической помощи: к специалисту по месту жительства обращаются лишь 6,3% мужчин.

По прогнозам экспертов, в течение ближайших 10 лет численность мужчин в возрасте 18-27 лет сократится более, чем на 1/3 (на 3,8 млн. чел.) [14]. На фоне высокой смертности лиц мужского пола трудоспособного возраста растет и число мужчин с заболеваниями репродуктивной системы. На сегодня из общего количества урологических больных 78% – это мальчики, юноши, мужчины.

Репродуктивный потенциал мужчины зависит от ряда факторов, которые можно разделить на две группы: к первой относятся генетические или наследственные (в частности, синдром Клайнфельтера), ко второй – приобретенные или предотвратимые факторы, которые зави-

сят от образа жизни человека (табакокурение, употребление алкоголя, наркотиков, токсических веществ, не соблюдение норм питания, стресс, различные заболевания органов мочеполовой системы и, прежде всего, инфекции, передающиеся половым путем). Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы, приводит к нарушениям эндокринной функции половых желез, значительно снижая репродуктивный потенциал мужчины и играет определяющую роль в формировании репродуктивных нарушений у женщины, уменьшает вероятность зачатия ребенка и резко увеличивает риск осложнений беременности и ее самопроизвольного прерывания. Низкий уровень физической активности, сидячая офисная работа, неправильное питание, приводящие к ожирению и метаболическому синдрому, вызывают серьезные психофизиологические проблемы и сказываются на состоянии репродуктивной функции мужчин. Наличие большого процента висцерального жира, его преобладание над мышечной массой вызывает уменьшение уровня тестостерона, что приводит к снижению полового влечения, феминизации внешности и раннему развитию заболеваний предстательной железы. Эндокринные нарушения, развивающиеся вследствие неправильного образа жизни, приводят также и к возникновению сосудистых нарушений, в частности, эректильной дисфункции, которая является ранним маркером развития таких жизнеугрожающих состояний, как инфаркт или инсульт. Эти состояния занимают ведущие позиции в структуре смертности трудоспособного мужского населения, что негативно сказывается на демографической ситуации в стране.

Необходимо отметить, что уровень и качество оказания специализированной помощи пациентам-мужчинам с заболеваниями органов репродуктивной системы в настоящее время недостаточны. В «Номенклатуре должностей медицинских

работников и фармацевтических работников», определяемых Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1183н., специальность «андрология» не указана [15]. Она существует лишь де-факто. И вопросы мужского репродуктивного здоровья решаются урологами. Отсутствует четкая законодательная база, определяющая профессиональные требования к специалистам в области мужской репродукции. Нет государственной андрологической службы. Отсутствуют национальные стандарты лечения нарушений репродуктивной функции у мужчин.

Для преодоления существующих проблем, в первую очередь, необходимо узаконить субспециальность «Андрология» в рамках основной медицинской специальности «Урология», разработать образовательные программы для подготовки врачей-андрологов, создать Центры мужского репродуктивного здоровья, разработать доказательные стандарты лечения заболеваний репродуктивной системы у мужчин.

Одним из примеров обучения и подготовки андрологических кадров в РФ является разработанная в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина совместно с МООУ «Интернет форум урологов» и Гиссенским Университетом им. Юстуса Либиха (Германия) дистанционная образовательная программа «Андрология», состоящая из трех модулей: «Андрологические аспекты эндокринологии, онкологии и урологии», «Мужская сексуальная дисфункция», «Нарушения мужской фертильности». После успешного окончания обучения слушателям выдается соответствующий сертификат [16].

Бесплодие

Вызывает беспокойство высокая распространенность бесплодия, как мужского, так и женского. По данным ряда исследований в России частота бесплодия в браке достигает 16% и не

отмечается тенденции к его снижению. При этом Всемирная организация здравоохранения утверждает, что, если в стране частота бесплодия превышает 15%, это становится не только медицинской, но и социально-демографической проблемой. По данным Научного центра акушерства и гинекологии Минздрава РФ в России на сегодняшний день бесплодны 7-8 млн. российских женщин и 3-4 млн. мужчин. В структуре бесплодия до 45% приходится на долю женщин и 40% на долю мужчин.

Необходимо отметить, что в настоящее время в публикуемых обзорах, основанных на данных официальной статистики, отсутствуют реальные сведения о частоте бесплодия у мужчин, что связано с низкой обращаемостью последних к врачам-специалистам, несовершенной диагностикой заболевания и недостаточным количеством специалистов-андрологов [17]. Это свидетельствует о необходимости совершенствования работы органов здравоохранения в данном направлении.

Установлено, что каждая седьмая супружеская пара в России сталкивается с проблемами планирования семьи вследствие бесплодия. Число разводов среди бездетных пар в среднем в 6-7 раз выше, чем в семьях с детьми [18]. Однако при правильном подходе к лечению бездетные пары могут рассматриваться как резерв рождения желанных детей.

Многие формы заболеваний репродуктивной системы взрослого человека корнями уходят в детство. Более 24% из них, в том числе и бесплодие, обусловлены врожденными пороками развития органов мочеполовой системы. Причинами высокой распространенности бесплодия в России также являются стрессовые и психологические факторы, раннее вступление в половую жизнь и высокая распространенность поведенческих факторов риска, особенно среди молодежи. До 42% женщин вступают в половую жизнь до наступления совершеннолетия, при этом 41% из них

не используют презервативы при первом половом контакте. Частота женщин, куривших и употреблявших алкоголь во время беременности, составляет 12% и 11%, соответственно. Следствием безответственного сексуального поведения является высокая заболеваемость инфекциями, которые приводят к осложнениям беременности и родов, на что указывает каждая четвертая женщина в России.

Репродуктивное здоровье детей, подростков и молодежи

Около 60% заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять угрозу фертильности [19]. До 80% девушек-подростков и 40% юношей в возрасте до 18 лет имеют серьезные отклонения в репродуктивном здоровье.

По данным Минздрава России заболеваемость органов мочеполовой системы у детей до 14 лет за последние 10 лет выросла на 15% и на 23% увеличилось количество врожденных аномалий органов мочевой и репродуктивной систем. Доля абсолютно здоровых девочек уменьшилась с 28,6% до 6,3% [20]. При этом каждая третья девочка наблюдается у гинеколога в связи с заболеваниями органов репродуктивной системы. Основные проблемы девочек-подростков связаны с пороками развития половых органов (4% среди всех аномалий развития), задержкой полового созревания, эндометриозом, дисменореей (расстройства менструаций у 35% девочек приводят к снижению репродуктивного потенциала в дальнейшем), поликистозом яичников, дефицитом овариального резерва, ранним сексуальным дебютом, воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы (более 60%). В связи со снижением возраста начала половой жизни отмечено увеличение количества не только подростковых беременностей и родов, но и уровня материнской смертности, которая у девочек в 13-14 лет в 4 раза превышает уровень материнской смертности молодых девушек в возрасте 15-19 лет.

Причинами мужской infertility могут быть как различные врожденные заболевания мужской репродуктивной системы (крипторхизм, монорхизм, наследственные синдромы, нарушения формирования пола и др.), так и различные детские заболевания (травмы, операции, орхит, эпидидимит, варикоцеле, гипогонадизм и др.) и разнообразная приобретенная патология (последствия инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, хронический простатит и т.д.).

Одной из основных причин мужской infertility являются пороки развития репродуктивных органов. За последние 15 лет их количество значительно увеличилось. Крипторхизм встречается у 30% недоношенных и у 4% доношенных новорожденных. Ежегодно в России рождается около 500 человек с синдромом Клайнфельтера, около 5 тыс. – с гипоспадией, примерно 150 – с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря. Варикоцеле, пик которого приходится на пубертатный период развития мальчика в возрасте 14-15 лет, встречается у 15-19,4% подростков этого возраста. В целом, за последние 10 лет частота андрологических болезней среди детей всех возрастов увеличилась в 1,5 раза. На сегодняшний день у каждого пятого юноши отмечается наличие репродуктивного риска и признаков синдрома «неправильного пубертата», у 30% констатируется расширение нозологических форм репродуктивных нарушений [21]. Более 50% юношей-подростков имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить реализацию репродуктивной функции. По данным Центра детской и подростковой андрологии г. Москвы 21% мальчиков имеет риск репродуктивных нарушений, а 14% – высокий риск бесплодия [18].

В настоящее время отсутствуют реальные цифры распространенности патологии репродуктивных органов у мальчиков, приводящих к нарушению фертильности, в связи с

низким уровнем обращаемости подросткового населения в медицинские учреждения из-за бессимптомного течения многих андрологических заболеваний, отсутствием организации на должном профессиональном уровне медицинских осмотров детского и подросткового населения в дошкольных и школьных учреждениях ввиду недостаточного количества квалифицированных специалистов-андрологов, отсутствием привлечения средств массовой информации для разъяснения родителям необходимости профилактических осмотров детей и подростков [19]. По данным экспертов, потребность в андрологической помощи у детей и подростков в настоящее время достигает 35-37%.

Существенную роль в нарушении репродуктивного здоровья подрастающего поколения играют инфекции, передающиеся половым путем. По данным ВОЗ, ИППП входят в пять основных категорий, по поводу которых люди обращаются за медицинской помощью. За последние пять лет их частота увеличилась в 1,5 раза, причем вклад этих заболеваний в ухудшение репродуктивного здоровья населения составляет более 50%.

Определяющую роль в улучшении репродуктивного здоровья молодежи имеет репродуктивное поведение, которое на сегодняшний день требует пристального внимания. Ранний «сексуальный дебют» в возрасте от 14 до 16 лет, незащищенные сексуальные отношения, наличие нескольких половых партнеров, нежелательная беременность и последующие аборт – все это приводит к культуре гедонистических «одноразовых» отношений, отодвигающих семейные ценности на второй план.

Для изменения сложившейся ситуации необходимо укрепление роли семьи, сохранение семейных ценностей, воспитание ответственного материнства и отцовства, повышение престижа и значимости мужчины в семье, создание благопри-

ятных материальных условий для рождения и воспитания детей. Преодоление существующего кризиса семьи невозможно без совместных действий государственных деятелей и авторитетных представителей традиционных религиозных конфессий. Укрепление института семьи должно быть одним из основных государственных приоритетов, и только общими усилиями возможно возрождение и укрепление семейных основ.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что в течение последних десятилетий в Российской Федерации складывалась напряженная демографическая ситуация, представляющая угрозу социальной стабильности и национальной безопасности страны, а также сохранению традиционного для России уклада жизни. Положительные тенденции в улучшении демографической ситуации, наметившиеся с 2013 года, на фоне сохраняющихся серьезных проблем репродуктивного здоровья населения, нуждаются в дальнейшей государственной поддержке для преодоления имеющихся негативных и опасных для будущего страны тенденций.

В связи с вышеизложенным необходимо создание и последующая реализация Концепции охраны репродуктивного здоровья населения, которая в настоящий момент разрабатывается по поручению Министра здравоохранения России В.И. Скворцовой.


Цель Концепции состоит в улучшении репродуктивного потенциала семьи и снижении репродуктивных потерь населения.

Основными принципами разрабатываемой Концепции являются:

- создание профилактической среды в области репродуктивного здоровья при ответственности человека за свое здоровье;
- государственная поддержка ответственного репродуктивного поведения;
- признание мужского здоровья в качестве неотъемлемого фактора репродуктивного здоровья.

Согласно Концепции, возможны два пути решения проблемы улучшения репродуктивного здоровья нации – экстенсивный и интенсивный.

Экстенсивный путь предполагает лечение существующих заболеваний и их осложнений, так называемую третичную профилактику, требующую больших вложений на оказание медицинской помощи. Этот путь является затратным, но необходимым, и на сегодняшний день успешно реализуется в федеральных головных центрах, оказывающих высокотехнологичную и специализированную медицинскую помощь.

Главный смысл *интенсивного пути* – сохранение здоровья, первичная профилактика, санитарно-просветительская работа, активное вовлечение самого человека в заботу о собственном здоровье. В условиях создания новых медицинских технологий оптимальным является одновременное усиление профилактики заболеваний. Раннее выявление заболеваний и формирование здорового образа жизни являются высокоэффективными и при этом малозатратными мерами. Подобная модель здравоохранения уже была создана в России в 1918 году Н.А. Семашко. В ее основу были положены единые принципы организации и централизация системы здравоохранения; равная доступность здравоохранения для всех граждан; первоочередное внимание детству и материнству; единство профилактики и лечения; ликвидация социальных основ болезней; привлечение общественности к делу здравоохранения. В настоящее время особое значение имеет повышение сознательности и ответственного отношения к здоровью, в том числе благодаря экономическим поощрительным мерам (например, индивидуализация страхования). Эффективными нужно считать именно те программы, которые при минимальных затратах дают максимальные социальные результаты, 

измеряемые в улучшении качества жизни населения страны и показателей его демографического здоровья.

Таким образом, улучшение де-

мографической ситуации в стране – это комплексная социально-экономическая и ценностно-мировоззренческая проблема. Ее решение состоит

в объединении усилий государства и гражданского общества, приводящее к повышению социального оптимизма населения страны. ■

Резюме:

Изучены основные демографические показатели в России – численность населения, рождаемость, смертность, детская и материнская смертность, показатели репродуктивного здоровья населения за 25-летний период.

Постоянное население Российской Федерации на 1 января 2015 г. составило 146 270 033 человека. За период 1995-2008 гг. отмечена убыль населения (5,7 млн. чел.), а начиная с 2009 г. – прирост (0,9 млн. чел.). С 2004 г. в стране начался рост численности и доли пенсионного контингента и отмечена убыль трудоспособного населения. С 1990 г. началось снижение рождаемости, наименьший уровень (8,7‰) отмечен в 2000 г., затем наметился рост рождаемости, который в 2014 г. составил 13,3‰. Наименьший показатель смертности (11,2 ‰) зафиксирован в 1990 г., до 2005 г. этот показатель увеличивался, достигнув 16,1‰. В результате реализации мер, разработанных правительством, с 2006 г. началось снижение смертности, уровень которого в 2014 г. составил 13,1‰. Основными причинами смертности на протяжении последних 25 лет являются сердечно-сосудистые заболевания (56-50%), онкологические заболевания (17-15%) и смертность от внешних причин (9-14%). Отмечено снижение младенческой смертности с 17,4 на 1000 родившихся живыми в 1990 г. до 7,4 – в 2014 г. Материнская смертность в среднем по России за последние 5 лет составляет 25 на 100 000 родов, в 2014 г. достигнут минимум этого показателя (10,8 на 100 000 родов), при этом уровень материнской смертности на 1/3 обусловлен высоким количеством аборт.

Подчеркнуто, что в настоящее время отсутствуют государственные программы по охране мужского репродуктивного здоровья. Описаны факторы, влияющие на репродуктивный потенциал женщины и мужчины и причины мужской инфертильности. Представлена, разработанная по поручению Минздрава, Концепция охраны репродуктивного здоровья населения.

Ключевые слова: демографическая ситуация в России, рождаемость, смертность, продолжительность жизни, бесплодие, репродуктивное здоровье, концепция охраны репродуктивного здоровья населения.

Key words: demographic situation in Russia, fertility, mortality, life expectancy, infertility, reproductive health, reproductive health concept.

ЛИТЕРАТУРА

1. Численность и миграция населения Российской Федерации в 2014 году. // Бюллетень Росстата. 2015. (опубликовано 06.07.2015г.)
2. И.Г. Калабеков. Российские реформы в цифрах и фактах. (Издание второе, переработанное и дополненное). М.: РУСАКИ, 2010. 847 с.
3. Население России 2012: двадцатый ежегодный демографический доклад / отв. ред. А. Г. Вишневский; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2014. 412 с.
4. Данишевский К.Д. Репродуктивное здоровье: Глобальные Цели Развития и экономический потенциал России. // Медицина. Научный интернет-журнал. 2013. N 2. С. 13-28. URL: <http://www.fsmj.ru/015112.html>
5. Демографический ежегодник России, 2014г. Росстат. // URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm
6. Топилин М.А. О проблемах демографической политики. // Стенограмма селекторного совещания «О ходе реализации Концепции демографической политики». М. Дом Правительства, 10 июня 2015 г.
7. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2014 год. Июнь 2015 г. 219 с. // URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>
8. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" (с изменениями и дополнениями) // URL: <http://base.garant.ru/191961/>
9. Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. N 2128-р О Концепции реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения РФ на период до 2020 г. // URL: <http://base.garant.ru/12172220/>
10. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций. Принята резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентября 2000 года. // URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml
11. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения в России (тенденции, причины и пути снижения). М.: Изд-во Союза педиатров России, 2009. 387 с.
12. Life expectancy Data by country. World Health Organization, 2015.// URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688>
13. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье женщин, проблемы и перспективы. // Федеральний справочник здравоохранения России. 2008. Т.8. С. 141-143.
14. Рыбальченко С.И. Социально-демографические аспекты репродуктивного здоровья нации. // Доклад на Международном форуме «Новые горизонты репродуктивного здоровья». М., 9-10 июля 2015 г.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». // URL: <http://www.rg.ru/2013/03/27/nomenklatura-dok.html>
16. Казаченко А.В., Шадеркин И.А., Красняк С.С., Касатонова Е.В. Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 2. С. 93-101.
17. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 2. С. 4-13.
18. Стенограмма заседания «круглого» стола Комитета Госдумы ФС РФ по охране здоровья «Проблемы право применения Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в сфере правового регулирования репродуктивной деятельности». М., 13.02.2014.
19. Ришук С.В., Мирский В.Е. Оздоровление молодежи России – основная задача демографической политики государства. // Terra medica: журнал для врачей всех специальностей. 2010. N 3. С. 11-18.
20. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России. // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т.5, N 5, Приложение 2. С. 5-10.
21. Загарских Е.Ю., Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Долгих М.И. Определение риска развития репродуктивных нарушений у мальчиков подросткового возраста.// Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. N6. С. 10-16.



Межрегиональная
общественная организация
«Интернет форум урологов»



НИИ урологии
им. Н.А. Лопаткина



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



Протективное действие противоишемической терапии и α -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции

Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesical the bladder obstruction

V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudrya, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, N.K. Adamyayn, V.P. Ivanov, E.V. Frolova

In this experimental work on 28 female inbred rats we have studied the action of the complex of anti-ischemic medications (alpha-tocopherol, trental, mexidol and diltiazem in a daily dosage 10 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg and 2 mg/kg, correspondingly) and alpha-adrenoblocker doxazosin in a daily dosage 0.05 mg/kg with the background of the modelled infravesical obstruction via the dosed compression of the infravesical urethra. In the control series (without treatment) we have observed a significant deterioration of the blood supply to the obstructed bladder, which was accompanied by the increases in the enzyme activity (ALT, AST, LDH, CPK) in the urine and decrease in the activity in the bladder wall, which was a sign for prominent cell damage, including damage to the smooth muscle cells of the detrusor. Spontaneous changes in the intravesical pressure were observed in the filling phase, meaning the detrusor hyperactivity. Therapy with the complex of anti-ischemic medications in similar conditions led to the preservation of almost normal blood supply and significant less expressed enzyme-related shift from bladder wall to the urine. The amplitude of spontaneous fluctuations in intravesical pressure was low and similar to that in healthy animals. Therapy with doxazosin was also related to the decrease in the functional and metabolic disturbances, linked to the infravesical obstruction, to the subnormal level; at that indices of the bladder blood supply were worsened. Combination therapy with doxazosin and anti-ischemic complex did not increase the level of the bladder protection, when compared to the anti-ischemic complex and doxasosine alone.

В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Н.К. Адамян, В.П. Иванов, Е.В. Фролова
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Основной причиной, заставляющей мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) обращаться к врачу, являются нарушения мочеиспускания, проявляющиеся как в виде затруднения мочеиспускания (обструктивная симптоматика), так и в симптомах гиперактивности мочевого пузыря (ирритативная симптоматика), что существенно ухудшает качество жизни этих больных. Исследования последних лет свидетельствуют, что важную роль в патогенезе дисфункции мочевого пузыря у этих больных играет фактор хронической ишемии мочевого пузыря [1-3], как индуцированной расстройством микроциркуляции в стенке гипертрофированного мочевого пузыря, обусловленным инфравезикальной обструкцией (ИВО), так и вследствие нарушения кровоснабжения тазовых органов вследствие сосудистых заболеваний без ИВО, что приводит к формированию гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) [4-6]. В литературе имеются данные, свидетельствующие, что терапевтическое действие препаратов, используемых для лечения расстройства мочеиспускания у больных ДГПЖ (α -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5), в определенной степени связано с улучшением кровоснабжения мочевого пузыря [3, 7, 8]. Эти данные поз-

воляют полагать, что медикаментозная нейтрализация метаболических нарушений, обусловленных хронической ишемией, может препятствовать развитию дисфункции мочевого пузыря при ИВО.

В литературе имеются публикации, подтверждающие эту точку зрения. Описано улучшение функциональных показателей обструктивного мочевого пузыря при действии препаратов, улучшающих синтез АТФ в клетках [9, 10], улучшающих микроциркуляцию [11], препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим действием [12-14], блокаторов кальциевых каналов [15, 16]. Нами в предыдущих исследованиях было доказано существенное улучшение метаболических показателей и функционального состояния обструктивного мочевого пузыря при терапии синтетическим антиоксидантом под условным названием SkQR1, защищающим митохондрии от ишемического повреждения [17].

Эти данные свидетельствуют о перспективности включения противоишемической терапии в комплекс медикаментозного лечения расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Однако, для подавляющего большинства препаратов их эффективность изучена в экспериментальных исследованиях и эти препараты не разрешены для клинического применения. В связи с этим, в данном экспериментальном

исследовании мы поставили задачу оценить эффективность комплекса фармакопейных препаратов с антиоксидантным и противоишемическим действием, разрешенных для использования в клинической практике, для предупреждения дисфункции мочевого пузыря при экспериментально вызванной ИВО у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 5 сериях опытов на 28 самках белых беспородных крыс массой 260-290 г. Самки крыс были выбраны в связи с легкостью моделирования у них ИВО, в отличие от самцов, у которых имеются серьезные трудности в доступе к уретре за пределами предстательной железы и ее катетеризации, что делает модель ИВО у самок крыс общепринятой для моделирования расстройств мочеиспускания, имитирующих аналогичные расстройства при ДГПЖ [18].

Все эксперименты проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным в условиях общего обезболивания (ингаляция паров эфира или внутривентриальное введение тиопентала натрия в дозе 45-50 мг/кг). Эвтаназия животных производилась избыточным введением наркотического вещества (эфир или тиопентал натрия в зависимости от условий эксперимента).

1-ю серию (контроль) составили 5 интактных крыс, у которых не проводили никаких манипуляций. Во 2-й серии (6 крыс) моделировали ИВО путем дозированного сужения предпузырного отдела уретры. Для этого в условиях эфирного наркоза выполняли нижне-срединную лапаротомию, выделяли мочевой пузырь, находящийся у крыс в брюшной полости, и предпузырный отдел мочеиспускательного канала. Уретру катетеризировали через наружное отверстие мочеиспускательного канала кубитальным катетером 18G (наружный диаметр 1,3 мм) и наполняли мочевой пу-

зырь. Под предпузырный отдел уретры подводили лигатуру, которую завязывали на катетере. Катетер удаляли, после чего контролировали, не привела ли манипуляция к полной обструкции мочевого пузыря (надавливали на мочевой пузырь и наблюдали выделение введенного физиологического раствора из наружного отверстия уретры). Рану брюшной полости ушивали. В 3-й серии (5 крыс) после аналогичного моделирования ИВО животные со следующего дня получали терапию α -адреноблокатором доксазолином, растворенным в питьевой воде (расчетная суточная дозировка препарата – 0,05 мг/кг/сутки). Этот препарат был выбран в связи с лучшей растворимостью в воде, а также исходя из данных литературы об отсутствии существенных различий в его эффективности по сравнению с другими препаратами этой фармакологической группы [19, 20]. В 4-й серии (6 крыс) для терапии расстройств мочеиспускания использовали комплекс препаратов с противоишемическим действием: α -токоферол добавлялся к стандартному комбикорму в суточной дозе 10 мг/кг, трентал, антиоксидант мексидол и блокатор кальциевых каналов дилтиазем добавляли в питьевую воду в суточной дозировке 4 мг/кг, 5 мг/кг и 2 мг/кг соответственно. В 5-й серии (6 крыс) проводили комбинированную терапию α -блокатором и комплексом противоишемических препаратов в аналогичных дозировках.

Животные всех опытных групп подвергались исследованию через 1 месяц после моделирования ИВО.

Оценку кровоснабжения и функциональной активности мочевого пузыря проводили с помощью разработанной в НИИ урологии совместно с НПФ «Биола» (Россия) методики высокочувствительной импедансометрии с гармоническим анализом микроколебаний биоимпеданса, позволяющей оценить состояние микроциркуляции органа и его сократительную активность [21]. Спектральный анализ этих ко-

лебаний позволяет выделить пик на частоте сердцебиений, называемый C1, характеризующий состояние микроциркуляции в исследуемом органе. Одновременно определяли функциональное состояние мочевого пузыря по данным динамической регистрации внутрипузырного давления. Исследование проводили как на фоне опорожненного мочевого пузыря, так и в процессе инфузионной цистометрии, для осуществления которой мочевой пузырь пунктировали укороченным внутривенным катетером G18 (наружный диаметр 1,3 мм), который через трехходовой кран соединяли с системой для инфузии мочевого пузыря и с датчиком давления (рис. 1).

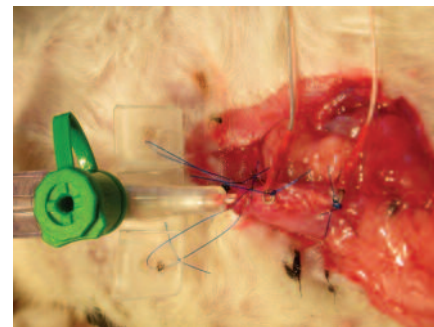


Рис. 1. Внешний вид мочевого пузыря, подготовленного для функционального исследования

Выраженность клеточного повреждения в обструктивном мочевом пузыре в условиях ИВО и терапии определяли по степени ферментурии и активности ферментов в стенке органа. Информативность этих параметров была нами доказана в предыдущих исследованиях [22]. Для сбора мочи животных на сутки помещали в обменные клетки. В суточной моче определяли активность трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холинэстеразы (ХЭ), общей креатинфосфокиназы (КФК). Рассчитывали удельную активность ферментов в пересчете на 1 мМ креатинина мочи. Для определения активности этих ферментов в стенке мочевого пузыря готовили гомогенат ткани в физиологическом растворе при соотношении раствор/ткань 10:1. В нем определяли

активность вышеуказанных ферментов в пересчете на 1 мг белка гомогената. Определение активности ферментов проводили на биохимическом анализаторе «Advia 1200» (фирма Bayer-Siemens, ФРГ) с использованием стандартных наборов реактивов.

В конце эксперимента удаляли мочевой пузырь, определяли его массу взвешиванием на электронных весах «Acculab» (США) и брали образцы ткани для гистологического исследования с окраской срезов гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ MS Excel 2007 и Statistica 8.0. Групповые значения показателей выражали в виде средней арифметической и ошибки средней ($M \pm m$). Значимость различий между средними значениями исследуемых групп оценивали по критерию *t* Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 1 месяц после моделирования ИВО у всех крыс опытных групп выявляли выраженную гипертрофию мочевого пузыря. Масса органа возрастала с 103 ± 13 мг (у интактных животных) до 463 ± 87 мг в группе крыс с ИВО без терапии, до 695 ± 122 мг в группе с ИВО на фоне терапии доксазозином, до 318 ± 49 мг при терапии комплексом противоишемических препаратов и до 403 ± 73 мг при комби-

нированной терапии ИВО. Различия по сравнению с интактными животными во всех опытных группах оказались высокодостоверными ($p < 0,001$), тогда как между группами достоверных различий не выявили в связи с большим разбросом индивидуальных значений. Гистологическое исследование подтвердило формирование выраженной гипертрофии детрузора во всех опытных группах, что проявлялось в гипертрофии гладкомышечных клеток и формировании их мощных пучков, окруженных прослойками соединительной ткани.

Исследование состояния уродинамики нижних мочевых путей показало, что степень ИВО во всех опытных группах была примерно одинаковой, о чем свидетельствовали цифры детрузорного давления, при котором начиналось мочеиспускание (табл. 1). Во всех группах они достоверно превышали норму, но между группами статистических различий не выявлено. При этом емкость мочевого пузыря через 1 месяц после формирования ИВО существенно различалась. Неожиданным для нас оказалось значительное перерастяжение мочевого пузыря в группах с терапией доксазозином при снижении тонуса детрузора (P_{det} базальное). Емкость мочевого пузыря у крыс этой серии превышала норму в 10-12 раз. В контрольной серии опытов (ИВО без терапии) емкость мочевого пузыря возросла примерно в 2 раза. Терапия комплексом противоишемических препаратов способствовала меньшему ее возраст-

танию, как при изолированной терапии ($p < 0,05$), так и в комбинации с доксазозином ($p < 0,01$).

Нарушение функционального состояния мочевого пузыря при моделировании ИВО проявлялось также в формировании его гиперактивности, индикатором которой служило увеличение амплитуды спонтанных колебаний внутрипузырного давления (ΔP_{det}) вне фазы мочеиспускания. Их амплитуда у крыс с ИВО без терапии при наполнении мочевого пузыря возрастала более чем в 2 раза. У крыс, получавших противоишемическую терапию ΔP_{det} возрастала по сравнению с нормой, но при его наполнении амплитуда спонтанных сокращений возрастала незначительно, оставаясь достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группах животных, получавших доксазозин и комплексную терапию, амплитуда спонтанных колебаний внутрипузырного давления не отличалась от нормальных значений, то есть, не происходило развития гиперактивности детрузора.

При исследовании взаимосвязи улучшения функциональной полноценности обструктивного мочевого пузыря на фоне медикаментозной терапии с состоянием кровоснабжения органа выявили неоднозначное влияние разных вариантов лечения. Величина кардиального пика S_1 на импедансной спектрограмме органа, являющегося индикатором состояния микроциркуляции, при ИВО достоверно уменьшалась, особенно при максимальном наполнении мочевого пузыря, свидетельствуя о его хронической ишемии. На фоне терапии доксазозином кровоснабжение обструктивного мочевого пузыря не улучшалось, а даже имело тенденцию к ухудшению, тогда как при терапии комплексом противоишемических препаратов происходила достоверная интенсификация микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, приближая его параметры к нормальным значениям (табл. 2). Комбинированная терапия крыс с ИВО

Таблица 1. Показатели уродинамики крыс с ИВО при различных вариантах медикаментозной терапии

Показатели	Норма	ИВО (контроль)	ИВО+противоишемический комплекс	ИВО+ доксазозин	ИВО+доксазозин + противоишемический комплекс
P_{det} базальное (см H_2O)	$2,8 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2^*$	$0,2 \pm 0,1^{***}$	$3,2 \pm 0,3$
P_{det} при мочеиспускании (см H_2O)	$36,8 \pm 2,1$	$48,6 \pm 2,6$	$48,2 \pm 2,1$	$42,2 \pm 1,1$	$54,7 \pm 2,2$
ΔP_{det} (см H_2O)					
Базальное	$1,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$6,8 \pm 2,1^*$	$0,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
Макс. наполнение	$5,3 \pm 1,1$	$11,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,2^*$	$3,9 \pm 0,2^{***}$	$4,7 \pm 0,2^{***}$
Емкость МП (мл)	$0,6 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1^*$	$9,2 \pm 0,3^{***}$	$6,8 \pm 0,2^{***}$

Различия по сравнению с контрольной группой: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$

доксазолином и противоишемическими препаратами улучшала кровоснабжение опорожненного мочевого пузыря, но не препятствовала его ухудшению при максимальном наполнении органа, хотя это ухудшение было менее выражено, чем в группе животных с терапией одним доксазолином ($p < 0,05$).

Выраженность повреждения клеточных структур мочевого пузыря крыс с ИВО оценивали по степени возрастания активности ферментов в моче при уменьшении их активности в стенке органа. В контрольной серии (ИВО без терапии) активность исследованных ферментов в моче достоверно превышала нормальные значения, за исключением ГТПП и ХЭ при снижении активности всех фер-

ментов в гомогенате ткани мочевого пузыря (табл. 3, 4). Противоишемическая терапия, а также терапия доксазолином достоверно снижали выход в мочу цитоплазматических ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК), при сохранении высокой ферментативной активности в стенке мочевого пузыря, тогда как активность мембраносвязанных ферментов (ЩФ, ГТПП) и ХЭ достоверно не менялась. Комбинированная терапия дополнительно не улучшала параметры ферментурии по сравнению с использованием препаратов по отдельности.

На наш взгляд, особенно важное значение имеет сохранение высокой активности КФК в стенке обструктивного мочевого пузыря в опытах с медикаментозной терапией (табл. 4),

убыль которой в контрольной серии свидетельствует о выраженном повреждении мышечной оболочки мочевого пузыря, что может быть основой формирования дисфункции детрузора. При этом отмечали повышение активности этого фермента в крови крыс с ИВО в контрольной серии – 675 ± 22 по сравнению с 187 ± 14 Ед/л у интактных крыс ($p < 0,001$), тогда как в опытных сериях с терапией противоишемическими препаратами и доксазолином активность КФК достоверно не отличалась от нормы (201 ± 11 , 167 ± 9 и 227 ± 14 в сериях с терапией противоишемическими препаратами, доксазолином и их комбинацией соответственно). Это подтверждает вывод о лучшей сохранности детрузора при медикаментозной профилактике функциональных нарушений.

Таблица 2. Состояние микроциркуляции (размер пика С1) в стенке обструктивного мочевого пузыря при различных вариантах медикаментозной терапии

Показатели	Норма	ИВО (контроль)	ИВО+противоишемический комплекс	ИВО+доксазолин	ИВО+доксазолин + противоишемический комплекс
С1 базальный (МОМ)	$33,2 \pm 1,7$	$20,3 \pm 1,4$	$27,6 \pm 1,1^*$	$12,9 \pm 0,5^{***}$	$16,5 \pm 0,3^{**}$
С1 при наполнении МП (МОМ)	$31,9 \pm 2,1$	$12,7 \pm 0,5$	$16,2 \pm 0,7^*$	$7,6 \pm 0,2^{***}$	$8,5 \pm 0,3^{***}$

Достоверность различий по сравнению с контролем - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 3. Выраженность ферментурии у крыс с ИВО при разных вариантах медикаментозной терапии (МЕ/мм креатинина)

Ферменты	Норма	ИВО (контроль)	ИВО+противоишемический комплекс	ИВО+доксазолин	ИВО+доксазолин + противоишемический комплекс
АСТ	$1,5 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1^{***}$	$1,1 \pm 0,1^{**}$	$2,0 \pm 0,2$
АЛТ	$1,1 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,1^{***}$	$0,9 \pm 0,1^{***}$	$5,0 \pm 0,6$
ЩФ	$25,1 \pm 5,3$	$59,1 \pm 16,2$	$53,65 \pm 9,1$	$15,4 \pm 2,6^*$	$350,5 \pm 119,3^*$
ГТПП	$72,7 \pm 14,2$	$71,5 \pm 12,2$	$90,3 \pm 6,9$	$18,7 \pm 1,9^{***}$	$100,3 \pm 27,8$
ЛДГ	$4,9 \pm 1,3$	$22,3 \pm 2,7$	$8,5 \pm 0,6^{**}$	$5,1 \pm 0,3^{***}$	$100,6 \pm 28,3^*$
ХЭ	$11,9 \pm 3,0$	$8,1 \pm 1,8$	$3,90 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,8$	$7,4 \pm 1,3$

Достоверность различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Таблица 4. Активность ферментов в стенке обструктивного мочевого пузыря при разных вариантах медикаментозной терапии (МЕ/мг белка)

Ферменты	Норма	ИВО (контроль)	ИВО+противоишемический комплекс	ИВО+доксазолин	ИВО+доксазолин + противоишемический комплекс
АСТ	312 ± 12	108 ± 6	$181 \pm 10^{**}$	$232 \pm 3^{***}$	$206 \pm 13^{***}$
АЛТ	$35,7 \pm 0,8$	$18,9 \pm 0,7$	$16,5 \pm 0,4$	$29,2 \pm 0,6^*$	$20,1 \pm 0,4$
ЩФ	371 ± 98	143 ± 34	70 ± 11	147 ± 21	85 ± 13
ГГТ	$12,3 \pm 3,2$	$2,8 \pm 0,5$	0	$3,2 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$
ЛДГ	1687 ± 76	627 ± 33	$890 \pm 39^{**}$	$1552 \pm 78^{***}$	$990 \pm 43^{**}$
ХЭ	$47,1 \pm 4,8$	$23,8 \pm 3,1$	$28,8 \pm 2,2$	$41,4 \pm 3,5^*$	$27,5 \pm 2,9$
КФК	6334 ± 309	601 ± 45	$4269 \pm 128^{***}$	$5695 \pm 233^{***}$	$4003 \pm 187^{***}$

Достоверность различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при одинаковой степени выраженности ИВО и гипертрофии мочевого пузыря терапия комплексом препаратов с противоишемическим действием оказывает протективное действие на функциональные и метаболические изменения, вызванные ИВО, по выраженности сопоставимое с действием α -адреноблокатора доксазолина. Положительные функциональные сдвиги проявлялись в уменьшении признаков гиперактивности детрузора, снижении базального внутрипузырного давления и степени перерастяжения мочевого пузыря. Об уменьшении метаболических расстройств свидетельствовала меньшая степень клеточного повреждения, в том числе гладкомышечных клеток детрузора, проявляющаяся в сохранении близкой к норме ферментативной активности в стенке мочевого пузыря. У животных контрольной группы активность КФК повышалась не только в моче за счет выхода фермента из поврежденных гладкомышечных клеток детрузора, но и в крови, свидетельствуя о высокой степени повреждения органа. На фоне противоишемической терапии активность КФК в крови

и стенке мочевого пузыря приближалась к нормальным значениям, что свидетельствовало о выраженном цитопротективном эффекте этих препаратов на мышечную оболочку детрузора. Значительную роль в этом действии играло улучшение параметров микроциркуляции в обструктивном мочевом пузыре. По всей видимости, именно с этими факторами в значительной степени связано уменьшение дисфункции мочевого пузыря, выявленное в этой серии опытов.

Несколько разноречивыми оказались результаты опытов с терапией доксазозином. В этих опытах, как и ожидалось, выявлено значительное уменьшение тонуса мочевого пузыря на фоне выраженного увеличения его объема и ослабление признаков гиперактивности гипертрофированного детрузора. Однако, при этом параметры микроциркуляции в стенке мочевого пузыря достоверно ухудшались. Эти данные расходятся с результатами, опубликованными другими авторами, в которых показано, что терапия α -адреноблокаторами (тамсулозином, празозином) животных с экспериментально вызванной ИВО или хронической ишемией мочевого пузыря наряду с улучшением функционального состояния органа сопровождается улучшением его кровоснабжения [23-25]. По данным Е.Л. Вишневого и соавт. [1] у больных ДГПЖ, получавших доксазозин, также улучшалось кровоснабжение мочевого пузыря. Такое отличие может быть связано с особенностями действия различных α -адреноблокаторов, поскольку М. Уоно и соавт. [25] не обнаружили влияния селективного α -блокатора нафтопидила на состояние кровоснабжения ишемизированного мочевого пузыря у спонтанно гипертонивных крыс. Кроме того, в наших опытах крысы начинали получать доксазозин сразу после моделирования ИВО еще до формирования гипертрофии мочевого пузыря, тогда как в клинических условиях пациенты получают терапию уже на фоне длительно существующей обструкции, что также может влиять на действие препарата. По всей видимости, положительное

влияние доксазозина в наших опытах на функциональное состояние обструктивного мочевого пузыря может быть связано с прямым действием препарата на его рецепторный аппарат или на вышележащие отделы нейрогенной регуляции.

Совместное использование доксазозина и комплекса противоишемических препаратов не усиливало защитного эффекта терапии крыс с ИВО по сравнению с действием препаратов по отдельности.

Данные литературы подтверждают полученные нами данные о целесообразности использования противоишемической терапии при расстройствах мочеиспускания, вызванных ИВО. О необходимости использования фармакологических препаратов, уменьшающих последствия хронической гипоксии мочевого пузыря (антиоксиданты, препараты улучшающие реологию крови, препараты улучшающие энергетический обмен) сообщали К.М. Azadzo и S. Matsumoto [26, 27], хотя в литературе пока имеется незначительное количество публикаций, посвященных этому вопросу. В частности, в опытах *in vitro* с определением сократимости полосок, выкроенных из стенки мочевого пузыря, показано, что в условиях гипоксии сократимость полосок существенно снижается, а добавление инозина, являющегося предшественником АТФ, в перфузионную среду восстанавливает силу сокращений детрузора [9].

Положительное влияние оказывают также препараты с антиоксидантным действием. Предварительное введение антиоксиданта эдаравона, нейтрализующего активные радикалы кислорода, крысам с острой 30-минутной задержкой мочи предупреждало накопление маркеров окислительного повреждения клеточных структур (малонового диальдегида и 8-деоксигуаноина) и препятствовало снижению сократительной активности детрузора [13]. В опытах на кроликах с ранее моделированной инфравезикальной обструкцией, Y. Kawai и соавт. [14], показали, что растительный препарат эвипростат, обладающий антиокси-

дантным действием и широко используемый для лечения больных ДГПЖ в Японии и Германии, уменьшал на 70% экскрецию с мочой маркера оксидантного стресса 8-гидроксил-2-деоксигуаноина (8OHdG), содержание которого в контрольной группе (без терапии препаратом) возрастала в 3,8 раза. Аналогичная динамика была получена и в клиническом исследовании: экскреция 8OHdG на фоне 4-недельного приема препарата снижалась в 2,5 раза, что сопровождалось уменьшением баллов IPSS с 16,6 до 13,7 и уменьшением QoL с 4,2 до 3,2 [12]. Это дало авторам основание считать, что терапевтический эффект эвипростата связан с его антиоксидантной активностью.

Блокаторы кальциевых каналов также обладают выраженным противоишемическим действием, уменьшая выраженность клеточного повреждения. В работе Н.Р. Liu и соавт. [15] показано, что у мышей-самцов с моделированной ДГПЖ путем хронического введения тестостерона и у самок с гиперактивностью детрузора, вызванной частичной инфравезикальной обструкцией, терапия блокатором Са-каналов амлодипином уменьшала значения индекса мочевого пузыря, порога давления и давления мочеиспускания, а также увеличивала интервал между мочеиспусканиями. Комбинация амлодипина с terazозином в низкой дозе (в 2,5 раза ниже терапевтической) усиливала положительный эффект и приводила к значительному уменьшению частоты спонтанных сокращений мочевого пузыря вне фазы изгнания мочи.

У крыс со спонтанно развившейся гипертонией, которая сопровождалась стойким ухудшением кровотока в сосудах мочевого пузыря и дисфункцией мочеиспускания, терапия ингибитором рецептора ангиотензина II 1-го типа олмесартаном наряду с нормализацией интрамурального кровотока в стенке мочевого пузыря существенно улучшала параметры мочеиспускания [28].

Добавление теноксикама (ингибитора циклооксигеназы-2, блокирующего синтез простагландинов)

к базовой терапии α-адреноблокатором доксазолином существенно увеличивало терапевтический эффект, приводя к более выраженному уменьшению симптомов IPSS, QoL и симптомов гиперактивности моче-

вого пузыря (OABSS) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности даль-

нейшего изучения эффективности противоишемической терапии с целью уменьшения расстройств мочеиспускания при ИВО, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. ■

Резюме:

В опытах на 28 самках белых беспородных крыс изучали действие комплекса противоишемических препаратов (α-токоферол, трентал, мексидол и дилтиазем в суточной дозировке 10 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг и 2 мг/кг соответственно) и α-адреноблокатора доксазолина в суточной дозе 0,05 мг/кг в условиях предварительного моделирования инфравезикальной обструкции (ИВО) путем дозированного сужения предпузырного отдела уретры. В контрольной серии опытов (без лечения) наблюдали достоверное ухудшение кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря, которое сопровождалось повышением активности ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинфосфокиназы) в моче при уменьшении их активности в стенке мочевого пузыря, что свидетельствовало о выраженном клеточном повреждении, в том числе гладкомышечных клеток детрузора. При этом отмечалось значительное увеличение спонтанных колебаний внутрипузырного давления в фазу наполнения мочевого пузыря, что являлось признаком гиперактивности детрузора. В опытах с терапией комплексом противоишемических препаратов при аналогичной степени ИВО отмечалось сохранение кровоснабжения мочевого пузыря на значениях, близких к норме, при достоверном уменьшении выхода внутриклеточных ферментов из стенки мочевого пузыря в мочу. Это сопровождалось сохранением низкой амплитуды спонтанных колебаний внутрипузырного давления, близкой к значениям у интактных крыс. При терапии крыс с ИВО доксазолином также наблюдали выраженное уменьшение функциональных и метаболических изменений, вызванных ИВО, до субнормальных значений, но при этом показатели состояния кровоснабжения мочевого пузыря ухудшались. Комбинированная терапия доксазолином и комплексом противоишемических препаратов не повышала степень протекции обструктивного мочевого пузыря по сравнению с действием противоишемических препаратов и доксазолина по отдельности.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, хроническая ишемия мочевого пузыря, противоишемическая терапия, α-адреноблокаторы.

Key words: *infravesical, obstruction, chronic bladder ischemia, doxazosine, antiischemic therapy, alpha-adrenoblockers.*

ЛИТЕРАТУРА

- Вишневецкий 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.
- Azadzi KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroku MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. // J Urol. 2011. Vol. 186, N 5. P. 2115-2122.
- Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: New pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. // International Journal of Urology. 2015. Vol. 22, N 1. P. 40-46.
- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Мкртчян К.Г., Ревенко С.В., Ефремов Г.Д., Надточий О.Н., Кабанова И.В. Ишемия тазовых органов как самостоятельный патогенетический фактор развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и дисфункции мочевого пузыря. // Бюлл. экпер. биол. и мед. 2014. Т. 158, № 12. С. 676-680.
- Kapoor H, Gupta E, Sood A. Chronic pelvic ischemia: etiology, pathogenesis, clinical presentation and management. // Minerva Urol Nefrol. 2014. Vol. 66, N 2. P.127-137.
- Andersson KE, Nomiya M, Sawada N, Yamaguchi O. Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. // Ther Adv Urol. 2014. Vol. 6, N 3. P. 105-114.
- Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. // The Prostate. 2014. Vol. 75, N 3.
- Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional Consequences of Chronic Bladder Ischemia. // Neurology and Urodynamics. 2014. Vol. 33, N 1.
- Li S, Juan YS, Kogan BA, Mannikarottu A, Leggett R, Schuler C, Levin RM. Effects of inosine on response to in vitro hypoxia in absence of substrate on bladder dysfunction in adult rats. // Urology. 2009. Vol. 73, N 3. P. 661-664.
- Kim JW, Jang HA, Bae JH, Lee JG. Effects of coenzyme Q10 on bladder dysfunction induced by chronic bladder ischemia in a rat model. // J Urol. 2013. Vol. 189, N 6. P. 2371-2376.
- Shimizu S, Saito M, Oiwa H, Ohmasa F, Tsongapi P, Oikawa R, Dimitriadis F, Martin DT, Satoh I, Kinoshita Y, Tomita S. Olmesartan ameliorates urinary dysfunction in the spontaneously hypertensive rat via recovering bladder blood flow and decreasing oxidative stress. // NeuroUrol. Urodyn. 2013. doi: 10.1002/nuu.22405.
- Matsumoto S, Hanai T, Matsui T. Evisprost suppresses urinary oxidative stress in a rabbit model of partial bladder outlet obstruction and in patients with benign prostatic hyperplasia. // Phytother Res. 2010. Vol. 24, N 2. P. 303-303.
- Shimizu S, Saito M, Kinoshita Y, Kazuyama E, Tamamura M, Satoh I, Satoh K. Acute urinary retention and subsequent catheterization cause lipid peroxidation and oxidative DNA damage in the bladder: preventive effect of edaravone, a free-radical scavenger. // BJU Int. 2009. Vol. 104, N 5. P. 713-717.
- Kawai Y, Oka M, Kyotani J, Oyama T, Matsumoto S, Kakizaki H. Effect of the phytotherapeutic agent evisprost on the bladder in a rat model of bladder overdistension/emptying. // NeuroUrol. Urodyn. 2013. Vol. 32, N 7. P. 1031-1037.
- Liu HP, Chen GL, Liu P, Xu XP. Amlodipine alone or combined with terazosin improves lower urinary tract disorders in rat models of benign prostatic hyperplasia or detrusor instability: focus on detrusor overactivity. // BJU Int. 2009. Vol. 104, N 11. P. 1752-1757.
- Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Dimitriadis F, Kinoshita Y, Satoh K. Nicorandil ameliorates hypertension-related bladder dysfunction in the rat. // NeuroUrol. Urodyn. 2012. Vol. 31, N 5. P. 695-701.
- Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Хромов Р.А., Черников Д.Ю., Скулачев В.П., Зоров Д.Б. Роль окислительного стресса и митохондрий в развитии дисфункции мочевого пузыря при острой задержке мочи. // Биохимия. 2013. Т. 78, № 5. С. 706-713.
- Liuel P, Duquenne C, Martin D. Experimental bladder instability following bladder outlet obstruction in the female rat. // J. Urol. 1998. Vol. 160, N 6 (Pt 1). P. 2253-2257.
- Abolyosr A, Elsayheer GA, Abdel-Kader MS, Hassan AM, Abou-Zeid AM. Evaluation of the effect of sildenafil and/or doxazosin on benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. // Urol Ann. 2013. Vol. 5, N 4. P.237-240.
- Araki T, Monden K, Araki M. Comparison of 7 α(1)-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a short-term crossover study. // Acta Med Okayama. 2013. Vol. 67, N 4. P. 245-251.
- Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 21-26.
- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыроматникова Е.В. Ферментурия, как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 1. С. 20-23.
- Goi Y, Tomiyama Y, Nomiya M, Sagawa K, Aikawa K, Yamaguchi O. Effects of silodosin, a selective α1A-adrenoceptor antagonist, on bladder blood flow and bladder function in a rat model of atherosclerosis induced chronic bladder ischemia without bladder outlet obstruction. // J Urol. 2013. Vol. 190, N 3. P. 1116-1122.
- Mine S, Yamamoto T, Mizuno H, Endo K, Matsukawa Y, Funahashi Y, Kato M, Hattori R, Gotoh M. Effect of tamsulosin on bladder microcirculation in rat model of bladder outlet obstruction using pencil lens charge-coupled device microscopy system. // Urology. 2013. Vol. 81, N 1. P. 155-159.
- Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Differential effects of prazosin and nifedipine on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. // J Recept Signal Transduct Res. 2008. Vol. 28, N 4. P. 403-412.
- Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. // J Urol. 2010. Vol. 83, N 1. P. 362-369.
- Matsumoto S, Kakizaki H. Causative significance of bladder blood flow in lower urinary tract symptoms. // Int. J. Urol. 2012. Vol. 19, N 1. P. 20-25.
- Shimizu S, Saito M, Oiwa H, Ohmasa F, Tsongapi P, Oikawa R, Dimitriadis F, Martin DT, Satoh I, Kinoshita Y, Tomita S. Olmesartan ameliorates urinary dysfunction in the spontaneously hypertensive rat via recovering bladder blood flow and decreasing oxidative stress. // NeuroUrol. Urodyn. 2013. doi: 10.1002/nuu.22405.
- Ozdemir T, Bozkurt O, Demir O. Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. // Urology. 2009. Vol. 74, N 2. P. 431-435.

Диагностическая ценность портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01», как инструмента самостоятельного мониторинга в mHealth и при скрининге в первичном звене медицинской помощи

Diagnostic value of the portable urine analyzer "ETTA AMP-01" as a tool for self-monitoring in mHealth and screening in primary care

*I.A. Shaderkin,
A.V. Vladzimirsky, A.A. Tsoy,
D.A. Voytko, M.Y. Prosyannikov,
M.M. Zelenskii*

Urinalysis is the most commonly used method of assessing and monitoring of the patient in urological practice.

Objective: to estimate the diagnostic value of the portable urine analyzer "ETTA AMP-01" for subsequent use as a tool for patient-centered urology (mHealth) with proven efficacy.

Materials and Methods. Results of 109 patients urine analysis performed with a portable urine analyzer ETTA AMP-01 and standard tools of laboratory examination were compared. Protein, urobilinogen, erythrocytes, leukocytes, ketone bodies, glucose and nitrite were identified. We assessed diagnostic consideration, sensitivity and specificity; all results are statistically reliable. Corresponding rates in comparison to standard laboratory methods are as follows: protein - 0.69, 46.77%, 100.00%; urobilinogen - 0.98, 40.00%, 100.00%; erythrocytes - 0.91, 74%, 93.55%; leukocytes - 0.85, 67.35%, 100.00%; ketone bodies - 0.98, 71.43%, 100.00%; glucose - 0.99, 66.67%, 100.00%; nitrites - 0.96, 100.00%, 95.79%.

Diagnostic accuracy: 0,69-0,99 (> 0.9 for 5 out of 7 indicators).

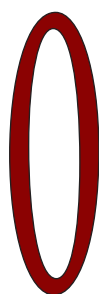
The specificity of the analyzer: 93,6-100,0% (average - 0.99 ± 0.03). What characterizes the analyzer to be more specific than sensitive diagnostic device that is common to many screening tools.

Conclusion. Studied method is a specific diagnostic test with high predictive value and diagnostic accuracy.

И.А. Шадеркин¹, А.В. Владзимирский², А.А. Цой¹, Д.А. Войтко¹, М.Ю. Просянников¹, М.М. Зеленский¹

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

²ООО «МСК «МЕДСТРАХ»



Общий анализ мочи (ОАМ) в практике уролога является наиболее часто используемым способом оценки и мониторинга состояния пациента. Особенно это актуально у амбулаторных пациентов с хронической патологией органов мочеполового тракта, больных с урологическими заболеваниями, требующими неотложной помощи. Изменения в ОАМ практически сразу же сигнализируют о различных патологических состояниях, поэтому скорость выполнения данного исследования нередко бывает критической.

Цель исследования – определение диагностической ценности отечественного портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках для последующего его использования в качестве инструмента пациент-центрированной урологии и mHealth.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное диагностическое исследование. Для изучения диагностической эффективности портативного анализатора «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках (рис. 1) произведено сравнение результатов анализа мочи, выполненных с его помощью, и посредством стандартных инструментов лабораторного обследования («золотой стандарт»):

- клинического лабораторного автоматического анализатора мочи «Arkray Aution Max AX-4280» на тест-полосках «Arkray Aution Sticks 10EA»;

- клинического автоматического анализатора осадка мочи «Systex UF 1000i» (флуоресцентная проточная цитометрия);

- микроскопии осадка мочи.

Проведено прямое сравнение двух анализаторов, работающих на тест-полосках (табл. 1). Считывание результатов у обоих производилось по принципу отражательной фотометрии. Удельный вес мочи в аппарате «Arkray» определялся посредством рефрактометрии. Отличительной особенностью аппарата «ЭТТА АМП-01» является его малый вес, что в том числе, определяет возможность его использования в домашних условиях.



Рис. 1. Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

В исследовании использовались образцы мочи пациентов (n=109) с различными урологическими заболеваниями до или после оперативного вмешательства. Проводилось определение содержания в моче белка, уробилиногена, эритроцитов, лейкоцитов, кетоновых тел, глюкозы, нитритов.

Осуществлялось сравнение результатов анализа одного и того же образца мочи, выполненного с помощью стандартных инструментов лабораторного исследования («золотой стандарт») и портативного анализатора «ЭТТА АМП-01», который в

последующем может быть использован в качестве инструмента пациент-центрированной урологии и mHealth с доказанной эффективностью.

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» был выбран для оценки в качестве инструмента пациент-центрированной урологии и mHealth благодаря компактности (вес 180 г), простоте эксплуатации (не требует специального обучения), а самое главное – возможности передачи данных лечащему врачу через соответствующее мобильное приложение и с помощью веб-платформы.

Под **пациент-центрированностью** подразумевается активное вовлечение пациента и членов его семьи при оказании медицинской помощи и принятии решения для персонализации программы диагностики и лечения с учетом индивидуальных предпочтений, потребностей и личностных ценностей пациента, а также обеспечение достаточного уровня знаний пациента и его семьи для принятия соответствующих решений [1].

Мобильное здравоохранение (mHealth, mobile health) — этот термин обозначает раздел телемедицины, обеспечивающий предоставление медицинской помощи и контроль здорового образа жизни человека с использованием беспроводных, телекоммуникационных технологий и мобильных устройств [2].

Веб-платформа – специализированный сервер, предназначенный для телемедицинских процедур и оснащенный соответствующими функциями [3].

На основе полученных данных был произведен расчет диагностической точности аппарата, чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия, прогностической ценности, конкордантности (согласованности) классификаций (коэффициент каппа).

Достоверность результатов исследования определялась 95% доверительным интервалом. Для осуществления статистического анализа использовано программное обеспечение Med-calc® 9.4.1.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение диагностической ценности, чувствительности и специфичности выявило, что в зависимости от измеряемого показателя значения чувствительности колеблются в пределах от 40,0 до 100,0%. Наиболее низкие значения зафиксированы для уробилиногена и белка, высокие – для эритроцитов и нитритов (табл. 2). Для эритроцитов

Таблица 1. Сравнительные характеристики анализатора мочи «Arkray Aution Max AX-4280» и «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

Параметр	«Arkray Aution Max AX-4280»	«ЭТТА АМП-01»
Тип	Автоматический	Полуавтоматический
Измеряемые параметры:	глюкоза кетоновые тела билирубин нитриты белок уробилиноген кислотность (рН) кровь лейкоциты удельный вес цвет мутность	глюкоза кетоновые тела билирубин нитриты белок уробилиноген кислотность (рН) кровь лейкоциты удельный вес аскорбиновая кислота
Принцип измерения:	тест-полоски: отражательная фотометрия цвет: дифференциация по 23 оттенкам; удельный вес: рефрактометрия; мутность: анализ рассеивания проходящего света	тест-полоски: отражательная фотометрия
Длины волн (нм):	450, 500, 565, 635, 760	470, 524, 640
Используемые тест-полоски:	Akroy Aution Sticks 10 EA, 9EA, 8EA, 7EA, 6EA, 5EA, 4EA	Dirui H11
Производительность:	225 анализов в час	60 анализов в час
Габариты:	530 x 530 x 530 мм	126 x 73,5 x 30 мм
Вес:	33 + 4 кг	0,180 кг

Таблица 2. Показатели диагностической эффективности анализатора в сравнении со стандартными лабораторными методами исследования мочи («золотой стандарт»)

Показатели	Диагностическая точность	Чувствительность, %	95% ДИ	Специфичность, %	95% ДИ
Белок	0,69	46,77	33,98-59,88	100,0	92,29-100,00
Уробилиноген	0,98	40,00	5,27-85,34	100,0	96,52-100,00
Эритроциты	0,91	87,23	74,26-95,17	93,55	84,30-98,21
Лейкоциты	0,85	67,35	52,46-80,05	100,0	94,04-100,00
Кетоновые тела	0,98	71,43	29,04-96,33	100,0	96,45-100,00
Глюкоза	0,99	66,67	9,43-99,16	100,0	96,58-100,00
Нитриты	0,96	100,0	76,84-100,00	95,79	89,57-98,84

и нитритов также получено высокое отношение правдоподобия положительного результата: эритроциты – 13,52 (95% ДИ 5,21-35,11), нитриты – 23,75 (95% ДИ 9,10-61,97), что подтверждает высокую чувствительность данных параметров. Специфичность анализатора колеблется в пределах 93,6-100,0% (табл. 2). На основе полученных данных анализатор можно охарактеризовать как более специфический, нежели чувствительный, диагностический инструмент. То есть высока доля истинноотрицательных результатов, а это означает, что вероятность ошибочного выявления отклонений в нормальном анализе достоверно минимальна. Соответственно, анализатор может достаточно успешно использоваться как своеобразное средство мониторинга в контексте пациент-центрированной урологии.

Определено, что диагностическая точность метода в целом высока и колеблется в пределах 0,69-

0,99 (при этом значение более 0,9 зафиксировано для 5 из 7 показателей).

Обращает на себя внимание высокая прогностическая ценность результатов, получаемых с помощью анализатора «ЭТТА АМП-01» (табл. 3). При положительном результате теста вероятность действительного наличия патологических изменений колеблется в пределах 77,78-100,0% (причем – 100% для 5 из 7 показателей). Вероятность же отсутствия патологии при отрицательном значении теста несколько ниже, в пределах 58,23-100,0% (медиана – 97,2).

Межэкспертная согласованность диагностических решений о наличии или отсутствии патологических изменений в анализе мочи была определена посредством расчет коэффициента каппа Коэна (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, средние показатели согласованно-

сти диагностических решений зафиксированы для белка и уробилиногена (0,428 и 0,560 соответственно). Для остальных пяти параметров значения коэффициента каппа Коэна является хорошим (0,694-0,854).

Таким образом, в целом на основании проведенной работы можно отметить достоверную высокую согласованность результатов анализов мочи, проводимых посредством анализатора и стандартных методов.

В подавляющем большинстве клинических рекомендаций не приводится четких указаний как «против», так и «за» использование тест-полосок для экспресс анализа мочи при проведении массового скрининга [4]. Исследования проводятся с различными типами тест-полосок, а также с различной системой оценки результатов: как визуальной, так и полностью автоматической по принципу отражательной фотометрии [2]. При этом автоматические системы на тест-полосках (полуколичественные) демонстрируют сопоставимые результаты с различными количественными методами [5].

G.J. Williams и соавт. были опубликованы результаты мета-анализа 95 исследований с участием 95 703 детей с целью выявления абсолютной и относительной точности экспресс-анализов мочи в диагностике инфекций мочевыводящих путей [6]. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о том, что наиболее чувствительным и специфичным методом поиска инфекции является микроскопия с окраской по Граму – 91% (95% ДИ 80 – 96) и 96% (92 – 98) соответственно. При этом аналогичные показатели для микроскопии осадка мочи (лейкоциты) составили 74% (67 – 80) и 86% (82 – 90), тогда как тест-полоски, определявшие лейкоцитарную эстеразу и нитриты, обладали 88% (82 - 91) чувствительностью и 79% (69 – 87) специфичностью. Тест-полоски только для определения нитритов демонстри-

Таблица 3. Прогностическая ценность результатов анализов мочи, выполняемых посредством анализатора

Показатели	Прогностическая ценность			
	положительного результата, %	95% ДИ	отрицательного результата, %	95% ДИ
Белок	100,00	88,06-100,00	58,23	46,59-69,23
Уробилиноген	100,00	15,81-100,00	97,20	92,02-99,42
Эритроциты	91,11	78,78-97,52	90,62	80,70-96,48
Лейкоциты	100,00	89,42-100,00	78,95	68,08-87,46
Кетоновые тела	100,00	47,82-100,00	98,08	93,23-99,77
Глюкоза	100,00	15,81-100,00	99,07	94,90-99,98
Нитриты	77,78	52,36-93,59	100,00	96,03-100,00

Таблица 4. Конкордантность диагностических решений

Показатели	Коэффициент каппа Коэна	95% ДИ
Белок	0,428	0,295-0,562
Уробилиноген	0,560	0,119-1
Эритроциты	0,812	0,701-0,923
Лейкоциты	0,694	0,562-0,826
Кетоновые тела	0,824	0,586-1
Глюкоза	0,795	0,405-1
Нитриты	0,854	0,715-0,993

ровали чувствительность в 49% (41 – 57) и специфичность – в 98% (96 – 99). Авторы считают, что микроскопия осадка при экспресс-анализах мочи должна быть заменена исследованиями с тест-полосками, так как последние обладают аналогичной точностью, но не требуют дополнительного оборудования и затрат времени [6]. J.T. Kanegaye и соавт. рассматривали эффективность использования тест-полосок у детей с гипертермией и пришли к выводу, что подобная практика является приемлемой альтернативой посеву и автоматизированному подсчету клеток в осадке, особенно, когда необходимо быстрое принятие клинических решений [7]. A.A. Alharthi и соавт. считают рациональным использование тест-полосок для массового скрининга патологических изменений в моче у детей дошкольного возраста [8]. При чем изменения определяются у четверти детей без какой-либо симптоматики. Наиболее часто выявлялись нитриты (18,1%), гематурия (16,9%) и лейкоцитарная эстераза (14,3%) [6]. R. Mori сравнил эффективность тест-полосок в зависимости от возраста детей и пришел к выводу, что подобную методику желательно применять у детей старше 2-х лет [9]. В многоэтапном исследовании P. Little и соавт., посвященном оптимизации алгоритмов диагностики и лечения инфекции мочевыводящих путей у женщин, было выявлено, что прогностическая ценность отрицательного результата трех показателей (нитриты, лейкоцитарная эстераза, эритроциты) равнялась 76%, а прогностическая ценность положительного результата при выявлении нитритов и хотя бы одного из показателей – лейкоцитарной эстеразы или эритроцитов, достигала 92% [10]. D. Kaupar и соавт. считают, что использование автоматических методов исследования мочи (тест-полоски, автоматический анализатор осадка мочи) позволяет существенно снизить количество ненужных посевов

мочи на микрофлору [11]. L.G. Giesen и соавт. провели анализ 16 исследований с участием 3 711 женщин с инфекцией мочевых путей [12]. Оценивалась (в сравнении с результатами бактериологического посева мочи на микрофлору) прогностическая значимость различных симптомов и использования тест-полосок (нитриты). Наиболее значимым симптомом признана гематурия (67,4%, КОЕ $\geq 10^3$ при посеве). При сочетании гематурии и выявлении нитритов вероятность инфекции (КОЕ $\geq 10^3$ при посеве) возрастала до 90,1% [12]. D.J. Holland и соавт. отмечают высокую прогностическую ценность отрицательного результата (98,6-99,5%) тест-полосок, что позволило в клинике существенно сократить количество ненужных бактериологических исследований [13].

Следует отметить, что на результативность анализаторов на тест-полосках влияют сроки и условия хранения тест-полосок и мочи до анализа. Так, E.J. Gallagher и соавт. было доказано, что ненадлежащее хранение тест-полосок (Chemstrip-9) в течение одной недели привело к тому, что треть результатов (нитриты) были ложноположительными, а к концу второй недели таковых было уже три четверти [14]. P. Froom и соавт. отметили, что хранение образца мочи больше 24 часов в холодильнике привело к повышению количества ложноположительных результатов по белку и ложноотрицательных результатов по лейкоцитарной эстеразе (до 25%) и скрытой крови [15].

Ценность использования тест-полосок в скрининге населения была отмечена в работе T. Shimabukuro и K. Naito, которые приводят результаты исследования 6 651 человека (без исследования прогностической ценности метода) [16].

Произведенный расчет показателей диагностической ценности анализатора «ЭТТА АМП-01» (определение наличия и уровня в моче белка, уробилиногена, эритроци-

тов, лейкоцитов, кетоновых тел, глюкозы, нитритов) выявил высокую чувствительность - 40,0 – 100,0% (медиана – 96, мода – 98), специфичность - 93,6-100,0% (мода – 100), диагностическую точность - 0,69-0,99 % (медиана – минус 0,96, мода – 0,98). Отношение правдоподобия положительного результата для эритроцитов - 13,52, для нитритов - 23,75; значения отношения правдоподобия для отрицательного результата колеблется в пределах 0,14-0,6 (мода и медиана – 0,33). Прогностическая ценность положительного результата 77,78-100,0% (мода – 100, 5 из 7 показателей), отрицательного результата 58,23-100,00 (в среднем 88,9+15,4, медиана – 97,2). Межэкспертная согласованность (коэффициент каппа) - 0,428-0,854 (медиана - 0,795). Все данные достоверны при 95% доверительном интервале.

Таким образом, изучаемый метод является специфическим диагностическим тестом с высокой прогностической ценностью и точностью измерений.

Его применение наиболее эффективно для скрининга, мониторинга патологических состояний на амбулаторном этапе, то есть, он является инструментом пациент-центрированной урологии с доказанной диагностической эффективностью.

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках Dirui H11, на наш взгляд, позволит не только устранить проблему выполнения экспресс-анализа для врача, но и решить непростую задачу постоянного самостоятельного мониторинга за состоянием мочи для пациента в домашних условиях. Анализатор «ЭТТА АМП-01», благодаря своей компактности, простоте эксплуатации и возможности передачи данных лечащему врачу через соответствующее мобильное приложение и с помощью веб-платформы может рассматриваться как инструмент mHealth в урологической практике. ■

Резюме:

Цель исследования: определение диагностической ценности портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» для последующего его использования в качестве инструмента пациент-центрированной урологии (mHealth).

Материалы и методы: для изучения диагностической эффективности анализатора произведено сравнение результатов анализа мочи, выполненных с его помощью и посредством стандартных инструментов лабораторного обследования («золотой стандарт») у 109 пациентов с различными урологическими заболеваниями.

Проводилось определение содержания в моче следующих показателей: белок, уробилиноген, эритроциты, лейкоциты, кетоновые тела, глюкоза, нитриты.

Результаты и обсуждение: произведенный расчет показателей диагностической ценности анализатора выявил высокую чувствительность - 40,0 – 100,0% (медиана – 96, мода – 98), специфичность - 93,6-100,0% (мода – 100), диагностическую точность - 0,69-0,99 % (медиана – минус 0,96, мода – 0,98). Отношение правдоподобия положительного результата для эритроцитов - 13,52, для нитритов - 23,75; значения отношения правдоподобия для отрицательного результата колеблется в пределах 0,14-0,6 (мода и медиана – 0,33). Прогностическая ценность положительного результата 77,78-100,0% (мода – 100, 5 из 7 показателей), отрицательного результата 58,23-100,00 (в среднем 88,9+15,4, медиана – 97,2). Межэкспертная согласованность (коэффициент каппа) - 0,428-0,854 (медиана - 0,795). Все данные достоверны при 95% доверительном интервале.

Заключение: анализатор «ЭТТА АМП-01» имеет достаточно высокую специфичность, высокую чувствительность, прогностическую ценность и точность измерений. Его использование наиболее эффективно для скрининга, мониторинга патологических состояний на амбулаторном этапе, то есть, он является инструментом пациент-центрированной урологии. Анализатор благодаря своей компактности, простоте эксплуатации и возможности передачи данных лечащему врачу через соответствующее мобильное приложение и с помощью веб-платформы может рассматриваться как инструмент mHealth в урологической практике.

Ключевые слова: анализ мочи, анализатор мочи, тест-полоски, скрининг, mHealth.

Key words: urine analysis, urine analyzer, test strips, screening, mHealth.

ЛИТЕРАТУРА

- Institute of Medicine (US) Committee on the National Quality Report on Health Care Delivery. Envisioning the National Health Care Quality Report. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
- Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Зеленский М.М. mHealth - новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 2. С. 142 – 148.
- Владимирский А.В. Телемедицина. Изд-во «Ноулидж» (Донецкое отделение). Донецк, 2011. 437 с.
- Krogsbøll LT. Guidelines for screening with urinary dipsticks differ substantially--a systematic review. // Dan Med J. 2014. Vol. 61, N 2. P. 4781.
- Rota C, Biondi M, Trenti T. Evaluation of Aution Max AX-4030 and 9UB Uriflet, 10PA Aution Sticks urine dipsticks in the automated urine test strip analysis. // Clin Chem Lab Med. CCLM FESCC. 2012. Vol. 50, N 1. P. 139–146.
- Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. // Lancet Infect Dis. 2010. Vol. 10, N 4. P. 240–250.
- Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. // Pediatrics. 2014. Vol. 134, N 3. P. 523–529.
- Alharthi A A, Taha AA, Edrees AE, Elnaway AN, Abdelrahman AH. Screening for urine abnormalities among preschool children in western Saudi Arabia. // Saudi Med J. 2014. Vol. 35, N 12. P. 1477–1481.
- Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99, N 4. P. 581–584.
- Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Turner D, Leydon GM, Arscott A, Mullee M. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. // Health Technol Assess. 2009. Vol. 13, N 19. P. 1–73.
- Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, Senes M, Yucel D. Can routine automated urinalysis reduce culture requests? // Clin Biochem. 2013. Vol. 46, N 13–14. P. 1285–1289.
- Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. // BMC Fam Pract. 2010. Vol. 11.
- Holland DJ, Bliss KJ, Allen CD, Gilbert GL. A comparison of chemical dipsticks read visually or by photometry in the routine screening of urine specimens in the clinical microbiology laboratory. // Pathology. 1995. Vol. 27, N 1. P. 91–96.
- Gallagher EJ, Schwartz E, Weinstein RS. Performance characteristics of urine dipsticks stored in open containers. // Am J Emerg Med. 1990. Vol. 8, N 2. P. 121–123.
- Froom P, Bieganiec B, Ehrenrich Z, Barak M. Stability of common analytes in urine refrigerated for 24 h before automated analysis by test strips. // Clin Chem. 2000. Vol. 46, N 9. P. 1384–1386.
- Shimabukuro T, Naito K. Evaluation of hematuria and proteinuria positivity in relation to ageing in 6,651 apparently healthy men and women. // Hinyokika Kyo. 2007. Vol. 53, N 11. P. 783–788.

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

Экспресс-анализ мочи

- Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях



Вес: 180 г

300 анализов на одном заряде батареи

Ресурс: 5000 исследований

Гарантия 12 месяцев

Беспроводной протокол передачи данных

Простота эксплуатации

Результат за 1 минуту

Бесплатное мобильное приложение

- Условия применения:

в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований,
для частного применения в домашних условиях

11 исследуемых параметров

- ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



Выделение и анализ экзосомальной микро-РНК из мочи: новый метод диагностики рака предстательной железы

Extraction and analysis of the exosomal micro-RNA from the urine: new method of the prostate cancer diagnostics

R.B. Samsonov, T.A. Shtam,
V.S. Burdakov, A.S. Glotov,
E.V. Tsyrlina, A.K. Nosov,
V.I. Evtushenko, M.V. Filatov,
A.V. Malek

Prostate cancer (PCa) is one of the actual social and medical problems, taking the leading positions in the structure of male diseases. Currently prostate-specific antigen (PSA) evaluation is due to its availability and objectivity the main non-invasive screening and diagnostics modality, being used also post-operatively to control for the treatment efficacy. Specificity and sensitivity of the PSA are not high, this warrants the search for new markers and development of new diagnostic concepts. Micro-RNA (miRNA) are short RNA molecules, regulating expression of more than half of all protein-coding genes at the post-transcriptional level. miRNA are being also excreted into the extracellular matrix and could be detected in most biological fluids. miRNA stability in the extracellular matrix and in the biological fluids is ensured via the complex formation with proteins, lipoproteins and packing into the membrane vesicles, exosomes. The active secretion of the exosomes, containing specific sets of the miRNAs, is described for many cells, including tumor cells. Exosomes, secreted by the tumor cells, show some pathologic effects: inhibition of the anti-tumor immune reactions, speed up of the metastatic spread and resistance to therapeutic substances. miRNA, secreted by the tumor cells, are the main mediators of these effects. Several works were already published aimed at the development of the scientific basis for PCa diagnostic tests, based on the exosomal miRNA detection. Integration of this methods in the clinical practice is complicated because of the absence of simple and reproducible method of exosome extraction from the urine. Development and approbation of this methods was the aim of this work.

**Р.Б. Самсонов^{1,4}, Т.А. Штам², В.С. Бурдаков², А.С. Глотов³,
Е.В. Цырлина¹, А.К. Носов², В.И. Евтушенко⁴, М.В. Филатов²,
А.В. Малек^{1,2}**

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

²ПНИФ НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина

³Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург

⁴ФГБУ РНЦРХТ Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) имеет лидирующие показатели в структуре мужской онкологической заболеваемости и смертности [1]. В настоящее время основным методом ранней и неинвазивной диагностики РПЖ является оценка уровня простат-специфического антигена (ПСА) – гликопротеина, секретируемого эпителием предстательной железы. Ценность метода определяется его простотой и объективностью, но при этом показатели чувствительности и специфичности (прогностической значимости) не превышают, по разным оценкам, 70% и 50%, соответственно. Клиническая значимость этого маркера несколько возрастает при анализе уровня общего ПСА и соотношения его фракций (свободной, связанной). Тем не менее, повышение ПСА может сопровождать не онкологические патологии предстательной железы, а прогрессирование низкодифференцированного РПЖ может не отражаться на уровне циркулирующего маркера. Трактовка клинического значения повышенного ПСА является не тривиальной проблемой, и это стимулирует поиск новых маркеров и разработку новых диагностических подходов. В настоящее время на стадии испытаний находятся несколько новых методов (PCA3/DD3, 4Kscore, TMPRSS2-ERG), сравнитель-

ный анализ которых представлен в ряде обзорных публикаций [2, 3]. Выделение из мочи или плазмы мембранных микровезикул (экзосом) и анализ их биохимического состава обсуждается в этих статьях как один из перспективных методов ранней и специфической диагностики РПЖ.

Экзосомы – это мембранные везикулы размером 100-200 нм, секретируемые практически всеми типами клеток [4]. Экзосомы формируются в клеточной цитоплазме в составе т.н. «мультивезикулярных телец» (MVB, multivesicular bodies) и высвобождаются во внеклеточное пространство после слияния клеточной мембраны и мембраны мультивезикулярного тельца [5]. До недавнего времени считалось, что секреция экзосом является «санитарным» процессом очистки клетки от ненужных веществ. Однако исследования последних лет показали, что экзосомы опосредуют межклеточный обмен веществ и информации [6]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, играют важную роль в различных аспектах прогрессии заболевания: локальной инвазии, подавлении противоопухолевых иммунных реакций, стимуляции неоангиогенеза и формировании отдаленных метастазов [7]. Кроме того, биохимический состав экзосом сохраняет признаки секретирующей их клетки. Этот важный

феномен определяет огромный диагностический потенциал экзосом, которые могут быть выделены из большинства биологических жидкостей, включая мочу.

В настоящее время рядом исследований показано, что биохимический состав экзосом, выделенных из плазмы или мочи больных РПЖ, отличается от состава экзосом здоровых доноров. В основном исследования направлены на анализ белкового состава экзосом и «профайлинг» экзосомальных миРНК [8, 9]. С учетом структурных и биологических особенностей молекул миРНК, регулирующих экспрессию генома на пост-транскрипционном уровне, анализ экзосомальной фракции миРНК представляется одним из перспективных направлений развития диагностических технологий [10]. Значимым этапом на пути развития метода явился анонс положительных результатов клинических испытаний нового теста – «Prostate Cancer Liquid Biopsy Test» – основанного на анализе миРНК экзосом, выделенных из мочи, сделанный компанией Exosomes Diagnostics.

Однако внедрение новой методики в клиническую практику задерживается из-за отсутствия стандартного способа выделения экзосом. Эта технологическая проблема активно обсуждается в современной литературе [11]. В основе существующих методов лежат предположения о специфических характеристиках физической плотности, нано-размерности или наличии специфических белковых маркеров на поверхности экзо-

сом. Существование принципиально различных подходов свидетельствует об отсутствии оптимального метода. Так, основной проблемой является гетерогенность популяции экзосом в составе любой биологической жидкости в плане как физических так и биохимических характеристик [12, 13]. Кроме того, любая биологическая жидкость, в том числе и моча, содержит комплексы молекул или субклеточных образований, которые могут иметь физические или биохимические характеристики, аналогичные экзосомальным. Поэтому, ни один из существующих методов выделения экзосом не может гарантировать получения «всех и только» экзосом.

Цель работы – разработка нового метода выделения экзосом из мочи, в основе которого лежит феномен взаимодействия гликосахаридов на поверхности экзосом с лектинами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический материал. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова. Характеристика пациентов (n=25) приведена в таблице 1. Соответствующая по возрасту контрольная группа (n=25) была представлена здоровыми мужчинами, не имеющими клинических проявлений РПЖ с уровнем ПСА менее 4 нг/мл.

Образцы мочи центрифугировали (3000 xg, 15 мин., +4°C), супернатант хранили при температуре минус 80°C.

Выделение экзосом. Для выделения экзосом пробы мочи размораживали до +4°C и центрифугировали (20000 xg, 45 мин) для удаления клеточного детрита, инкубировали с Конканавалином А (2 мг/л) на качалке при +4°C в течение ночи и снова центрифугировали при 20000 xg, 90 мин. Осадок, содержащий экзосомы, растворяли в фосфатно-солевом буфере и хранили при минус 80°C.

Динамическое светорассеяние (ДСР). Измерения производили на Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). Клетки и клеточные остатки удаляли центрифугированием мочи (20000 xg, 45 мин) перед анализом, который проводили при +23°C в соответствии с инструкциями изготовителя.

Вестерн-блот. Образцы были лизированы (0,05 M Tris-HCl, pH 7,4; 0,15 M NaCl, 1% Triton X-100, 1% SDS) в присутствии смеси ингибиторов протеолиза P8340 (Sigma Aldrich, USA) в течение часа, при +4°C. После центрифугирования (17 000 xG, 20 минут, +4°C), экстракты протеинов были нормализованы с помощью BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, USA). Электрофорез проводился в 10% SDS-PAAG, для нанесения использовался стандартный нередуцирующий буфер (Laemlli Sample Buffer). Разделенные электрофорезом белки переносили на поливиниловую мембрану, которую блокировали в течение часа в 0,1% растворе казеина в трис-солевом буфере с твином-20 и инкубировали с антителами против TSG101 или CD9 производства компании Santa Cruz, USA. Визуализацию блотов проводили с помощью вторичных антител, меченых люминесцентной меткой, на аппарате Quantitative Western Blot – LI-COR Biosciences (LI-COR Biotechnology, USA).

Выделение и анализ РНК. РНК из экзосом выделяли с помощью набора для выделения (BioSilica, Россия). Для анализа РНК использовали приборы: NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, USA), и Tape Station 2200 (Agilent Technologies Inc., USA). ■

Таблица № 1. Клиническая характеристика пациентов

		РПЖ (25 пациентов)	Контроль (25 здоровых волонтеров)
Возраст, медиана [IQR], лет		65 [43-78]	67 [63-75]
ПСА, нг/мл	< 10	9	–
	10 - 20	10	–
	≥ 20	6	–
Сумма баллов по Глиссону	< 6	0	–
	6 - 7	20	–
	≥ 8	5	–
Стадийность	T1	3	–
	T2	15	–
	T3	7	–

ОТ-ПЦР. Для количественного определения уровня миРНК синтезировали кДНК с использованием miRCURY LNA Universal RT microRNA Polyadenylation and cDNA synthesis Kit (Exiqon, Denmark). ПЦР в реальном времени (qPCR) проводили с использованием Exi-LENT SYBR Green master mix (Exiqon, Denmark) на CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Список миРНК, включенных в исследование, и соответствующих праймеров приведены в таблице 2.

Все статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения MedCalc и GraphPad.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделение и характеристика экзосом мочи. Для апробации метода и анализа выделяемых микровезикул использовалась моча здоровых доноров (40 мл). После первого центрифугирования (20000 xg, 45 мин) был получен осадок, содержащий, вероятно, клеточный детрит и крупные везикулы. После инкубации супернатанта с лектином в концентрации ≥ 2 мг/л, и последующего центрифугирования (20000 xg, 90 мин) образовывался едва видимый осадок. Процесс агглютинации экзосом был исследован методом ДСР (рис. 1). После удаления клеток

(3000 xg, 15 мин., +4°C) в моче детектировались два типа частиц размером около 10 и 100 нм. Инкубация с лектином приводила к образованию больших конгломератов со средним размером около 600 нм. Второй этап центрифугирования приводил к полному удалению больших (600 нм) везикул.

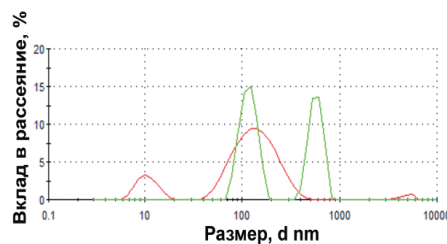


Рис. 1. Анализ содержания наноразмерных везикул в моче до (красная линия) и после (зеленая линия) инкубации с Конканавалином А с помощью метода динамического светорассеяния (аппарат Zetasizer Nano ZS, Malvern, UK)

Наличие белковых маркеров экзосом (TSG101 и CD9) анализировали с помощью Вестерн-блоттинга (рис. 2). Следовые количества CD9 были обнаружены в осадке после центрифугирования (20000 xg, 45 мин). Оба экзосомальных маркера (TSG101

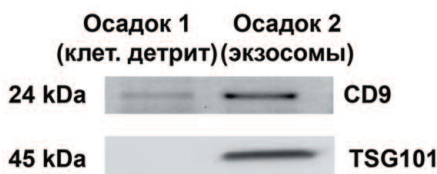


Рис. 2. Вестерн-блот анализ экзосомных маркеров (TSG101, CD9) в осадках, получаемых в процессе последовательного центрифугирования мочи. Первый осадок предположительно содержит клеточный детрит и крупные мембранные везикулы, второй — экзосомы

Таблица 2. Список исследованных микроРНК

миРНК	Результаты ОТ-ПЦР		Ссылка	ПЦР праймеры (Exiqon Cat.N)
	соотношение Ca/N	P		
Hsa-miR-21-5p	4,05	0,0128	[15-17]	204230
Hsa-miR-107	1,1	0,9781	[18]	204468
Hsa-miR-141-5p	11,7	0,0023	[15,18, 19]	206088
Hsa-miR-221-5p	*		[15, 20]	204032
Hsa-miR-298	*		[19]	204115
Hsa-miR-326	2,21	0,9912	[18, 19]	204512
Hsa-miR-375	1,55	0,8315	[18]	204362
Hsa-miR-432-5p	*		[18]	204776
Hsa-miR-574-3p	3,90	0,0017	[18]	206011
Hsa-miR-2110	1,25	0,1911	[18]	204328
Hsa-miR-625-5p	*		[18]	206999
Hsa-miR-301a-5p	*		[18]	206999
U6 snRNA		Reference		203907
Hsa-miR-191-5p		Reference		204306

миРНК помеченные * были обнаружены менее чем у половины пациентов и были исключены из дальнейшего анализа.

и CD9) присутствовали в большом количестве в осадке, полученном после инкубации с Конканавалином А и последующего центрифугирования (20000 xg, 90 мин), что подтверждало наличие в нем экзосом. Затем был проведен сравнительный качественный анализ РНК в первом и втором осадках (рис. 3). В профиле РНК первого осадка присутствовали пики, соответствующие двум фракциям рибосомальной РНК (28S и 18S), что характерно для клеточной РНК. Наличие фракции молекул РНК длиной 25-40 пар в первом осадке свидетельствовало о существенной деградации, что ожидаемо для РНК в составе клеточного детрита. В профиле РНК второго осадка пики, отражающие рибосомальную РНК, не наблюдались, но осадок был обогащен РНК с размером 200-2000 нуклеотидов.

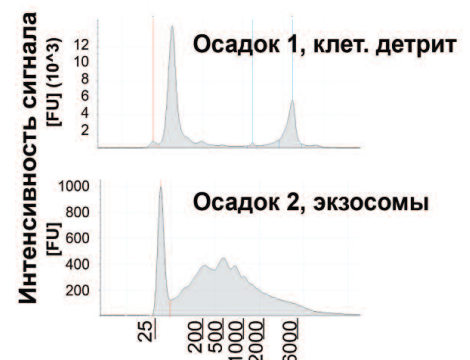


Рис. 3. Анализ РНК, выделенной из осадков в процессе последовательного центрифугирования мочи (Tape Station 2200). Первый осадок предположительно содержит клеточный детрит и крупные мембранные образования, второй - получен после инкубации с конканавалином А и содержит экзосомы

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в моче присутствуют везикулы размером около 100 нм, которые образуют крупные агглютинаты при взаимодействии с лектинами (Конканавалин А). Эти агглютинаты могут быть выделены путем центрифугирования, их белковый состав обогащен экзосомальными маркерами, и они имеют специфический (отличный от клеточного) состав РНК.

Анализ профиля экспрессии миРНК в экзосомах из мочи пациентов с РПЖ. На следующем этапе работы описанный метод был при-

менен для выделения экзосом из мочи пациентов с РПЖ (25) и здоровых доноров (25). Осадок, полученный после поэтапного центрифугирования и содержащий экзосомы, использовали для выделения РНК и последующих реакций обратной транскрипции и ПЦР. ПЦР делали в трех повторениях и оценивали средние значения Ct. Список миРНК, включенных в анализ был сформирован на основе литературных данных (табл. 2) и включал в себя 12 миРНК для которых показано повышенное содержание в плазме или моче больных РПЖ. Из 12 миРНК, пять были обнаружены менее чем в половине образцов мочи пациентов с РПЖ, они были исключены из дальнейшего анализа (обозначены * в таблице 2). Данные, полученные по остальным миРНК, были нормализованы относительно значений полученных для референсных миРНК (U6 мяРНК и has-miR-191-5p) с использованием стандартного подхода ($2^{-\Delta Ct}$ (Ct reference-Ct miR)). Согласно полученным результатам, миРНК-574-3p, миРНК-141-5p и миРНК-21-5p представлены в более высокой концентрации в моче мужчин с РПЖ по сравнению с контрольной группой (рис. 4). Однако эта разница была статистически значима только для миРНК-574-3p и миРНК-141-5p (ANOVA $p < 0,01$).

В заключении, показатели диагностической значимости для трех «маркерных» миРНК были определены с учетом результатов проведенного анализа 25 пациентов с РПЖ и 25 здоровых доноров (табл. 3), соотношение специфичности и чувствительности теста представлено с помощью ROC (receiver operating characteristic) кривой (рис. 5).

Таблица 3. Показатели диагностической значимости для «маркерных» миРНК

Показатели	Чувствительность	Специфичность	PPV*	NPV*
miR-574-3p	0,71	0,72	0,68	0,76
miR-21-5p	0,66	0,8	0,75	0,66
miR-141-5p	0,47	0,77	0,66	0,63

* PPV- прогностическая ценность положительного результата, NPV- прогностическая ценность отрицательного результата

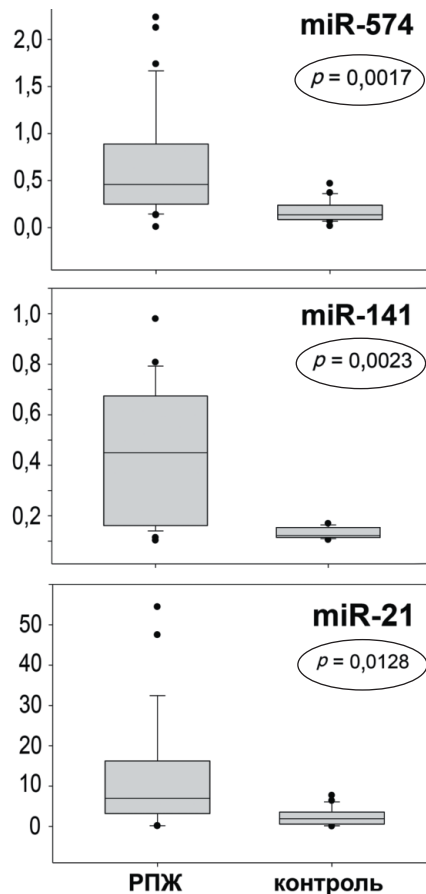


Рис. 4. Сравнительный анализ содержания миРНК в экзосомах, выделенных из мочи пациентов с РПЖ и здоровых доноров, проведенный методом ОТ-ПЦР. Статистический анализ проведен с помощью U-теста Манна и Уитни

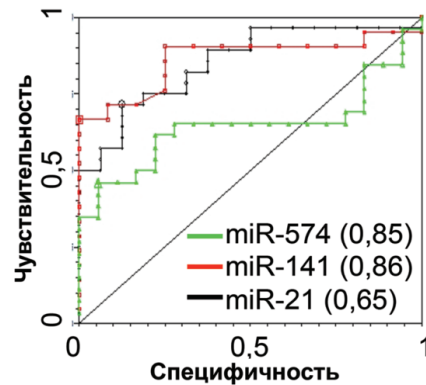


Рис. 5. Оценка диагностической значимости анализа «маркерных» миРНК в экзосомах, выделенных из мочи с помощью построения ROC (receiver operating characteristic) кривой. Были получены следующие статистические показатели: miRNA-574-3p: чувствительность 0,71; AUC ROC 0,85; 95% CI = 0,736-0,964, miR-141-5p: чувствительность 0,66; AUC ROC 0,86; 95% CI = 0,732-0,994 miR-21-5p: чувствительность 0,46; AUC ROC 0,65; 95% CI = 0,477-0,814

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлен новый метод выделения экзосом из мочи, и доказана его пригодность для последующего анализа экзосомальной миРНК. В результате сравнительного анализа экзосомальной миРНК из мочи пациентов с РПЖ и здоровых доноров показано, что развитие РПЖ сопровождается повышением содержания трех миРНК (miR-574-3p, miR-141-5p и miR-21-5p). Чувствительность диагностического теста на основе анализа miR-574-3p оказалась сопоставима с чувствительностью широко используемого в клинической практике теста ПСА (~70%), чувствительность анализа miR-141-5p и miR-21-5p – ниже, чем ПСА (66% и 41% vs. 70%, PSA). В тоже время диагностическая специфичность всех трех «маркерных» миРНК превосходит аналогичные параметры ПСА (72-80% vs. 50%, PSA) (табл. 3). По данным ряда клинических исследований диагностические показатели новой тест-системы ProgenSA, на основе сравнительного анализа уровней экспрессии ПСА-3 (DD3) и PSA, колеблются в диапазоне 53-69% (чувствительность) и 71-83% (специфичность) [14], что сопоставимо с результатами данного исследования. Анализ экспрессии химерного онкогена *TMPRSS2:ERG* имеет низкую диагностическую чувствительность (37%), что обусловлено соответствующей частотой встречаемости этой мутации в популяции пациентов с РПЖ. Однако, специфичность позитивного результата этого теста разными авторами оценивается как 93-98% [14]. Так, представленный нами метод является более чувствительным, но менее специфичным по сравнению с анализом экспрессии онкогена *TMPRSS2:ERG*.

В наше исследование было включено лишь 25 пациентов и 25 здоровых волонтеров, поэтому представленные результаты имеют ориентировочный характер. Для адекватной оценки чувствительности

теста необходимо исследование большего числа пациентов с РПЖ. Для определения специфичности анализа миРНК необходимо проведение более широкого исследования с включением пациентов с не онкологическими заболеваниями предстательной железы и онкологическими заболеваниями другой локализации. Тем не менее, представленные результаты показывают перспективность дальнейшей работы по валидации и оптимизации

метода диагностики РПЖ на основе анализа экзосомальных миРНК в моче. В частности, планируется работа по оптимизации методики нормализации результатов ПЦР, уточнению диагностически значимого уровня повышения концентрации «маркерных» миРНК и разработка алгоритма анализа профиля экспрессии набора «маркерных» молекул. Решение этих вопросов позволит разработать новый метод скрининга и ранней ди-

агностики РПЖ, способный успешно конкурировать с другими тестами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый метод выделения экзосом из мочи, с учетом его простоты и низкой стоимости, представляется перспективным как для проведения масштабных клинических исследований, так и для разработки тестов клинической диагностики. ■

Резюме:

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующую позицию в структуре мужской онкологической заболеваемости, поэтому разработка новых методов диагностики и терапии является актуальной социальной и медицинской проблемой. В настоящее время оценка уровня простат-специфического антигена (ПСА) в плазме представляется основным неинвазивным методом скрининга, диагностики и послеоперационного наблюдения. Но показатели диагностической значимости анализа ПСА не высоки, а его интерпретация не всегда тривиальна.

МикроРНК (миРНК) – это короткие молекулы РНК, регулирующие экспрессию более половины всех протеинкодирующих генов на пост-транскрипционном уровне. Кроме регуляторной функции внутри клетки, миРНК секретируются во внеклеточное пространство. Внеклеточные миРНК могут быть обнаружены в большинстве биологических жидкостей в комплексе с белками или липидами, или в составе мембранных нано-везикул (экзосом). МиРНК, секретируемые клетками РПЖ в составе экзосом, могут быть детектированы в моче и, соответственно, могут служить маркерами этого заболевания.

В рамках представленной работы был разработан оригинальный метод выделения экзосом из мочи путем агглютинации их лектинами. Структура и состав выделенных экзосом были проанализированы методами динамического светорассеяния, Вестерн-блоттинга и автоматического электрофореза. Сравнительный анализ РПЖ-ассоциированных миРНК в составе экзосом мочи пациентов с РПЖ и здоровых доноров был проведен методом полимеразной цепной реакции с этапом обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). В результате было показано, развитие РПЖ сопровождается повышением содержания трех миРНК: miR-574-3p, miR-141-5p и miR-21-5p, т.е. эти молекулы могут служить маркерами данного заболевания. Диагностическая чувствительность нового метода оказалась сопоставима, а специфичность – выше аналогичных параметров ПСА

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, экзосомы, миРНК.

Key words: prostate cancer, diagnostics, exosomes, miRNA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России 2012.
2. Boxer RJ. Prostate Cancer Biomarkers: Improvement in Predicting Clinically Significant Disease. // ASCO Post. 2014. Vol.5, N 12: on line. URL: <http://www.ascp.org/issues/july-25-2014/prostate-cancer-biomarkers-improvement-in-predicting-clinically-significant-disease.aspx>
3. Dijkstra S, Mulders PF, Schalken JA. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: a review. // Clin Biochem. 2014. Vol. 47, N 10-11. P. 889-896.
4. Филатов М.В., Ланда С.Б., Пангина Р.А., Гармай Ю.П. Исследование экзосом, секретиремых различными нормальными и злокачественно трансформированными клетками in vitro и in vivo. // Клиническая Лабораторная диагностика. 2010. N 12. С. 35-42.
5. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. // Annu Rev Cell Dev Biol. 2014. N 30. P. 255-289.
6. Nazimek K, Bryniarski K, Santocki M, Ptak W. Exosomes as mediators of intercellular communication: clinical implications. // Pol Arch Med Wewn. 2015. Vol.125, N 5. P. 370-380.
7. Малек А.В., Берштейн Л.М., Филатов М.В., Беляев А.М. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, N 4. С. 429-436.
8. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. // Expert Rev Proteomics. 2014. Vol. 11, N 2. P. 167-177.
9. Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal miRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer. // Front Genet. 2013. N 4. P. 36.
10. Sato-Kuwabara Y, Melo SA, Soares FA, Calin GA. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles--diagnostic and therapeutic implications (Review). // Int J Oncol. 2015. Vol. 46, N 1. P. 17-27.
11. Zerlinger E, Barta T, Li M, Vlassov AV. Strategies for isolation of exosomes. // Cold Spring Harb Protoc. 2015. Vol. 2015, N 4. P. 319-323.
12. Jeppesen DK, Hvam ML, Primdahl-Bengtson B, Boysen AT, Whitehead B, Dyrskjot L, Orntoft TF, Howard KA, Ostenfeld MS. Comparative analysis of discrete exosome fractions obtained by differential centrifugation. // J Extracell Vesicles. 2014. N 3. P. 25011.
13. Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids. // Mol Cell Proteomics. 2013. Vol. 12, N 3. P. 587-598.
14. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? // Current opinion in oncology. 2014. Vol. 26, N 3. P.259-264.
15. Yaman Agaoglu F, Kovancilar M, Dizdar Y, Darendeliler E, Holdenrieder S, Dalay N, Gezer U. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. // Tumour biology. 2011. Vol. 32, N 3. P.583-588.
16. Zhang HL, Yang LF, Zhu Y, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhu YP, Shen YJ, Shi GH, Ye DW. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. // Prostate. 2011. Vol. 71, N 3. P.326-331.
17. Shen J, Hruby GW, McKiernan JM, Gurchich I, Lipsky MJ, Benson MC, Santella RM. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. // Prostate. 2012. Vol. 72, N 13. P.1469-1477.
18. Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JW, Marsden G, Vessella RL, Rhee B, Kuslich C, Visakorpi T, Hamdy FC. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. // Br J Cancer. 2012. Vol. 106, N 4. P.768-774.
19. Selth LA, Townley S, Gillis JL, Ochnik AM, Murti K, Macfarlane RJ, Chi KN, Marshall VR, Tilley WD, Butler LM. Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease. // Int J Cancer. 2012. Vol. 131, N 3. P.652-661.
20. Larne O, Martens-Uzunova E, Hagman Z, Edsjo A, Lippolis G, den Berg MS, Bjartell A, Jenster G, Ceder Y. miQ--a novel microRNA based diagnostic and prognostic tool for prostate cancer. // Int J Cancer. 2013. Vol. 132, N 12. P.2867-2875.

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное
образование в урологии - UroEdu.ru



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца

Лапароскопическая трансмезентериальная резекция нижнего сегмента левой половины подковообразной почки по поводу почечно-клеточного рака

Laparoscopic transmesenterial resection of the lower segment of left half of the horseshoe kidney due to the renal cell cancer

A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, A.V. Knutov, D.V. Semenichev, D.V. Sergeev, A.B. Novikov, K.S. Presnov

This case report describes the first experience of laparoscopic transmesenterial resection of the lower segment of horseshoe kidney due to renal cell carcinoma. All stages were performed using the "window" in the mesentery of the colon. The size of the "window" provided optimal ergonomics at all stages of the intervention. We consider that during isthmus dissection transmesenterial access provides more freedom compared to conventional techniques. Quick access to the isthmus and to the abdominal aorta through the minimal volume of tissues allows to perform the precision dissection, lymphadenectomy and isthmotomy. The latter was done without ligation of isthmus arteria and suturing devices, with only intracorporeal ligation with capron and transection using monopolar hook. Peculiarities of the collecting system of the horseshoe kidney allowed the preparation of the calyces and segmentary vessels in the sinus. Therefore, lower major calyces, intended to be removed with the tumor, were prepared before the resection of lower segment of left half. This maneuver did not require the warm ischemia, and Hem-o-lok clips let us secure the collecting system without intracorporeal suture of the pelvis. Warm ischemia time was 19 minutes, operation duration – 210 minutes. Intra- and postoperative complications were not evident. The patient stayed 5 days in the hospital after the intervention. This case report demonstrates the possibility of non-standard access and non-standard application of the standard instruments, which permitted the laparoscopic segmentary resection of the kidney, given the peculiarities of anatomy.

А.Д. Кочкин¹, Ф.А. Севрюков¹, А.В. Кнотов¹, Д.В. Семёнычев¹, В.П. Сергеев², А.Б. Новиков³, К.С. Преснов³

¹Урологический центр НУЗ «ДКБ на ст. Горький ОАО «РЖД», Нижний Новгород.

²ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.

³Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва

Подковообразная почка впервые была описана di Capri в 1522 году. Однако сообщения о клинических проявлениях заболеваний, ассоциированных с этой аномалией развития, появились много позже, когда в 1761г. был опубликован фундаментальный труд Giovanni Battista Morgnani «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomicam Indagationem». В своем бессмертном трактате G.B. Morgnani впервые связал обнаруженные на аутопсии патологические изменения в органах с прижизненными симптомами у различных больных [1, 2].

С частотой 1 на 1000, причем у женщин в два раза реже, чем у мужчин, подковообразная почка, как правило, является следствием хромосомных анеуплоидий (в 20% случаев это трисомии и 60% – синдром Шершевского-Тернера) [3, 4]. В наблюдениях Э.И. Гимпельсона подобный порок развития составил 8,8% от общего числа аномалий почек [5].

С точки зрения патофизиологии проблема возникает на 2-6 неделе гестационного периода, когда нижние порции метанефрогенных бластем, вдруг сливаясь, образуют перешеек. Последний в 90% случаев объединяет нижние сегменты почки, кпереди от аорты и нижней полой вены. Причем именно конфликт перешейка и нижней брыжеечной артерии, на фоне эмбрионального восхождения почек, обуславливает анатомические и позиционные

абerrации, характерные для подковообразной почки. В свою очередь особенности строения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) предрасполагают к формированию мочевых камней и гидронефроза, обуславливающих наиболее частые клинические проявления. Тем не менее, около трети пациентов – не имеют явных клинических проявлений этой аномалии развития [6, 7].

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) развивается в подковообразной почке чрезвычайно редко. Так, к 2012 году в мировой литературе были описаны лишь 200 подобных случаев [8].

Наиболее эффективным методом лечения почечно-клеточного рака остается оперативный, причем органосохраняющее вмешательство считается приоритетным. Развитие минимально инвазивных технологий привело к практически полному отказу от традиционных операций при локализованных опухолях почки. Так, лапароскопические нефрэктомия и резекция почки давно признаны Европейской ассоциацией урологов методами выбора в лечении ПКР в стадиях T1-T2 [9]. Тем не менее, в интернет-ресурсе PubMed, нам удалось найти лишь три упоминания о лапароскопических резекциях подковообразной почки [10-12]. Поиск в русскоязычных источниках успехом не увенчался. Кроме чрезвычайно интересной статьи О.Э. Луцевича и Э.А. Галлямова о лапароскопической геминефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря при уротели-

альном раке подковообразной почки, мы обнаружили лишь одну статью, соответствующую теме исследования [13]. Однако это клиническое наблюдение было посвящено традиционно, «открытому», вмешательству [14]. Более того, какие-либо данные о лапароскопических резекциях сращенных почек через трансмезентериальный доступ отсутствуют. Последнее обстоятельство побудило нас поделиться собственным первым опытом лапароскопической трансмезентериальной резекции нижнего сегмента подковообразной почки по поводу почечно-клеточного рака. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Х., 27 лет. Беспричинное появление лихорадки до 38°C, общей слабости, быстрой утомляемости и чувства тяжести в поясничной

области послужили показанием к срочной госпитализации в урологическое отделение одной из районных больниц Нижегородской области. На фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии отмечено значительное улучшение самочувствия: болевой синдром и лихорадка купированы. При обследовании обнаружено опухолевое образование подковообразной почки. Для определения тактики дальнейшего лечения направлена в НУЗ «ДКБ ОАО РЖД на ст. Горький» г. Нижний Новгород. В отделении выполнена контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием, ангиографией и МР-урографией (рис. 1а-1в, рис. 2). Верифицирована опухоль нижнего сегмента левой половины подковообразной почки 3,8 x 4,9 x 4,1 см, компримирующая

нижние группы чашечек; размеры перешейка – 5,3 x 5,2 см. Клинический диагноз сформулирован как «Рак левой половины подковообразной почки cT1N0M0. Анемия средней степени тяжести, компенсированная». В связи с чем 24.08.2015 г. выполнена лапароскопическая трансмезентериальная резекция нижнего сегмента левой половины подковообразной почки.

Техника операции (видеопrotocol операции доступен по ссылке <http://youtu.be/XQQFzgzEBXs>). Положение больной «на спине». Оптический троакар в области пупка. После ревизии брюшной полости операционный стол переведен в положение на «здоровую» сторону (30°). Рабочие троакары установлены в эпигастрии, левой подвздошной области и по латеральному краю прямой мышцы живота слева. В брыжейке нисходящей кишки сформировано «окно», ограниченное ветвями левых ободочных и нижними брыжеечными сосудами, а так же аркой Риолана (рис. 3). Над перешейком подковообразной

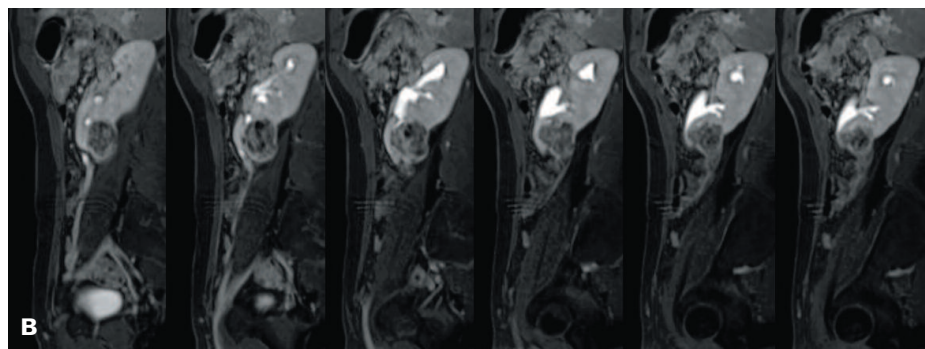
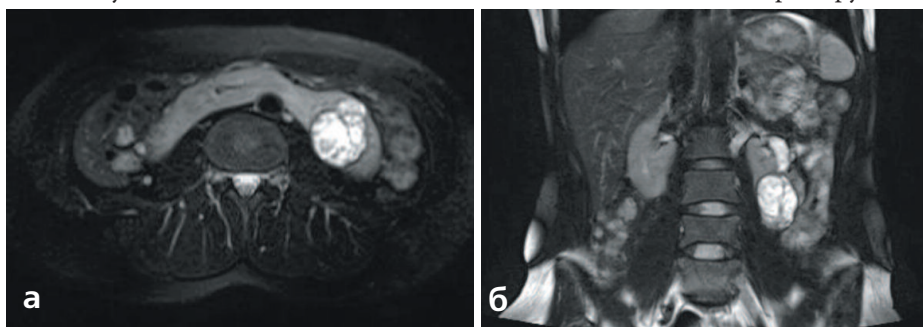


Рис. 1а,б,в. МРТ картина опухоли нижнего сегмента левой половины подковообразной почки, компримирующей нижние группы чашечек

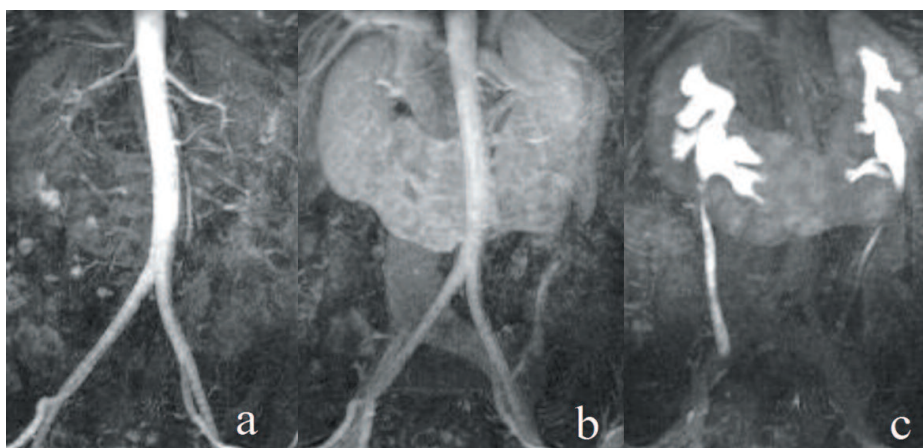


Рис.2. МРТ картина: а- артериальная фаза; б- венозная фаза; с- экскреторная фаза

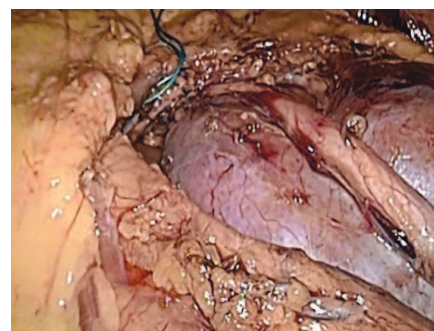


Рис. 3. Через «окно» в брыжейке нисходящей кишки выделены перешеек, левая половина подковообразной почки, ее мочеточник и лоханка

почки осуществлен доступ к абдоминальной аорте; у места отхождения нижней брыжеечной артерии, выделена артерия перешейка (рис. 4). Выполнена параортальная лимфодиссекция. Мобилизована почечная

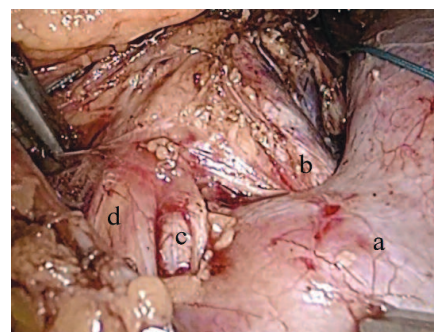


Рис. 4. а- перешеек; б- аорта; с- артерия перешейка; д- нижняя брыжеечная артерия

ножка левой половины «подковы», представленная двумя артериями и одной веной. Обнажены лоханка и левый мочеточник. В воротах выделены, клипированы Hem-o-lok и пересечены обе большие чашечки нижнего сегмента почки, компримированные опухолью (рис. 5). Перешеек

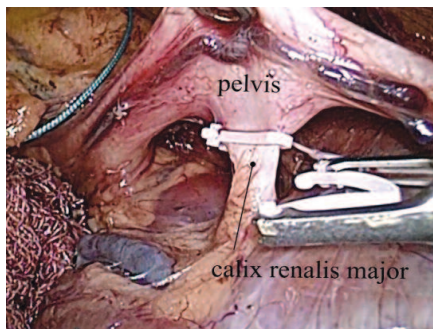


Рис. 5. В воротах выделены, клипированы Hem-o-lok и пересечены обе большие чашечки нижнего сегмента почки, компримированные опухолью

дважды лигирован капроновой нитью и прошит интракорпорально, после чего пересечен монополярным крючком (рис. 6). Почечные артерии раз-

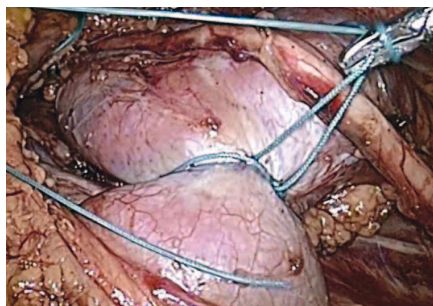


Рис. 6. Перешеек лигирован интракорпорально

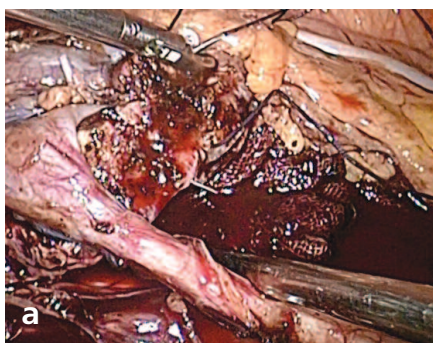


Рис. 7а, б. Непрерывный обвивной шов паренхимы почки (7а) укрыт гемостатической пластиной «Тахокомб» (7б)

дельно пережаты сосудистыми клеммами. Холодными ножницами, в пределах здоровых тканей, нижний сегмент левой половины почки отсечен вместе с опухолью, нижней группой чашечек и перешейком. Непрерывный обвивной шов паренхимы почки укрыт гемостатической пластиной «Тахокомб» (рис. 7а, 7б). Продолжительность тепловой ишемии – 19 минут. Контроль гемостаза. Зона операции дренирована через рану одного из троакаров и прикрыта большим салником. «Окно» брыжейки не ушивалось. Препарат извлечен в контейнере, через мишилапаротомию по Пфannenштилю (рис. 8, рис 9а, 9б). Объем кровопотери до 100 мл. Продолжительность вмешательства 210 минут.



Рис. 8. Вид послеоперационных ран



Рис. 9а, б. Макропрепарат: нижний сегмент левой половины подковообразной почки, отсеченный вместе с опухолью, нижней группой чашечек и перешейком

Послеоперационный период гладкий. Пациентка активизирована в день операции. Проводилась посиндромная терапия, профилактика инфекционных и тромбоэмболических осложнений. Дренаж удален на следующий послеоперационный день. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана на пятые сутки после операции. В тот же день выполнена экскреторная урография – функция почек сохранена, своевременна и адекватна; затеков контрастного вещества нет (рис. 10).



Рис. 10. Экскреторная урография, выполненная на 5-е сутки после операции (15 мин.)

Гистологическое заключение – светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, края резекции свободны от опухолевого роста; в удаленных лимфатических узлах метастазов нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение рака подковообразной почки считается технически сложной задачей даже в традиционном, «открытом» исполнении. Последнее обусловлено не только анатомическими особенностями строения собирательной системы, вариабельностью кровоснабжения, но и наличием перешейка, который в значительной степени ограничивает мобильность органа, затрудняя доступ к задней поверхности почки [14]. А. Khan при обзоре работ, посвященных лапароскопической геминефрэктомии при различных заболеваниях подковооб-

разной почки, отметил, что в подавляющем большинстве случаев для истмомии использовался сшивающий аппарат, иногда – сочетание ультразвуковой диссекции и биполярной коагуляции. Более половины операций были выполнены лапароскопически, со стандартной мобилизацией ободочной кишки. Реже использовались внебрюшинный и мануально-ассистированный доступы [15].

В свою очередь, лапароскопическая резекция почки – сложное оперативное вмешательство, которое требует от хирурга достаточных опыта и мануальных навыков. Мобилизация сосудистой ножки, иссечение опухоли и ушивание раны почки являются наиболее важными этапами операции [16-19].

В собственном наблюдении размеры «окна» в брыжейке ободочной кишки обеспечили оптимальную эр-

гономику на всех этапах вмешательства. Более того, на наш взгляд, при обработке перешейка, трансмезентериальный доступ выгодно отличается от стандартного, предоставляя большую свободу маневра. Быстрый, через минимальную толщину тканей, прямой выход на перешеек и абдоминальную аорту, гарантировал возможность безопасной прецизионной диссекции, лимфаденэктомии и истмомии. Последнюю удалось осуществить без лигирования артерии перешейка, не прибегая к сшивающим аппаратам, ограничившись интракорпоральной перевязкой капроном и пересечением монополярным крючком. Особенности ЧЛС подковообразной почки позволили выполнить препаровку чашечек и сегментарных сосудов в воротах почки. Таким образом, нижние группы больших чашечек, подлежащие удалению с

опухолью, были обработаны до этапа отсечения нижнего сегмента левой половины почки. Этот прием не потребовал тепловой ишемии, а клипсы Hem-o-lok позволили надежно герметизировать ЧЛС, не прибегая к интракорпоральному шву лоханки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность репликации принципов традиционной онкологии в лапароскопической хирургии, привела к практически полному отказу от «открытых» операций при локализованных опухолях почки [9, 16-19]. В приведенном наблюдении выбор нестандартного доступа и нестандартное использование стандартных инструментов, позволили выполнить лапароскопическую сегментарную резекцию почки, несмотря на особенности строения органа. ■

Резюме:

В приведенном клиническом наблюдении описан собственный первый опыт лапароскопической трансмезентериальной резекции нижнего сегмента подковообразной почки по поводу почечно-клеточного рака. Все этапы операции выполнены через «окно» в брыжейке ободочной кишки. Размеры «окна» обеспечили оптимальную эргономику на всех этапах вмешательства. На наш взгляд, при обработке перешейка, трансмезентериальный доступ выгодно отличается от стандартного, предоставляя большую свободу маневра. Быстрый, через минимальную толщину тканей, прямой выход на перешеек и абдоминальную аорту, гарантировал возможность безопасной прецизионной диссекции, лимфаденэктомии и истмомии. Последнюю удалось осуществить без лигирования артерии перешейка, не прибегая к сшивающим аппаратам, ограничившись интракорпоральной перевязкой капроном и пересечением монополярным крючком. Особенности чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) подковообразной почки позволили выполнить препаровку чашечек и сегментарных сосудов в её воротах. Таким образом, нижние группы больших чашечек, подлежащие удалению с опухолью, были обработаны до этапа отсечения нижнего сегмента левой половины почки. Этот прием не потребовал тепловой ишемии, а клипсы Hem-o-lok позволили надежно герметизировать ЧЛС, не прибегая к интракорпоральному шву лоханки. Время тепловой ишемии – 19 минут. Продолжительность операции – 210 мин. Интра- и послеоперационных осложнений не возникло. Продолжительность послеоперационного стационарного пребывания – 5 дней. В приведенном наблюдении выбор нестандартного доступа и нестандартное использование стандартных инструментов, позволили выполнить лапароскопическую сегментарную резекцию почки, несмотря на особенности строения органа.

Ключевые слова: трансмезентериальный доступ; трансмезентериальная резекция подковообразной почки.

Key words: transmesocolic approach; transmesocolic partial nephrectomy in a horseshoe kidney.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris J, Robert E, Köllén B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. // Eur J Epidemiol. 2000. Vol. 16, N 11. P. 985-92.
- Greene GF, Bissada NK, Madi R. Renal cell carcinoma with caval thrombus extending to the right atrium in a horseshoe kidney: A unique surgical challenge. // Can Urol Assoc J. 2009. Vol. 3, N 5. P. 55-57.
- Glenn JF. Analysis of 51 patients with horseshoe kidney. // N Engl J Med. 1959. N 261. P. 684-687.
- Lippe Bl, Geffner ME, Dietrich RB, Boechar MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: Imaging in 141 patients. // Pediatrics. 1988. Vol. 82, N 6. P. 852-856.
- Гимпельсон Э.И. Аномалии почек: клиника, диагностика и лечение. М: Медицина, 1949. 286 с.
- Руководство по урологии [Под ред. Н.А. Лопаткина]. В 3 томах. Т.2. М: Медицина, 1998. – 768 с.
- Урология : учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечеб. дело» по дисциплине «Урология» [под ред. Д. Ю. Пушкаря]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с.
- Petrovic M, Andrejevic V, Djurasic L, Stamenkovic V, Acimovic M, Pejčić T, Dragoslav B, Hadzi-Djokić J. Tumors of the horseshoe kidney – characteristics and literature review. // Acta Chir Jugosl. 2012. Vol. 59, N 1. P. 53-55.
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. – М., 2014. 968 с.
- Molina WR, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy in a horseshoe kidney. // J Endourol. 2003. Vol. 17, N 10. P. 905-906.
- Lee YS, Yu HS, Kim MU, Jang HS, Lee DH, Yeom CD, Hwang JH, Ham WS. Retroperitoneoscopic partial nephrectomy in a horseshoe kidney. // Korean J Urol. 2011. Vol. 52, N 11. P. 795-797.
- Benidir T, Coelho de Castilho T, Cherubini G, Cherubini GR, de Almeida Luz M. Laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. // Can Urol Assoc J. 2014. Vol. 8, N 11-12. P. e918-920.
- Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Широкопад В.И., Забродина Н.Б., Преснов К.С., Сергеев В.П., Новиков А.Б. Лапароскопическая геминефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря при уротелиальном раке подковообразной почки. // Урология. 2013. N 3. С. 92-94.
- Нюшко К. М., Борисов М. А., Калинин А. С., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д. Резекция подковообразной почки у больной почечно-клеточным раком. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 1. С. 102-106.
- Khan A, Myatt A, Palit V, Biyani Ch., Urol D. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney. // JSLS. 2011. Vol. 15, N 3. P. 415-420.
- Галлямов Э.А., Сергеев В.П., Широкопад В.И. и др. Лапароскопическая резекция почки: рутинное вмешательство? (Опыт нескольких клиник) // Материалы первого международного и четвертого Российского конгресса по эндouroлогии и новым технологиям, Батуми, Грузия, 30 октября – 1 ноября. 2014. С. 152-153.
- Попов С.В., Галлямов Э.А., Луцевич О.Э., Преснов К.С., Новиков А.Б., Орлов И.Н., Забродина Н.Б. Методы гемостаза при эндовидеохирургических нефронсберегающих операциях на почках // Эндouroлогия сегодня. 2012. № 2. С. 11-19.
- Попов С.В., Новиков А.И., Скрабин О.Н., Зайцев Э.В. Эндовидеохирургическое лечение больных с опухолями почек. СПб.: СПбМАПО, 2011. 224с.
- Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: A single surgeon series. // J Urol. 2010. Vol. 183, N 1. P. 34-41.

Определение мутаций генов *FGFR3* и *PIK3CA* в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря

Detection of *FGFR3* and *PIK3CA* mutations in DNA isolated from urine sediment of bladder cancer patients

*D.S. Mikhaylenko,
D.V. Perepechin, G.D. Efremov,
A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin*

More than 13 thousand cases of bladder cancer are registered in Russia annually that represents an actual problem in modern urologic oncology. Searching and characterization of new molecular markers of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC – 80% of bladder cancer cases), identified in tumor cells from urine sediment are needed. We have provided complex analysis of mutations in the key oncogenes of NMIBC using PCR and subsequent sequencing of exons 7 and 10 of the gene *FGFR3*, exons 9 and 20 of the gene *PIK3CA*. NMIBC cohort includes 22 samples of DNA from urine sediments; control group consists 24 patients with cystitis and urolithiasis. Missense-mutations was detected in 32% NMIBC samples but not in controls. According databases ClinVar, COSMIC and HGMD most of them have been identified as pathogenic DNA-changes during carcinogenesis. Perhaps the panel with aforementioned genes and *TERT* promoter as addition locus with using allele-specific PCR or other method for the preferential amplification of mutant alleles could form the basis for the development a system of markers in non-invasive molecular genetic diagnostics of NMIBC.

Д.С. Михайленко, Д.В. Перепечин, Г.Д. Ефремов, А.В. Сивков, О.И. Аполихин

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Ежегодно в России регистрируют более 13 тыс. случаев рака мочевого пузыря (РМП), представляющего собой актуальную проблему современной онкоурологии [1]. В настоящее время для неинвазивной лабораторной диагностики РМП применяют рутинный цитологический анализ мочи, чувствительность которого составляет 25-50% при диагностике небольших высокодифференцированных опухолей. FISH-анализ осадка мочи (зонды на хромосомы 3, 7, 17 и 9p21), иммуноферментный анализ на UBC-антиген (цитokerатины 8 и 18), ВТА-тест или определение NMP22 с чувствительностью и специфичностью, близкими к 80-90%, имеют ограниченное применение в клинике [2]. Остается актуальной проблема поиска и характеристики новых молекулярных маркеров РМП, выявляемых в опухолевых клетках из осадка мочи и обладающих высокой диагностической точностью.

В основе развития РМП лежат разнообразные молекулярно-генетические нарушения в соматических клетках: точковые мутации, протяженные делеции (потеря гетерозиготности) в областях локализации генов-супрессоров, амплификация онкогенов, aberrантное метилирование ДНК, изменения паттерна экспрессии регуляторных РНК и большого количества структурных генов [3]. Из всего перечисленного выше, точковые мутации

обладают наибольшей потенциальной ценностью как диагностические маркеры, поскольку они являются частым событием канцерогенеза, могут быть выявлены в опухолевых клетках из осадка мочи (в том числе, при рецидиве заболевания) и представляют собой изменение ДНК, выявляемое рутинными молекулярно-генетическими методами [4, 5].

Около 90% случаев РМП представлены уротелиальной карциномой, у 80% пациентов наблюдают поверхностные и у 20% – мышечно-инвазивные опухоли. За различиями в морфологической классификации, стадировании и прогнозе РМП стоят разные паттерны мутаций. Например, для инвазивного рака характерны множественные делеции районов локализации генов-супрессоров (3p, 5q, 14q, 9q и др.), самой частой из которых является делеция 9p21 с генами-супрессорами *ARF*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, и он развивается через стадию дисплазии. Напротив, характерными чертами поверхностных опухолей являются активирующие мутации и гиперэкспрессия протоонкогенов (*FGFR3*, *ERBB2*, *HRAS*, и др.), поверхностный РМП (ПРМП) развивается через стадию гиперплазии, часто бывает мультифокальным и рецидивирующим [6, 7].

В настоящее время идентифицированы сотни мутаций в протоонкогенах, задействованных в канцерогенезе наиболее частой формы РМП – ПРМП. Среди них можно

выделить точковые мутации, которые встречаются с частотой более 10% в первичных опухолях и локализованы в «горячих точках» мутагенеза. Это активирующие миссенс-мутации в 7 и 10 экзонах гена рецептора фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*), 9 и 20 экзонах гена фосфоти-дилинозитолкиназы (*PIK3CA*).

Ген *FGFR3* локализован в области 4p16.3, содержит 19 экзонов, из которых в образовании полноразмерного транскрипта участвуют экзоны 2-18 [8]. По различным данным, от 50 до 80% первичного уротелиального рака при ПРМП несут мутации *FGFR3*, тогда как в инвазивных опухолях и их метастазах эта частота составляет не более 10% [7, 9]. Ген *FGFR3* принадлежит к семейству генов трансмембранных рецепторов *FGFR1-4*, которые кодируют гликопротеины – рецепторы фактора роста фибробластов (FGF). Рецептор состоит из трех иммуноглобулин-подобных (Ig) доменов, обращенных в цитоплазму и связывающихся с сильным митогеном *FGF1/2*, трансмембранного домена и внутриклеточного тирозинкиназного домена, взаимодействующего со вторичными мессенджерами. После связывания с лигандом рецептор димеризуется и активирует тирозинкиназный домен. *FGFR3* задействован в *PIK3CA/AKT1* сигнальном пути. Почти все описанные миссенс-мутации находятся между Ig-подобными доменами или в трансмембранном домене, способствуя прочной димеризации и конститутивной активации *FGFR3* по механизму образования дисульфидных мостиков или иных прочных взаимодействий. Локализация большинства точковых мутаций *FGFR3* при ПРМП – экзон 7 (кодоны 248 и 249) и экзон 10 (кодоны 373 и 375) [7, 10-12].

Миссенс-мутации *PIK3CA* встречаются в 15-25% случаев ПРМП и значительно реже – при инвазивном РМП. Они локализируются, в основном, в спиральном домене (542 и 545 кодоны) и киназном домене

(1047 кодон). Зачастую мутации сопряжены с потерей гетерозиготности (аллельными делециями) гена *PTEN*, продукт которого ингибирует сигнальный путь *PIK3CA/AKT*. Хотя мутации в указанных доменах обладают сходным трансформирующим эффектом в клеточных линиях, отношение частоты мутаций в киназном и спиральном доменах варьирует в зависимости от типа опухоли: от 0,29 в РМП до 2 в раке эндометрия, что указывает на возможные различия в механизмах активации сигнального пути *PIK3CA/AKT* [13].

Целью настоящей работы является комплексный анализ мутаций в 7-ом и 10-ом экзонах гена *FGFR3*, 9-ом и 20-ом экзонах гена *PIK3CA* в образцах геномной ДНК из осадка мочи у пациентов с ПРМП и контроля для разработки метода неинвазивной молекулярно-генетической диагностики ПРМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборки пациентов. Исследовали 22 образца осадков мочи от больных ПРМП, группу контроля составили 24 пациента с циститом и мочекаменной болезнью.

Пробоподготовка. Собирали 10-30 мл первой порции мочи, центрифугировали при 3000 g в течение 15 мин, удаляли супернатант. Осадки замораживали при минус 70°C.

Получение образцов ДНК. Геномную ДНК из осадков мочи выделяли с помощью набора «ДНК-сорб В» (Интерлабсервис, Россия), при котором нуклеиновые кислоты сорбируются на носителе с последующей отмывкой спиртовыми растворами и элюцией в ТЕ-буфер.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Проводили ПЦР участков гена *FGFR3* с праймерами 7F:5' – agtggcggtggtgagggag – 3' и 7R:5' – tgtgctgactgtacaccttcag – 3' (экзон 7), 10F:5' – саасгсccatgtcttgcag – 3' и 10R:5' – aggcggcagagcgtcacag – 3' (экзон 10). Программа амплификации для экзона 7 – 95°C 1 мин 30 с, затем 35

циклов 95°C 40 с, 64°C 25 с, финальная элонгация 72°C 40 с; для экзона 10 – 95°C 1 мин 40 с, затем 35 циклов 95°C 40 с, 62°C 30 с, 72°C 20 с, финальная элонгация 72°C 1 мин. ПЦР участков гена *PIK3CA* проводили с праймерами 9F:5' – gggaaaaatgatgacaagaagaagc – 3' и 9R:5' – ctgagatcagccaaattcagtt – 3' (экзон 9), 20F:5' – ctcaatgatgcttgctctg – 3' и 20R:5' – tggaatccagagtgccttc – 3' (экзон 20) по программе, аналогичной амплификации экзона 10 гена *FGFR3*. Состав реакционной смеси ПЦР: 50-100 нг геномной ДНК, 2,5 mM MgCl₂, 1,5 mM каждого dNTP, по 2 пмоль прямого и обратного праймеров, 1 ед. термостабильной Taq-полимеразы, 5 мкл буфера для ПЦР 5x (Интерлабсервис, Россия), объем смеси составлял 25 мкл.

Секвенирование ПЦР-продуктов. Предварительно обрабатывали ПЦР-смесь 1 е.а. щелочной фосфатазы и 4 е.а. экзонуклеазы I из *E.coli* для удаления непрореагировавших праймеров и dNTPs. Затем проводили секвенирование ПЦР-продукта по Сэнгеру с помощью набора «BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit» на 24-х капиллярном секвенаторе 3500xl (Applied Biosystems, США) согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Статистический анализ результатов. Определяли частоту мутаций в группе ПРМП и сравнивали ее с контролем с помощью двустороннего точного критерия Фишера, используя программу GraphPadInStat. Поиск данных о выявленных мутациях и их патогенетическом значении осуществляли в международных базах данных HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен комплексный анализ мутаций в ключевых онкогенах ПРМП, включающий ПЦР и

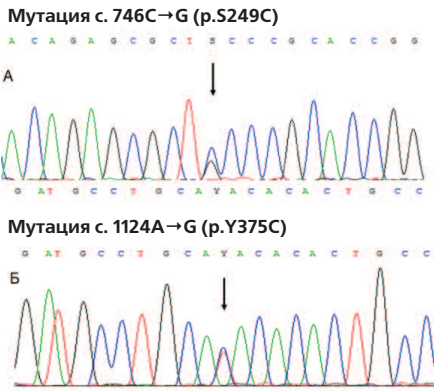


Рис. 1. Примеры секвенирования мутаций в гене *FGFR3*.

последующее секвенирование экзонов 7 и 10 гена *FGFR3*, экзонов 9 и 20 гена *PIK3CA* (рис. 1). Были исследованы образцы ДНК из осадка мочи 22 больных ПРМП и 24 пациентов контрольной группы с неонкологическими заболеваниями мочевого пузыря. Мутации были выявлены у 31,8% (n=7) пациентов с ПРМП, в контрольной группе мутации не обнаружены ($p < 0,01$). Из 7 случаев ПРМП с мутациями, в 6 образцах они были локализованы в гене *FGFR3*: 2 мутации – в седьмом и 4 мутации – в десятом экзонах. Еще одна мутация p.H1047R была детектирована в 20 экзоне гена *PIK3CA* (табл. 1). Аллели, отличающиеся от референсных, были сопоставлены с базами данных клинических ассоциаций с изменениями генома (HGMD, COSMIC, ClinVar) с целью выяснения патогенетической роли выявленных мутаций. За исключением мутации p.H251G и p.F386L, оставшиеся 4 однонуклеотидные за-

мены были охарактеризованы как патогенные мутации в злокачественных опухолях. Наблюдаемое отношение частот мутаций *FGFR3* к *PIK3CA* как 85:15 при ПРМП, в целом, соответствует данным других авторов [7, 12, 13].

В уротелиальной карциноме чаще встречаются мутации в киназном домене (как и обнаруженная в образце ПРМП мутация p.H1047R), тогда как в опухолях других типов преобладают мутации в спиральном домене [14]. Одна из мутаций *FGFR3* (p.H251G) отсутствовала в базах данных клинических ассоциаций, однако в 251 кодоне были описаны другие онкогенные миссенс-мутации.

В настоящей работе показано, что определение мутаций *FGFR3* к *PIK3CA* в осадке мочи с помощью ПЦР и секвенирования по Сэнгеру может быть использовано для выявления ПРМП. Однако частота мутаций *FGFR3* в этой работе оказалась на 20-30% ниже, чем в исследованиях с применением методов целенаправленной амплификации и детекции мутантных аллелей. Вместе с тем, применение тест-систем для выявления мутаций *FGFR3* методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени или ПЦР с последующим минисеквенированием показало целесообразность использования соматических мутаций этого гена как маркеров РМП в первичной диагностике заболевания [12, 15, 16].

Определение специфичных для ПРМП мутаций актуально не только при диагностике первичного РМП, но и при мониторинге рецидива. После удаления первичного РМП необходимо регулярно проводить цистоскопию, т.к. в 70% случаев в последующие годы развивается рецидив заболевания. Проведение цистоскопии сопряжено со значительным дискомфортом для пациента, анализ соматических мутаций в осадке мочи мог бы использоваться, как дополнительный критерий отбора пациентов для проведения этой диагностической процедуры [5].

Увеличение чувствительности теста может быть достигнуто, в том числе, за счет включения в список исследуемых локусов активирующих мутаций -124G→A и -146G→A в промоторе гена теломеразы *TERT*, которые встречаются в 60% случаев ПРМП [18].

Проблему низкого содержания мутантных аллелей *FGFR3* на фоне избытка нормальной ДНК при мониторинге рецидива РМП пытались решить с помощью одной из платформ секвенирования следующего поколения, что позволило выявить мутации *FGFR3* при доле мутантных аллелей, равной 0,02%. Однако в этом случае возникает вопрос о клинической значимости мутаций. Во-первых, соматические мутации *FGFR3* могут возникнуть еще на стадии предраковых изменений до морфологически сформированной опухоли. Во-вторых, конкордантность результатов поиска мутаций в осадке мочи и первичной опухоли составляет не более 90% [18]. Отчасти различия в частоте мутаций могут также зависеть от стратификации выборки ПРМП по степени дифференцировки опухоли (в настоящей работе не было разделения по степени злокачественности вследствие малого объема выборки ПРМП).

По данным мета-анализов, активирующие мутации *FGFR3* при ПРМП ассоциированы с ранней стадией заболевания и высокодифференциро-

Таблица 1. Мутации *FGFR3* и *PIK3CA*, выявленные в настоящей работе

Ген	Экзон	Обозначение мутации на уровне кДНК	Обозначение мутации на уровне белка	Сведения в базе данных HGMD (при отсутствии – COSMIC)	Сведения в базе данных ClinVar
<i>FGFR3</i>	7	с.746С→G	p.S249C	CM950470, патогенная	rs121913483, патогенная
<i>FGFR3</i>	7	с.753С→G	p.H251G	нет в академической версии	rs377554120, нет данных
<i>FGFR3</i>	10	с.1124А→G	p.Y375C	HGMD и COSMIC	rs121913485, патогенная
<i>FGFR3</i>	10	с.1144G→C	p.G382R	CM960657, патогенная	rs28931614, патогенная
<i>FGFR3</i>	10	с.1156Т→С*	p.F386L*	CM940785, патогенная	rs17881656, значение не установлено
<i>PIK3CA</i>	20	с.3140А→G	p.H1047R	HM040060, возможно патогенная нет в академической версии HGMD, COSM94986, патогенная	rs121913279, патогенная

Примечание: * - мутация обнаружена в двух случаях ПРМП; базы данных: HGMD – Human genome mutation database, ClinVar – public archive of relationships among sequence variation and human phenotype в структуре NCBI (The National Center for Biotechnology Information, США), COSMIC – Catalogue of Somatic Mutations in Cancer.

ванной карциномой [11, 12]. Следует отметить, что при низкой частоте встречаемости мутаций *FGFR3* при мышечно-инвазивном РМП, гиперэкспрессия этого гена наблюдается в 40% этих опухолей, а в 5% уротелиального рака и некоторых клеточных линиях РМП при отсутствии точковых мутаций *FGFR3* выявлены химерные онкогены *FGFR3:TACC3* и *FGFR3:BAIAP2L1* [9, 19]. Это указывает на более значительную роль кон-

ститутивной активации *FGFR3* при РМП в целом, чем значение описанного ранее онкогенного потенциала точковых мутаций в нескольких экзонах при поверхностном раке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, активирующие миссенс-мутации в «горячих точках» генов *FGFR3* и *PIK3CA* были определены в осадке мочи у пациентов с

ПРМП в 32% случаев с помощью ПЦР и последующего капиллярного секвенирования по Сэнгеру. При включении в панель исследуемых локусов промотора гена *TERT* и использовании аллель-специфичной ПЦР или иного метода для преимущественной амплификации мутантных аллелей на фоне избытка нормальной ДНК, возможна разработка системы маркеров для неинвазивной молекулярно-генетической диагностики ПРМП. ■

Резюме:

Ежегодно в России регистрируют более 13 тыс. случаев рака мочевого пузыря, представляющего собой значительную проблему в современной онкоурологии. Остается актуальной проблема поиска новых молекулярных маркеров поверхностного рака мочевого пузыря (ПРМП, составляющего 80% случаев заболевания), выявляемых в опухолевых клетках из осадка мочи. В настоящей работе был проведен комплексный анализ мутаций в ключевых онкогенах ПРМП, включающий ПЦР и последующее секвенирование экзонов 7 и 10 гена *FGFR3*, экзонов 9 и 20 гена *PIK3CA*. Проанализированы 22 образца ДНК из осадков мочи от пациентов с ПРМП, группу контроля составили 24 пациента с циститом и мочекаменной болезнью. Миссенс-мутации были определены у пациентов с ПРМП в 32% случаев и отсутствовали в контрольной группе. Согласно базам данных ClinVar, COSMIC и HGMD большинство выявленных мутаций охарактеризованы как патогенные при развитии злокачественных опухолей. Возможно, при включении в панель промотора гена *TERT*, использовании аллель-специфичной ПЦР или иного метода для преимущественной амплификации мутантных аллелей будет разработана система маркеров для неинвазивной молекулярно-генетической диагностики ПРМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, гены *FGFR3* и *PIK3CA*, мутация.

Key words: bladder cancer, *FGFR3* and *PIK3CA* genes, mutation.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Чиссов В.И., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Онкоурология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 688 с.
3. Mendelsohn J., Howley P.M., Israel M.A., Gray J.W., Thompson C.B. The Molecular Basis of Cancer. 4rd edition. Saunders, Philadelphia (USA), 2015.
4. Tan D., Lynch H.T. Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 2013.
5. Zuiverloon T.C., Tjin S.S., Busstra M., Bangma C.H., Boeve E.R., Zwarthoff E.C. Optimization of nonmuscle invasive bladder cancer recurrence detection using a urine based *FGFR3* mutation assay. *J. Urol.* 2011; 186(2): 707-712.
6. Hognlund M. The bladder cancer genome: chromosomal changes as prognostic markers, opportunities, and obstacles. *Urol. Oncol.* 2012; 30(4): 533-540.
7. Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15(1): 25-41.
8. Pandith A.A., Zhah Z.A., Siddiqi M.A. Oncogenic role of fibroblast growth factor receptor 3 in tumorigenesis of urinary bladder cancer. *Urol. Oncol.* 2013; 31(4): 398-406.
9. Guancial E.A., Werner L., Bellmunt J., Bamias A., Choueiri T.K., Ross R., Schutz E.A., Park R.S., O'Brien R.J., Hirsch M.S., Barletta J.A., Berman D.M., Lis R., Loda M., Stack E.C., Garraway L.A., Riester M., Michor F., Kantoff P.W., Rosenberg J.E. *FGFR3* expression in primary and metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer Med.* 2014; 3(4): 835-844.
10. Dodurga Y., Tataroglu C., Kesen Z., Satiroglu-Tufan N.L. Incidence of fibroblast growth factor receptor 3 gene (*FGFR3*) A248C, S249C, G372C, and T375C mutations in bladder cancer. *Genet. Mol. Res.* 2011; 10(1): 86-95.
11. Liu X., Zhang W., Geng D., He J., Zhao Y., Yu L. Clinical significance of fibroblast growth factor receptor-3 mutations in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(1): 1109-1120.
12. Iyer G., Milowsky M.I. Fibroblast growth factor receptor-3 in urothelial tumorigenesis. *Urol. Oncol.* 2013; 31(3): 303-311.
13. Ross R.L., Askham J.M., Knowles M.A. *PIK3CA* mutation spectrum in urothelial carcinoma reflects cell context-dependent signaling and phenotypic outputs. *Oncogene.* 2013; 32: 768-776.
14. Millis S.Z., Bryant D., Basu G., Bender R., Vranic S., Gatalica Z., Vogelzang N.J. Molecular profiling of infiltrating urothelial carcinoma of bladder and nonbladder origin. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2015; 13(1): e37-e49.
15. Silverberg D.M. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract diagnosed via *FGFR3* mutation detection in urine: a case report. *BMC Urol.* 2012; 12: 20.
16. Kandimalla R., Masius R., Beukers W., Bangma C.H., Omtoft T.F., Dyrskjot L., van Leeuwen N., Lingsma H., van Tilborg A.A., Zwarthoff E.C. A 3-plex methylation assay combined with the *FGFR3* mutation assay sensitively detects recurrent bladder cancer in voided urine. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(17): 4760-4769.
17. Allory Y., Beukers W., Sagrera A., Flandez M., Marques M., Marquez M., van der Keur K.A., Dyrskjot L., Lurkin I., Vermeij M., Carrato A., Lloreta J., Lorente J.A., Carrillo-de Santa Pau E., Masius R.G., Kogevinas M., Steyerberg E.W., van Tilborg A.A., Abas C., Omtoft T.F., Zuiverloon T.C., Malats N., Zwarthoff E.C., Real F.X. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur. Urol.* 2014; 65(2): 360-366.
18. Millholland J.M., Li S., Fernandez C.A., Shuber A.P. Detection of low frequency *FGFR3* mutations in the urine of bladder cancer patients using next-generation deep sequencing. *Res. Rep. Urol.* 2012; 4: 33-40.
19. Williams S.V., Hurst C.D., Knowles M.A. Oncogenic *FGFR3* gene fusions in bladder cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22(4): 795-803.

Современные подходы к лечению постлучевых урогенитальных свищей у женщин: обзор литературы

Modern approach to therapy of the postradiation urogenital fistula in female patients: literature review

O.B. Loran, A.V. Seregin, Z.A. Dovlatov

Postradiation fistulas are the severe complication of the treatment of oncological disease with the rate 1-10% after radiation therapy. Evidence related to the treatment of postradiation fistulas, being complicated problem, is sparse. Efficacy of the surgical interventions is relatively low, although the operation technique and suture materials are evolving. The recurrence rates could be in the range from 15 up to 70%; this leads to repeated surgeries. At that closing the fistula in recurrent setting is becoming more complicated with every next intervention, while the scarring of the operation zone could be prominent and the scars itself more crude, leading to the problems with blood microcirculation and healing disturbances. The main aggravating factors during the reconstructive operations due to postradiation fistulas are reduced blood supply of tissues, significant reduction in the bladder volume, involvement of the pelvic ureters in the scarring, wide defects of the bladder fundus and problems with urine derivation. The timing of the operation is crucial, therefore primary reconstruction is recommended not earlier than 12 months after fistula formation due to the necessity of postradiation tissue reaction stabilization. All these considerations warrant further development of the therapy approaches in patients with postaradiation urogenital fistulas.

О.Б. Лоран¹, А.В. Серегин^{1,2}, З.А. Довлатов²

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, кафедра урологии и хирургической андрологии;

²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

После лучевого лечения злокачественных новообразований органов малого таза урологические осложнения у женщин встречаются в 10-82% случаев. Чаще всего они проявляются в виде цистита, ректита, стриктуры мочеочника, уретерогидронефроза и мочеполювого свища [1-6]. К наиболее частым причинам возникновения пострадиационных урологических осложнений относят такие факторы, как превышение дозы лучевой нагрузки, несоблюдение интервалов между сеансами, повышенная индивидуальная чувствительность и нарушение васкуляризации мочеполювых органов. Факторами риска, способствующими образованию постлучевых осложнений, являются сочетание лучевой терапии с операцией, поражение влагалищного и надчревного сплетения, наличие сосудистых заболеваний, сахарный диабет и гипертоническая болезнь [1].

Постлучевые свищи являются тяжелым осложнением проведенного лечения онкологического заболевания, а частота их возникновения колеблется от 1 до 10% в случаях применения лучевой терапии [7-10]. Лечение пациенток с пострадиационными свищами является сложной задачей, требующей времени и больших усилий как от медицинского персонала, так и от самих больных. Несмотря на совершенствование оперативной техники

и создание шовных материалов с улучшенными свойствами, эффективность операций при постлучевых мочеполювых свищах все еще остается невысокой. Частота развития рецидивов таких свищей после их оперативного лечения составляет от 15 до 70% [1]. В то же время в мировой литературе отмечается дефицит научных работ, направленных на изучение данной проблемы. Указанные обстоятельства обуславливают актуальность изучения различных аспектов этой проблемы с целью использования для дальнейшего совершенствования оперативных методов лечения больных с постлучевыми мочеполювыми свищами.

Временной интервал с момента окончания облучения до появления свища может составлять от 3 месяцев до 30 лет, однако в большинстве случаев они обычно формируются через 1-3 года после завершения курса лучевой терапии [1, 11]. Однако К.S. Eilber и соавт. указали на необходимость постоянного динамического наблюдения за такими пациентами, так как последствия радиационного воздействия могут прогрессировать с течением времени. По их данным, риск лучевых поражений мочеполювых органов в течение 10 лет после радиотерапии составляет 11,1%, а в течение 15 и 20 лет – 13% и 14,4% соответственно [8].

Единственным методом лечения больных с постлучевыми моче-

половыми свищами является хирургический способ. При выполнении оперативного лечения необходимо соблюдение следующих условий: отсутствие рецидива опухоли; стабилизация общего состояния; приобретение тканями пластических свойств в зоне свища; купирование воспаления; отторжение некротических участков; размягчение рубцов [1].

С учетом вышеуказанных обстоятельств операцию, как правило, выполняют не ранее 7 месяцев после лучевой терапии или после развития рецидива [1, 12]. Так, Н.Р. Drutz и соавт. [13] считают, что от времени образования пострадиационного свища до операции должно пройти как минимум 6 месяцев. Результаты ряда других исследований также показали целесообразность отсроченного подхода (через 6-12 месяцев) к выполнению пластических операций по поводу лучевых свищей [14-17].

Оперативные доступы, используемые при хирургическом лечении мочеполювых свищей, подразделяются на влагалищный и абдоминальный (при расположении свища вблизи устьев мочеточников, постлучевых стенозах влагалища). К основным принципам рациональной фистулопластики относят иссечение всей рубцово-измененной ткани, мобилизацию тканей в зоне фистулы для предотвращения натяжения при сопоставлении краев раны, ушивание мочевого пузыря и влагалища швами в различном направлении [1].

Серьезным препятствием к проведению пластических операций в этих случаях служит нарушение трофики тканей, которое развивается под воздействием лучевой терапии. Поэтому типовые оперативные методы малоэффективны из-за наличия фиброзных тканей с нарушением кровообращения в зоне свища. Зачастую таких больных оперируют многократно. При этом закрытие рецидивного свищевого хода с каждым разом все больше затрудняется, так как после предыдущих операций рубцы становятся

обширными и более плотными, вследствие чего ухудшается кровоснабжение тканей. Повторные операции приводят не столько к восстановлению произвольного мочеиспускания, сколько к последовательному уменьшению емкости мочевого пузыря, которая и без того снижена у половины больных. С целью улучшения трофики тканей и замещения обширных дефектов при пострадиационных свищах в основу большинства методов положено использование лоскута на ножке, выкроенного из необлученных тканей. По мнению S.R. Kovacs и C.W. Zimmerman, фистулопластика с использованием тканевых прокладок является главным условием при хирургическом лечении постлучевых свищей [18]. В настоящее время для закрытия пострадиационных мочеполювых свищей рекомендуют использовать, прежде всего, лоскут Мартиуса (интерпозиция васкуляризованного лоскута большой половой губы между мочевым пузырем и влагалищем), а также *m. gracilis*, *m. rectus abdominis*, брюшину, сальник и другие ткани [8, 19-25]. Помимо этого для создания межсвищевого барьера может быть использован и коллагеновый биоматериал [26].

Помимо нарушения трофики тканей, к отягчающим условиям при выполнении реконструктивно-пластических операций по поводу постлучевых свищей могут быть отнесены значительное снижение емкости мочевого пузыря, вовлечение в склеротический процесс тазовых отделов мочеточников, обширные дефекты дна мочевого пузыря и проблема деривации мочи. У трети больных не удается восстановить целостность мочевого пузыря и добиться физиологической деривации мочи. Наиболее часто применяемыми в этих ситуациях методами деривации мочи являются илеоцистопластика, пересадка мочеточников в кишечник на протяжении, суправезикальное отведение мочи, формирование кутанеостомы и нефростомия [1; 27].

Достаточно большой опыт оперативного лечения постлучевых мочеполювых свищей представлен в работе О.Б. Лорана и соавт., в которой авторы использовали модификацию операции Лацко при пострадиационных пузырно-влагалищных свищах у 174 женщин [28]. Суть предложенной методики состояла в том, что после максимально широкой мобилизации тканей влагалища и мочевого пузыря в зоне свища края последнего не иссекали. На дефект стенки мочевого пузыря накладывали вворачивающиеся швы из синтетических рассасывающихся материалов. При наличии технической возможности на паравезикальные ткани накладывали второй ряд швов. Швы на дефект влагалища накладывали таким образом, что передняя и задняя стенка влагалища оказывались сшитыми между собой ниже зоны фистулы. Именно поэтому операция получила название «высокий кольпоклеизис». Применение указанного варианта оперативного пособия привело к успеху лечения в 81% случаев.

Другим крупным исследованием в этой области является работа D.Y. Pushkar и соавт., в которой обобщен более чем 40-летний опыт лечения 216 пациенток с пострадиационным пузырно-влагалищным свищем [29]. При этом у 210 женщин был применен вагинальный доступ, у 6 женщин – абдоминальный. При вагинальном доступе у 41% (86) больных использован лоскут Мартиуса, у 37,5% (75) – вышеупомянутая техника высокого кольпоклеизиса по Лацко. Из 210 случаев первичного применения влагалищного доступа успех лечения достигнут у 48,1% (101) пациенток. Из 98 женщин прооперированных вторично, положительный результат получен в 39 случаях, что позволило оценить общую эффективность лечения после вторичной процедуры в 66,6% (140 из 210). 42 женщины были прооперированы три раза, а успех лечения был отмечен в 22 случаях, что свидетельствует об

общей эффективности после повторных операций в 77,1% (162 из 210). В 13 наблюдениях оперативное лечение применено более трех раз, и среди них в 7 случаях получен положительный результат. Таким образом, общий успех использования различных методик влагалищного доступа в лечении пострадиационных свищей в данной работе составил 80,4% (169 из 210). Авторы пришли к заключению, что методика использования лоскута Мартиуса является достаточно безопасной и эффективной процедурой для лечения постлучевых уrogenитальных свищей, а применение высокого кольпоклеизиса по Лацко является предпочтительным, если высок риск интраоперационного повреждения мочеточника в связи со значительным рубцовым процессом и локализацией свища близко к устью мочеточника. По мнению данных исследователей, частый рецидив свищей после первичного лечения и необходимость повтор-

ных вмешательств обусловлены, в основном, продолжающейся реакцией тканей, вызванной радиационным облучением. Поэтому, важное значение для успеха лечения имеет выбор сроков оперативного вмешательства, и эти авторы считают, что время выполнения первичной реконструкции свища должно составлять приблизительно 12 месяцев после его возникновения, так как именно к этому времени происходит начальная стабилизация реакции тканей на радиацию. Из-за такой закономерности развития тканевой реакции на облучение каждую последующую операцию при рецидивах можно рассматривать как «первичную» операцию по отношению к вновь возникшему свищу. Вследствие этого подходы (по срокам, технике операции) к первичному или повторному применению оперативного лечения при лучевых свищах не различаются.

Другие исследования, посвященные проблеме лечения лучевых

урогенитальных свищей, были представлены малым числом наблюдений и каких-либо концептуальных решений данного вопроса не содержали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациенток с постлучевыми уrogenитальными свищами является сложной и нерешенной проблемой. Во всех работах по данной теме отмечено, что каждый случай свища уникален и требует индивидуального подхода, в связи с чем крайне трудно разработать стандартный подход к лечению этого осложнения лучевой терапии. Из-за этого показатель успеха оперативного лечения для свищей указанного типа остается достаточно низким. Высокая частота рецидивов диктует необходимость продолжения научных исследований, направленных на оптимизацию подходов к ведению пациенток данной категории. ■

Резюме:

Постлучевые свищи являются тяжелым осложнением лечения онкологического заболевания, а частота их возникновения колеблется от 1 до 10% в случаях применения лучевой терапии. В мировой литературе отмечается недостаточное количество научных работ, посвященных проблеме лечения женщин с постлучевыми уrogenитальными свищами.

В настоящее время лечение таких пациентов является сложной и нерешенной задачей. Это подтверждается тем, что эффективность операций при постлучевых мочеполовых свищах все еще остается относительно невысокой, несмотря на совершенствование оперативной техники и создание шовных материалов с улучшенными свойствами. Так, частота развития рецидивов свищей после оперативного лечения составляет от 15 до 70%, Поэтому таких больных оперируют многократно. При этом закрытие рецидивного свищевого хода с каждым разом затрудняется, так как после предыдущих операций рубцы становятся обширными и более плотными, вследствие чего ухудшается кровоснабжение тканей. К основным отягчающим факторам при реконструктивно-пластических операциях по поводу постлучевых свищей относят нарушение трофики тканей, значительное снижение емкости мочевого пузыря, вовлечение в склеротический процесс тазовых отделов мочеточников, обширные дефекты дна мочевого пузыря и проблема деривации мочи.

Для успеха лечения важное значение имеет выбор сроков оперативного вмешательства, поэтому первичную реконструкцию свища рекомендуют выполнять не ранее 12 месяцев после его возникновения, так как именно к этому времени происходит стабилизация реакции тканей на радиацию. Указанные обстоятельства обуславливают актуальность изучения различных аспектов данной проблемы для дальнейшего совершенствования подходов к лечению больных с постлучевыми уrogenитальными свищами.

Ключевые слова: уrogenитальный свищ, постлучевой свищ, оперативное лечение, женщина.

Key words: urogenital fistula, post-radiation fistula, surgical treatment, female.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б. Лечение поздних послучевых осложнений со стороны мочеполовой системы. [Электронный ресурс]. // URL: http://urobel.uroweb.ru/meetings/belarus_2008/032.html.
2. Каприн А.Д., Гармаш С.В., Рерберг А.Г. Осложнения со стороны верхних мочевых путей при лучевой и химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. // Радиология-практика. 2009. N 1. С. 41-48.
3. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlger S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. // Onkol. 2003. Vol. 26, N 4. P. 334-340.
4. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix--clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. // Int J Gynecol Cancer. 2006. Vol. 16, N 1. P. 294-297.
5. Жариков Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. // Мир Медицины. 2000. N 7-8. С. 17-21.
6. Меских А.В. Мониторинг осложнений со стороны мочевыделительной системы при комбинированном лечении рака шейки и тела матки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 129 с.
7. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. // Вопросы онкологии. 1999. Т.45, N 4. С. 420-423.
8. Eilber KS, Kavalier E, Rodrguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. // J Urol. 2003. Vol. 169, N 3. P. 1033-1036.
9. Maier U, Ehrenbock PM, Hofbauer J. Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10,709 patients. // J Urol. 1997. Vol. 158, N 3, Pt. 1. P. 814-817.
10. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение послучевых осложнений). // Практическая онкология. 2002. Т. 3, N 3. С. 220-227.
11. Семирджаянц Э.Г., Петровский А.В., Фанштейн И.А., Нечушкин М.И., Геворкян В.С., Автомонов Д.Е. Хирургическая реабилитация больных с послучевыми ректо-вагинальными свищами при раке шейки матки. // Колопроктология. 2013. N 4. С. 13-17
12. Лоран О.Б., Липский В.С. Медицинская и социальная реабилитация женщин, страдающих пузырно-влагалищными свищами. Саратов: Приволжское книжное издательство, 2001. 110 с.
13. Female pelvic medicine and reconstructive pelvic surgery [H.P. Drutz, S. Herschorn, N.E. Diamant, eds]. London: Springer-Verlag, 2003. 535 p.
14. Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LJ. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal and abdominal approaches. // J Urol. 1995. Vol. 153, N 4. P. 1110-1112.
15. Raz S, Little NA, Juma S. Female urology // In Campbell's Urology. 6th ed. [P.C. Walsh, A.B. Retik, T.A. Stamey, eds]. Philadelphia: WB Saunders, 1992. P. 2782-2828.
16. Moriel EZ, Meirou D, Zilberman M, Farkas A. Experience with the immediate treatment of iatrogenic bladder injuries and the repair of complex vesico-vaginal fistulae by the transvesical approach. // Arch Gynecol Obstet. 1993. Vol. 253, N 3. P. 127-130.
17. Soong Y, Lim PH. Urological injuries in gynaecological practice--when is the optimal time for repair? // Singapore Med J. 1997. Vol. 38, N 11. P. 475-478.
18. Kovac SR, Zimmerman CW. Advances in reconstructive vaginal surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 384 p.
19. Chassagne S, Haab F, Zimmern P. The Martius flap in vaginal surgery: technic and indications. // Prog Urol. 1997. Vol. 7, N 1. P. 120-125.
20. Angioli R, Penalver M, Muzii L, Mendez L, Mirhashemi R, Bellati F, Croc C, Panici PB. Guidelines of how to manage vesicovaginal fistula. // Crit Rev Oncol Hematol. 2003. Vol. 48, N 3. P. 295-304.
21. Verbaeys C, Hoebeke P, Oosterlinck W. Complicated postirradiation vesicovaginal fistula in young women: keep off or try reconstruction? // Eur Urol. 2007. Vol. 51, N 1. P. 243-246.
22. Hsu TH, Rackley RR, Abdelmalak JB, Madjar S, Vasavada SP. Novel technique for combined repair of postirradiation vesicovaginal fistula and augmentation ileocystoplasty. // Urology. 2002. Vol. 59, N 4. P. 597-599.
23. Tabakov ID, Slavchev BN. Large post-hysterectomy and post-radiation vesicovaginal fistulas: repair by ileocystoplasty. // J Urol. 2004. Vol. 171, N 1. P. 272-274.
24. Sverdborg M, Birke-Sørensen H, Bek KM, Nielsen JB. A modified surgical technique for treatment of radiation-induced vesicovaginal fistulas. // Urology. 2012. Vol. 79, N 4. P. 950-953.
25. Vanni AJ, Buckley JC, Zinman LN. Management of surgical and radiation induced rectourethral fistulas with an interposition muscle flap and selective buccal mucosal onlay graft. // J Urol. 2010. Vol. 184, N 6. P. 2400-2404.
26. Твердохлебов Н.Е. Оперативное лечение больных со сложными мочевыми свищами: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 120 с.
27. Vaso M, Betschart C, Egger H, Fink D, Schmidt AM. Surgical technique of a recurrent post-radiation vesicovaginal fistula with a small intestine graft. // Arch Gynecol Obstet. 2015. Vol. 292, N 3. P. 485-488.
28. Лоран О.Б., Гумин Л.М., Зайцев А.В., Липский В.С. Высокий (косой) кольпоклеизис в лечении пострadiационных пузырно-влагалищных свищей. // Урология. 2000. N 4. С. 41-42.
29. Pushkar DY, Dyakov VV, Kasyan GR. Management of radiation-induced vesicovaginal fistula. // Eur Urol. 2009. Vol. 55, N 1. P. 131-137.

Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной железы и маркеры ремоделирования костной ткани

Osteoporosis during the hormonal therapy of prostate cancer and markers of bone tissue remodeling

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev,
E. Z. Rabinovich, A. A. Trudov

Osteoporosis could be present in the different conditions: oncologic, endocrinologic and rheumatologic diseases, diseases of the gastrointestinal system, kidneys, lungs and also as the complication of the intake of somemedications (corticosteroids, gonadotropin-releasing-hormone analogues (GnRH-A), etc.). According to the literature data, osteoporosis develops in 40-50% of patients with prostate cancer after 2 years on GnRG-A. Osteodensitometry is a gold standard for diagnostics of the osteoporosis, but it allows not always to reveal the disturbances of the bone metabolism in oncologic diseases, especially at the earlier stage.

In this review we show the contemporary evidence with biochemical markers of bone resorption (calcium, hydroxiprolin, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, bone sialoprotein - BSP) and markers of the bone synthesis (osteocalcin, AAF, AKF, KKF), their advantages and disadvantages. The level of these markers is increases in the most of the patients with osteoporosis and bone metastasis. The changes in the markers of the bone metabolism in the serum shown to be the relevant method of the efficacy estimation of the antiresorptive therapy in patients with secondary osteoporosis, including that, induced by the androgen deprivation therapy for prostate cancer. The main markers recommended are CTX and PINP.

Hormonal therapy is a first line standard in patients with locally-advanced and metastatic prostate cancer. Bisphosphonates are the main medication for osteoporosis, induced by GnRG-A. We discuss the different regimens for the dosage and duration of the antiresorptive therapy using bisphosphonates.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Э.З. Рабинович, А.А. Трудов
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



Остеопороз (греч. osteon – кость + poros – пора) – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущими к повышению хрупкости кости и появлению переломов [1].

Остеопороз может развиваться при различных состояниях: онкологических, эндокринологических и ревматологических заболеваниях, при болезнях органов пищеварения, почек, легких, как осложнение при приеме некоторых медикаментозных средств (глюкокортикостероиды, аналоги ЛГРГ, тиреоидные гормоны, иммунодепрессанты и др.). Дефицит эстрогенов и тестостерона является одной из основных причин возрастного остеопороза и приводит к увеличению частоты переломов [1, 2].

По данным литературы, через 2 года лечения аналогами гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) остеопороз развивается у 40-50% больных раком предстательной железы (РПЖ). У мужчин с РПЖ, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ), происходит нарушение костного обмена с уменьшением минеральной плотности костной ткани. При этом риск перелома костей увеличивается на 40% - 50% [2, 3]. В исследовании, проведенном в США, риск переломов костей у мужчин, получивших агонисты гонадолиберина, составил 7,91 на 100 человеко-лет, по сравнению с

6,55 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получили агонисты ГнРГ (относительный риск 1,21; 95% ДИ, 1,09-1,34) [4].

КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ. БАЛАНС СИНТЕЗА И РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ МАССЫ

Основными клетками костной ткани являются остециты, остеобласты и остеокласты. Клетки костной ткани характеризуются высокой метаболической активностью и имеют четкое разделение функций. Особенностью метаболизма костной ткани является ее перестройка на протяжении всей жизни, поскольку в отличие от других тканей кость обновляется не только заменой «старых» макромолекул вновь синтезируемыми, но реформируется и на морфологическом уровне. Перестройка костной ткани характеризуется двумя процессами: моделированием и ремоделированием.

Моделирование представляет собой процесс, посредством которого кости меняют свою общую форму в ответ на физиологические или механические воздействия, что приводит к постепенному росту скелета. В процессе роста человека кости обычно расширяются в ответ на периостальное присоединение новой кости и эндостальное рассасывание старой кости. Закон Вольфа описывает способность кости изменять форму при воздействии усиленной нагрузки на определенные ее участки. Считается, что мо-

делирование, формирование и резорбция являются тесно связанными процессами [5].

Костное ремоделирование – это процесс обновления кости с целью сохранения ее прочности и минерального гомеостаза. Реконструкция включает непрерывное удаление дискретных участков старой кости, замену этих участков вновь синтезированной белковой матрицей с последующей ее минерализацией. В ходе ремоделирования рассасывается старая костная ткань и образуется новая. Процесс начинается еще до рождения и продолжается до смерти.

Нормальная костная масса у взрослых людей – это результат динамического равновесия между формированием кости (опосредованного остеобластами) и резорбцией (опосредованной остеокластами). Остеокласты – единственные клетки, которые, как известно, вызывают резорбцию кости. Активированные многоядерные остеокласты происходят из мононуклеарных клеток-предшественников – моноцитов-макрофагов [6].

Цикл ремоделирования костной ткани составляет 150 – 200 дней и изначально потенцируется сигналами от остеобластов за счет синтеза RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) и OPG

(остеопротегерин). RANKL связывается с RANK-рецепторами остеокластов и их предшественников, стимулируя их дифференцировку и активность (рис. 1). В свою очередь, OPG блокирует RANK-рецепторы, ингибируя функцию остеокластов [7].

Резорбция кости осуществляется за счет секреции остеокластами кислот и протеолитических ферментов (катепсин К) в пространство между костной тканью и мембраной остеокласта, которое называется резорбционной лакуной [8]. Кислоты растворяют минеральные составляющие костной ткани, в то время как катепсин К и другие протеолитические ферменты катализируют разрушение органического костного матрикса. Продукты распада вместе с катепсином К поглощаются остеокластами путем фагоцитоза и присутствуют в клетках в виде везикул [9]. Непосредственно в остеокласте происходит слияние лизосом, содержащих TRAP (тарtrate-резистентная кислая фосфатаза) и везикулы (с продуктами распада костного матрикса), с образованием более крупных вакуолей, в которых катепсин К отщепляет от TRAP концевой пептид с образованием TRAP-5b [10]. Последний, синтезируя активные формы кислорода за счет окисления Fe²⁺, обеспечивает заключи-

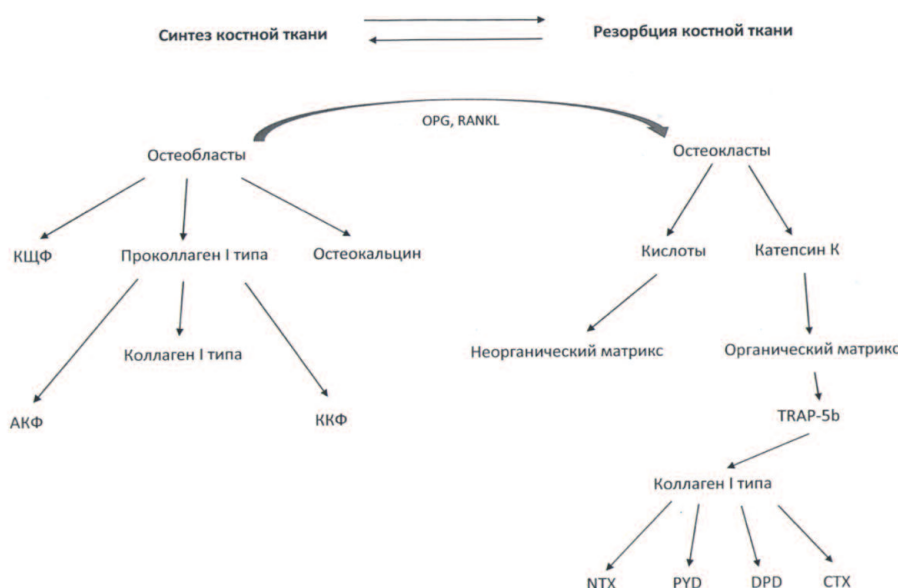
тельные стадии распада органического матрикса в остеокласте. Далее, продукты распада вместе с TRAP-5b, секретируются остеокластами в кровеносное русло. Таким образом, остеолизис, осуществляемый остеокластами внеклеточно, стимулирует заключительные внутриклеточные его стадии.

Продуктами распада коллагена I типа, являются карбокси- и аминоконцевые пептиды (СТХ и NTX), а также пиридинолин (pyridinoline – PYD) и диоксипиридинолин (deoxy-pyridinoline – DPD), измерение концентраций которых возможно производить как в сыворотке крови, так и моче. СТХ и NTX являются концевыми фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются от него под действием ферментов остеокластов [11].

Основной функцией остеобластов является синтез костной ткани. Синтез остеобластами основного белка костной ткани (коллагена I типа) проходит через стадию образования проколлагена I типа. При этом, аминоконцевые и карбоксиконцевые фрагменты (АКФ, ККФ) отщепляются от молекулы проколлагена I типа при помощи специфических ферментов уже после выделения проколлагена из остеобластов. Зрелая молекула коллагена I типа участвует в формировании фибрилл костного матрикса, а терминальные фрагменты поступают в сосудистое русло, где происходит их дальнейшая деградация [12].

Важная роль в синтезе костного матрикса принадлежит остеокальцину и костной щелочной фосфатазе (КЩФ). Остеокальцин – это белок, вырабатываемый остеобластами, способный связывать кальций и стабилизировать четвертичную структуру коллагена, контролируя его сборку [13].

Костная фракция щелочной фосфатазы (КЩФ) – один из первых ферментов, обнаруженных в костной ткани. Было установлено, что при помощи гликозилфосфатидионоستيриольного якоря она



Ри. 1. Схема ремоделирования костной ткани

фиксируется на клеточной мембране остеобластов, от активности которых и зависит ее содержание в костной ткани [14]. Основной функцией КЩФ является инициация минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования костей [15].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РПЖ

В регуляции биохимических процессов в костной ткани, наряду с гормонами щитовидной и паращитовидных желез, принимают активное участие эстрогены и тестостерон. Дефицит эстрогенов сдвигает баланс костного ремоделирования в сторону увеличения резорбции костей путем активации остеокластов и увеличения апоптоза [16]. Дефицит тестостерона также усиливает костную резорбцию из-за снижения синтеза мРНК и белков, необходимых для формирования костной ткани [16].

Впервые влияние андрогенов на развитие РПЖ было обнаружено в 1941 году Хаггинсом и Ходжесом. С тех пор длительное время для лечения РПЖ использовали эстрогены, подавляющие действие тестостерона [17,18]. Однако рост частоты сердечно-сосудистых и тромбоземболических осложнений привел к практическому отказу от применения этих лекарственных средств [19,20]. В настоящее время для лечения РПЖ, обычно, назначают антиандрогенные препараты, в частности аналоги ГнРГ [21, 22].

ГнРГ представляет собой пептид, который синтезируется в гипоталамусе и через аксоны поступает в переднюю долю гипофиза. В гипофизе ГнРГ стимулирует производство и выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактинина. В первые дни применения, аналоги ГнРГ стимулируют секре-

цию гонадотропных гормонов, что приводит к парадоксальному их увеличению в крови и, как результат, росту концентрации тестостерона (эффект «вспышки») [23]. Поэтому в начале лечения аналоги ГнРГ комбинируют с периферическим ингибиторами андрогенов, тем самым предотвращая дальнейшую прогрессию опухоли [23, 24]. После трех недель применения аналогов ГнРГ уровень тестостерона достигает кастрационных значений [24].

Состояния дефицита эстрогенов и тестостерона, такие как менопауза или прием ингибиторов ароматазы у женщин, орхиэктомия или прием агонистов ГнРГ у мужчин, как правило, приводят к формированию полостей резорбции костной ткани – остеопорозу [16]. Характерно, что снижение уровня тестостерона приводит к снижению уровня эстрадиола менее 20% от исходного значения. Возраст больных РПЖ также является фактором риска остеопороза [25].

После начала АДТ, более интенсивную потерю костной массы наблюдают в течение следующих 24 месяцев, которая достигает 4-6% в год. После этого скорость потери костной массы уменьшается, оставаясь на уровне 2% в год, что выше показателя ее физиологического снижения в 0,5 – 1% в год [26, 27].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Диагностика остеопороза включает определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью остеоденситометрии и костных маркеров биохимическими методами. Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), определение МПКТ с помощью остеоденситометрии является основным методом диагностики остеопороза [28]. Однако, несмотря на высокую чувствительность, метод демонстрирует низкую специфичность при выявлении остеопороза. В особенности, этот не-

достаток существенен при определении эффективности антирезорбтивных лекарственных препаратов, в первую очередь, бисфосфонатов [29]. Данный факт свидетельствует, что использование только остеоденситометрии при выявлении нарушений костного метаболизма и их коррекции является недостаточным.

В связи с этим, актуальным направлением является разработка дополнительных чувствительных и специфичных методов ранней диагностики остеопороза и оценки эффективности лечения. Биологически релевантным и экономически доступным методом решения этой задачи является определение концентрации серологических костных маркеров в сыворотке крови, которое позволяет в короткие сроки качественно и количественно оценить выраженность и динамику костной резорбции при остеопорозе [30]. По происхождению эти маркеры можно разделить на две группы: маркеры костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин – BSP) и маркеры синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ).

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛИЗИСА КОСТНОЙ ТКАНИ

Кальций и гидроксипролин, содержащиеся в моче являются традиционными биохимическими маркерами, которые широко используются в течение многих лет, для оценки костного метаболизма у пациентов с остеопорозом и метастатическими поражениями костной ткани. Соотношение кальций/креатинин в анализе мочи натощак является методом количественного определения экскреции кальция [31], которая в свою очередь является полезным маркером терапевтического ответа у больных с остеопорозом [32, 33]. Однако необходимо отметить, что экскреция кальция зависит от диеты, функции

почек, уровня циркулирующего в крови паратиреоидного гормона и паратиреоидного гормона – связанных белков [34].

Гидроксипролин является основной аминокислотой в составе коллагена, и его выведение обычно сигнализирует о наличии аномальной резорбции костной ткани [35]. Большая часть гидроксипролина, высвобожденного из кости окисляется в печени и около 15% его выводится с мочой. Измерение гидроксипролина можно проводить как в суточной моче, так и во время второго утреннего мочеиспускания натощак. Гидроксипролин не является строго специфическим маркером костной ткани, поскольку только около 50% коллагена локализуется в кости [34, 36]. Он также является основным компонентом ряда других белков, в том числе ацетилхолинэстеразы, фактора комплемента *c1q* и эластина. Уровень экскреции гидроксипролина в моче зависит от диеты, возраста [37], наличия опухоли с распадом [35] и имеет циркадный ритм с пиком между полуночью и 8:00 [38].

Результаты исследований дают основания полагать, что эти традиционные маркеры костной резорбции не являются оптимальными с точки зрения селективности и чувствительности.

ПРОДУКТЫ РАСПАДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА.

Разработан ряд более специфичных и чувствительных биохимических маркеров резорбции костной ткани [39], которые включают в себя несколько уникальных продуктов распада коллагена I типа: pyridinoline (PYD), deoxyuridinoline (DPD), peptidebound crosslinks N-telopeptide (NTX), а также peptidebound crosslinks C-telopeptide (CTX) [39, 44, 45, 48, 49]. По сравнению с кальцием и гидроксипролином, эти продукты распада коллагена более остеоспецифичны и в меньшей степени зависят от диеты и/или метаболизма в организме [40].

PYD и DPD. Ранее для диагностики костного метаболизма использовали PYD и DPD, которые являются специфическими костными маркерами и могут быть подвержены количественному анализу в моче с использованием жидкостной хроматографии и/или иммуноферментного анализа (ИФА), а их экскреция минимально связана с функцией почек [41]. У больных остеопорозом наблюдается хорошая корреляция между экскрецией PYD, DPD и радиологическими и/или гистоморфометрическими показателями костной резорбции [42, 43]. Кроме того, увеличение экскреции этих маркеров хорошо коррелирует с костной резорбцией при различных состояниях, приводящих к патологическим переломам костей (остеопороз, болезнь Педжета, первичный гиперпаратиреоз). Однако уровень их экскреции может значительно варьировать в течение дня, а уровень DPD – меняться ежедневно [34]. Следовательно, лабораторные образцы должны быть приняты в одно и то же время. Зависимость результатов тестов от субъективных факторов (качества сбора мочи пациентом), снижает их клиническую значимость.

CTX и NTX. В начале 1990-х годов были разработаны тест-системы для определения уровня CTX и NTX в моче, такие как CrossLaps™ (Osteometer Biotech A/S, Copenhagen, Denmark) и Osteomark™ (Ostex International, Inc., Seattle, WA) [44,45], а недавно – тест-системы, которые могут быть использованы для измерения сывороточного уровня CTX и NTX [46].

CTX и NTX являются наиболее значимыми продуктами деградации коллагена в сыворотке крови и моче. Изменения метаболизма костной ткани приводят к большому изменению в сыворотке крови и моче концентраций CTX и NTX по сравнению с PYD и DPD [34], из которых CTX считают маркером выбора [50]. Доказано, что уровень CTX существенно снижается на фоне антирезорбтивной терапии

[51]. Основным недостатком CTX являются его циркадные изменения, поэтому взятие образца для анализа выполняют утром натощак [52].

Костный сиалопротеин (BSP) – белок неколлагеновой природы, содержащий сиаловые кислоты. Это один из кальций связывающих гликопротеинов кости, основными функциями которого являются минерализация и стабилизация четвертичной структуры коллагена. BSP входит в состав белкового костного матрикса и разрушается ферментами остеокластов в процессе патологического или физиологического остеолизиса с выделением сиалопротеина в кровеносное русло. В связи с этим сывороточная концентрация BSP в плазме крови при активации процессов резорбции костной ткани – увеличивается [47]. Описано снижение его концентрации при проведении антирезорбтивной терапии бисфосфонатами при метастатическом поражении костей [47]. Таким образом, BSP представляется перспективным маркером активации остеолизиса костной ткани. В то же время, надежный иммунологический метод оценки его концентрации в плазме крови до настоящего времени не разработан. Это обусловлено тем, что в кровеносном русле сиалопротеин в свободной форме практически не присутствует, а прочно связан с фактором Н системы комплемента [53].

TRAP-5b. Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRAP) является металлсодержащим энзимом, одна из форм которого, TRAP-5b, секретруется остеокластами и участвует в процессе ремоделирования костной ткани. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что уровень TRAP-5b в сыворотке крови повышается у пациентов с патологическими состояниями костной системы, такими как остеопороз в постменопаузе [30], костные метастазы при онкологических заболеваниях [30, 54, 55]. Повышение концентрации маркера в кровяном русле у женщин с диагностированным

остеопорозом с высокой вероятностью прогнозирует возникновение переломов трубчатых костей. Материалы разных авторов [54, 56-58] свидетельствуют о снижении уровня маркера в кровеносном русле после назначения эстрогенов и различных видов бисфосфонатов в качестве антирезорбтивной терапии. TRAP-5b (в отличие от многих других маркеров) метаболизируется в печени, поэтому состояние функции почек практически не влияет на его концентрацию [30, 57]. Так, TRAP-5b выделяется остеокластами в плазму крови в активной форме, которая инактивируется и распадается на фрагменты в кровеносном русле до захвата клетками печени. Таким образом, при нарушении функции печени увеличивается концентрация метаболитов TRAP-5b, в то время как количество активных молекул останется неизменным. Основными недостатками TRAP-5b является их нестабильность при комнатной температуре [59, 60], а также зависимость от циркадного ритма [61].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНТЕЗА КОСТНОЙ ТКАНИ

Остеокальцин (ОК) – один из наиболее часто используемых маркеров остеосинтеза, специфический маркер активности остеобластов [62]. ОК является белком с молекулярной массой 5,8 кД, состоящим из 49 аминокислотных остатков, в число которых входят три остатка карбоксилированной глутаминовой кислоты, способных связывать кальций. Как и сиалопротеин, он стабилизирует четвертичную структуру коллагена, контролируя его сборку. Остеобласты выделяют ОК во внеклеточный матрикс в процессе синтеза новой костной ткани. В последние годы было установлено, что в процессе нормального костеобразования в течение 15-70 мин. после попадания ОК в кровеносное русло, происходит его деградация на более мелкие пептиды, выделение которых осуществляется с мочой [63].

Применяемые в настоящее время способы определения концентрации ОК в сыворотке крови на основе моно- и поликлональных антител обладают сравнительно низкой специфичностью, так как используемые антитела перекрестно реагируют с продуктами распада этого энзима в кровеносном русле. По мнению ряда авторов, это ограничивает использование указанного маркера в клинической практике [15]. Кроме того, ОК, входя в состав костного матрикса, распадается в процессе резорбции кости, что обуславливает повышение уровня метаболитов энзима в сыворотке крови при активизации не только остеосинтеза, но и остеолитического, тем самым значительно снижая специфичность метода [64].

Амино- и карбоксиконцевые фрагменты проколлагена I типа. Синтез остеобластами коллагена I типа – основного белка костной ткани, проходит через стадию образования проколлагена I типа. При этом, амино- и карбоксиконцевые фрагменты (АКФ, ККФ) отщепляются от молекулы проколлагена I типа при помощи специфических ферментов уже после выделения проколлагена из остеобластов. Зрелая молекула коллагена I типа участвует в формировании фибрилл костного матрикса, а терминальные фрагменты поступают в сосудистое русло, где происходит их дальнейшая деградация. Соотношение между количеством зрелого коллагена, откладываемого в костный матрикс, и количеством концевых фрагментов, поступающих в кровоток, теоретически равно единице, поэтому по концентрации АКФ и ККФ проколлагена I типа в сыворотке крови судят о синтетической активности остеобластов в отношении коллагена I типа [12].

Среди маркеров синтеза костной ткани АКФ является маркером выбора, поскольку обладает низкой изменчивостью [50], мало связан с циркадным ритмом [65], не разрушается при комнатной температуре

[65], обладает хорошей точностью анализа [50]. Также доказано повышение уровня АКФ на 80%, по сравнению с базовым значением при назначении антирезорбтивной терапии и снижение до 200% при лечении паратиреоидным гормоном (анаболическая терапия) уже через три месяца [65].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костная фракция (КЩФ). КЩФ – это гликопротеин, общая концентрация которого в сыворотке крови определяется несколькими фракциями. Основными источниками, синтезирующими собственные фракции ЩФ в организме, являются костная система, печень, желудочно-кишечный тракт и плацента [66]. КЩФ – один из первых ферментов, обнаруженных в костной ткани. Было установлено, что при помощи гликозилфосфатидилионостирольного якоря она фиксируется на клеточной мембране остеобластов, от активности которых и зависит содержание КЩФ в костной ткани [14].

Одной из функций КЩФ является инициация минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования костей [15, 67]. Концентрация КЩФ в сыворотке крови отражает активность остеобластов и является одним из наиболее часто используемых в клинической практике маркеров активности остеосинтеза [68, 69]. В связи с этим в молодом и юношеском возрасте в сыворотке крови отмечается физиологическое увеличение показателей общей КЩФ за счет преобладания именно костной фракции этого энзима [70]. У здоровых лиц старшего возраста до 90% общей концентрации ЩФ приходится на костную и печеночную формы в соотношении 1:1 [71].

Возможность использования КЩФ как маркера метаболизма костной ткани исследована при ряде патологических состояний костей, таких как остеопороз [72], метастатическое поражение скелета при опухолях различных локализаций и морфологической структуры

[62, 73, 74], а также при первичном опухолевом поражении костей [75 – 77].

Таким образом, несмотря на то, что биохимические маркеры костного метаболизма широко исследуются, их клиническое использование у отдельных пациентов остается неопределенным. Новые данные, демонстрирующие корреляцию между клиническими исходами и высокочувствительными костными маркерами, могут стать рациональной основой для их более широкого применения. В клинической практике маркеры костной резорбции играют потенциальную роль в прогнозировании скорости потери костной массы и вероятности переломов костей [40, 46, 78 – 80].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА, ВЫЗВАННОГО АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

При местнораспространенном и метастатическом РПЖ назначение гормональной терапии входит в стандарт первой линии помощи данной категории больных. Лечение остеопороза, вызванного, прежде всего, назначением аналогов ГнРГ, ведут комплексно, по нескольким направлениям:

1. диета с ограничением употребления жирной пищи (дневной рацион должен содержать белки, углеводы, кальций и витамин D);

2. назначение препаратов, содержащих витамин D, которые улучшают всасывание кальция в кишечнике;

3. бисфосфонаты (пероральные или инъекционные формы) – основные лекарственные средства для лечения остеопороза.

Большинство исследований по изучению эффективности бисфосфонатов при остеопорозе сосредоточены на влиянии дозы и частоты назначения препаратов (ежедневно, еженедельно, ежемесячно, два раза в год или ежегодно).

Существуют два класса бис-

фосфонатов с различными эффектами влияния на остеокласты: простые и азотсодержащие. Простые бисфосфонаты – этидронат, клодронат и тилудронат. К азотсодержащим бисфосфонатам, более мощным ингибиторам остеокластов и наиболее часто используемым в настоящее время, относят алендронат, памидронат, ибандронат, ризедронат и золедроновую кислоту (Резорба).

Бисфосфонаты оказывают непосредственное воздействие на апоптоз остеокластов, ингибируют их дифференцировку, созревание и, таким образом, выступают как сильнодействующие ингибиторы костной резорбции [81].

В двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с метастатическим РПЖ, получавших АДТ и алендронат в дозе 70 мг в неделю перорально в течение года, по сравнению с пациентами получавшими плацебо, отмечены: рост минеральной плотности кости, снижение маркеров костной резорбции (СТХ и NTX), а также увеличение маркера формирования костной ткани – АКФ [82].

Хотя пероральные бисфосфонаты, такие как ризедронат и алендронат продемонстрировали эффективность в условиях остеопороза, их график и строгий режим дозирования могут привести к нарушению комплаентности [83].

«Золотым стандартом» лечения остеопороза является золедроновая кислота (ЗК) (Резорба), которая *in vitro* является, по меньшей мере, в 100 раз более мощным бисфосфонатом, чем памидронат и, более чем в 1000 раз мощным, чем этидронат [84]. В настоящее время в литературе активно обсуждают вопросы дозировки и режимов назначения золедроновой кислоты при лечении остеопороза на фоне гормонального лечения РПЖ.

Lang J.M. с соавт. провели сравнительную оценку 3 режимов назначения золедроновой кислоты в дозе 4 мг у больных РПЖ на фоне лечения аналогами ЛГРГ:

1 – назначение препарата за одну неделю до начала гормонального лечения;

2 – назначение препарата однократно после начала гормонального лечения;

3 – ежемесячное назначение препарата.

Длительность терапии ЛГРГ составила 6 мес. Минеральную плотность кости оценивали с помощью денситометрии. Авторы сделали вывод о том, что назначение золедроновой кислоты до начала гормонального лечения является наиболее эффективным. Ежемесячное ее назначение также увеличивает минеральную плотность кости при сравнении с базовыми значениями, однако сопряжено с появлением нежелательных явлений [85].

Grey A. с соавт. оценили антирезорбтивную активность однократного назначения ЗК при остеопорозе у женщин в постменопаузальном периоде в дозах 1,0 мг, 2,5 мг и 5 мг по сравнению с плацебо. Через год наблюдения было выявлено увеличение минеральной костной плотности во всех группах по сравнению с плацебо ($p < 0,05$): на 2,7% (1,9-3,5%) при назначении препарата дозе 1 мг; на 3,6% (2,8-4,4%) – при дозе 2,5 мг и на 3,6% (2,8-4,4%) – при дозе 5 мг. Также в каждой группе отмечено уменьшение уровня сыровоточного СТХ, как минимум, на 40% от исходных значений ($p < 0,05$). На основании полученных результатов, авторы сделали вывод о том, что назначение золедроновой кислоты даже в дозе меньше 5 мг при остеопорозе имеет стойкий антирезорбтивный эффект в течение одного года. Необходимо проведение клинических исследований для оценки не только антирезорбтивной активности низких доз препарата, но и частоты костных осложнений [86]. Полученные результаты важны для разработки метода профилактики остеопороза у больных РПЖ.

Помимо дозировки и режимов назначения золедроновой кислоты, важным аспектом является

длительность антирезорбтивной активности препарата. В двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Grey A. и соавт. показали, что при остеопорозе однократное назначение 5 мг золедроновой кислоты (Резорба) оказывает стойкое и длительное антирезорбтивное действие. После 3 лет наблюдения уровень сывороточного СТХ в основной группе статистически достоверно (на 44%, $p < 0,05$) был меньше значения этого же маркера в группе плацебо. Минеральная костная плотность была достоверно выше в группе золедроновой кислоты, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [87].

Таким образом, в настоящее время вопрос режимов, доз и длительности

антирезорбтивной терапии бисфосфонатами при остеопорозе остается открытым. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы за счет проведения широкомасштабных рандомизированных клинических исследований по оценке не только их антирезорбтивной активности, но и отдаленных результатов лечения по частоте костных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение маркеров костного метаболизма в сыворотке крови является релевантным методом оценки эффективности антирезорбтивной терапии вторичного остеопороза, в том числе, вызванного антиандрогенной терапией РПЖ. Основ-

ными рекомендованными маркерами являются:

- для оценки резорбции – СТХ;
- для костеобразования – PINP [88].

По соотношению уровней маркеров костной резорбции и костеобразования возможно судить о скорости костных потерь, сделать вывод о риске перелома кости, а также выбирать наиболее адекватную терапию. При высокой скорости «костного оборота» предпочтительны препараты, подавляющие резорбцию (Резорба), а при низкой – препараты, стимулирующие формирование кости. По изменениям маркеров ремоделирования костной ткани в сыворотке и моче возможно оценить эффективность лечения антирезорбтивными препаратами. ■

Резюме:

Остеопороз может развиваться при различных состояниях: онкологических, эндокринологических и ревматологических заболеваниях, при болезнях органов пищеварения, почек, легких, как осложнение при приеме некоторых медикаментозных средств (глюкокортикостероиды, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона и др.). По данным литературы, через два года лечения аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) остеопороз развивается у 40-50% больных раком предстательной железы (РПЖ).

В настоящее время для диагностики остеопороза золотым стандартом является остеоденситометрия, однако это не всегда позволяет выявить нарушения костного метаболизма при онкологических заболеваниях, особенно на ранних стадиях.

В обзоре показан мировой опыт использования биохимических маркеров костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, СТХ, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин - BSP) и маркеров синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ), их преимущества и недостатки. Уровень этих маркеров повышается у большинства пациентов с остеопорозом и метастазами в кости. Изменение маркеров костного метаболизма в сыворотке крови является релевантным методом оценки эффективности антирезорбтивной терапии вторичного остеопороза, в том числе, вызванного антиандрогенной терапией РПЖ. Основными рекомендованными маркерами являются СТХ и PINP.

В настоящее время при местнораспространенном и метастатическом РПЖ назначение гормональной терапии входит в стандарт первой линии помощи данной категории больных. Бисфосфонаты (Резорба) – основные лекарственные средства для лечения остеопороза, вызванного назначением аналогов ГнРГ. Рассмотрены различные виды режимов дозирования и длительности антирезорбтивной терапии бисфосфонатами.

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, биохимические маркеры, костные метастазы, резорбция костной ткани, бисфосфонаты, золедроновая кислота.

Key words: osteoporosis, diagnosis, biochemical markers, bone metastasis, bone resorption, bisphosphonates, zoledronic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение [под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневолеской]. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 269 с.
2. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. // Nat Rev Rheumatol. 2013. Vol. 9, N 6. P. 365-374.
3. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Ueno NT. The effects of serum testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94, N 9. P. 3337-3346.
4. Smith M, Boyce S, Moynour E, Duh M, Raut M, Brandman J. Risk of clinical fracture after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. // J Urol. 2006. Vol. 175, N 1. P. 136-139.
5. Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Ohta H, Ito A, Iorio R, Yamamoto N, Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. // Bone. 2003. Vol. 32, N 2. P. 163-169.
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. // Nature. 2003. Vol. 423, N 6937. P. 337-342.
7. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-κB (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin: clinical implications. // J Clin Endocrinol Metab. 2007. Vol. 92, N 12. P. 4514-4521.
8. Vaananen HK, Zhao H, Mulari MA, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. // J Cell Sci. 2000. Vol. 113, Pt. 3. P. 377-381.
9. Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikkü K, Vaananen HK. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. // Science. 1997. Vol. 276, N 53. P. 270-273.
10. Vaaranenmi J, Halleen JM, Kaarlonen K, Ylipahkala H, Alatalo SL, Andersson G, Kaija H, Vihko P, Vaananen HK. Intracellular machinery for matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. // J Bone Miner Res. 2004. Vol. 19, N 9. P. 1432-1440.
11. Garnero P, Delmas PD. Investigation of one: biochemical markers. // In: Rheumatology. 4th ed. London: Harcourt Health Sciences Ltd., 2007. P. 1943-1953.
12. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.А. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопортологии. М.: Типография «Новости», 2005. 336 с.
13. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. // Nat Clin Pract Oncol. 2005. Vol. 2, N 10. P. 504-516.
14. Hooper NM. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. // Clin Chim Acta. 1997. Vol. 266, N 1. P. 3-12.
15. Taylor AK, Linkhart S, Mohan S, Christenson RA, Singer FR, Baylink DJ. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. // J Clin. Endocrinol Metab. 1990. Vol. 70, N 2. P. 467-472.
16. Riggs BL, Khosla S and Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. // Endocr Rev. 2002. Vol. 23, N 3. P. 279-302.
17. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, Resnick M. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. // J Urol. 2001. Vol. 166, N 5. P. 1724-1728.
18. Charles B. Huggins, MD, 1901-1997. Acessado em 14 de dezembro de 2013. Disponível em. // URL: <http://www.uchospitals.edu/news/1997/19970113-huggins.html>.
19. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naive men with prostate carcinoma. // Cancer. 2001. Vol. 91, N 12. P. 2238-2245.
20. Smith MR. Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate

- carcinoma. // *Cancer*. 2003. Vol. 97, Suppl.3. P. 789-795.
21. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, Dos Reis RB, Pompeo AC, Giglio AD. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012. Vol. 15, N 1. P. 36-44.
22. Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y, Kusaka N, Arata R, Ebara S, Nasu Y, Tsumima T, Kumon H. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. // *Urology*. 2004. Vol. 64, N 1. P. 128-131.
23. Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, Zhang L, Chin JL. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, N 5. P. 927-935.
24. Cañada BL, Miranda LC, Fleiuss ML, Madeira M. Bone mineral density in prostate cancer patients with drug induced hypogonadism. // *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 1017-1021.
25. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. // *Oncologist*. 2006. Vol. 11, N 10. P. 1121-1131.
26. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? // *Nat Clin Pract Urol*. 2008. Vol. 5, N 1. P. 24-34.
27. Lopes RF, Ferreira SA, Coeli CM, Farias ML. Low body mass index and declining sex steroids explain most age-related bone loss in Brazilian men. // *Osteoporos Int*. 2009. Vol. 20, N 7. P. 1175-1182.
28. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. // *Bone*. 2008. Vol. 42, N 3. P. 467-475.
29. Rabinada V, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. // *Osteoporos Int*. 2011. Vol. 22, N 3. P. 893-901.
30. Halleen JM, Alatalo SL, Jänckilä AJ, Woitige HW, Seibel MJ, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption. // *Clin. Chem*. 2001. Vol. 47, N 3. P. 597-600.
31. Peacock M, Robertson WG, Nordin BE. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. // *Lancet*. 1969. Vol. 1, N 7591. P. 384-386.
32. Coleman RE, Whitaker KB, Moss DW, Mashiter G, Fogelman I, Rubens RD. Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. // *Br J Cancer*. 1988. Vol. 58, N 2. P. 205-210.
33. Campbell FC, Blamey RW, Woolfson AM, Elston CW, Hosking DJ. Calcium excretion (CaE) in metastatic breast cancer. // *Br J Surg*. 1983. Vol. 70, N 4. P. 202-204.
34. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. // *Cancer Treat Rev*. 1996. Vol. 22, N 4. P. 289-331.
35. Coleman RE. Assessment of response to treatment. // In: Bone metastases: diagnosis and treatment. [Rubens RD, Fogelman I, eds]. London: Springer-Verlag, 1991. P. 103-111.
36. Deacon AC, Hulme P, Hesp R, Green JR, Tellez M, Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. // *Clin Chim Acta*. 1987. Vol. 166, N 2-3. P. 297-306.
37. Gasser A, Celada A, Courvoisier B, Depierre D, Hulme PM, Rinsler M, Williams D, Wootton R. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. // *Clin Chim Acta*. 1979. Vol. 95, N 3. P. 487-491.
38. Mautalen CA. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. // *J Lab Clin Med*. 1970. Vol. 75, N 1. P. 11-18.
39. Woitige HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, N 5. P. 792-801.
40. Vinholes JJE, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. // *Ann Oncol*. 1997. Vol. 8, N 12. P. 1243-1250.
41. Robins SP, Woitige H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. // *J Bone Miner Res*. 1994. Vol. 9, N 10. P. 1643-1649.
42. Eastell R, Hampton L, Colwell A, et al. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption [abstract]. // *Osteoporosis*. 1990. Vol. 2. P. 469-470.
43. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis BJ, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. // *J Bone Miner Res*. 1991. Vol. 6, N 6. P. 639-644.
44. Bonde M, Qvist P, Fedelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. // *Clin Chem*. 1994. Vol. 40, N 11, Pt. 1. P. 2022-2025.
45. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. // *J Bone Miner Res*. 1992. Vol. 7, N 11. P. 1251-1258.
46. Woitige HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, N 5. P. 792-801.
47. Seibel MJ, Woitige HW, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, Armbruster FP, Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. // *J Clin Endocrinol Metab*. 1996. Vol. 81, N 9. P. 3289-3294.
48. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinoline crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. // *Trends Endocrinol Metab*. 1992. Vol. 3, N 7. P. 263-270.
49. Walls J, Assiri A, Howell A, Rogers E, Ratcliffe WA, Eastell R, Bundred NJ. Measurement of urinary collagen cross-links indicate response to therapy in patients with breast cancer and bone metastases. // *Br J Cancer*. 1999. Vol. 80, N 8. P. 1265-1270.
50. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foides AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. // *Osteoporos Int*. 2011. Vol. 22, N 2. P. 391-420.
51. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. // *Int J Clin Pract*. 2009. Vol. 63, N 1. P. 19-26.
52. Bjarnason NH, Henriksen EEG, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. // *Bone*. 2002. Vol. 30, N 1. P. 307-313.
53. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. // *Bone Key*. 2008. Vol. 5, N 3. P. 84-102.
54. Любимова Н.В., Пашков М.В., Тюляндин С.А., Гольдберг В.Е., Кушлинский Н.Е. Тарtrate-резистентная кислая фосфатаза - биохимический критерий костного метастазирования. // Си-бирский онкологический журнал. 2004. Т. 4, N 12. СМ. 23-25.
55. Chao TY, Ho CL, Lee SH, Chen MM, Janckila A, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. // *J Biomed Sci*. 2004. Vol. 11, N 4. P. 511-516.
56. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Ekesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. // *J Bone Miner. Res*. 2004. Vol. 19, N 3. P. 386-393.
57. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Kannus P, Sievänen H, Vuori I, Väänänen HK, Halleen JM. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. // *J Bone Miner Res*. 2005. Vol. 20, N 10. P. 1804-1812.
58. Terpos E, Samarkos M, Meletis C, Apostolidou E, Tsimoni M, Korovesis K, Mavrogianni D, Viniou N, Meletis J. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. // *Int J Hematol*. 2003. Vol. 78, N 4. P. 344-348.
59. Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. // *Clin Chem*. 1995. Vol. 41, N 2. P. 318-319.
60. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. // *J Bone Miner Res*. 2000. Vol. 15, N 7. P. 1337-1345.
61. Rogers RS, Dawson AW, Wang Z, Thyfault JP, Hinton PS. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. // *J Appl Physiol*. 2011. Vol. 111, N 5. P. 1353-1360.
62. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. // *Lancet*. 1984. Vol. 1, N 8386. P. 1091-1093.
63. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. // *Acta Orthop Scand Suppl*. 1995. Vol. 266. P. 176-182.
64. Page AE, Hayman AR, Andersson LMB, Chambers TJ, Warburton MJ. Degradation of bone matrix proteins by osteoclast cathepsins. // *Int J Biochem*. 1993. Vol. 25, N 4. P. 545-550.
65. Stokes FJ, Ivanov P, Bailey LM, Fraser WD. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. // *Clin Chem*. 2011. Vol. 57, N 1. P. 138-140.
66. Moss DW. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. // *Clin. Biochem*. 1987. Vol. 20, N 4. P. 225-230.
67. Wennberg C, Hesse L, Lundberg P, Mauro S, Narisawa S, Lerner UH, Millán JL. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. // *J Bone Miner Res*. 2000. Vol. 15, N 10. P. 1879-1888.
68. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, Pavo I, Wang J, Eriksen EF. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. // *J Clin Endocrinol. Metab*. 2005. Vol. 90, N 7. P. 3970-3977.
69. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 88, N 11. P. 5059-5075.
70. Wallach J. Interpretation of diagnosis tests. Boston: Little Brown and Co.; 1986. 825 p.
71. Magnusson P, Degerblad M, Saaf M, Larsson L, Thoren M. Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. // *J Bone Miner Res*. 1997. Vol. 12, N 2. P. 210-220.
72. Bettica P, Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. // *J Int Fed Clin Chem*. 1995. Vol. 7, N 1. P. 16-22.
73. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, Cerutti S, Frezet MM, Stivanello M, Sacchetto G, Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. // *Clin Chem*. 1999. Vol. 45, N 8. P. 1240-1247.
74. Wymenga LF, Groenier K, Schuurman J, Boomsma JH, Elferink RO, Mensink HJ. Pretreatment levels of urinary deoxypridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. // *BJU*. 2001. Vol. 88, N 3. P. 231-235.
75. Bramer JA, Abudu AA, Tillman RM, Carter SR, Sumathi VP, Grimer RJ. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. // *Eur J Cancer*. 2005. Vol. 41, N 18. P. 2846-2852.
76. Stokkel MP, Linthorst MF, Borm JJ, Taminiau AH, Pauwels EK. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002. Vol. 128, N 7. P. 393-399.
77. Wang J, Pei F, Tu C, Zhang H, Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. // *Oncology*. 2007. Vol. 72, N 5-6. P. 338-342.
78. Lipton A, Demers L, Curley E, Chinchilli V, Gaydos L, Hortobagyi G, Theriault R, Clemens D, Costa L, Seaman J, Knight R. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. // *Eur J Cancer*. 1998. Vol. 34, N 13. P. 2021-2026.
79. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. // *Curr Opin Rheumatol*. 1999. Vol. 11, N 4. P. 312-319.
80. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. // *Osteoporos Int*. 2000. Vol. 11, N 1. P. 76-82.
81. Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, Rogers MJ, Coxon FP. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. // *Curr Pharm Des*. 2010. Vol. 16, N 27. P. 2950-2960.
82. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *Ann Intern Med*. 2007; 146, N 6. P. 416-424.
83. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. // *Osteoporos Int*. 2012. Vol. 23, N 12. P. 223-231.
84. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. // *Bone*. 2011. Vol. 48, N 1. P. 88-95.
85. Lang JM, Wallace M, Becker JT, Eickhoff JC, Buehring B, Binkley N, Staab MJ, Wilding G, Liu G, Malkovsky M, McNeil DG. A randomized phase II trial evaluating different schedules of zoledronic acid on bone mineral density in patients with prostate cancer beginning androgen deprivation therapy. // *Clin Genitourin Cancer*. 2013. Vol. 11, N 4. P. 407-415.
86. Grey A1, Bolland M, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR. Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized controlled trial. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, N 1. P. 286-292.
87. Grey A1, Bolland M, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. // *J Bone Miner Res*. 2010. Vol. 25, N 10. P. 2251-2255.
88. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. // *J Trans Med*. 2013. Vol. 11.

Морфологические изменения в ткани предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией в процессе химиопрофилактики с помощью новой фармацевтической композиции дииндолилметана

Morphological changes in the prostate tissue in patients with prostatic intraepithelial neoplasia during chemoprophylaxis using a new pharmaceutical compositions of the diindolylmethane

V.I. Kiselev, V.M. Druh,
I.N. Kuznecov, E.L. Muizhnek,
E.A. Andrianova, Y.Y. Andreeva,
D.O. Allina, O.B. Loran,
G.A. Frank

A study of the efficacy of new pharmaceutical composition based on the diindolylmethane (DIM) (Infemin) in patients with diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). Sixty-eight patients were randomized to two groups. The first group (n=34) received Infemin for 12 months in a dosage 900 mg/day, the second group received placebo. Efficacy was estimated using the clinical, instrumental and morphologic methods. Twelve months on the therapy led to statistically significant increase in the ratio stroma/parenchyma from 48.75 to 64.38 ($p=0.015$) in the Infemin group. Morphologic index in 9 patients of Infemin group was lower after 12 months of therapy (0.48 vs 0.36), in 9 patients of control group it has increased from 0.29 to 0.48, without significance. PSA-level, prostate volume and part of patients with chronic inflammation did not change significantly between the groups. This preliminary data shows the positive influence of the studied medication on the PIN, namely – decrease in severity and spread of neoplastic process in the prostate.

**В.И. Киселев¹, В.М. Друх¹, И.Н. Кузнецов², Е.Л. Муйжнек³,
Е.А. Андрианова⁴, Ю.Ю. Андреева⁵, Д.О. Аллина⁵, О.Б. Лоран⁵,
Г.А. Франк⁵**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

³Закрытое акционерное общество «ИльмиксГрупп», г. Москва;

⁴ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, которое является основной причиной онкологической смертности у мужчин в развитых странах [1]. В 2013 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ составил 12,9% [2].

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) представляет собой диспластическое заболевание, которое формируется в результате пролиферативных изменений эпителия протоков и ацинусов предстательной железы (ПЖ). В зависимости от выраженности патологических изменений эпителия ПЖ выделяют ПИН низкой (low-grade prostatic intraepithelial neoplasia, LGPIN) и высокой (high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN) степени [3]. Согласно многочисленным исследованиям у 38-100% мужчин с установленным диагнозом ПИН впоследствии при анализе биопсийного материала обнаруживаются признаки аденокарциномы [4]. Согласно современным

представлениям, ПИН высокой степени представляет собой предракловый процесс и является наиболее значимым прогностическим маркером развития РПЖ. Возникновение ПИН связано с прогрессивным накоплением аномалий генотипа и фенотипа, по совокупности которых она занимает промежуточное положение между нормальным эпителием ПЖ и карциномой. Появляются признаки клеточной атипии, наблюдается потеря или приобретение определённых биомаркеров, включая маркеры дифференцировки, стромальные маркеры, факторы роста и их рецепторы, изменяется экспрессия онкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста, число и структура хромосом [5].

Данные последних лет подтверждают, что существует стойкая тенденция к увеличению частоты ПИН с возрастом, а раннее выявление ПИН является профилактической мерой, позволяющей снизить смертность от РПЖ [6, 7].

Основную роль в регуляции роста и функционирования ПЖ играет гормональный фактор. Развитие гиперплазии ПЖ способствует дигидротестостерон (ДГТ) – биоло-

гически активный андроген, образующийся в клетках ПЖ из свободного тестостерона под действием фермента 5 α -редуктазы [8]. ДГТ, связываясь с андрогеновыми рецепторами (ARs), активирует их транскрипционную активность, что приводит к стимулированию пролиферации простатических клеток [9]. Однако известно, что блокирование гормональных стимулов не всегда оказывается эффективным методом терапии патологических процессов ПЖ из-за высокой вероятности развития гормон-резистентности [10]. В основе явления резистентности лежат изменения функциональной активности ARs, вследствие которых их активация может происходить в результате взаимодействия с лигандами, отличными от андрогенов [11]. У мужчин пожилого возраста также наблюдается увеличение уровня женских половых гормонов - эстрогенов, вызывающих аномальную клеточную пролиферацию в ПЖ [12]. Эстрогены также являются стимуляторами молекул-участников провоспалительных сигнальных каскадов (цитокинов и ядерного фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor- κ B)), опосредующих функциональную связь между воспалением и канцерогенезом [13].

По сравнению с нормальной тканью предстательной железы и доброкачественной гиперплазией ПЖ, ПИН высокой степени демонстрирует повышение ангиогенной активности, выражающейся в увеличении плотности сосудов [14], что объясняется значительным повышением экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor), IGFBP-2 и IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein-2, 3) в фокусах высокой ПИН [15, 16]. Кроме того, эти процессы ассоциированы с транскрипционным фактором - гипоксия-индуцированным фактором 1 α (HIF-1 α - hypoxia-inducible factor-1 α) [17]. Сходным образом изменяется уровень апуриновой-апиримидиновой эндонуклеазы (Ape1/ref-1-

apurinic apyrimidinic endonuclease redox effector factor-1) - низкий в доброкачественной гиперплазии, он возрастает в ПИН и карциноме предстательной железы [18].

Кроме того, развитие патологии ПЖ сопровождается повышением экспрессии антиапоптотических факторов Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), что может способствовать выживанию трансформированных клеток [19]. Наконец, злокачественная трансформация клеток ПЖ связана с нарушением эпигенетической регуляции (аномальным метилированием промоторных районов генов и модификацией гистонов), в результате чего происходит функциональная инактивация генов-супрессоров опухоли [20, 21].

Один из современных подходов для профилактики и лечения предраковых состояний ПЖ состоит в разработке таргетной терапии, направленной на ключевые звенья жизнеспособности трансформированных простатических клеток.

Активная субстанция индол-3-карбинол (ИЗК) и его физиологический метаболит 3,3-дииндолилметан (ДИМ) являются мощными онкопротекторами с широким спектром противоопухолевой активности [22]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* ДИМ нормализует уровень тестостерона и эстрогена, выступая в качестве уникального бифункционального модулятора рецепторов гормонов [23-25]. Помимо этого ДИМ селективно модулирует активность широкого спектра молекулярных мишеней и опосредуемых ими патологических сигнальных каскадов: блокирует клеточный цикл опухолевых клеток [26], способствует их апоптозу [27], оказывает противовоспалительное действие [28], подавляет неоангиогенез [29]. Показано, что ДИМ способен проявлять эпигенетическую деметилирующую активность, а также ингибирующую активность в отношении гистон-деацетилаз I класса, реактивируя гены-супрессоры опухоли

вого роста [30, 31]. Наконец, ДИМ проявляет избирательную активность в отношении пула так называемых опухолевых стволовых клеток, являющихся, согласно современным представлениям, основным источником опухолевых рецидивов и метастазирования [32].


Новая лекарственная форма Инфемин содержит активное вещество - 3,3'-дииндолилметан, а также вспомогательные компоненты, обеспечивающие высокую биодоступность активной субстанции [33].

Целью настоящего исследования является морфологическое изучение ПЖ у пациентов с ПИН по результатам 12-месячной терапии новой фармацевтической композицией - Инфемин на основе 3,3'-дииндолилметана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тестовые композиции. Препарат Инфемин, капсулы (ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащий ДИМ (150 мг), рыбий жир (20 мг), α -токоферола ацетата (5 мг), в качестве вспомогательного вещества полисорбат 80 (575 мг). Препарат сравнения - плацебо, содержащий полисорбат 80 (750 мг).

Пациенты и лечение. В исследовании препарата Инфемин приняли участие 68 пациентов в возрасте 51-78 лет с гистологически верифицированным диагнозом простатическая интраэпителиальная неоплазия. Пациенты имели объем остаточной мочи ≤ 150 мл, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, максимальную объемную скорость тока мочи ≥ 5 мл/с. На момент проведения анализа получены данные 18 пациентов, полностью завершивших исследование и имеющих результаты морфологического изучения биоптатов ПЖ.

В исследование не включались пациенты с установленным диагнозом РПЖ и другими злокачественными новообразованиями, острой задержкой мочеиспускания, нейрогенными дисфункциями и дивертикулами мочевого пузыря, 

стриктурой уретры, склерозом шейки мочевого пузыря, инфекциями мочеполовой системы в фазе активного воспаления, а также пациенты, имеющие конкременты в мочевом пузыре. Критериями невключения в исследование также были: оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе или их планирование в течение ближайших 12 месяцев, терапия хронического простатита за 1 месяц и терапия гиперплазии ПЖ или ПИН за 3 месяца до приема первой дозы исследуемого препарата, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость, наличие психического заболевания и/или неконтролируемого физического состояния. Не допускалось использование других экспериментальных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

За 28 дней до начала периода активной терапии пациенты проходили скрининговое обследование, в ходе которого осуществлялся сбор анамнеза, проводились физикальный осмотр и лабораторные исследования. Лабораторные исследования включали общие анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, глюкозы, креатинина, общего билирубина, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и определение уровня ПСА в сыворотке крови. Также проводилась диагностика гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, анализ крови на RW.

В ходе начального скрининга для всех пациентов были получены данные ЭКГ (PQ, QRS, QT), проведены урологический осмотр с пальцевым ректальным исследованием, биопсия ПЖ, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с определением остаточной мочи, заполнение опросников IPSS+QoL, IIEF (International Prostate Symptom Score + Quality of Life, International Index of Erectile Function).

После подписания информи-

рованного согласия пациентов распределили на две группы. Пациентам первой группы (34 человек) препарат назначался в дозе 900 мг ДИМ в сутки (3 капсулы 2 раза в сутки), вторая группа (34 человека) – получала плацебо (3 капсулы 2 раза в сутки). Активная терапия проводилась в течение 12 месяцев с контрольными визитами в начале исследования, через 3, 6 и 9 месяцев после начала исследования.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании динамики морфологического индекса (МИ) к моменту окончания терапии (статистически значимое снижение МИ по сравнению с плацебо). МИ определялся по данным гистологического исследования биоптатов ПЖ на этапе скрининга и через 12 месяцев после начала исследования.

Расчет МИ проводился по формуле:

$$MI = \{[\text{число фокусов ПИН низкой степени}] + 2 * [\text{число фокусов ПИН высокой степени}] + 3 * [\text{число фокусов рака}]\} / [\text{число столбиков биопсии}]$$

С целью определения эффективности терапии также определялась динамика объема ПЖ (по данным УЗИ), показателя соотношения строма/паренхима (по данным морфологического исследования), доля пациентов с хроническим воспалением (по данным морфологического исследования). У всех пациентов производился регулярный контроль биохимических показателей и уровня ПСА.

Настоящий анализ является промежуточным, проведенным на основании имеющихся на данный момент данных обследования пациентов.

Для определения статистической значимости различий между группами был использован t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm s$) или в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для сравнения при-

наков в независимых выборках использовался критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics 19.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных, полученных в результате морфологического изучения биоптатов ПЖ, была оценена динамика морфологического индекса – главного критерия эффективности терапии – у 18 пациентов. Через 12 месяцев терапии было показано, что произошло уменьшение МИ в группе терапии активным препаратом ($n=9$) с 0,48 до 0,36. В то же время в группе плацебо ($n=9$) отмечалось увеличение МИ с 0,29 до 0,48 (рис. 1). В группе терапии активным препаратом не наблюдалось статистической значимости в изменении величины МИ ($p=0,582$). В то же время в группе плацебо прирост МИ статистически значим ($p=0,038$). Статистически значимых отличий между группами обнаружено не было.

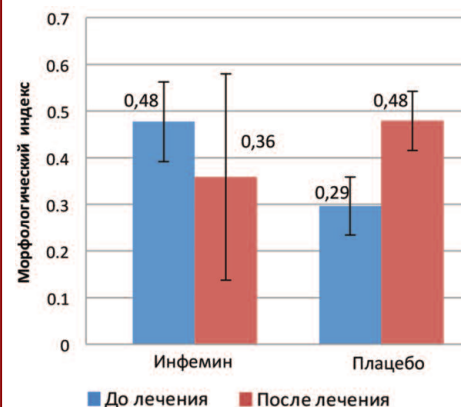


Рис. 1. Величина морфологического индекса у пациентов с диагнозом PIN до и после 12-месячной терапии в группах приема активного препарата (Инфемин) и плацебо. Данные представлены в виде $M \pm m$

Также по результатам исследования у пациентов был рассчитан показатель соотношения строма/паренхима. В группе терапии активным препаратом наблюдалось ста-

статистически значимое увеличение данного показателя с 48,75 до 64,38 ($p=0,015$). В группе приема плацебо также было установлено увеличение соотношения строма/паренхима с 47,5 до 53,75. Однако статистической значимости в изменении данного параметра установлено не было ($p=0,095$) (рис.2). Отличия между группами также были статистически незначимы.

Анализ пациентов с развившимся РПЖ показал, что в группе приема Инфемин через 12 месяцев терапии не было ни одного пациента с фокусами рака. В то же время в группе приема плацебо было выявлено 3 (33,3%) случая РПЖ. У всех трех пациентов обнаружена ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по Глиссону равнялась 6 (3+3). При этом статистической значимости отличий между группами выявлено не было.

В ходе исследования было показано, что при приеме исследуемого

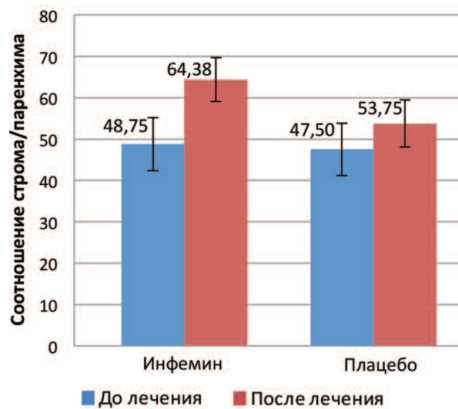


Рис. 2. Соотношение строма/паренхима у пациентов с диагнозом ПИН до и после 12-месячной терапии в группах приема активного препарата (Инфемин) и плацебо. Данные представлены в виде $M \pm m$

препарата не происходит статистически значимого изменения уровня ПСА, а также доли пациентов с хроническим воспалением в течение 12 месяцев наблюдения (табл. 1, 2).

Также было установлено, что не происходит статистически значимого изменения объема предстательной железы через 6 месяцев терапии препаратом.

Таким образом, предваритель-

ные данные свидетельствуют о положительном влиянии препарата в отношении ПИН, заключающемся в снижении тяжести и распространенности неопластического процесса в ПЖ. По-видимому, препарат также обладает определенным антипролиферативным действием, поскольку на фоне его применения растет соотношение строма/паренхима. Однако, данный эффект не был отражен в соответствующем изменении объема ПЖ в течение 6 месяцев терапии. Возможно, при окончательном анализе данных исследования после 12 месяцев терапии данный эффект станет значимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по предварительным результатам изучения морфологической структуры ПЖ у пациентов с ПИН можно заключить, что Инфемин является эффективным препаратом для лечения ПИН, позволяющим снизить тяжесть и распространенность неопластического процесса в ПЖ.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГАОУ ВО (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования) «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения договора № 02.G25.31.0080 от «23» мая 2013 г. на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства «Производство лекарственных средств на основе биотехнологий для лечения социально значимых заболеваний» финансируемого Министерством образования и науки Российской Федерации в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации №218 от 9 апреля 2010 года. ■

Таблица 1. Изменение показателя ПСА (нг/мл) у пациентов с диагнозом ПИН до и после 12-месячной терапии в группах приема препарата Инфемин и плацебо. Данные представлены в виде $M \pm s$

Показатель	Инфемин (n=6)	Плацебо (n=6)	p
ПСА до лечения (нг/мл)	6,98±2,55	7,15±3,45	0,923
ПСА после лечения (нг/мл)	5,28±3,16	8,44±6,99	0,336

Таблица 2. Доля пациентов с хроническим воспалением до и после 12-месячной терапии в группах приема препарата Инфемин и плацебо. Данные представлены в виде $M \pm s$

Показатель	Инфемин (n=9)	Плацебо (n=9)	p
Доля пациентов с хроническим воспалением до лечения, %	89	89	1,000
Доля пациентов с хроническим воспалением после лечения, %	56	22	0,257

Таблица 3. Изменение объема предстательной железы (ВПЖ) у пациентов с диагнозом ПИН до и после 6-месячной терапии в группах приема препарата Инфемин и плацебо. Данные представлены в виде $M \pm s$

Показатель	Инфемин (n=34)	Плацебо (n=34)	p
ВПЖ до лечения (см³)	53,76±21,46	63,01±21,45	0,142
ВПЖ через 6 месяцев терапии (см³)	54,44±20,22	65,64±20,22	0,089

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), клиническое исследование, эффективность.

Key words: 3,3'-diindolylmethane (DIM), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN, clinical trial, efficacy.

Резюме:

Проведено изучение эффективности новой фармацевтической композиции на основе дииндолметана (ДИМ) (препарат Инфемин) у пациентов с диагнозом простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). 68 пациентов были рандомизированы в две группы. В течение 12 месяцев первая экспериментальная группа (34 человека) получала препарат Инфемин в дозе 900 мг ДИМ в сутки, вторая экспериментальная группа (34 человека) получала плацебо. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов. Через 12 месяцев терапии наблюдалось статистически значимое увеличение показателя соотношения строма/паренхима с 48,75 до 64,38 ($p=0,015$) в группе терапии активным препаратом. В группе приема плацебо также было установлено увеличение соотношения строма/паренхима с 47,5 до 53,75. Статистической значимости в изменении данного параметра установлено не было ($p=0,095$). Также было показано, что через 12 месяцев терапии в группе приема препарата Инфемин ($n=9$) морфологический индекс (МИ) снизился с 0,48 до 0,36, в то время как в группе плацебо ($n=9$) МИ увеличился с 0,29 до 0,48, различия между группами были незначимы. По окончании 12-месячной терапии исследователи рассчитывали долю пациентов с хроническим воспалением, а также оценивали изменение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Статистической значимости отличий между группами по данным показателям выявлено не было. Изменения в объеме предстательной железы были оценены по окончании 6 месяцев терапии и также не показали статистической значимости отличий между группами. Предварительные данные продемонстрировали положительное влияние препарата в отношении ПИН, заключающееся в снижении тяжести и распространенности неопластического процесса в предстательной железе.

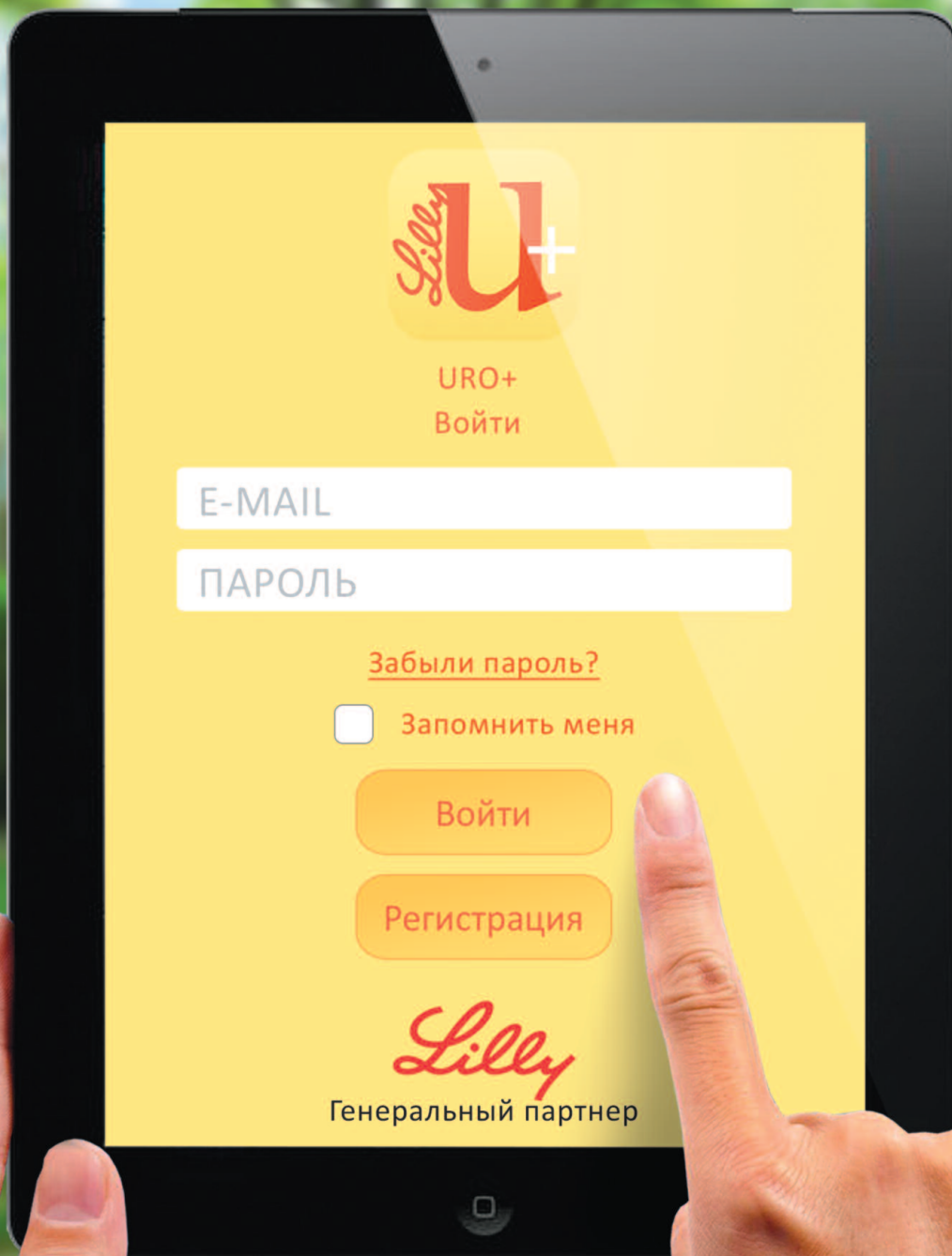
ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. // *CA Cancer J Clin.* 2012. Vol.62. P.10–29.
2. 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. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2012.pdf.
3. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Introductory remarks and workshop summary.// *Urology.* 1992. 39, (Suppl). P. 2-8.
4. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Beltran A. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance.// *J Clin Pathol.* 2000. Vol. 53, N 9. P. 655–665.
5. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. // *Rev Urol.* 2004. Vol. 6, N 4. P. 171–179.
6. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. // *Am J Surg Pathol.* 1995. Vol. 19, N 8. P. 873-886.
7. Rekhi B, Jaswal TS, Arora B. Premalignant lesions of prostate and their association with nodular hyperplasia and carcinoma prostate.// *Indian J Cancer.* 2004. Vol. 41, N 2. P. 60-65.
8. Carson III C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia.// *Urology.* 2003. Vol. 61. P. 2-7
9. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, Bi BY, Chatterjee B. Regulation of androgen action. // *Vitam Horm.* 1999. Vol. 55. P. 309-352.
10. Heilen CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer.// *Endocrine Reviews.* 2004. Vol. 25, N 2. P. 276-308.
11. Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T, Ito H. Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. // *Endocr Relat Cancer.* 2003. Vol. 1, N 2. P. 209-216.
12. Nanni S, Narducci M, Della Pietra L, Moretti F, Grasselli A, De Carli P, Sacchi A, Pontecorvi A, Farsetti A. Signaling through estrogen receptors modulates telomerase activity in human prostate cancer. // *J. Clin. Invest.* Vol. 110. P. 219–227.
13. Ellem SJ, Wang H, Poutanen M, Risbridger GP. Increased endogenous estrogen synthesis leads to the sequential induction of prostatic inflammation (prostatitis) and prostatic premalignancy. // *Am J Pathol.* 2009. Vol. 175, N 3. P. 1187-1199.
14. Sinha AA, Gleason DF, Staley NA, Wilson MJ, Sameni M, Sloane BF. Cathepsin B in angiogenesis of human prostate: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic analysis. // *Anat Rec.* 1995. Vol. 241. P. 353–362.
15. Tennant MK, Thrasher JB, Twomey PA, Birnbaum RS, Plymate SR. Insulin-like growth factor-binding protein-2 and -3 expression in benign human prostate epithelium, prostate intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma of the prostate. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996. Vol. 81. P. 411–420.
16. Mazzucchelli R, Montironi R, Santinelli A, Lucarini G, Pignatelli A, Biagini G. Vascular endothelial growth factor expression and capillary architecture in high-grade PIN and prostate cancer in untreated and androgen-ablated patients. // *Prostate.* 2000. Vol. 45. P. 72–79.
17. Zhong H, Semenza GL, Simons JW, De Marzo AM. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is an early event in prostate carcinogenesis. // *Cancer Detect Prev.* 2004. Vol. 28, N 2. P. 88-93.
18. Kelley MR, Cheng L, Foster R, Tritt R, Jiang J, Broshears J, Koch M. Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer. // *Clin Cancer Res.* 2001. Vol. 7, N 4. P. 824–830.
19. Krajewska M, Krajewski S, Epstein JI, Shabaik A, Sauvageot J, Song K, Kitada S, Reed JC. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. // *Am J Pathol.* 1996. Vol. 148, N 5. P. 1567-1576.
20. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka K. Abberant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. // *Clinical cancer research.* 2002. Vol. 8, N 2. P. 514-519.
21. Kang GH, Lee S, Lee HJ, Hwang KS. Aberrant CpG island hypermethylation of multiple genes in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. // *J Pathol.* 2004. Vol. 202, N 2. P. 233-240.
22. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia.// *J Biomed Res.* 2014. Vol. 28, N 5. P. 339-348.
23. Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. P. 21136-21145.
24. Smith S, Sepkovic D, Bradlow HL, Auborn KJ. 3,3'-diindolylmethane and genistein decrease the adverse effects and estrogen in LNCaP and PC-3 prostate cancer cells. // *J Nutr.* 2008. Vol. 138, N 12. P. 2379–2385.
25. Nachshon-Kedmi M, Fares FA, Yannai S. Therapeutic activity of 3,3'-diindolylmethane on prostate cancer in an in vivo model.// *Prostate.* 2004. Vol. 61. P. 153–160.
26. Banerjee S, Kong D, Wang Z, Bao B, Hillman GG, Sarkar FH. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. // *Mutat Res.* 2011. Vol. 728. P. 47–66.
27. Nachshon-Kedmi M, Yannai S, Haj A, Fares FA. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. // *Food Chem Toxicol.* 2003. Vol. 41, N 6. P. 745-752.
28. Kim EJ, Park H, Kim J, Park JH. 3,3'-diindolylmethane suppresses 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation and tumor promotion in mouse skin via the downregulation of inflammatory mediators. // *Mol Carcinog.* 2010. Vol. 49, N 7. P. 672–683.
29. Chang X, Tou JC, Hong C, Kim HA, Riby JE, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26, N 4. P.771-778.
30. Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL, Huang Y, Yu S, Kong AN. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. // *The AAPS J.* 2013. Vol. 15, N 3. P. 864-874.
31. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012. Vol. 263, N 3. P. 345-51.
32. Semov A, Iourtchenko L, Liu LF, Li S, Yan X, Xiaoxue S, Muijnek E, Kiselev V, Alakhov V. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. // *Biochem Biophys Res Commun.* 2012. Vol. 424. P. 45–51.
33. Kiselev VI, Vasilyeva IG. A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane 2011. WO 2011/034465 A1.



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play

Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики

Outcomes of multistage (substitutions) urethroplasty

S. V. Kotov

Eighteen patients were undergone stages urethroplasty. The mean age of the patients was 38.5 ± 2.3 years. The etiology of urethral stricture were prior medical procedures in 55.6% of cases, urethral trauma and subsequent failed urethroplasty in 38.9%, balanitis xerotica obliterans (BXO-related) stricture in 5.6%. Stricture localized in the penile urethra 50%, in the bulbar and membranous parts in 17% and 5%, respectively and panurethral strictures were diagnosed in 27.8% of cases. Median (rank) the urethral stricture length was 6cm (4 -17 cm). Surgical treatment was stages. During the first stage (it were made all 18 patients) we created new urethral plate from the buccal mucosa graft (BMG). Primary engraftment of the new urethral plate was observed in 11 (61.1%) patients. Correction of new urethral plate was done in 6 (35.3%) patients, necrosis of the BMG was diagnosed in 1 (5.6%) case. The overall efficiency of the first stage (the ability of new urethral plate tubularisation) was 94.4%. The median time between stages equaled 7.5 months. The second (final) stage urethroplasty was performed in 16 patients. The overall efficiency of neourethra tubularisation was 93.8%. Positive outcomes of stages (substitutional) urethroplasty equaled 88.2%. Median follow-up was 14 months. None of the patients during the observation period did not need any management of the urethra.

С.В. Котов

ГБУ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы

Стриктура уретры является заболеванием, проявляющимся симптомами нижних мочевых путей, рецидивирующей инфекцией мочевых путей, острой или хронической задержкой мочеиспускания, недержанием мочи, а иногда и почечной недостаточностью. Одной из самых сложных групп пациентов для реконструктивных операций в урологии являются пациенты со стриктурой или облитерацией уретры, требующие выполнения многоэтапной (заместительной) уретропластики.

Целью данной работы явилась оценка эффективности многоэтапной уретропластики у пациентов с протяженными стриктурами уретры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективному анализу были подвергнуты результаты лечения 18 пациентов, перенесших заместительную уретропластику («двух- или многоэтапная уретропластика») в период с 2010 по январь 2015 гг., которым было выполнено 40 операций.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ. Подавляющее большинство больных (94,4%) было моложе 65 лет, при этом из них 14 (77,8%) пациентов – моложе 45 лет. Более чем в половине случаев (55,6%) причиной стриктуры уретры служили предшествующие медицинские вмешательства. Каждый третий пациент перенес в детском возрасте операции по поводу гипоспадии. В 7 случаях выявлено травматическое поражение уретры, причем 4 пациента перенесли многократные не-

удачные уретропластики. В одном случае поражение гениталий пациента облитерирующим ксеротическим баланитом (ВХО) привело к распространению заболевания с крайней плоти на наружное отверстие уретры, ладьевидную ямку и дистальную треть пенильного отдела мочеиспускательного канала.

Наиболее частыми локализациями поражения мочеиспускательного канала были: пенильный отдел независимо от вовлечения ладьевидной ямки (50%) и сочетание пенильного и бульбозного отделов, т.е. пануретральная стриктура (27,8%). Это объясняется преобладанием ятрогенных причин образования стриктуры уретры.

Медиана протяженности поражения мочеиспускательного канала составила 6 см. Минимальная протяженность стриктуры уретры равнялась 4 см, а максимальная – 17 см.

Каждый второй пациент ранее подвергался лечению стриктуры уретры. Так, у 4-х (22,2%) больных были в анамнезе выявлены неудачные уретропластики. Последние, возможно, привели к дефициту кровообращения в зоне поражения уретры, а следовательно, и к полной потере уретральной площадки, здоровой спонгиозной ткани. Результатом этого стала необходимость выполнения заместительной уретропластики, как единственного варианта реконструктивной операции, позволяющей восстановить у пациента самостоятельное мочеиспускание. У 16,7% пациентов в анамнезе были неоднократные бужирования с прогрессивно уменьшающимся сроком между операциями вплоть до 1 недели. 11,2% пациентов подвергались неоднократным внут-

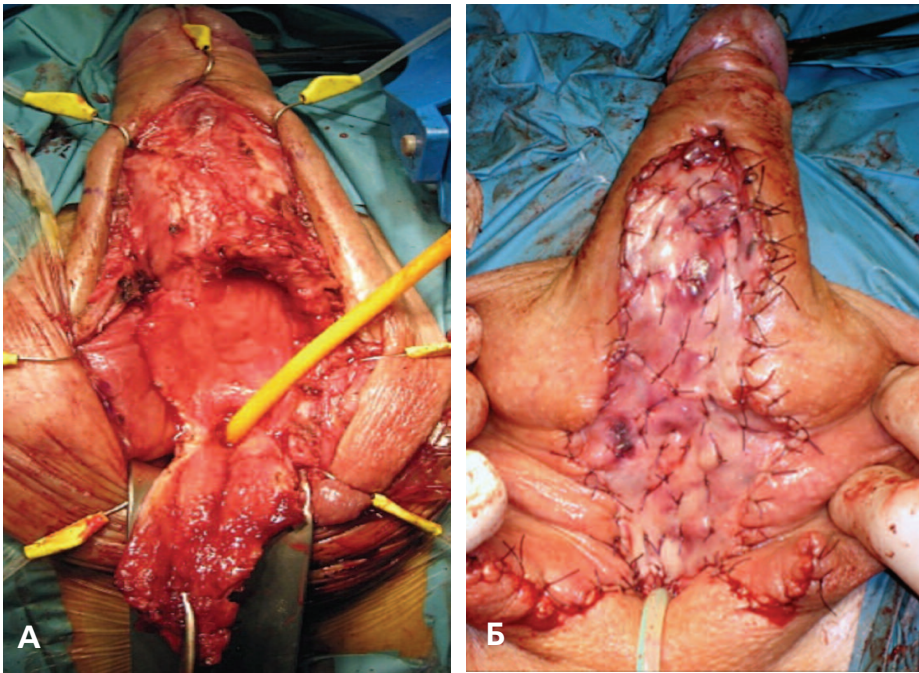


Рис. 1 А, Б. Первый этап уретропластики пациента Л., 62 года. А – выполнен доступ к пораженному участку уретры, вскрыт псевдодивертикул уретры (полость в парауретральных тканях, выстланная эпителием). Б - окончательный вид первого этапа уретропластики пациента - два буккальных графта, фиксированных к белочной оболочке кавернозных тел

ренним оптическим уретротомиям (ВОУТ).

Показаниями к многоэтапной уретропластике явились:

- поражение уретры рубцовым процессом с тотальным спонгиозом в этой зоне, исключающим возможность одноэтапного оперативного вмешательства;

- облитерация уретры в пенильном отделе;
- стриктура уретры вследствие ранее перенесенных оперативных вмешательств на мочеиспускательном канале (преимущественно по поводу гипоспадии), приведших к выраженному рубцовому поражению окружающих тканей;

Таблица № 1. Клиническая характеристика пациентов, перенесших многоэтапную уретропластику

Показатель	Значение
Количество пациентов, чел	18
Количество операций	40
Средний возраст, лет	38,48 + 2,3
Этиология стриктуры, кол-во пациентов (%)	
Ятрогенная:	10 (55,6)
- химический ожег уретры	1 (5,6)
- длительная катетеризация	1 (5,6)
- операция по поводу гипоспадии	6 (33,3)
Посттравматическая	7 (38,9)
Облитерирующий ксеротический баланит	1 (5,6)
Локализация стриктуры, кол-во пациентов (%)	
- мембранозный отдел	1 (5,6)
- бульбозный отдел	3 (16,7)
- пенильный отдел	9 (50)
- пануретральная стриктура	5 (27,8)
Медиана протяжённости стриктуры (25 и 75 перцентиль)	6,0 (5,4 ; 12,0)
Min-max, см	4-18
Наличие цистостомического дренажа, кол-во пациентов (%)	6 (33,3)
Среднее значение максимальной скорости мочеиспускания, мл/с	7,5 + 1,8
Предшествующее лечение, кол-во пациентов (%)	
Нет	9 (50)
Бужирование	3 (33,3)
Внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ)	1 (1,1)
> 2 ВОУТ + бужирование	1(1,1)
уретропластика	4 (44,4)

- отсутствие части уретры как результат предшествующих операций;
- поражение уретры вследствие облитерирующего ксеротического баланита (Balanitis xerotica obliterans – ВХО).

Оперативное лечение пациентов состояло из нескольких этапов. На первом этапе всем пациентам было выполнено формирование уретральной площадки из слизистой ротовой полости по следующей методике (рис. 1, 2):



Рис. 2 А, Б. Первый этап уретропластики у пациента С., 21 года, Ds: стволовая гипоспадия: А – вид полового члена до операции; Б – вид полового члена по окончании первого этапа (формирование уретральной площадки буккальным графтом)

- положение пациента (на спине или литотомическое) выбиралось, учитывая локализацию поражения мочеиспускательного;

- при поражении бульбозного отдела уретры или при панурет-

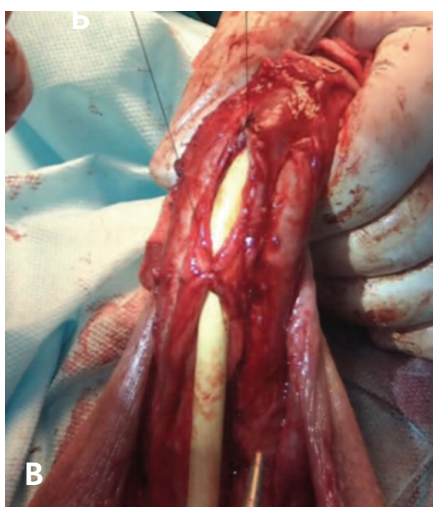
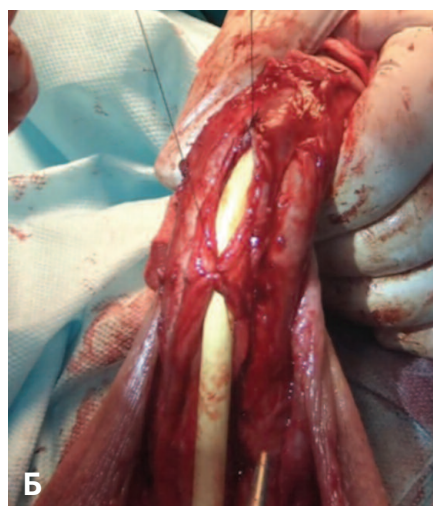


Рис. 3 А, Б, В. Пациент Л., 62 года. Заключительная операция многоэтапной уретропластики (тубуляризация уретральной площадки): А – вид уретральной площадки перед операцией; Б – тубуляризация; В – окончательный вид полового члена после операции

- ральной стриктуре для формирования перинеостомы выкраивался трапециевидный кожный лоскут промежности;

- послойно выполнялся доступ к пораженному отделу уретры;

- производилась вентральная уретротомия в пределах здоровых тканей;

- измененный отдел уретры вместе со спонгиозным телом и окружающими рубцовыми тканями полностью иссекался;

- выполнялся забор буккального графта(-ов) по стандартной методике;

- трансплантат ротовой полости фиксировался на подготовленную белочную оболочку кавернозных тел;

- формировалась уретрокутанеостомы;

- края буккального графта фиксировались в центре к белочной оболочке кавернозных тел, по краям к коже;

- накладывалась давящая повязка на новую уретральную площадку.

В случае сморщивания трансплантата слизистой щеки после первого этапа многоэтапной уретропластики, приведшее к сужению трансплантата и невозможности проведения тубуляризации неоуретры, выполнялась коррекция уретральной площадки.

Коррекция уретральной площадки – операция индивидуальная и точно описать ее стандартный протокол не представляется возможным. Операция может протекать по одному из трех сценариев:

- удаление уретральной площадки (полное или большей части) с формированием новой из графта;

- иссечение рубцово измененного участка вновь сформированной уретральной площадки в поперечном направлении с вставкой на место образовавшегося дефекта нового графта;

- продольное рассечение новой уретральной площадки по средней линии с фиксацией нового графта в образовавшийся дефект с одно-



Рис. 4 А, Б, В. Пациент С., 21 год, Ds: стволовая гипоспадия. Заключительная операция многоэтапной уретропластики (тубуляризация уретральной площадки): А – уретральная площадка перед операцией; Б – тубуляризация уретральной площадки; В – окончательный вид полового члена через 3 месяца после операции

ментной или отсроченной тубуляризацией уретральной площадки.

В случае сужения сформированной для самостоятельного мочеиспускания уретрокутанеостомы выполнялось ее продольное рассечение по вентральной полуокружности до нормального просвета. Удалялось рубцовое кольцо вокруг наружного отверстия уретры вместе с окружающими его рубцовоизмененными тканями. Фрагмент графта слизистой ротовой полости укладывался между краями здоровой уретры и окружающей кожи и фиксировался к подлежащим здоровым тканям для восстановления кровоснабжения в нем.

Заключительным этапом заместительной уретропластики является тубуляризация уретральной площадки (рис. 3, 4), которая выполнялась следующим образом:

- «U»-образным разрезом мобилизовались края уретральной площадки, которые отделялись от кавернозных тел по направлению к центру;

- после достаточной мобилизации краев уретральной площадки выполнялось их сшивание вокруг уретрального катетера № 24 Ch с формированием трубчатой неоуретры;

- производили замену уретрального катетера № 24 на силиконовый № 14 Ch;

- послойно ушивали фасции Бака (при ее сохранении по краям), мясистой оболочки над линией швов (для профилактики образования уретрокожных свищей) кожи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество операций в группе обследованных больных составило 40.

Первый этап оперативного лечения – формирование уретральной площадки из трансплантата слизистой ротовой полости – был выполнен всем 18 пациентам. В двух случаях он сочетался с реконструкцией суженного отверстия ранее сформированной перинеостомы. В

10 случаях потребовалось использование двух графтов слизистой щеки, забранных по одному с каждой стороны. У остальных 8 пациентов для первого этапа было достаточно использование одного буккального графта. В каждом случае при заборе трансплантата слизистой из ротовой полости старались получить его максимальный размер. Длина буккального графта обычно составляла 5 – 9 см, а ширина 2,5-4 см. В каждом случае форма последнего была прямоугольной. Именно такие параметры являются наиболее оптимальными. Окончательные максимальные размеры трансплантата слизистой щеки, которые можно получить, зависели от конституции больного и размеров его ротовой полости. Именно забор графта максимального размера из ротовой полости с последующей его пересадкой на хорошо подготовленную белочную оболочку полового члена обеспечивают максимальную вероятность выполнения тубуляризации уретральной площадки без необходимости выполнения коррекции новой уретральной площадки.

Коррекция уретральной площадки новым графтом слизистой ротовой полости потребовалась 6 пациентам. Двум пациентам из 6 коррекция площадки неоуретры сочеталась с реконструкцией наружного отверстия уретрокутанеостомы. Одному пациенту коррекционную операцию пришлось производить дважды. В двух случаях в связи с дефицитом слизистой внутренней поверхности щек графт для операции был получен с нижней поверхности языка.

У одного пациента с поражением мембранозного отдела, первый этап операции у которого включал формирование уретральной площадки из двух графтов, фиксированных в проекции мембранозного и проксимальной части бульбозного отделов уретры произошел полный некроз проксимального лоскута с последующим рубцеванием в этой зоне и стенозом перинеостомы.

Таким образом, первичное приживание новой уретральной площадки произошло у 11 (61,1%) пациентов, коррекция уретральной площадки после первого этапа оперативного вмешательства потребовалась в 6 (33,3%) случаях, у одного пациента (5,6%) произошел некроз графта.

Суммируя данные первичного приживания и положительных результатов коррекции новой уретральной площадки, общая эффективность первого этапа, т.е. возможность последующей тубуляризации неоуретры, составила 94,4%.

Медиана времени между этапами составила 7,5 месяцев.

Финальный этап заместительной (многоэтапной) уретропластики был выполнен 16 пациентам. Один пациент отказался от выполнения операции в связи с удовлетворительным качеством жизни, имея сформированную во время первого этапа перинеостому. При этом новая уретральная площадка у него полностью прижилась и была готова к тубуляризации. У одного пациента, как было сказано ранее, произошел полный некроз дистального графта.

У 15 пациентов после тубуляризации новой уретральной площадки удалось полностью заместить изначально пораженный отдел уретры. У одного больного отмечено прорезывание и несостоятельность швов на головке полового члена, в связи с чем, наружное отверстие уретры сформировалось в дистальной части ствола полового члена.

Дренирование мочевого пузыря после операции продолжалось от двух до трех недель в зависимости от результатов перикатетерной уретрографии и заживления тканей в зоне операции.

У одного пациента на 18 сутки после операции сформировался уретрокожный свищ точечного размера. Пациенту была выполнена троакарная цистостомия. Уретральный катетер был удален, а дренирование мочевого пузыря

продолжилось через надлобковый свищ в течение дополнительных 2,5 недель, после чего уретрокожный свищ самостоятельно зажил и цистостомический дренаж был удален. У пациента восстановилось самостоятельное мочеиспускание.

Таким образом, эффективность тубуляризации (финального этапа) составила 93,8%, а общая эффективность многоэтапной (заместительной) уретропластики – 88,2%.

Четыре пациента спустя 6 месяцев не явились на контрольное обследование. Медиана наблюдения оставшихся 11 больных составила 14 месяцев. Ни одному из пациентов за время наблюдения не потребовалось каких-либо инструментальных вмешательств на уретре.

Всем больным выполнялась урофлоуметрия сразу после удаления уретрального катетера, через 6 и 12 месяцев после операции.

Отмечена положительная ди-

намика среднего значения показателя Qmax в течение года после операции (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня для лечения подавляющего большинства стриктур уретры применяется одноэтапная уретропластика. Но каждый десятый пациент имеет хотя бы один осложняющий фактор, который исключает выполнение последней [1]. Прежде всего это наличие выраженных изменений местных тканей, таких как:

- массивный спонгиозифиброз, как последствие ВХО;
- рубцовое изменение окружающих тканей, как результат предшествующих неудачных операций, в том числе и по поводу гипоспадии в детстве;
- уретрокожные свищи;
- протяженные облитерации уретры;

- абсцесс и инфекция парауретральных тканей.

Эффективность многоэтапной операции по данным литературы составляет 73% – 100% (табл. 3) [3-9].

C. Chapple и соавт. [2] проанализировали 66 работ, отвечающим критериям для включения в мета-анализ и сделали вывод, что эффективность многоэтапной уретропластики среди 129 суммированных пациентов составляет 90,5%. Полученный в нашем исследовании положительный результат (88,2%) сопоставим с мировыми данными. К сожалению, в приведенном выше мета-анализе не указана частота коррекции уретральной площадки после первого этапа. В нашей работе она составила 35,3%. В одной из наиболее крупных работ, посвященных многоэтапной уретропластике, D.E. Andrich и соавт. показали, что после 103 операций по формированию новой уретральной площадки ревизия последней понадобилась в 39 (37,8%) случаях [3]. В работе D. Dubey и соавт. отмечено, что коррекция уретральной площадки пришлось выполнять 5 пациентам из 17, что составило 29,4% [4].

D.E. Andrich и соавт. выделяют сл. причины, которые могли повлиять на плохое приживление лоскута [3]:

- эрекции в раннем послеоперационном периоде, которые могут провоцировать кровотечение и растяжение трансплантата, приводящие к изменению натяжения краев графта с кожей и подлежащим основанием и, следовательно, нарушению процессов неоваскуляризации;
- прогрессирование ВХО, особенно в зоне уретростомы, вызывая ее стеноз;
- сморщивание графта на головке полового члена (фиксация последнего происходит на растянутой головке полового члена, а после операции последняя сокращается, приводя к сморщиванию к развитию контрактуры свободного лоскута).

Исходя из собственного

Таблица 2. Динамика показателей максимальной скорости мочеиспускания после многоэтапной уретропластики

Показатель	после удаления катетера	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
Q max, мл/с	19,9 + 1,5	18,82 + 1,1	16,6 + 0,5
p	= 0,84		= 0,12
	= 0,14		

Таблица 3. Мировые результаты многоэтапной уретропластики

Автор, год	Количество пациентов	Используемый графт	Медиана наблюдения, мес.	Эффективность
Mundy, 1998 [5]	16	Буккальный графт	36	93,8%
Andrich, 2003 [3]	58	Буккальный графт или кожа	6	98%
Dubey, 2005 [4]	15	Буккальный графт	24.2	86,7%
Dubey, 2005 [6]	14	Буккальный графт	32.5	78,6%
Levin, 2007 [7]	5	Буккальный графт	36	80%
Meeks, 2008 [8]	6	Кожа	17	100%
Kulkarni, 2009 [9]	15	Слизистая ротовой полости	56	73%
Котов, 2015 Наст исслед.	18	Буккальный графт	14	88,2%

опыта, считаем, что ранее существующие выводы о причинах сморщивания и рубцевания графта после первого этапа не совсем точны.

По нашему мнению, основной причиной сморщивания графта после первого этапа уретропластики является нарушение неоваскуляризации, которое зависит от качества питающего ложа, на который пересаживается трансплантат. Следовательно, дефекты в хирургической технике подготовки белочной оболочки кавернозных тел перед пересадкой и будут определять риски сморщивания графта. Неполное удаление собственной измененной уретральной площадки, остатков пораженного рубцовым процессом спонгиозного тела, эпителизированных рубцовых псевдивертикулов и тканей будут нарушать приживление свободного лоскута. Иссечение измененных тканей должно производиться до здоровых краев уретры, по краям хорошо кровоснабжаемой мясистой оболочки и чистой белочной оболочки кавернозных тел. Тщательный гемостаз и хорошая фиксация графта позволяют избежать гематом, смещение трансплантата в раннем послеоперационном периоде, даже при возникновении эрекции, что снижает риски контрактуры графта.

Учитывая возможность эрекции в раннем послеоперационном периоде, графт фиксировали к подлежащему ложу – белочной оболочки полового члена – большим количеством швов. В дополнение к этому давящая повязка с тампоном, которая накладывалась на буккальный трансплантат, сохранялась на протяжении 7 дней после операции. Все это предотвращало смещение графта относительно подлежащего питающего ложа.

Прогрессия ВХО является возможной причиной стеноза уретростомы и контрактуры лоскута. В нашей группе был всего лишь один пациент с лихен склерозом, при этом коррекция уретральной пло-

щадки после первого этапа ему не понадобилась.

Во всех 6 случаях коррекции уретральной площадки сморщивание происходило в ее основной части, и лишь в одном случае в сморщивающий процесс была вовлечена головка полового члена.

Выполнение финального этапа – заместительной уретропластики – должно выполняться не ранее 6-9 месяцев после последней операции.

Выбор подлежащего питающего ложа является залогом успеха удачной тубуляризации новой уретральной площадки, т.е. заключительного этапа оперативного вмешательства. Для сохранения кровотока по краям площадки и в окружающих тканях фиксация графта должна происходить как на белочную оболочку кавернозных тел, так и на мясистую оболочку полового члена. Мясистая оболочка полового члена должна быть питающим ложем для 1/3 – 1/4 части лоскута с каждой стороны (рис. 5). Это

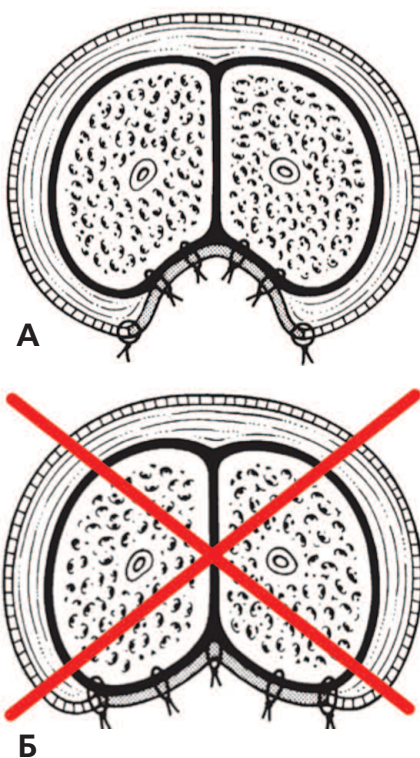


Рис. 5 А, Б. Фиксация графта на питающую основу по время первого этапа: А – правильная техника (края графта ложатся на мясистую оболочку полового члена); Б – неправильная техника (графт по всей ширине фиксирован к белочной оболочке кавернозных тел)

позволит мобилизовать края уретральной площадки, не повредив кавернозные тела и получив для тубуляризации свободные края неоуретры достаточного размера с сохраненным кровоснабжением (рис. 6).

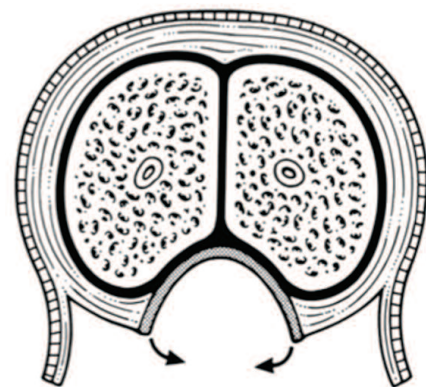


Рис.6. Правильная мобилизация краев новой уретральной площадки для ее тубуляризации при многоэтапной операции графт фиксирован к белочной оболочке кавернозных тел)

Ушивание послеоперационной раны над вновь сформированной неоуретрой должно происходить в несколько слоев для предотвращения формирования уретрокожного свища. Важными факторами профилактики фистулы является тщательный гемостаз и мероприятия, направленные на снижение рисков инфекционных осложнений: использование силиконового катетера маленького диаметра, антибактериальная профилактика и терапия, туалет послеоперационной раны и по возможности раннее удаление уретрального катетера.

Все эти хирургические приемы позволяют добиться высоких положительных результатов многоэтапной уретропластики, зачастую являющейся последним шансом пациента на восстановление самостоятельного мочеиспускания.

ВЫВОДЫ

Многоэтапная уретропластика является длительным, но эффективным методом лечения сложных стриктур уретры. В подавляющем большинстве случаев она применяется после неоднократных

неудачных эндоскопических и открытых реконструктивных вмешательств на уретре. Только полное удаление измененных тканей и выполнение многоэтапного подхода позволяет в конечном итоге восстановить самостоятельное мочеиспускание. Многократные попытки выполнить уретропластику в один

этап могут привести к значимому нарушению локального кровоснабжения уретры и тканей, а также дефициту пластического материала для формирования неоуретры. Важным моментом является тот факт, что после первого этапа операции может потребоваться коррекция вновь образованной уретральной

площадки. Часто заместительная уретропластика является последним шансом пациента на восстановление самостоятельного мочеиспускания. В некоторых случаях восстановление необструктивного мочеиспускания через перинеостому, удовлетворяет пациентов и обеспечивает им высокое качество жизни. ■

Резюме:

Проспективному анализу были подвергнуты результаты лечения 18 пациентов, перенесших многоэтапный вариант уретропластики. Средний возраст пациентов составил 38,5±2,3 лет. В 55,6% случаев причиной стриктуры уретры служили предшествующие медицинские манипуляции, в 38,9% – травматические поражения уретры с последующими неудачными уретропластиками, в 5,6% – поражение гениталий и пенильного отдела уретры вследствие облитерирующего ксеротического баланита (ВХО). Локализация поражения мочеиспускательного канала в 50% случаев была выявлена в пенильном отделе мочеиспускательного канала, в 17% и 5% в бульбозном и мембранозном отделах соответственно, в 27,8% случаев диагностирована пануретральная стриктура. Медиана (ранг) протяженности поражения уретры составила 6 см (4–17 см).

Оперативное лечение было многоэтапным. На первом этапе (выполнен всем 18 пациентам) производилось формирование уретральной площадки из трансплантата слизистой ротовой полости. Первичное приживление новой уретральной площадки отмечено у 11 (61,1%) пациентов. Коррекция уретральной площадки потребовалась 6 (33,3%) больным, некроз лоскута диагностирован в 1 (5,6%) случае. Общая эффективность первого этапа (возможность тубуляризации неоуретры) составила 94,4%. Медиана времени между этапами равнялась 7,5 месяцев. Второй (заключительный) этап уретропластики был выполнен 16 пациентам. Общая эффективность тубуляризации составила 93,8%. Эффективность многоэтапной (заместительной) уретропластики равнялась 88,2%. Медиана наблюдения составила 14 месяцев. Ни одному из пациентов за время наблюдения не потребовалось каких-либо инструментальных вмешательств на уретре.

Ключевые слова: *стриктура уретры, уретропластика, буккальный графт, слизистая щęki.*

Key words: *urethral stricture, stages urethroplasty, buccal mucosa graft.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Carr LK, Webster GD. Urethral strictures. In: Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM, editors. // Operative Urology: Surgical skills. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000. P. 287.
2. Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, Mangera A, Nakajima Y. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. // Urology. 2014. Vol. 83 (3 Suppl). P. 31-47.
3. Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. The problems of penile urethroplasty with particular reference to 2-stage reconstructions. // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 87–89.
4. Dubey D, Kumar A, Mandhani A, Srivastava A, Kapoor R, Bhandari M. Buccal mucosal urethroplasty: a versatile technique for all urethral segments. // BJU Int. 2005. Vol. 95. P. 625–629.
5. Venn SN, Mundy AR. Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. // Br J Urol. 1998. Vol. 81. P. 735–737.
6. Dubey D, Sehgal A, Srivastava A, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A. Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: The outcome of 1 and 2-stage techniques. // J Urol. 2005. Vol. 173. P. 463–466.
7. Levine LA, Strom KH, Lux MM. Buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture repair: evaluation of the impact of stricture location and lichen sclerosus on surgical outcome. // J Urol. 2007. Vol. 178. P. 2011–2015.
8. Meeks JJ, Erickson BA, Gonzalez CM. Full-thickness abdominal skin graft for long-segment urethral stricture reconstruction. // Int Braz J Urol. 2008. Vol. 34. P. 602–607.
9. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. // Eur Urol. 2009. Vol. 55. P. 945–956.

Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез

Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis.

M.N. Korshunov, E.S. Korshunova, Y.A. Shtyrya, I.V. Vinogradov

Introduction. Infertility leads to emotional stress, which is a precipitating factor of depression. Stress has also been recognized as one of possible reasons of pathospermia and infertility.

The aim of study: to evaluate selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) effects on spermatogenesis in the treatment of depression.

Material & Methods. Study included 19 fertile men with depression of mild severity. None of them had any urological disorders. They were treated by fluoxetine 20 mg per day during 6 weeks. Semen analysis (WHO 5), level of DNA fragmentation were performed before, after the therapy and 3 months of drug discontinuation.

Results. All the men had normal semen parameters before the treatment. After 6 weeks of the treatment, we fixed the reduction of sperm's parameters & increasing the level of DNA fragmentation. After 3 months of drug discontinuation the mean semen volume, sperm concentration, motility, percentage of normal morphology increased & reverted to the normal levels. Sperm DNA fragmentation index decreased & it had the values less than before the treatment that correlated with the reduction of depression's symptoms.

Conclusions. Using SSRIs may have a negative effect on spermatogenesis and male fertility within the therapy. The most changes of sperm quality (morphology & DNA integrity) were registered. 3 months of drug discontinuation the semen parameters reverted to the normal levels. Negative and positive effects of usage of SSRIs in infertile men with depression are to be studied in more detail.

М.Н. Кориунов^{1,3}, Е.С. Кориунова², Ю.А. Штыря³, И.В. Виноградов^{1,2}

¹ ФПКМР ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра клинической андрологии

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

³ Российско-Немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ООО «Поколение Некст»

Бесплодие – важная медико-социальная проблема мирового масштаба. Развитие медицины, инновационных технологий, молекулярной и генетической диагностики позволили выделить основные причины бесплодного брака и разграничить степень ответственности между мужчиной и женщиной. И тем не менее, в 30-40% случаев бесплодие носит идиопатический характер. Поиск возможных ключевых звеньев патогенеза патоспермии продолжается до настоящего времени.

XXI век знаменует собой эру технологического прогресса. «Синдром менеджера» является источником не только физического истощения, но и приводит к лабильности психоэмоционального статуса человека. В связи с этим, сегодня пристальное внимание специалистов различных дисциплин обращено на профилактику и коррекцию расстройств эмоциональной сферы.

Современные исследования показывают, что бесплодие приводит к стрессу, и, в свою очередь, стресс признан возможной причиной патоспермии [1, 2, 3]. Диагноз «бесплодие» сам по себе уже является провоцирующим фактором для депрессивного состояния. Формируется патологический замкнутый круг. Непрерывные лечебно-диаг-

ностические процедуры, многочисленные попытки зачать, ожидания, разочарования нередко вводят или насаиваются на уже имеющиеся психоэмоциональные расстройства. Нервно-психический фактор как причина, усугубляющая бесплодие, является общепризнанным среди специалистов различных клинических направлений [4, 5, 6].

В Итальянском исследовании в группе из 1000 бесплодных пар, обратившихся для лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий, у 7,4% мужчин были выявлены депрессивные и тревожные симптомы [7].

М. Bhongade и соавт. в 2014 г. опубликовали работу, в которой продемонстрировали взаимосвязь между уровнем половых гормонов, параметрами спермограммы и степенью выраженности симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Score). Из 70 наблюдаемых мужчин, состоящих в бесплодном браке, 19 (27%) имели депрессивно-тревожные расстройства. При этом, у пациентов с наибольшими значениями по шкале HADS были зафиксированы более низкий уровень общего тестостерона и высокие – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови. Количественные и качественные параметры спермограммы также отрицательно

коррелировали с баллами шкалы депрессии и тревоги. Авторы пришли к выводу, что психологический стресс снижает сывороточный уровень общего тестостерона и негативно влияет на качество спермы, что вторично вызывает повышение концентрации ЛГ и ФСГ [2].

Одной из линий медикаментозной коррекции депрессивных расстройств являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), так как преимущественно дефицит данного нейромедиатора является источником психовегетативных симптомов [8, 9].

Серотонин – нейромедиатор, участвующий в широком диапазоне поведенческих и физиологических процессов, таких как прием пищи, сон, настроение, сексуальное поведение [10]. На сегодняшний день доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка, а также влияние серотонина на стероидогенез путем связывания с рецепторами клеток [11, 12, 13].

Однако ряд работ демонстрирует, что прием СИОЗС может привести к ухудшению качества спермы и повреждению ДНК сперматозоидов [14, 15].

Целью нашего исследования стала оценка влияния СИОЗС на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов, а также фертильного потенциала мужчин после коррекции психоэмоциональных расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование вошли 19 фертильных мужчин (имеющих детей) в возрасте от 28 до 42 лет (средний возраст – 35,2±4,5 года) с депрессией средней степени тяжести. Критериями включения стало отсутствие урологической патологии. Все пациенты консультированы психиатром – назначен СИОЗС флуоксетин в дозе 20 мг в сутки на протяжении 6 недель. Динамический контроль осуществлялся в течение всего периода исследования.

До начала, после окончания лечения и через 3 месяца после отмены препарата всем пациентам были выполнены: исследование эякулята в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 г. (5-е издание) и оценка процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) [16].

В период наблюдения пациентам было рекомендовано придерживаться регулярной половой жизни с использованием барьерных методов контрацепции.

При анализе эякулята основными параметрами были выбраны: объем спермы, концентрация, подвижность сперматозоидов (категория a+b), процент морфологически нормальных гамет (критерии Крюгера-Менквельда).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы «STATISTICA for Windows». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 6 недель лечения все пациенты отметили субъективное улучшение психоэмоционального состояния, что объективно было подтверждено психиатром. В таблице 1 отражена динамика показателей спермы в процессе наблюдения пациентов. Объективно в среднем отмечено: уменьшение объема эякулята с 3,1±0,7 до 2,9±0,7 мл ($p=0,638$), снижение концентрации сперматозоидов с 39,4±18,5x10⁶ до 34,3±16,8x10⁶ ($p=0,384$). Подвижность сперматозоидов категории (a+b) уменьшилась с 41,7±7,6% до 35,5±7,8% ($p < 0,05$), процент морфологически нормальных форм – с 16,7±2,8 до 10,7±2,2 ($p < 0,001$). Процент фрагментации ДНК сперматозоидов увеличился с 16,2±4,9 до 22,2±4,3 ($p < 0,001$). Через 3 месяца после окончания лечения объем эякулята увеличился до 3,2±1,8 мл ($p=0,823$), концентрация сперматозоидов выросла до 36,1±17,5x10⁶ ($p=0,576$), средний показатель подвижных сперматозоидов – до 39,5±8,6% ($p=0,409$), процент нормальных форм половых клеток увеличился до 15,1±2,4% ($p=0,409$), процент фрагментации ДНК снизился до 13,8±3,1 ($p < 0,05$). Спустя 3 недели лечения два пациента (10,5%) пожаловались на задержку эякуляции, что потребовало снижения дозы препарата до 10 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Акт семяизвержения контролируется центральной и периферической нервными системами, при этом серотонин является важным медиатором данного процесса. Как было отмечено выше, доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка [11, 12]. Нередко на фоне приема СИОЗС часть пациентов испытывают трудности с достижением оргазма, задержанную или затрудненную эякуляцию. Это может обу-

Таблица 1. Динамика показателей эякулята до и после лечения

Показатели	Исходно	Через 6 недель терапии	Через 3 месяца после лечения
Объем эякулята, мл	3,1±0,7	2,9±0,7	3,2±1,8
Концентрация сперматозоидов, x10 ⁶ /мл	39,4±18,5	34,3±16,8	36,1±17,5
Подвижность сперматозоидов, (a+b) %	41,7±7,6	35,5±7,8*	39,5±8,6
Морфологически нормальные формы, %	16,7±2,8	10,7±2,2**	15,1±2,4
Процент фрагментации ДНК	16,2±4,9	22,2±4,3**	13,8±3,1*

* - различия статистически достоверны $p < 0,05$;

** - различия статистически достоверны $p < 0,001$

словливать нарушение пассажа эякулята и создавать условия для застойных процессов не только на уровне добавочных половых желез, но и придатков яичек и семявыносящих путей. Так, в нашем исследовании было зафиксировано незначительное уменьшение объема эякулята и концентрации сперматозоидов. Данные изменения могут быть обусловлены как нарушением эвакуаторной функции, так и снижением секреторной активности добавочных половых желез и яичек на фоне приема препарата.

Н. Batainef и соавт. показали в эксперименте на самцах крыс, что после введения (на протяжении 60 дней) флуоксетина достоверно снижались уровни сывороточного тестостерона и фолликулостимулирующего гормона у экспериментальных животных. Патогистологическое исследование тестикул показало уменьшение концентрации первичных, вторичных сперматоцитов и сперматид. Также снизилось число беременностей у самок – партнеров [17].

Исходя из данных экспериментальной работы снижение концентрации сперматозоидов может быть обусловлено, как гаметотоксическим эффектом антидепрессанта, так и гормон-опосредованным ингибированием сперматогенеза на фоне уменьшения концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и снижением уровня интратестикулярного тестостерона.

Кроме того, в работах К. Kiran и С. Curti в условиях *in vitro* был продемонстрирован выраженный токсический эффект флуоксетина на сперматозоиды. Авторы сделали вывод, что данный механизм опосредован воздействием на синтез АТФ митохондрий сперматозоидов путем ингибирования окислительного фосфорилирования. Как след-

ствие, снижение жизнеспособности и энергетического баланса клетки, приводит к функциональным изменениям, проявляющимся в недостаточности жгутикового аппарата половой клетки [18, 19]. Опираясь на экспериментальные данные, ухудшение качественных показателей (подвижности и морфологии) эякулята через 6 недель после приема флуоксетина, мы связываем с прямым сперматотоксическим действием препарата.

Результаты нашего клинического исследования подтверждаются данными мировой литературы. Так, М. Safarnejad указал на снижение параметров спермограммы и увеличение числа одно- и двучепочных разрывов молекулы ДНК сперматозоидов у мужчин, получавших терапию СИОЗС в связи с депрессией. Автор отметил, что в контрольной группе фертильных волонтеров принимавших СИОЗС были зафиксированы падение концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов. При этом степень тяжести изменений спермограммы коррелировала с продолжительностью приема антидепрессанта [20].

В нашей работе динамика уровня фрагментации ДНК отрицательно коррелировала с изменениями показателей подвижности и морфологии сперматозоидов. Число сперматозоидов с поврежденной структурой ДНК увеличилось после терапии СИОЗС. Возможно, это является следствием прямого повреждающего действия на липополисахаридную мембрану половой клетки и нарушением связей протаминогистонного компонента цепей ДНК.

Наше наблюдение показало, что негативные изменения со стороны сперматогенеза после приема флуоксетина имели обратимый характер. Через 3 месяца после отмены препарата показатели эякулята улучшились и практически

вернулись к исходным значениям. Подобные результаты были получены в исследовании С. Tanrikut, где отмечено улучшение качества спермы через 1 и 2 месяца после отмены СИОЗС [21].

Более того, мы зарегистрировали, что средний показатель ДНК фрагментации сперматозоидов достоверно снизился на 14,8% по сравнению с исходными значениями. Данный факт мы связали с уменьшением стрессового компонента и улучшением психоэмоционального фона наблюдаемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение СИОЗС оказывает негативный эффект на сперматогенез и фертильность мужчины. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в отношении качественных показателей эякулята и целостности структуры ДНК половых клеток. Через 3 месяца после отмены препарата отмечается возврат показателей к исходным значениям. Более того, после отмены терапии зарегистрирован более низкий процент фрагментации ДНК сперматозоидов, что имело положительную корреляцию с регрессией симптомов депрессии.

Исследование демонстрирует, что коррекция психоэмоциональных расстройств положительно влияет на фертильный потенциал мужчины. Однако, необходимо информировать пациентов о временных побочных эффектах использования СИОЗС, особенно в случаях планирования беременности. Требуются дальнейшие исследования для оценки положительного или отрицательного влияния использования СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией. ■

Ключевые слова: серотонин, бесплодие, депрессия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ДНК фрагментация сперматозоидов.

Key words: serotonin, infertility, depression, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), sperm DNA fragmentation.

Резюме:

Введение. Бесплодный брак приводит к эмоциональному стрессу, что может стать одним из факторов депрессии. Стресс также признан одной из возможных причин патоспермии и бесплодия.

Целью исследования стала оценка влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на сперматогенез в лечении пациентов с депрессией.

Материалы и методы. Исследование включило 19 фертильных мужчин с депрессией средней степени выраженности. Данных за урологическую патологию выявлено не было. Пациентам был назначен флуоксетин в дозе 20 мг в сутки в течение 6 недель. Спермиологическое исследование (ВОЗ 2010), уровень фрагментации ДНК сперматозоидов оценены до, после окончания терапии и через 3 месяца после отмены препарата.

Результаты. Все пациенты имели нормальные показатели спермограммы до лечения. Через 6 нед. лечения мы зафиксировали снижение всех параметров спермограммы и увеличение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Через 3 мес. после окончания терапии средний объем эякулята, концентрация, подвижность и процент нормальных форм сперматозоидов увеличились и практически вернулись к исходным цифрам. Показатель фрагментации ДНК снизился и имел значение меньшее, чем до назначения СИОЗС, что коррелировало с редукцией симптомов депрессии.

Выводы. Использование СИОЗС может негативно влиять на сперматогенез и фертильность мужчины в течение лечения. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в отношении морфологии и целостности структуры ДНК половых клеток. Через 3 месяца после отмены препарата отмечается возврат показателей к исходным значениям. Требуются дальнейшие исследования для оценки отрицательного и положительного эффектов СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. // Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20, N 4. P. 594-613.
2. Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, Ray PC, Mohapatra S, Koner BC. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. // Andrologia. 2014. Vol. 47, N 3. P. 336-342.
3. Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? // Hum Reprod. 2014. Vol. 29, N 1. P. 76-82.
4. Jurewicz J, Radwan M, Merez-Kot D, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Occupational, life stress and family functioning: does it affect semen quality? // Ann Hum Biol. 2014. Vol. 41, N 3. P. 220-228.
5. Gradwohl SM, Osis MJ, Makuch MY. Stress of men and women seeking treatment for infertility // Rev Bras Ginecol Obstet. 2013. Vol. 35, N 6. P. 255-261.
6. Dong YZ, Yang XX, Sun YP. Correlative analysis of social support with anxiety and depression in men undergoing in vitro fertilization embryo transfer for the first time. // J Int Med Res. 2013. Vol. 41, N 4. P. 1258-1265.
7. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, Bommarito F, Ambrosio S, D'Orsi C, Torretta R, Bonizzoni M, Ragni G. Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. Vol. 158, N 2. P. 235-241.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults. 2009.
9. Depression in adults: recognition and management NI CE guidelines.// URL: www.nice.org.uk/CG90. Published october 28, 2009.
10. Whitaker-Azmitia P.M. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. // Neuropsychopharmacology. 1999. Vol. 21, N 2. P. 2S-8S.
11. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Queiroz DB, Padilla P, Avellar MC, Manzano PR, Manjarrez-Gutiérrez G, Gutiérrez-Ospina G. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. // J Androl. 2007. Vol. 28, N 1. P. 136-149.
12. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Cerbón M, Kuhn DM, Manjarrez-Gutiérrez G, Mendoza-Rodríguez CA, Picazo O. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. // Reproduction. 2012. Vol. 144, N 6. P. 677-685.
13. Syed V, Gomez E, Hecht N. Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in Sertoli cells by a secreted factor(s) from male rat meiotic germ cells. // Endocrinology. 1999. Vol. 140, N 12. P. 5754-5760.
14. Maier U., Koinig F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. // Neuropsychopharmacology. 1994. Vol. 116, N 3. P. 357-359.
15. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. A diverse effect of paroxetine on sperm. // Fertil Steril. 2010. Vol. 94, N 3. P. 1021-6.
16. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. 2010. P. 22-62, 157-161.
17. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. // Neuro Endocrinol Lett. 2007 Jun. Vol. 28, N 3. P. 321-325.
18. Kiran Kumar S, Vishnu, Pratibha T, Divya S, Jagdamba P, Gopal G. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006. N 16. P. 2509-2512.
19. Curti C, Mingatto F E, Polizello A, Galastri L, Uyemura S, Santos A. Fluoxetine interacts with the lipid bilayer of the inner membrane in isolated rat brain mitochondria, inhibiting electron transport and F1F0-AT-Pase activity. // Mol. Cell. Biochem. 1999. Vol. 199, N 1. P. 103-109.
20. Safarnejad M.R. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. // J Urol. 2008. Vol. 180, N 5. P. 2124-2128.
21. Tanrikut C., Schlegel P. Antidepressant-associated changes in semen parameters. // J Urol. 2007. Vol. 69, N 1. P. 185-187.

Витапрост® Форте



Свобода от аденомы



- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Витапрост® форте

по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 20 дней

2+2
упаковки упаковки



Витапрост® таблетки

по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней

Информация предназначена для мед. работников



Лекарственный препарат Витапрост® Форте» входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ

Применение препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом

Use of Indigalplus in patients with chronic prostatitis

A.I. Neymark, B.A. Neymark,
N.A. Nozdrachev

Data to the incidence of chronic prostatitis in different countries indicates the upwards trend of this disease with involvement of young patient contingent of men, being socially and reproductive active. The russian authors show the incidence rate from 8 to 35% in the age of 20-45 years.

Phytopreparations are now being actively used in patients with chronic prostatitis. We have studied the efficacy and safety of the Indigalplus in 25 patients with chronic prostatitis. Indigalplus is recommended for the treatment of prostatic diseases, including chronic prostatitis. It contains extract of Sabal palmetto, extract of Cruciferae, extract of green tea and the active substances, which show anti-proliferative, anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-exudative effects. Indigalplus inhibits the growth of blood vessels accompanying the cellular proliferation.

Anti-inflammatory and anti-exudative actions are based on the anti-oxidative effect of the components, their ability to inhibit the synthesis of anti-inflammatory cytokines, enzymes and transcription factors, and also as consequence of the antibacterial activity.

We have shown, that therapy with this medication positively influences the subjective and objective signs of the chronic prostatitis, ameliorates the micturition, damps the pain sensations, reduce the prostate volume, improve the sexual-ejaculatory indices and increase the life quality.

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев
ГБОУ ВПО АГМУ, кафедра урологии и нефрологии, г. Барнаул

Данные о распространенности хронического простатита в разных странах свидетельствуют о нарастании и омоложении поражаемого контингента, включающего в основном социально и репродуктивно активных мужчин. Отечественные авторы указывают на широкий диапазон заболеваемости мужчин в возрасте 20–45 лет, который составляет 8–35% [1–4]. Примерно такой же уровень встречаемости хронического простатита отмечен и за рубежом [5, 6]. Множество осложнений этого заболевания приводит к самым нежелательным последствиям: снижение потенции; болевой синдром, препятствующий повседневной деятельности пациентов; дизурия и, наконец, возможность обострения воспалительного процесса, проявляющаяся в резком усилении экссудативной реакции, вплоть до абсцедирования. Данные осложнения могут развиваться также после проведенного лечения. Вместе с тем вовремя предпринятые лечебные мероприятия, позволяют добиться положительного терапевтического эффекта и избежать рецидива заболевания. Однако до настоящего времени нет четкого алгоритма лечения больных с хроническим простатитом. Поэтому поиск более совершенных методов лечения больных с данной патологией является одной из актуальных проблем урологии.

Препараты, содержащие фитоконпоненты, в настоящее время широко используются в лечении пациентов с хроническим простатитом [7]. Индигалплюс является представителем группы препаратов, рекомендованных для лечения заболеваний предстатель-

ной железы, в том числе и хронического простатита. Препарат содержит экстракт пальмы сабаль, экстракт семейства крестоцветных, экстракт зеленого чая. Активные вещества индигалплюс обладают антипролиферативным, антиоксидантным, противовоспалительным и антиэкссудативным действием. Индигалплюс замедляет патологический рост кровеносных сосудов, сопровождающий клеточную гиперпролиферацию. Механизм противовоспалительного и антиэкссудативного действия индигалплюса обусловлен выраженной антиоксидантной активностью его компонентов, их способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, ферментов и факторов транскрипции, а также присущей им антибактериальной активностью.

Нами изучено применение препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом, находящихся в стадии ремиссии. При планировании исследования были поставлены следующие цели:

1. оценка эффективности лекарственного препарата Индигалплюс в лечении хронического простатита.
2. изучение переносимости и безопасности препарата Индигалплюс на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 25 мужчин, в возрасте 18–60 лет, находящиеся на амбулаторном лечении с диагностированным хроническим простатитом, у которых отмечались боли в области малого таза/промежности, органах мочеполовой системы в течение

трех и более месяцев и отсутствовали признаки воспаления в секрете предстательной железы (ПЖ) (число лейкоцитов менее 10 в п/зр. при микроскопическом исследовании).

В исследование не включались пациенты, у которых на момент визита рандомизации имелись следующие критерии исключения:

- необходимость в срочном оперативном вмешательстве или применении любого другого вида лечения с целью предотвращения прогрессирования заболевания и нанесения вреда здоровью пациента;
- перенесенные оперативные вмешательства в области шейки мочевого пузыря, предстательной железы или малого таза;
- пациенты, у которых в анамнезе диагностированы следующие заболевания: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) (объем ПЖ >35 см³), камень/камни мочевого пузыря, рак мочевого пузыря или ПЖ, дивертикулы мочевого пузыря, другие заболевания мочевого пузыря, потребовавшие лечения;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования;
- наличие инфекции мочевыводящих путей;
- повышение концентрации простатспецифического антигена (PSA) в сыворотке крови более 4 нг/мл;
- острый простатит;
- неспособность адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и принимать исследуемый препарат;
- гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата;
- участие пациента в других клинических исследованиях в течение последнего месяца или в настоящее время.

В качестве терапии пациенты

получали препарат Индигалплюс капсулы, 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 90 дней. Ни один из пациентов, включенных в исследование, ранее не получал терапию препаратом индигалплюс.

В процессе исследования выполнялся комплекс физикальных, инструментальных и клинико-лабораторных методов обследования. Изучался анамнез заболевания, производилась оценка симптомов хронического простатита с помощью общепринятых шкал.

Оценка значимости различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий) непараметрических критериев Манна-Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличном от нормального или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Центральные тенденции и расхождения количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате $M \pm s$. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приблизительно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участников исследования (медиана и интерквартильный размах) составил в опытной группе 35 лет (от 24 до 59 лет).

На момент включения в исследо-

вание 5 добровольцев имели клинически значимые перенесенные заболевания (ишемическая болезнь сердца, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, мочекаменная болезнь и хронический гайморит).

В ходе исследования ни у одного пациента не выявлено изменений в общем анализе крови и мочи, инфекций, передаваемых половым путем (с помощью метода ПЦР-диагностики), признаков активного воспаления (при проведении микроскопического и бактериологического исследования пред- и постмассажной порций мочи, секрета предстательной железы).

Для оценки терапевтического эффекта проводимой терапии использовались данные пальцевого ректального исследования предстательной железы. На фоне проводимой терапии отмечена динамика пальпаторных изменений ПЖ. Количество пациентов со сглаженностью срединной бороздки, свидетельствующей об отеке ткани ПЖ, через 30 дней приема препарата уменьшилось на 20% (5 человек), через 60 дней – еще на 12% (3 пациента) и составило 32% к концу периода наблюдения.

Данные трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы являлись одним из параметров оценки эффективности проводимой терапии и степени выраженности воспалительного процесса в предстательной железе. Динамика объема ПЖ в зависимости от сроков наблюдения представлена в таблице 1.

На фоне приема препарата Индигалплюс было достигнуто незначительное, но статистически достоверное снижение среднего значения объема предстательной железы через 30 дней лечения и через 90 дней. Данные изменения можно объяснить уменьшением или исчезновением отека ткани органа и нормализацией микроциркуляции ткани предстательной железы.

Одним из объективных параметров оценки симптомов хронического простатита является шкала NIH-CPSI. При оценке выраженности симптомов заболевания и тазовых болей по шкале NIH-CPSI выявлены статистически значимые ($p < 0,05$)

Таблица 1. Динамика объема предстательной железы по данным ТРУЗИ

Показатели	Визит 1	Визит 2 (30 дн.)	Визит 3 (60 дн.)
Минимальный и максимальный объем ПЖ (см ³)	18,4-34,7	14,1-27,6	13,7-26,3
Средний объем ПЖ и стандартное отклонение (см ³)	27,8±8,56	21,3±6,43	20,51±4,24
<i>p</i>		<0,05	<0,05

различия по показателю «боль» на фоне лечения (рис. 1).

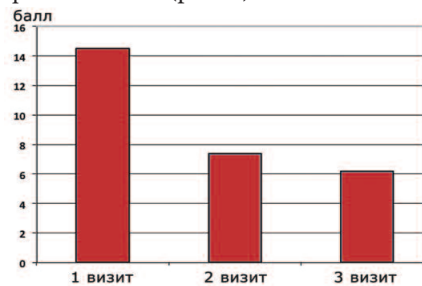


Рис. 1. Динамика значений показателя «боль» шкалы NIH-CPSI на фоне терапии

Одним из параметров эффективности терапии, используемом при статистическом анализе данных исследования для оценки степени выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики, являлась сумма баллов по шкале IPSS. Результаты проведенного анкетирования приведены в таблице 2.

Подтверждением субъективных параметров мочеиспускания является оценка суммарного балла по шкале

IPSS и шкале NIH-CPSI. Среднее значение по показателю «расстройство мочеиспускания» шкалы NIH-CPSI на фоне лечения снизилось и сохранялось на достигнутом уровне через 90 дней лечения.

Сексуально-эякуляторные нарушения оценивались с помощью шкалы эректильной функции IIEF-5 (рис. 2).

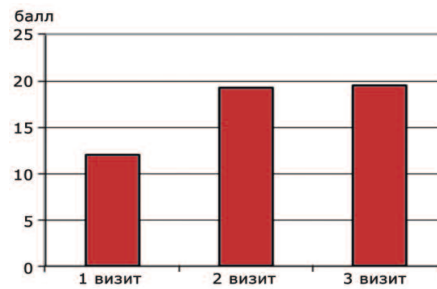


Рис. 2. Динамика сексуально-эякуляторных показателей шкалы IIEF-5

Сексуальные расстройства до лечения выявлены у 21 (84%) из 25 мужчин. Через 30 дней лечения улучшения сексуально-эякуляторной функции зафиксировано у 17 пациентов,

через 60 дней – у 19 больных.

Немаловажную роль играет и оценка пациентом качества жизни. Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни при анкетировании по шкале IPSS-Q приведена в таблице 3.

У пациентов на фоне терапии выявлено достоверное снижение среднего значения оценки качества жизни от визита 1 к визиту 2 и 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью терапии хронического простатита является достижение максимально длительного безрецидивного периода. Этиопатогенетическая терапия в нашем исследовании показала хороший результат. Прием препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом привел к улучшению мочеиспускания, уменьшению болевого синдрома, умеренному уменьшению объема предстательной железы, улучшению сексуально-эякуляторных показателей и повышению уровня качества жизни. Переносимость препарата Индигалплюс оценена как хорошая, ни в одном случае не зарегистрирован значимый побочный эффект. Считаем целесообразным применение препарата Индигалплюс в лечении больных хроническим простатитом. ■

Таблица 2. Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни

Показатели	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальное и максимальное значения	8-19	5,2-16	4,9-15
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	13,54±6,2	5,2±1,9	5,1±2,2
<i>p</i>		0	0

Таблица 3. Динамика средних значений суммарного балла по шкале IPSS

Показатели	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальное и максимальное значения	2-5	1-5	0-3
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	4,5±1,5	3,5±1	2,5±0,8
<i>p</i>		0	0

Резюме:

Данные о распространенности хронического простатита в разных странах свидетельствуют о нарастании и омоложении поражаемого контингента, включающего в основном социально и репродуктивно активных мужчин. Отечественные авторы показывают широкий диапазон заболеваемости от 8 до 35% мужчин в возрасте 20–45 лет.

Препараты содержащие фитоконпоненты в настоящее время широко используются в лечении пациентов с хроническим простатитом. Изучена эффективность и безопасность препарата индигалплюс у 25 пациентов с хроническим простатитом. Индигалплюс является представителем группы препаратов, рекомендованных для лечения заболеваний предстательной железы, в том числе и хронического простатита. Препарат содержит: экстракт пальмы сабаль, экстракт семейства крестоцветных, экстракт зеленого чая. Активные вещества индигалплюс обладают антипролиферативным, антиоксидантным, противовоспалительным и антиэкссудативным действием. Индигалплюс тормозит патологический рост кровеносных сосудов, сопровождающий клеточную гиперпролиферацию. Механизм противовоспалительного и антиэкссудативного действия индигалплюса обусловлен выраженной антиоксидантной активностью его компонентов, их способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, ферментов и факторов транскрипции, а также присущей им антибактериальной активностью.

Доказано, что применение препарата положительно влияет на основные субъективные и объективные признаки хронического простатита. Улучшает мочеиспускание, уменьшает болевой синдром, умеренно уменьшает объем предстательной железы, улучшает сексуально-эякуляторные показатели и повышает уровень качества жизни.

Ключевые слова: Индигалплюс, хронический простатит.

Key words: Indigalplus, chronic prostatitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л. Руководство по андрологии. Л. 1990. 716 с.
2. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М. 1998. Т. 2. 718 с.
3. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. // Материалы X Российского съезда урологов. М. 2002. С. 209–222.
4. Азизов А.П. Мужские сексуальные проблемы и простатит. // Материалы конференции "Социальные и клинические проблемы сексологии и сексopatологии". М. 2003. С.10–11.
5. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liang ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis new evidence for

- a world - wide problem. // World J Urol. 2003. Vol. 21, N 2. P. 70–74.
6. Cheah PY, Liang ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN. Chronic prostatitis: symptom survey with follow - up clinical evaluation. // Urology. 2003. Vol. 61, N 1. P. 60–64.
7. Кульчавена Е.В., Бреусов А.А. Профилактика рецидивов хронического бактериального простатита. // Урология. 2014. №4. С. 60–62.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC.

Индигалплюс – простатит минус! Живи без остановок!

Индигалплюс в комплексной терапии хронического простатита^{1,2}:

- Повышает чувствительность микроорганизмов к антибактериальной терапии
- Устраняет дизурию и воспаление
- Снижает риск развития рака предстательной железы



1. Chemoprevention of Human Prostate Cancer by Oral Administration of Green Tea Catechins in Volunteers with High-Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia: A Preliminary Report from a One-Year Proof-of-Principle Study. Cancer Res 2006;66:1234- 1240 Saverio Bettuzzi, Maurizio Brausi, Federica Rizzi, Giovanni Castagnetti, Giancarlo Peracchia and Arnaldo Corti³ Department of Medicina Sperimentale, University of Parma, Parma; Urology, S. Agostino Hospital; and Department of Scienze Biomediche, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
2. Член-корр. РАМН Каприн А.Д., член-корр. РАМН Киселев В.И., профессор Коган М.И., профессор Ибишев Х.С., профессор Новиков А.И., профессор Крупин В.Н., профессор Кульчавеня Е.В., к.м.н. Друх В.М. (Эффективная фармакотерапия в урологии; июнь, 2011 г.)



Телефон горячей линии 8-800-555-8-800

ЗАО «ИльмиксГрупп»

121248 г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2

Тел.: +7 (495) 721-20-58

Рег. удостоверение: Ru.77.99.11.008.E002984.11.10 от 19.11.2010 г

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Гангрена Фурнье. История вопроса, терминология, эпидемиология, предрасполагающие факторы, этиология и патогенез: обзор литературы

Fourrier's gangrene. History, terminology, epidemiology, predisposing factors, etiology and pathogenesis: literature review

A. V. Prokhorov

Fourrier's gangrene (FG) is extremely rare acute surgical disease, characterized by rapid progression and high mortality (up to 80%). Over the last decade, the incidence of FG increased by 2.2 - 6.4 times, which is associated with an increase in the number immunocompromised patients. The average age of patients with FG steadily increased and is 55.5 years. Local predisposing factors include anatomical features of the structure and blood supply of genitals and perineum. The common predisposing factors leading positions are occupied by diabetes mellitus, chronic alcoholism and chronic renal failure. Sources of infection in FG include diseases and injuries of the colon (20 - 72% of cases), urinary tract (up to 40% of cases), skin and subcutaneous tissue of the external genitalia, perineum and perianal region (up to 25% of cases). The most common cause of FG is perianal abscess (almost 80% of cases). Causative microflora in FG presents microbial associations from 4-5 aerobic and anaerobic microorganisms. The most common causative microorganism is *Escherichia coli* (more than 50% of cases). Currently, FG is considered as one of the forms of necrotizing fasciitis. In the pathogenesis of FG is given a value of purulent-inflammatory diseases and injuries of the anogenital region, the synergistic action of highly virulent aerobic and anaerobic infections, acute circulatory disorders in the soft tissues of the anogenital region, and decreased immune reactivity. Infectious-inflammatory process with a speed of 2 to 3 cm per hour spreads along fascial sheaths from the perineum to the scrotum, penis, buttocks, thighs and anterior abdominal wall. The defeat of the testicles and penis when FG is observed very rarely: 4.6% and 0.2% of cases.

А.В. Прохоров

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы, лечебно-диагностическое подразделение № 1

Гангрена Фурнье (ГФ) относится к редким, недостаточно изученным и, в связи с этим, малознакомым широкому кругу врачей заболеваниям. На сегодняшний день в ресурсах Национального центра биотехнологической информации США (PubMed.gov) насчитывается около 1150 публикаций, объединяющих почти 4000 случаев ГФ. В большинстве своем публикации представлены описанием немногочисленных случаев ГФ (в среднем, 5-7 наблюдений в одной публикации), за исключением около 2-х десятков работ, основанных на ретроспективном анализе крупных серий наблюдений, включающих от 40 и более случаев за длительный период времени (до 15-20 лет) [1-19].

Согласно современным представлениям ГФ является одной из форм быстро прогрессирующего некротизирующего фасциита полимикробной этиологии с преимущественным поражением наружных половых органов, промежности и перианальной области [20-26]. Это острое хирургическое заболевание, требующее неотложных диагностических и лечебных мероприятий. Прогноз при ГФ прежде всего определяется сроками оказания лечебной помощи, задержка в лечебных мероприятиях в течение нескольких часов сопровождается высокой летальностью (от 25% и выше) вследствие развития септического шока [22, 27]. ГФ не имеет возрастных, климатических и географических ограничений [28, 29]. Например, за-

болеваемость ГФ в США составляет 900-1000 случаев в год, преимущественно среди мужчин социально активного возраста (50-55 лет) [12, 30].

Актуальность заболевания возрастает с каждым годом. Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований последних лет, указывающие на увеличение частоты гнойно-септических поражений мягких тканей в целом, в том числе и ГФ [20, 31]. Полагают, что сложившаяся ситуация связана с ростом числа иммунокомпромированных пациентов в популяции, которые составляют основной контингент больных ГФ [5, 24, 32]. Кроме того, несмотря на применение современных антибактериальных средств, летальность при ГФ не снижается и остается очень высокой, достигающей по данным отдельных исследований 80% [27, 29].

Лечение пациентов с ГФ сопровождается немалыми экономическими затратами. Сроки госпитализации варьируют от 2 до 278 дней (в среднем, для выживших пациентов – 34,8±18,8 дней, для умерших – 61,6±38,9) [17, 33]. Расходы на лечение одного пациента с ГФ в среднем составляют 27 646 долларов (для выживших больных – 26 574 долларов, для умерших – 40 871) [33]. После выписки из стационара не менее 30% пациентов нуждается в постоянном уходе и более 50% – в повторных реконструктивно-пластических операциях на наружных гениталиях и промежности [24, 31].

За последнее время лет научный интерес к заболеванию значительно

возрос. Количество публикаций, посвященных различным аспектам ГФ, за последние 15 лет (2001-2015 гг.) при сравнении с аналогичным периодом конца прошлого века (1986-2000 гг.) увеличилось почти в 1,5 раза. Активно обсуждаются вопросы, связанные, прежде всего, с ранней диагностикой и стратегией лечения ГФ. Изучаются клиничко-лабораторные предикторы заболевания, возможности современных лучевых методов исследования (таких как ультрасонография высокого разрешения, компьютерная и магнитно-резонансная томография) в диагностике и определении тактики лечения ГФ. Обсуждаются различные виды и сроки проведения реконструктивно-пластических операций, показания к адьювантным методам лечения ГФ (таким как гипербарическая оксигенотерапия, вакуум-терапия); активно исследуются факторы прогноза, определяющие исход заболевания. Немалое место уделяется вопросам терминологии, классификации, этиологии и механизмов развития ГФ.

Цель предпринятого исследования заключалась в анализе современных научных представлений, касающихся вопросов терминологии, классификации и этиопатогенеза ГФ.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Существует предположение, что первое описание болезни принадлежит Гиппократу (около 500 лет до н.э.), который рассматривал заболевание как рожистое воспаление мошонки, сопровождающееся высокой смертностью [28, 30, 34, 35]. Известный древний историк и полководец Иосиф Флавий (40-е – 90-е годы н.э.) в своих летописях «Иудейские древности» указывал, что иудейский царь Ирод Великий (70-е годы до н.э. – 4-ый год н.э.) в последние годы своей жизни страдал гангреной наружных половых органов, приведшей на фоне сахарного диабета и почечной недостаточности к мучительной смерти правителя [28, 34].

Среди отечественных ученых

первое сообщение об этом заболевании принадлежит врачу-исследователю П. Добычину, который в 1862 году опубликовал наблюдение молниеносной гангрены мошонки (*gangrene fulminans scrotalis*). В 1865 году известным хирургом И.В. Буяльским было сделано сообщение об успешном лечении больного с гангреной мошонки, которая сопровождалась полным обнажением яичек и семенных канатиков [28].

Среди зарубежных исследователей первое сообщение о гангрене мошонки принадлежит французскому врачу Бауреньи (Н. Vaurienne), описавшем в 1764 году бытовую «контузию мошонки» у 14-летнего подростка, которого боднул бык [28, 30, 35]. Некроз кожи мошонки развивался стремительно, после нескольких операций (некрэктомии) пострадавший выздоровел. И только спустя почти 120 лет, в 1883 году, парижский дерматовенеролог, профессор Жан Альфред Фурнье (J.A.Fournier, 1832-1914 гг.) у 5-ти молодых пациентов описал развитие спонтанной фудроянтной (молниеносной) гангрены полового члена (*“gangrene foudroyante de la verge”*) в виде самостоятельного заболевания, впоследствии названном его именем (рис. 1)



Рис. 1. Жан Альфред Фурнье (1832-1914) из работы [38]

[36-38]. Одним из предрасполагающих факторов заболевания Ж.А. Фурнье считал сахарный диабет, а непосредственно производящим фактором – травму уrogenитальной области. В качестве травмы наружных гениталий автор рассматривал ущемление крайней плоти, вызванное перевязыванием головки полового члена, к которому прибегали некоторые его пациенты в качестве «лечения» ночного недержания мочи или средства мужской контрацепции. В своем научном исследовании Ж.А. Фурнье выделил 2 классических клинических критерия ГФ, не утративших значение и в настоящее время: (1) внезапное начало без видимых причин и (2) стремительно прогрессирующее течение болезни [37].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В литературе можно встретить более 15 различных названий заболевания: «первичная гангрена мошонки», «самопроизвольная гангрена мошонки и полового члена», «эпифасциальная гангрена и субфасциальная флегмона половых органов», «гангренозная рожа мошонки», «анаэробная газовая флегмона мошонки», «идиопатическая гангрена мошонки», «молниеносная гангрена мошонки», «острый некроз тканей мошонки и полового члена», «периуретральная флегмона», «фагедема мошонки», «синергетический целлюлит», «стрептококковая гангрена мошонки», «синдром Meloney» (по имени американского хирурга F.L. Meloney, который рассматривал заболевание как стрептококковый целлюлит наружных гениталий и одним из первых в 1924 году предложил в качестве лечения ГФ неотложную некрэктомию пораженных тканей), «анаэробный целлюлит мошонки», «гангрена Фурнье», «синдром Фурнье», «болезнь Фурнье», «некротизирующий фасциит наружных гениталий, промежности и перианальной области», «облитерирующий эндартериит мошонки и промежности» [5, 12, 20, 21, 23, 28, 31, 32, 39-48].

Такое многообразие терминов является отражением различных взглядов на природу заболевания и подходов к его лечению.

В настоящее время большинство авторов в названии заболевания придерживается исторически сложившейся терминологии: «гангрена Фурнье» [20, 28, 31]. Предлагается дифференцированно подходить к использованию термина «гангрена Фурнье», а именно: именовать им все случаи молниеносной гангрены мошонки неустановленной этиологии («первичная или идиопатическая гангрена мошонки» или «гангрена Фурнье») [9]. Остальные случаи гангрены наружных гениталий с установленными каузативными факторами рассматриваются как «вторичная гангрена мошонки». Однако такая классификация ГФ не нашла поддержки в широкой литературе.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГФ относится к крайне редким заболеваниям. Данные о частоте ГФ значительно варьируют и представлены в различных форматах измерения, затрудняющих проведение их сравнительной оценки. В США ежегодно регистрируются от 900 до 1000 случаев ГФ [12, 30]. ГФ встречается в 1,6 случаев на 100 000 мужчин в популяции в год, что составляет менее чем 0,02% всех поступлений в стационар [1]. По данным В.М. Тимербулатова и соавт. частота ГФ в нозологической структуре от-

делений урологического профиля, общей и гнойной хирургии составила 0,09% [39]. По данным Т. Eskitascioglu и соавт. частота ГФ среди всех острых хирургических заболеваний составила 0,35% [6]. Приводятся и другие данные по частоте ГФ: 1 случай на 7500 [43], 1 случай на 5300 [45], 0,04 случая на 1000 [12] случаев всех острых хирургических заболеваний (табл. 1).

Официальные сведения о заболеваемости ГФ в литературе отсутствуют. С 1950 по 2007 гг. в мировой литературе описано 3297 случаев ГФ [22]. В настоящее время число случаев ГФ, по данным PubMed, достигло почти 4000 с устойчивой тенденцией к ежегодному росту заболеваемости. По данным эпидемиологических исследований, ежегодный прирост больных ГФ за последовательные 10-летние периоды (с 1979 по 1988 гг. и с 1989 по 1998 гг.) увеличился в 2,2 раза [49], а за более длительный сравнимый период времени (с 1950 по 1999 гг. и с 2000 по 2007 гг.) ежегодный прирост больных ГФ увеличился в 6,4 раза [5] (табл. 2). Полагают, что такая ситуация объясняется не только абсолютным увеличением заболеваемости ГФ, но и ростом доступности Интернета, позволяющего сравнительно легко опубликовать данные своих исследований (при сравнении с публикацией их на страницах научных журналов) [32].

ГФ наблюдается в любом возрасте, поражая наружные половые

органы не только у мужчин, но и у женщин. Описаны случаи ГФ, возникшей у новорожденного и в 90-летнем возрасте [6, 9, 32]. По данным большинства авторов, ГФ чаще встречается у мужчин в возрасте 40-60 лет в соотношении мужчин и женщин равном 10:1 [1, 5, 11, 14, 28]. Средний возраст пациентов с ГФ имеет устойчивую тенденцию к росту (рис. 2) [1, 5, 6, 12, 14, 17].

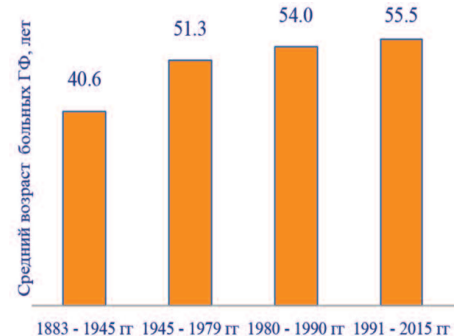


Рис. 2. Динамика роста среднего возраста пациентов с ГФ (по [1, 5, 6, 12, 14, 17])

При сравнительном анализе 450 случаев ГФ, представленных в 10-ти крупных серийных исследованиях за последние 5 лет [1, 2, 3, 6, 7, 11, 14, 15, 17, 18], общий возраст пациентов с ГФ варьировал от 14 до 89 лет. Минимальный средний возраст, максимальный средний возраст и усредненный возраст пациентов с ГФ составили 14-45 лет ($25,3 \pm 7,6$ лет), 62-89 лет ($80,2 \pm 7,8$ лет) и 44-60 лет ($55,5 \pm 4,8$ лет), соответственно (рис. 3). Более 70% пациен-

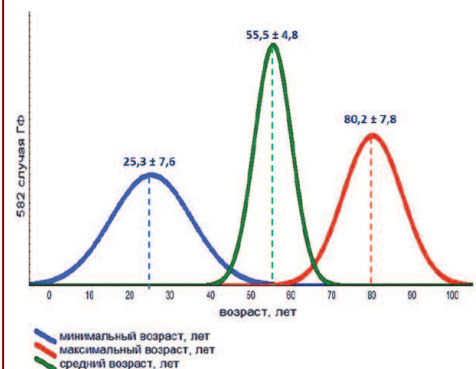


Рис. 3. Распределение пациентов с ГФ по возрасту (по [1, 2, 3, 6, 7, 11, 14, 15, 17, 18])

Таблица 1. Частота ГФ среди острых хирургических заболеваний

	Тимербулатов В.М. и соавт. (2009) [39]	Altaras S. и соавт. (2012) [1]	Eskitascioglu T. и соавт. (2014) [6]
Частота ГФ среди острых хирургических заболеваний: % % (общее количество больных) ГФ	0,09 (17)	0,02 (41)	0,35 (80)

Таблица 2. Динамика заболеваемости ГФ

Авторы, год	Сравниваемые периоды (гг.) Ежегодное количество больных ГФ (общее количество больных ГФ за этот период)		Ежегодный прирост больных ГФ за сравниваемые периоды времени
	I	II	
Stephens B.J. et al. (1993) [49]; Eke N. (2008) [32]; Martinschek A. et al. (2012) [17]	1979 – 1988: 45 (449)	1989 – 1998: 97 (973)	в 2,2 раза
Ngugi P. et al. (2014) [5]	1950 – 1999: 27,8 (1726)	2000- 2007: 177 (1571)	в 6,4 раза

тов – это пациенты старше 55 лет. Мужчины составили 525 (90%), женщины – 57 (10%) больных ГФ. Соотношение мужчин и женщин в среднем было 9,2:1 (2,5:1-19:1). Низкая заболеваемость ГФ у женщин

объясняется анатомическими и гигиеническими особенностями промежности и наружных половых органов [5, 10, 22].

Заболеваемость ГФ среди детей встречается значительно реже. По сводным данным на 2011 год в англоязычной литературе приводится 63 случая ГФ у детей, причем у 43 (65%) из них в возрасте до трех лет [2, 5, 9, 12, 32].

Заболеваемость ГФ не связана с сезонными колебаниями и эндемичными регионами [28]. Тем не менее, в некоторых публикациях отмечена более высокая заболеваемость ГФ в странах Азии и Африки, чем в Европе и США [22, 24, 30]. Однако при этом, смертность при ГФ в США и Европе незначительно превышает показатели смертности в слаборазвитых странах, что вероятно связано с наличием антибиотикоустойчивых штаммов инфекции, возникших на фоне более широкого и нередко необоснованного применения антибактериальных препаратов в развитых странах [24, 30].

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Выделяют местные и общие предрасполагающие факторы, способствующие возникновению ГФ.

А. Местные предрасполагающие факторы. К ним относятся анатомические особенности наружных половых органов и промежности: а) относительная тонкость и повышенная увлажненность кожи мошонки с рыхлой и слабо развитой подкожной жировой клетчаткой, способствующие более легкому внедрению высоковирулентной микрофлоры; б) близость расположения уретры и анального канала, создающие благоприятные условия для обсеменения патогенной флорой промежности и кожи мошонки; в) невыраженная артериальная сеть и развитое венозное русло мошонки и промежности, создающие условия для замедленного оттока венозной крови, развития тромбоза и

лимфостаза [12, 20, 28, 31, 34].

Б. Общие предрасполагающие факторы. ГФ обычно развивается у иммунокомпромированных пациентов [2, 4, 7, 10, 13, 23]. Среди них пациенты с сахарным диабетом составляют основной контингент: 32-66% [5, 9, 22]. Сахарный диабет является основным фактором иммуносупрессии вследствие нарушения клеточного и гуморального иммунитета и развития диабетической микро- и макроангиопатии, предрасполагающих к возникновению ГФ [12, 24, 48, 50]. В свою очередь ГФ, как и любое инфекционное заболевание, приводит к возрастанию скорости катаболизма, сопровождающегося увеличением эндогенной продукции глюкозы и усугублением течения сахарного диабета [12, 48]. Гипергликемия негативно влияет на бактерицидные свойства фагоцитов (угнетает адгезию и хемотаксис макрофагов), способствует снижению скорости активации Т-клеток, уменьшает выработку иммуноглобулинов IgG и IgA, компонентов комплемента C3 и C4 и в итоге приводит к снижению общего и местного (тканевого) антибактериального иммунитета [24].

К другим коморбидным заболеваниям и состояниям, прямо или косвенно приводящим к нарушением общего и местного иммунитета при ГФ, относят: хронический алкоголизм, онкологические заболевания, хроническую почечную недостаточность, ожирение, химиотерапию и кортикостероидную терапию, хроническую обструктивную болезнь легких, курение, хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, стенозирующий атеросклероз сосудов таза и нижних конечностей, алиментарную недостаточность, цирроз печени и печеночную недостаточность, системную красную волчанку, болезнь Крона, наркоманию, носительство ВИЧ и вируса гепатита С, длительную иммобилизацию (в частности, при острых на-

рушениях мозгового кровообращения, продолжительных сроках госпитализации), нарушение гигиены наружных половых органов [1, 4-6, 12, 13, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 30, 35, 37, 48].

По данным сравнительного анализа 658 случаев ГФ, представленных в 14-ти крупных исследованиях за последние 15 лет, наиболее частыми общими предрасполагающими факторами ГФ являлись: сахарный диабет – в 56% (45-78%) случаев, хронический алкоголизм – в 45% (34-56%) и хроническая почечная недостаточность – в 34% (23-45%) [1-4, 6-8, 10, 11, 13-17].

ЭТИОЛОГИЯ

Длительное время, с момента первого описания ГФ, считалось, что одной из отличительных особенностей ГФ является невозможность установить источник инфекции или идиопатический характер ГФ [20, 40, 44]. В последнее время это положение кардинально меняется. Согласно литературному анализу 1726 случаев ГФ, проведенному N. Eke, причины ГФ можно выявить в 95 – 97% случаев [32]. Более того, существует мнение, что входные ворота инфекции при ГФ могут быть установлены во всех случаях [34]. Случаи ГФ, в которых источник инфекции выявить не представляется возможным, свидетельствуют обычно о далеко зашедшей стадии и поздней диагностике заболевания [34].

В действительности, любое заболевание (или его осложнение) или травма аногенитальной зоны могут привести к развитию ГФ [22]. В литературе обсуждаются три группы причин развития ГФ: 1) заболевания и повреждения толстой кишки, 2) заболевания и повреждения мочеполювых органов, 3) заболевания и повреждения кожи и подкожной клетчатки наружных половых органов, промежности и перианальной области.

Приводятся противоречивые данные, касающиеся частоты

различных факторов в генезе ГФ. Так, существует распространенное мнение, что на долю заболеваний и повреждений толстой кишки приходится 30-70% случаев ГФ, мочеполовых органов – 20-40%, кожи и подкожной клетчатки аногенитальной зоны – 20% [4, 7, 9, 12, 14, 19, 22, 26]. Однако в последнее время появились сообщения, в которых приоритет в генезе ГФ принадлежит заболеваниям (повреждениям) мочеполовых органов [20, 31] или отдается предпочтение травматическому фактору [6, 38, 48]. Травматические факторы объединяют как операционную травму (полученную в результате хирургических операций и манипуляций), так и неоперационную травму (полученную в силу различных обстоятельств военного, бытового, спортивного характера и т.д.) [6].

Для уточнения частоты причинных факторов в генезе ГФ было проанализировано 402 случая ГФ, опубликованных в доступной мировой литературе за последние 15 лет (с 2000 по 2015 гг.) [1 – 4, 6 – 8, 10]. В результате сравнительного анализа было установлено, что на долю заболеваний ободочной и прямой кишки приходится 162 (40,3%, варьирует от 20 до 72%) случая, мочеполовой сферы – 45 (11,2%, варьирует от 0 до 40%), кожи и подкожной клетчатки аногенитальной области – 41 (10,2%, варьирует от 0 до 25%). Этиология ГФ была установлена в 248 (61,7%, варьирует от 25 до 100%) случаях, в остальных – 154 (38,3%,

варьирует от 0 до 75%) случаях причины ГФ остались неизвестными. Наиболее частой причиной во всех исследованиях являлся перианальный абсцесс, который был выявлен в 126 (77,8%) случаях из 162 случаев заболеваний толстой кишки. Среди заболеваний мочеполовой сферы преобладали гнойно-воспалительные заболевания уретры, предстательной железы и органов мошонки (более чем в 50% случаев); среди заболеваний кожи и подкожной клетчатки – различные виды травм (операционные и неоперационные травмы, примерно поровну в каждом случае). При сравнении этих 402 случаев ГФ со 198 случаями ГФ, приведенными в литературном обзоре J. Hubert и соавт. [12], за более ранний 15-летний период (с 1981 по 1995 гг.) было установлено, что частота заболеваний толстой кишки и кожи аногенитальной зоны за два сравниваемых периода времени (с 2000 по 2015 гг. и с 1981 по 1995 гг.) были сопоставимы между собой (рис. 4). За последние 15 лет отмеча-

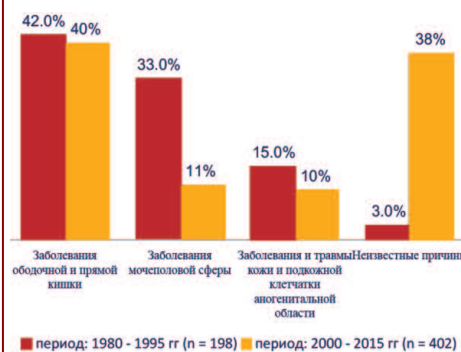


Рис. 4. Сравнительная оценка причин ГФ за периоды 2015 - 2000 гг. и 1995 - 1981 гг. (по [1 - 4, 6 - 8, 10])

ется уменьшение (почти в 3 раза) в генезе ГФ доли заболеваний мочеполовой сферы (11,2% против 33%). Обращает на себя внимание факт увеличения (более чем в 12 раз) количества случаев с неустановленной этиологией (38,3% против 3%), что не подтверждает приведенные выше данные литературы о росте случаев ГФ с установленной этиологией [32, 34]. Причины этих тенденций пока неясны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Заболевания и травмы толстой кишки, приводящие к ГФ, включают перианальные и периректальный абсцессы, анальные трещины, проктит, свищевую форму парапроктита, ущемленные паховые и пахово-мошоночные грыжи, перфоративный аппендицит, дивертикулиты ободочной кишки, инородные тела толстой кишки, перфорацию толстой кишки при колоректальном раке, травматические и инфекционные осложнения фиброколоноскопии и ректороманоскопии, геморроидэктомии по Миллигану – Моргану, биопсии прямой кишки [1-20, 25, 31, 37, 51, 52].

Урологические заболевания и травмы, приводящие к ГФ, включают различные острые гнойные заболевания уретры и парауретральных мягких тканей, мочевого пузыря при нейрогенном мочевом пузыре, предстательной железы, семенных пузырьков, бульбоуретральных желез, мошонки и ее органов; осложнения трансуретральной ре-

Таблица 3. Этиологические факторы при ГФ (по [1 – 20, 25, 31, 37, 51, 52])

	Желудочно-кишечный тракт	Мочеполовой тракт	Кожа и подкожная клетчатка наружных половых органов и промежности
Заболевания и травмы	<ul style="list-style-type: none"> • Перианальный абсцесс • Ишиоректальный абсцесс • Перианальная фистула • Геморрой • Перфоративная форма ректальной карциномы • Перфорация прямой кишки инородным телом • Перфоративный дивертикулит сигмовидной кишки 	<ul style="list-style-type: none"> • Травма уретры • Инфекция мочевых путей • Стриктура уретры • Периуретральный абсцесс • Эпидидимит/орхит • Уретро-ректальные свищи 	<ul style="list-style-type: none"> • Абсцесс мошонки • Гидраденит промежности • Баланит/баланопостит/ парафимоз • Фурункул промежности • Венерические язвы • Генитальный пирсинг • Анальный секс • Травмы мошонки и промежности бытовые, огнестрельные
Операции и манипуляции	<ul style="list-style-type: none"> • Ректороманоскопия • Фиброколоноскопия • Биопсия прямой кишки • Геморроидэктомия по Миллигану-Моргану 	<ul style="list-style-type: none"> • ТУР простаты • Травматическая катетеризация мочевого пузыря • Вазэктомия • Биопсия простаты • Фаллопротезирование • Пластика оболочек яичка 	<ul style="list-style-type: none"> • Вскрытие и дренирование абсцессов мошонки и промежности • Подкожные инъекции масло- и парафино-содержащих препаратов в половой член • циркумцизия

зекции предстательной железы и мочевого пузыря, катетеризации мочевого пузыря, пластики уретры по поводу стриктуры и уретро-ректальных свищей, фаллопротезирования, вазэктомии, пластики оболочек яичка по поводу гидроцеле, трансректальной биопсии предстательной железы [1-20, 25, 31, 37, 49, 50].

Заболевания и травмы кожи и подкожной клетчатки аногенитальной зоны, приводящие к ГФ, включают различные гнойные заболевания и инфицированные травмы кожи полового члена, мошонки и промежности, парафимоз, травму полового члена при анальном и оральном сексе, баланопостит; осложнения инъекций эректогенных препаратов в кавернозные тела полового члена и инъекций масло- и парафиносодержащих веществ в крайнюю плоть головки полового члена [1-20, 25, 31, 37, 49, 50] (таб. 3).

У женщин дополнительные факторы развития ГФ включают абсцессы вульвы и бартолиновых желез, септический аборт, генитальный пирсинг и эпиляция; травматические и инфекционные осложнения пангистерэктомии; перинеотомии и симфизиотомии, применяемых во время трудных родов [5, 9, 10, 12, 32].

Укусы насекомых, ожоги, травмы наружных половых органов; обрезание крайней плоти характерны для развития ГФ у детей [2, 5, 28, 31, 48].

КАУЗАТИВНАЯ ФЛОРА

J.A. Fournier предполагал, что ГФ вызывается стрептококковой инфекцией [12, 36]. В 1924 году американский хирург F.L. Meloney сообщил о 20 случаях ГФ в одной из китайских провинций, вызванных *Streptococcus pyogenes* [40]. В течение последующего 30-летнего периода ГФ рассматривалась исключительно как «стрептококковая гангрена мошонки» или «болезнь Meloney», которая характеризовалась выраженной токсемией и высокой летальностью. В 1952 году английский хирург B. Wilson для обозначения глубокой инфекции мягких тканей предложил термин «некротизирующий фасциит» и предположил полимикробную этиологию ГФ, которая нашла подтверждение в последующих работах [12, 24, 30, 45-47].

В настоящее время ГФ рассматривается как некротизирующий фасциит аногенитальной области полимикробной этиологии

[1-5, 17, 20, 43]. Микробные ассоциации, обнаруживаемые при ГФ, обычно состоят из 4-5 типов (максимально – до 9 типов) аэробных и анаэробных микроорганизмов, некоторые из которых являются комменсалами (образуют сообщества и в норме обитают на коже наружных гениталий и промежности) [12, 22, 24, 29]. Наиболее распространенной каузативной флорой среди аэробных микроорганизмов являются кишечная палочка, пневмоническая клебсиелла и золотистый стафилококк, в том числе метициллин-резистентные штаммы стафилококка; среди анаэробных микроорганизмов преобладают бактериоиды, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника [1, 4, 18, 33] (табл. 4). В микробной ассоциации при ГФ аэробная микрофлора является доминирующей [6, 8, 21]. Такое преобладание аэробной микрофлоры может быть абсолютным и относительным (вследствие возможной гибели анаэробной микрофлоры при бактериологических исследованиях в аэробной среде) [17, 23].

Сравнительный анализ каузативной микрофлоры в 692 случаях ГФ, представленных в литературе за периоды 1980 – 1995 гг и 2000 – 2015 гг. [1-20, 25, 31, 37, 49, 50, 53], показал, что за последние 15 лет в генезе ГФ отмечается рост удельного веса аэробной флоры за счет кишечной группы (*E.coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*) при одновременном уменьшении анаэробных бактерий. В преобладающем количестве случаев, каузативную флору удается идентифицировать. Почти в 50% случаев она была представлена микробной ассоциацией в количестве от 1 до 4 типов микроорганизмов в одной ассоциации. Лидирующие позиции занимает кишечная палочка: более половины всех микробных ассоциаций (табл. 5, 6).

Таблица 4. Каузативная микрофлора при ГФ (по [1, 4, 18, 33])

Грамотрицательные бактерии	Грамположительные бактерии	Анаэробные бактерии	Грибы
<i>Fusobacterium</i> <i>Salmonella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Shigella</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurella</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Corynebacterium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptococcus</i>	<i>Candida</i> <i>Histoplasma</i> <i>Cryptococcus</i>

Таблица 5. Сравнительная оценка каузативной микрофлоры при ГФ за периоды 2015 – 2000 гг. и 1995 – 1980 гг. (по [1 – 20, 25, 31, 39, 51 – 53])

Каузативная флора	2015 – 2000 гг. n= 350	1995 – 1980 гг. n = 342
1. Аэробная флора	0 – 85,6%	23 – 53 %
<i>Enterobacteriaceae</i>	56,8% (14,7 – 85,6%)	31,3% (23 – 53%)
<i>Staphylococcus</i>	13,6% (4,4 – 25,4%)	29%
<i>Streptococcus</i>	12,8% (0 – 30,9%)	42%
2. Анаэробная флора	5,6 – 20,9%	4 – 46%
<i>Clostridium</i>	20,9% (0 – 67,3%)	10%
<i>Bacteroides</i>	7,9% (0 – 27,0%)	46%
<i>Peptostreptococcus</i>	5,6% (0 – 33,3%)	24%

Таблица 6. Характеристика каузативной микрофлоры при ГФ (по [1 – 20, 25, 31, 37, 49, 50, 51])

Количество наблюдений, n	Микрофлора идентифицирована (% случаев)	Микрофлора не идентифицирована (% случаев)	Монофлора (% случаев)	Микробные ассоциации (% случаев)	Количество микробов в каждом случае mean % (min – max)
n = 350	86,2 (76-92,5)	13,5 (7,5-24,0)	3,4 (0-16,2)	49,0 (17,5-83,8)	49,0 (17,5-83,8)

ПАТОГЕНЕЗ

Существует несколько теорий патогенеза ГФ, некоторые из которых представляют сегодня лишь исторический интерес. К ним

относятся: теория мочевого инфильтрации промежности [43], теория местного инфекционного лимфангита мошонки [47], теория острого артериального тромбоза мошонки [44], теория сочетанного действия высоковирулентной инфекции и сосудистого тромбоза мошонки и промежности [45], теория локального внутрисосудистого свертывания [48]. Все эти теории придают значение отдельным причинным факторам и звеньям патогенеза, не представляя картину развития ГФ в целом.

В настоящее время многие аспекты патогенеза ГФ являются хорошо изученными. Создана общая модель патогенеза ГФ, поддерживаемая многими авторами, согласно которой ГФ рассматривается как быстро прогрессирующая форма некротизирующего фасциита наружных половых органов и промежности полимикробной этиологии [21, 24, 48, 54]. Согласно одной точки зрения, ГФ начинается с локального воспаления подкожной клетчатки (целлюлита), возникающего в области входных ворот инфекции [28, 31, 54]. В дальнейшем инфекционно-воспалительный процесс распространяется на кожу и вглубь – на фасции и мышцы. Согласно другой, более распространенной, точке зрения, первично поражается поверхностная (подкожная) фасция с последующим вовлечением окружающих тканей в воспалительный процесс [34, 39, 48, 51]. К входным воротам инфекции относятся уретра, прямая кишка и кожа промежности. В развитии ГФ придается значение различным факторам: а) нарушению целостности эпидермиса, дермы и фасций при травме [1, 6, 31]; б) распространению инфекции на промежность из соседних областей (клетчатки перианальной области, малого таза и забрюшинного пространства) по продолжению или *per continuitatem* (по ходу фасциальных структур) [16, 20, 22]; в) лимфогематогенному распространению инфекции на промежность из брюшной полости [12].

В качестве наиболее вероятно го пускового механизма развития некроза фасций рассматривается высоковирулентная инфекция, которая инициирует последовательный каскад реакций в очаге воспаления: цитокиновый каскад, приводящий к повреждению сосудистого эндотелия, который в свою очередь посредством освобождения тромбопластина активирует следующий – коагуляционный каскад, приводящий к ингибированию фибринолиза с образованием диссеминированного тромбоза мелких сосудов, питающих фасцию [21, 34]. Кроме того, повреждение эндотелия приводит к экстравазации жидкой части крови, отеку тканей, лейкоцитарной инфильтрации, усугубляющих в условиях замкнутого тканевого пространства нарушение микроциркуляции, что приводит, в конечном счете, к прогрессированию ишемического некроза фасций [28, 34]. Возникающий тромбоз кожных и подкожных сосудов способствует внедрению инфекции в более глубокие отделы мягких тканей через межфасциальные пространства. Скучная артериальная сеть и густое венозное русло создают условия для замедленного оттока венозной крови, развития тромбоза и лимфостаза. Нарастающий при этом отек мягких тканей способствует дальнейшему нарушению артериального кровотока, прогрессированию ишемии и развитию геморрагического инфаркта мошонки [20, 21, 31].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ГФ является синергетическое взаимодействие каузативной микрофлоры [4, 5, 7, 11, 22, 28, 31, 53]. Синергетическое взаимодействие аэробной и анаэробной микрофлоры подразумевает совместное действие бактериальных ферментов и токсинов, способствующих быстрому распространению инфекции в мягких тканях [28, 30]. Аэробные бактерии с самого начала становятся лидерами микробных ассоциаций, определяя характер и динами-

ку воспалительного процесса [24, 48]. Септицемия, наблюдаемая при ГФ, обусловлена, как правило, стрептококками [40, 41, 46].

Бактериальное взаимодействие при ГФ можно пояснить одним следующих примеров. Аэробные микроорганизмы (микрофлора «первой линии атаки») продуцируют фермент коагулазу, повышающий коагуляцию в сосудах. Тромбоз этих сосудов снижает локальный кровоток и оксигенацию тканей, создавая тем самым условия для деятельности анаэробных бактерий. Кроме того, в результате жизнедеятельности аэробных бактерий, накапливающиеся продукты обмена снижают окислительно-восстановительный потенциал тканей, что также истощает запасы кислорода в зоне поражения и дополнительно приводит к ингибированию фагоцитоза [5, 22, 24, 54]. В результате тканевой гипоксии факультативные анаэробы (микрофлора «второй линии атаки») начинают активно размножаться и продуцировать ферменты лецитиназу, коллагеназу, вызывающие гистолиз [5, 9, 28, 31, 48]. В частности, клостридиальный альфатоксин вызывает обширный отек мягких тканей и массивный некроз фасций и мышц, сопровождающиеся продукцией газа, гемолизом и выраженной токсемией. Газ, являющийся побочным продуктом анаэробного метаболизма, в основном состоит из азота, закиси азота, водорода и сероводорода [4, 18, 27, 38]. Гистолитическая активность микробных ферментов позволяет микроорганизмам быстро преодолевать межтканевые барьеры, в том числе проникать через фасции в подлежащие мышцы (рис. 5).

Выход воспалительного процесса за пределы одной анатомической области обусловлен обширными анатомическими связями фасций промежности, передней брюшной стенки, малого таза и забрюшинного пространства [12, 21, 31, 54] (рис. 6, 7). Фасциальный некроз, захватывающий поверхност-

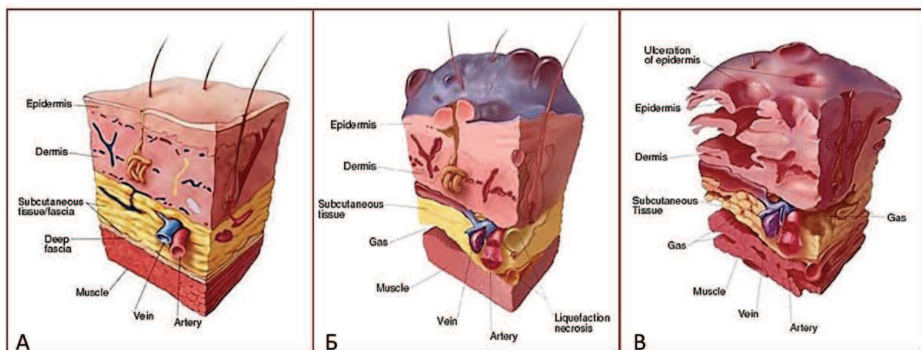


Рис. 5. Патоморфологические изменения кожи и мягких тканей при ГФ. А – норма, Б – ранняя (буллезная) стадия ГФ (некроз поверхностной фасции, подкожная эмфизема, буллезные изменения кожи), В – поздняя (язвенная) стадия ГФ (присоединение язвенно-некротических изменений кожи) (по [24])

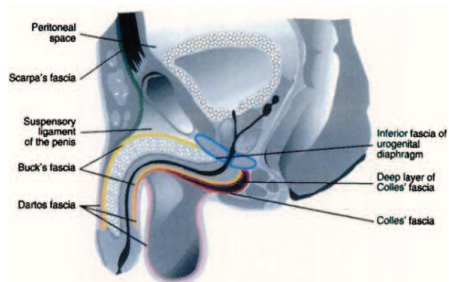


Рис. 6. Топография фасций промежности, наружных половых органов и передней брюшной стенки. Сагиттальная плоскость (по [54])

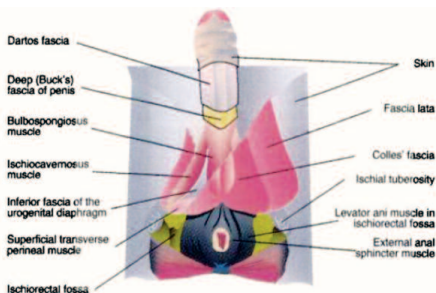


Рис. 7. Топография фасций промежности и наружных половых органов. Фронтальная плоскость (по [54])

ную и глубокую фасции, распространяется со стремительной скоростью: 2-3 см в час [32]. Распространение инфекции по межфасциальным пространствам приводит к поражению нескольких анатомических регионов [20, 31]. Инфекция, возникшая в аногенитальной зоне, может распространиться по фасции Коллеса (поверхностной фасции промежности) на мошонку и половой член (вдоль мясистой фасции, являющейся продолжением фасции Коллеса) [54]. Она также может переходить вдоль фасции Скарпа (продолжение фасции Коллеса) на переднюю брюшную стенку и подниматься вверх до ключиц и подмышечных впадин [20, 27, 34]. При нарушении целостности фасции Кол-

леса инфекция может распространиться на седалищно-прямокишечную ямку с обеих сторон и впоследствии – на ягодицы и бедра. Если нарушается целостность глубокой фасции промежности (фасции Бака), то инфекция может распространиться выше мочеполовой диафрагмы – в клетчатку перивезикального и забрюшинного пространства, а затем – в мошонку (по ходу семявыносящего протока через фасциальные футляры семенного канатика) [45, 48, 54] (рис. 8). У женщин,

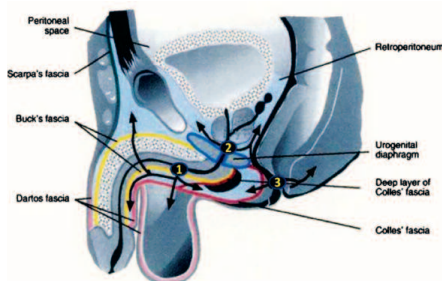


Рис. 8. Пути распространения ГФ (по [54]). 1 – при заболеваниях передней уретры, 2 – при заболеваниях задней уретры, 3 – при заболеваниях анальной области

источник инфекции при ГФ, как правило, возникает из абсцессов вульвы или бартолиновых желез [22].

Таким образом, в сложном патогенезе ГФ можно выделить 4 основных взаимосвязанных фактора: 1) гнойно-воспалительные заболевания и/или травма аногенитальной области в качестве пускового механизма, 2) синергетическое действие высоковирулентной аэробной и анаэробной инфекции, 3) острое нарушение кровообращения в мягких тканях аногенитальной области, 4) снижение иммунной реактивности организма [20, 31] (рис. 9).

Кавернозные тела полового члена, спонгиозное тело уретры, яички, придатки и семенные канатики крайне редко поражаются при ГФ ввиду отдельного кровоснабжения этих органов и мошонки (из системы срамных артерий и брюшного отдела аорты, соответственно) [26, 28, 34, 37]. Тем не менее, в отдельных исследованиях вовлечение полового члена и органов мошонки в инфекционно-некротический процесс при ГФ наблюдается не так уж редко: в 10 – 30% случаев [13, 16, 37]. При анализе 611 случаев ГФ, представленных в 12 публикациях за последние 15 лет [1-20, 31, 37], сочетанная локализация ГФ в области мошонки и полового члена была отмечена у 275 (45%) больных. При этом орхиэктомия, пенэктомия и вазэктомия были выполнены в 28 (4,6%), 1(0,2%) и 1 (0,2%) случаях, ■



Рис. 9. Основные факторы патогенеза ГФ (по [20, 31] с дополнениями)

соответственно. При патогистологическом исследовании обнаруживались некроз яичек и воспалительный процесс разной степени выраженности [13, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первое подробное описание молниеносной гангрены наружных гениталий и промежности принадлежит французскому дерматовенерологу, профессору Ж.А. Фурнье (1883). В литературе можно встретить более 15 различных названий заболевания, отражающих различные взгляды на природу заболевания. Общепринятым термином в названии заболевания является «гангрена Фурнье».

ГФ относится к крайне редким заболеваниям с тенденцией к ежегодному росту заболеваемости. За последнее десятилетие заболеваемость ГФ возросла в 2,2 – 6,4 раза, что, прежде всего, связано с увеличением количества иммунокомпромированных пациентов, составляющих основной контингент больных ГФ. Средний возраст пациентов с ГФ неуклонно увеличивается и в настоящее время составляет 55,5 лет. ГФ страдают преимущественно мужчины в соотношении к женщинам 9,2 к 1. Среди детей ГФ встречается крайне редко.

Выделяют местные и общие предрасполагающие факторы развития ГФ. К местным предрасполагающим факторам относятся анатомические особенности строения и кровоснабжения наружных половых

органов и промежности. Среди общих предрасполагающих факторов лидирующие позиции занимают сахарный диабет (45 – 78% случаев), хронический алкоголизм (34 – 56% случаев) и хроническая почечная недостаточность (23 – 45% случаев).

Источники инфекции при ГФ включают заболевания и повреждения толстой кишки (20 – 72% случаев), мочеполовых органов (до 40% случаев), кожи и подкожной клетчатки наружных половых органов, промежности и перианальной области (до 25% случаев). В действительности, любое заболевание (или его осложнение) или травма аногенитальной зоны могут привести к развитию ГФ. Источники инфекции можно установить более чем в половине случаев ГФ. Наиболее частой причиной ГФ является перианальный абсцесс (почти 80% всех случаев ГФ). За последние 15 лет отмечаются уменьшение (почти в 3 раза) доли заболеваний мочеполовой сферы в генезе ГФ и увеличение (более чем в 12 раз) количества случаев ГФ с неустановленной этиологией.

Каузативная микрофлора при ГФ представлена микробными ассоциациями из 4 – 5 аэробных и анаэробных микроорганизмов. Наиболее распространенной каузативной микрофлорой в микробной ассоциации является кишечная палочка (более 50% всех случаев).

В настоящее время ГФ рассматривается как одна из форм некротизирующего фасциита с поражением

аногенитальной области. В патогенезе ГФ придается значение гнойно-воспалительным заболеваниям и травме аногенитальной области (в качестве триггерного механизма, синергетическому действию высоковирулентной аэробной и анаэробной инфекции, острому нарушению кровообращения в мягких тканях аногенитальной области и снижению иммунной реактивности организма. Совместное действие аэробной и анаэробной микрофлоры сопровождается продукцией эндо- и экзотоксинов, плазмокоагулирующих и гистолитических ферментов, вызывающих тромбоз сосудов, некроз подкожных поверхностных и глубоких мягких тканей и фасций промежности и наружных гениталий. Инфекционно-воспалительный процесс при ГФ стремительно, со скоростью 2 – 3 см в час, распространяется вдоль фасциальных влагалищ с промежности на мошонку, половой член, ягодицы, бедра и переднюю брюшную стенку, поднимаясь вверх до ключиц и подмышечных впадин. Вовлечение яичек и полового члена в инфекционно-некротический процесс при ГФ наблюдается очень редко: в 4,6% и 0,2% случаев, соответственно. Изучение предрасполагающих, этиологических, каузативных и патогенетических аспектов заболевания является предметом дальнейших исследований в целях выработки эффективных мер профилактики и лечения такого тяжелейшего страдания, к какому относится ГФ. ■

Резюме:

Гангрена Фурнье (ГФ) относится к очень редким острым хирургическим заболеваниям, характеризуется быстрым прогрессированием и высокой летальностью, достигающей 80%. За последнее десятилетие заболеваемость ГФ выросла в 2,2 – 6,4 раза, что связано с увеличением количества иммунокомпромированных пациентов в популяции. Средний возраст пациентов с ГФ составляет 55,5 лет и имеет тенденцию к увеличению. К местным предрасполагающим факторам относятся анатомические особенности строения и кровоснабжения наружных половых органов и промежности. Среди общих предрасполагающих факторов лидирующие позиции занимают сахарный диабет, хронический алкоголизм и хроническая почечная недостаточность. Источники инфекции при ГФ включают заболевания и повреждения толстой кишки (в 20 – 72% случаев), мочеполовых органов (в 40% случаев), кожи и подкожной клетчатки наружных половых органов, промежности и перианальной области (в 25% случаев). Наиболее частой причиной ГФ является перианальный абсцесс (почти в 80% случаев). Каузативная микрофлора при ГФ представлена микробными ассоциациями, состоящими из 4 – 5 аэробных и анаэробных микроорганизмов. Наиболее распространенной каузативной микрофлорой является кишечная палочка (более 50% случаев ГФ). В настоящее время ГФ рассматривается как одна из форм некротизирующего фасциита. В патогенезе ГФ придается значение гнойно-воспалительным заболеваниям и травме аногенитальной области, синергетическому действию высоковирулентной аэробной и анаэробной инфекции, острому нарушению кровообращения в мягких тканях аногенитальной области, снижению иммунной реактивности организма. Инфекционно-воспалительный процесс при ГФ стремительно, со скоростью 2 – 3 см в час, распространяется вдоль фасциально-мышечных влагалищ промежности с переходом на мошонку, половой член, ягодицы, бедра и переднюю брюшную стенку. Поражение яичек и полового члена при ГФ наблюдается очень редко: в 4,6% и 0,2% случаев.

Ключевые слова: гангрена Фурнье, терминология, эпидемиология, предрасполагающие факторы, этиология, патогенез.

Key words: Fournier's gangrene, terminology, epidemiology, predisposing factors, etiology, pathogenesis.

ЛИТЕРАТУРА

- Altarc S, Katusin D, Crnica S, Papeš D, Rajković Z, Arslani N. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients. // *Urol Int*. 2012. Vol. 88, N 3. P. 289-293.
- Rouzkroh M, Tavassoli A, Mirshemirani A. Fournier's gangrene in children: report on 7 cases and review of literature. // *Iran J Pediatr*. 2014. Vol. 24, N 5. P. 660-661.
- Benjelloun el B, Souiki T, Yakla N, Ousadden A, Mazak K, Louchi A, Kanjaa N, Taleb KA. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. // *WJES*. 2013. Vol. 8, N 13. P. 1-5.
- Oguz A, Gümüş M, Turkoglu A, Bozdağ Z, Ülger BV, Ağaçağay E, Böyük A. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience. // *Int Surg*. 2015. Vol. 100, N 5. P. 934-941.
- Ngugi P, Magoha G, Nyaga P. Fournier's gangrene in the HIV era. // *Afr Health Sci*. 2014. Vol. 14, N 4. P. 1063-1068.
- Eskitaşoğlu T, Özyazan II, Coruh A1, Günay GK1, Altıparmak M1, Yontar Y1, Doğan F1. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopathogenesis. // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014. Vol. 20, N 4. P. 265-274.
- Ersoz F, Sari S, Arıkan S, Altıok M, Bektas H, Adas G, Poyraz B, Özcan O. Factors affecting mortality in Fournier's gangrene: experience with fifty-two patients. // *Singapore Med J*. 2012. Vol. 53, N 8. P. 537-540.
- Ersay A, Yılmaz G, Akgun Y, Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. // *ANZ J Surg*. 2007. Vol. 77, N 1-2. P. 43-48.
- Schultz D, Mohor CS, Solovan C. Unusual foreign body in the sigmoid colon, chronic alcohol abuse, and Fournier gangrene: a case report. // *Clin Interv Aging*. 2015. Vol. 31, N 10. P. 673-677.
- Sinha R, Arachchi A, Lee P, Marwan K. Fournier gangrene in pregnancy. // *Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 125, N 6. P. 1342-1344.
- Fall B, Fall PA, Diao B, Kpatcha MR, Sow Y, Kabore FA, Ali M, Ndoye AK, Ba M. Fournier's gangrene; a review of 102 cases. // *Andrologie*. 2009. Vol. 19, N 1. P. 45 - 49.
- Hubert J, Fournier G, Mangin Ph, Punga-Maole M. Gangrene des organes genitaux externes. // *Progress en Urologie*. 1995. Vol. 5. P. 911-924.
- Ghnam WM. Fournier's gangrene in Mansoura Egypt: a review of 74 cases. // *J Postgrad Med*. 2008. Vol. 54, N 2. P. 106-109.
- Khandelwal R, Chintamani, Tandon M. Fournier's gangrene severity index as a predictor of outcome in patients with Fournier's gangrene: a prospective clinical study at a tertiary care center. // *J Young Med Researchers*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 1-5.
- Koukouras D, Kallidonis P, Panagopoulos C, Al-Aown A, Athanasopoulos A, Rigopoulos C, Fokaefs E, Stolzenburg JU, Perimenis P, Liatsikos E. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: presentation of a multi-institutional experience with 45 cases. // *Urol Int*. 2011. Vol. 86, N 2. P. 167-172.
- Korkut M, İçöz G, Dayangaç M, Akgün E, Yeniay L, Erdoğan O, Cal C. Outcome analysis in patients with Fournier's gangrene: report of 45 cases. // *Dis Colon Rectum*. 2003. Vol. 46, N 5. P. 649-652.
- Martinschek A, Evers B, Lampl L, Gerngroß H, Schmidt R, Sparwasser C. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients. // *Urol Int*. 2012. Vol. 89, N 2. P. 173-179.
- Sallami S, Maalla R, Gammoudi A, Ben Jdidia G, Tarhouni L, Horchani A. Fournier's gangrene: what are the prognostic factors? Our experience with 40 patients. // *La Tunisie Medicale*. 2012. Vol. 90, N 10. P. 708-714.
- Unalp HR, Kamer E, Derici H, Atahan K, Balci U, Demirdoven C, Nazli O, Onal MA. Fournier's gangrene: evaluation of 68 patients and analysis of prognostic variables. // *J Postgrad Med*. 2008. Vol. 54, N 2. P. 102-105.
- Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений. // *Хирургия*. 2014. N 4. С. 34-39.
- Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита. // *Урология*. 2007. N 6. С. 69-73.
- Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patel VS, Shivswamy BS. Fournier's gangrene: current practices. // *ISRN Surgery*. 2012. Vol. 2012. Article ID 942437. 8 pages. doi: 10.5402/2012/942437.
- Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene – current concepts. // *Polish J. of Microbiol*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 267-273.
- Hakkaraian TW, Kopare NM, Fellow B, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. // *Curr Probl Surg*. 2014. Vol. 51, N 8. P. 344-362.
- Al Shukry S, Ommen J. Necrotizing fasciitis – report of 10 cases and review of recent literature. // *J Med Life*. 2013. Vol. 6, N 2. P. 189-194.
- Madera G., Holguin P., De Provencs C.P. Genital necrotizing fasciitis. // *Emergencias*. 2011. Vol. 23, N 4. P. 339-340.
- Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K, Patumanond J, Yodluangfun S, Tantraworasin A. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. // *Risk Manag Healthc Policy*. 2015. N 8. P. 1-7.
- Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2008. Том 10, N 1. С. 34-42.
- Thwaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, Mammen K. Fournier's gangrene and its emergency management. // *Potgrad Med J*. 2006. Vol. 82, N 970. P. 516-519.
- Sroczynski M, Sebastian M, Rudnicki J, Sebastian A, Agrawal AK. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene. // *Adv Clin Exp Med*. 2013. Vol. 22, N 1. P. 131-135.
- Алиев С.А., Рафиев С.Ф., Рафиев Ф.С., Алиев Е.С. Болезнь Фурнье в практике хирурга. // *Хирургия*. 2008. N 11. С. 58 - 63.
- Eke N. Fournier's gangrene, still an enigma. // *J Postgrad. Med*. 2008. Vol. 54, N 2. P. 83-84.
- Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Klein MB, Wessells H. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. // *J Urol*. 2009. Vol. 182, N 6. P. 2742-2747.
- Черепанин А.И., Светлов К.В., Чернов А.Ф., Бармин Е.В. Другой взгляд на «болезнь Фурнье в практике хирурга». // *Хирургия*. 2009. N 10. С. 47-50.
- D'Arena G, Pietrantonio G, Buccino E, Pacifico G, Musto P. Fournier's gangrene complicating hematologic malignancies: a case report and review of literature. // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013. Vol. 5, N 1. e2013067.
- Fournier JA. Gangrene foudroyante de la verge. // *Semaine Med*. 1883. Vol. 3. P. 345-350.
- Кистенева О.А., Кистенев В.В. Жан Альфред Фурнье – основоположник европейской венерологии и дерматологии (к 100-летию со дня смерти). // *Вестник дерматол. и венерол.* 2014. N 6. С. 177-181.
- Smith G.L., Bunker C.B., Dinneen M.D. Fournier's gangrene. // *Br J Urol*. 1998. Vol. 81, N 3. P. 347-355.
- Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В. Гангрена Фурнье. // *Хирургия*. 2009. N 3. С. 26-28.
- Paz Maya S, Dualde Beltran D, Lemercier P, Leiva-Salinas C. Necrotizing fasciitis: an urgent diagnosis. // *Skeletal Radiol*. 2014. Vol. 43, N 5. P. 577-589.
- Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. // *Surgeon*. 2013. Vol. 11, N 4. P. 222-232.
- Meleney FL. Hemolytic Streptococcus gangrene. // *Arch Surg*. 1924. Vol. 9. P. 317-321.
- Parry N. Fournier gangrene. // *Clin. Case Rep*. 2015. Vol. 3, N 3. P. 198-199.
- Bejanga B.L. Fournier's gangrene. // *Br J Urol*. 1979. Vol. 51, N 4. P. 312-316.
- Campbell J.C. Fournier's gangrene. // *Br J Urol*. 1955. Vol. 27, N 2. P. 106-115.
- Fontaine JL, Grosshans E, Fontaine RA. A propos de 3 nouvelles observations de gangrene d'origine gazeuse don't l'incertainement en rapport avec unecryoglobulinemie. // *Ann Chir*. 1970. Vol. 24, N 23. P. 1287-1299.
- Jones RB, Hirschmann JV, Brouwn GS, Tremann JA. Fournier's syndrome: necrotizing subcutaneous infection of the male genitalia. // *J Urol*. 1979. Vol. 122, N 3. P. 279-282.
- Germain M, Lenriot JP, Zazzo JF, Martin E. Le syndrome de Fournier. Gangrene des organes genitaux externes. Revue generale. Nouvelle hypothese pathogenique. // *Ann Chir*. 1977. Vol. 31, N 3. P. 249-254.
- Stephens BJ, Lathrop JC, Rice WT, Gruenberg JC. Fournier's gangrene: historic (1764- 1978) versus contemporary (1979-1988) differences in etiology and clinical importance. // *Am Surg*. 1993. Vol. 59, N 3. P. 149-154.
- Devajit CS, Rapsang AG. Fournier's gangrene. // *Surgeon*. 2013. Vol. 11, N 4. P. 222.
- Wang L, Han X, Liu M, Ma Y, Li B, Pan F, Li W, Wang L, Yang X, Chen Z, Zeng F. Experience in management of Fournier's gangrene: a report of 24 cases. // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012. Vol.32, N 5. P. 719-723.
- Marin AG, Gil JM, Rodrigues AV, Rodriguez TS, Palacios JT, Oliver JL, Fuentes FT. Fournier's gangrene: analysis of prognostic variables in 34 patients. // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011. Vol. 37, N 2. P. 141-145.
- Perkins TA, Bieniek JM, Sumfest JM. Solitary Candida albicans infection causing Fournier gangrene and review of fungal etiologies. // *Rev Urol*. 2014. Vol. 16, N 2. P. 95-98.
- Rajan DK, Scharer KA. Radiology of Fournier's gangrene. // *Am J Roentgenol*. 1998. Vol. 170, N 1. P. 163-168.

Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики

Hypercalciuria: principles of differential diagnostics

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov,
N.V. Anokhin

Hypercalciuria is the main lithogenic metabolic disorders in patients with calcium urolithiasis. This metabolic sign could be seen most often with other metabolic risk factors of urolithiasis (hyperuricosuria, hyperoxaluria, hypocitraturia and hypomagnuria). Pathogenetic mechanisms of hypercalciuria development are manifold, which provide basis for different forms of hypercalciuria.

Excessive secretion of the calcium within urine is a consequence of the alterations in the functions of gastrointestinal system, kidneys, disbalance of some hormonal substances, regulating the bone metabolism; disturbances in the metabolism of vitamin D, genetic mutations and influence of alimentary factors. There are up to 7 main types of hypercalciuria known; every type is capable of increasing the risk for calcium oxalate or calcium phosphate stone formation. Moreover relatively many forms of symptomatic hypercalciuria are known (e.g., by granulomatous diseases, paraneoplastic syndromes, hypervitaminosis D etc.), which should be properly diagnosed. Therefore the differentiated approach is needed to diagnostics and optimal anti-recurrence therapy selection with calcium urolithiasis. In current guidelines attention is paid to the diagnostic algorithms and methodologic approaches to the diagnostics of the main hypercalciuria types, for example absorptive hypercalciuria of I, II, III and IV types, renal hypercalciuria, resorption hypercalciuria, hypercalciuria associated with renal tubular acidosis of the type I. The characteristic criteria are presented, typical for every type of hypercalciuria, and also the diagnostic schema for the patients with hypercalciuria.

С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.В. Анохин

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Мочекаменная болезнь (МКБ) является общемировой проблемой. За последние 20 лет зарегистрирован неуклонный рост заболеваемости МКБ [1]. В Российской Федерации отмечен прирост числа пациентов за период с 2003 по 2013 годы на 26,6%: в 2013 г. зарегистрировано 805 212 человек с мочекаменной болезнью, тогда как в 2003 году таких пациентов было 635 812. В среднем по Российской Федерации в 2013 г. показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. всего населения составил 561,7, тогда как в 2003 г. он равнялся 443 [2]. В ближайшем будущем ожидается увеличение частоты случаев МКБ вследствие изменения образа жизни людей, экологии, качества потребляемой пищи и увеличения числа лиц, страдающих ожирением [3,4].

Наиболее распространенными формами МКБ являются кальций-оксалатный и кальций-фосфатный уролитиаз. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, кальций-оксалатный уролитиаз встречается у 37-82,5% пациентов, а кальций-фосфатный – у 33% больных [5-7,8]. При анализе конкрементов пациентов из Московского региона за периоды 1990-2000 гг. и 2005-2009 гг. установлено, что частота выявления кальций-оксалатного уролитиаза имела тенденцию к росту: 63,4% и 64,8% соответственно [9]. Прогрессивный рост случаев кальций-оксалатного уролитиаза в последние годы наблюдают и среди населения многих индустриально развитых стран [10,11].

Важной характеристикой МКБ является тенденция к рецидивному камнеобразованию, которое по данным разных авторов наблюдают, приблизительно, в 50% случаев в течение 5 лет после первого эпизода заболевания [12,13]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки действенных мер, направленных на снижение заболеваемости МКБ. В этом плане особую роль приобретают методы противорецидивного лечения (метафилактики) МКБ.

МЕТАФИЛАКТИКА МКБ: НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА

Пациенту, страдающему МКБ, традиционно, осуществляют комплекс инструментальных и лабораторных исследований, необходимых для определения тактики лечения пациента, в зависимости от числа, размеров и локализации уже существующих конкрементов. Однако, как правило, после оперативного или малоинвазивного лечения МКБ, должная профилактика повторного камнеобразования пациентам не проводится. В результате – большинство больных, рано или поздно, снова попадают в стационар (часто по экстренным показаниям) с рецидивом камнеобразования. Многие практикующие урологи при МКБ формально подходят к проведению противорецидивного лечения, ограничиваются лишь общими рекомендациями. Недостаточна подготовка большинства урологов (в первую очередь поликлинических) по проблеме метафилактики МКБ. Не работает система динамического наблюдения за па-

циентами с рецидивным камнеобразованием.

Помимо анамнестических, физикальных, инструментальных, клинико-лабораторных данных, особое внимание необходимо уделять результатам биохимического исследования суточной мочи, крови, химическому составу мочевого камня. В этой связи серьезную проблему составляет тот факт, что лабораторные службы многих учреждений не готовы осуществлять сложную дифференциальную диагностику многообразия видов метаболических литогенных нарушений, приводящих к камнеобразованию. В большинстве медучреждений отсутствует оборудование для определения состава мочевых камней.

Необходимыми условиями успешной метафилактики МКБ являются:

- устранение нарушений уродинамики верхних мочевых путей;
- ликвидация мочевой инфекции;
- выявление метаболических нарушений, способных привести к рецидиву камнеобразования и оценка степени их литогенности.

МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ

Для проведения метафилактики МКБ врачу урологу необходимо назначить пациенту следующие обследования:

- определить антропометрические показатели пациента, исклю-

чить метаболический синдром;

- сдать посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам для исключения инфекции мочевых путей;

- выполнить ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы для исключения признаков нарушения уродинамики;

- определить химический состав камня;

- выполнить биохимический анализ крови, с определением уровней креатинина, мочевины, кальция, мочевой кислоты, фосфора, магния, хлора, натрия, калия;

- выполнить биохимический анализ суточной мочи, с определением уровней экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфора, оксалатов, цитратов, магния, натрия, калия, креатинина;

- провести измерение рН мочи и суточного диуреза в течение нескольких суток;

- при определенных состояниях необходим анализ уровня паратгормона и активной формы витамина D (D-25ОН) в крови.

Биохимический анализ крови и мочи целесообразно выполнять через 30 дней после удаления (отхождения) камня, по возможности, анализировать 2 последовательных сбора суточной мочи с интервалом 7-10 дней.

В определенных случаях, по показаниям, необходимо проводить специальные пробы для дифференциальной диагностики нарушения: исследование экскреции кальция после низкокальциевой диеты; проба

с применением пшеничных отрубей; тиазидная провокация (табл. 1). На основании имеющихся клинических данных уролог выбирает соответствующую тактику противорецидивного лечения.

Важными задачами метафилактики МКБ являются: снижение концентрации в моче камнеобразующих веществ, увеличение содержания в моче ингибиторов камнеобразования и, если это необходимо, оптимизация уровня рН мочи [14]. В то же время следует отметить, что даже правильно проведенная метафилактика МКБ не гарантирует отсутствия рецидива камнеобразования.

ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ И ЕЕ ВИДЫ

Под гиперкальциурией понимают превышение суточной экскреции кальция с мочой для женщин более 6,2 мМ/сут, а для мужчин – более 7,5 мМ/сут [15].

Важно понимать, что гиперкальциурия не представляет собой самостоятельное заболевание, а является метаболическим симптомом или лабораторным признаком, характерным для большого числа различных патологических состояний и заболеваний, каждое из которых требует индивидуального подхода (рис. 1).

Таблица 1. Низкокальциевая диета, проба с отрубями, тиазидная провокация

Низкокальциевая диета	
А	После соблюдения 3-х дневной диеты (исключить молоко, кефир, йогурты, сыры, брынзу, творог, сметану, миндаль, фисташки, горчицу, фасоль, грецкие орехи, овсянку) выполняют сбор суточной мочи для определения экскреции кальция: при кальциурии менее 6,25 мМ/сут., диагностируют абсорбтивную гиперкальциурию II типа.
Проба с применением пшеничных отрубей	
В	Выполняют для дифференциальной диагностики гиперкальциурии I и II типов. На фоне низкокальциевой диеты к рациону добавляют пшеничные отруби по 2 ст. ложки 3 раза в день во время еды в течение последующих 3-х дней, после чего проводят сбор суточной мочи с определением уровня кальция в моче. При выявлении кальциурии менее 6,25 мМ/сут, диагностируют абсорбтивную гиперкальциурию I типа.
Тиазидная провокация	
С	Если после назначения тиазидных диуретиков, у пациента отмечена выраженная гиперкальциемия, то это свидетельствует в пользу резорбтивной гиперкальциурии.



Рис. 1. Причины гиперкальциурии

У большинства пациентов, страдающих МКБ, формируются кальцийсодержащие камни: оксалатные или фосфатные [5-7, 12]. Нередко им сопутствует гиперкальциурия – основное литогенное нарушение обмена веществ при кальциевом уролитиазе. Гиперкальциурию выявляют у большинства пациентов, страдающих МКБ: 35-65% [16].

В настоящих рекомендациях рассмотрены диагностические подходы к выявлению основных типов гиперкальциурии, представлен практический алгоритм дифференциальной диагностики типов гиперкальциурии, что необходимо для выбора правильной тактики противоречивой терапии.

Высокая концентрация кальция в моче ведет к увеличению насыщения мочи его солями и снижает ингибирующую активность мочи путем комплексообразования с отрицательно заряженными ингибиторами, такими как цитрат и хондроитин сульфат [16], в конечном счете, может инициировать кристалло- и камнеобразование. Гиперкальциурии свойственно большое многообразие видов, поскольку в основе их формирования лежат различные патогенетические механизмы.

Для успеха противоречивного лечения важен выбор адекватной патогенетической коррекции того или иного вида гиперкальциурии. С этой целью необходимо дифференцировать несколько типов

гиперкальциурии:

- абсорбтивная – развивается в результате нарушения всасывания кальция в кишечнике;

- ренальная – наблюдается вследствие увеличения суточной экскреции кальция почками;

- резорбтивная – возникает вследствие повышенной деминерализации костной ткани;

- гиперкальциурия при почечном канальцевом ацидозе I типа (дистальном) – развивается вследствие нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах [13, 16];

Особенности патогенеза основных видов гиперкальциурии и их характерные лабораторные признаки приведены в табл. 2.

Абсорбтивная гиперкальциурия – наиболее часто встречающаяся причина повышения экскреции кальция с мочой, которую в той или иной форме выявляют приблизительно у 50% пациентов с кальциевыми камнями [17]. В ее основе лежит увеличение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта вследствие высокой концентрации витамина D или избыточного потребления кальция содержащих продуктов. Всасывание кальция происходит только в двенадцатиперстной кишке и в норме не должно превышать 20% от его потребления с пищей. Повышенное всасывание кальция в кишечнике, соответственно, увеличивает его концентрацию в плазме крови. При этом обычно уровень паратгормона

в крови снижен или находится на нижней границе нормы.

Выделяют 4 типа абсорбтивной гиперкальциурии:

I тип встречается относительно редко (15% всех случаев гиперкальциурии) и считается самым тяжелым. Этот тип гиперкальциурии практически не корректируется низкокальциевой диетой, даже при серьезном ограничении потребления кальция содержащих продуктов. Важным характерным признаком абсорбтивной гиперкальциурии I типа является нормализация отношения кальций/креатинин при определении экскреции кальция и креатинина натощак.

II тип (основной) достигает 75% всех случаев гиперкальциурии. При этом варианте, после ограничения продуктов содержащих кальций, например, в виде 3-х дневной низкокальциевой диеты, отмечается снижение экскреции кальция с мочой и исчезновение гиперкальциурии. Соответственно, основным методом коррекции гиперкальциурии II типа, является изменение характера питания. При этом следует обратить внимание на то, что дневное потребление кальция с пищей не должно быть ниже физиологической нормы в 800 – 1200 мг в сутки.

III тип, сравнительно редкий тип гиперкальциурии (8% всех случаев). Основное звено патогенеза этого нарушения – потеря фосфатов в почках в результате ферментного дефекта, проявляющегося чрезмер-

Таблица 2. Виды гиперкальциурии

Вид гиперкальциурии	Тип	Патогенез	Лабораторные проявления
Абсорбтивная	I тип	Значительно увеличена абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия сохраняется на фоне низкокальциевой диеты.
	II тип	Умеренно повышена абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия исчезает на фоне низкокальциевой диеты.
	III тип	Потеря фосфора с мочой Активация витамина D	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия. Сопутствующие гиперкальциемия и гиперкальциурия.
	IV тип	Идиопатическая гиперпродукция витамина D-3	Высокая концентрация вит. D крови. Гиперкальциемия, гиперкальциурия. Низкий уровень паратгормона.
Ренальная		Нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах. Повышение уровня кальция в моче. Вторичный гиперпаратиреоз. Повышено всасывание кальция в кишечнике.	Нормокальциемия. Высокий уровень паратгормона. Высокая гиперкальциурия натощак.
Резорбтивная		Первичный гиперпаратиреоз. Резорбция костной ткани. Повышение синтеза витамина D.	Повышение уровня паратгормона сыворотки крови. Гиперкальциемия.
Почечный канальцевый ацидоз	I тип	Уменьшение реабсорбции кальция в почечных канальцах в следствии хронического ацидоза	Гиперхлоремия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия.

ной экскрецией фосфатов с мочой. Это ведет к понижению концентрации фосфора в плазме крови – *гипофосфатемии*. Низкий уровень фосфора крови активирует витамин D-3, который, в свою очередь, повышает всасывание в кишечнике, как фосфора, так и кальция. Вследствие высокой концентрации кальция в плазме крови и возникает гиперкальциурия. Таким образом, этот ее тип является абсорбтивным, из-за потери фосфора с мочой и гиперпродукции витамина D-3.

Недавно обнаружена сложно-составная гетеро- и гомозиготная мутация гена *SLC34A3/NPT2c*, которая сопровождается абсорбтивной гиперкальциурией III типа (некоторые авторы называют ее идиопатической). Этот ген кодирует информацию о структуре натрий-зависимого котранспортера фосфора. Мутация гена *SLC34A3/NPT2c* вызывает наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. Заболевание проявляется повышенной экскрецией фосфора в почках, гипофосфатемией и повышением уровня витамина D-3. Пациенты с мутацией, затрагивающей обе аллели гена *SLC34A3/NPT2c*, подвержены значительному риску камнеобразования [18, 19]. Основным методом коррекции нарушения – применение ортофосфатов.

- **IV тип** связан с идиопатической гиперпродукцией витамина D-3, которая, в свою очередь, усиливает всасывание кальция из кишечника и стимулирует гиперкальциурию. Недавние генетические исследования обнаружили мутацию гена *CYP24A1*, кодирующего информацию о структуре фермента 1,25-(ОН)2D-24-гидроксилаза. Мутация приводит к снижению активности фермента, стимулирующего превращение активных форм витамина D 25-(ОН)D3 и 1,25-(ОН)2D3 в неактивную форму витамина 24,25-(ОН)2D3. Фермент превращает большинство активных форм витамина D в неактивные метаболиты. Таким образом, у пациентов отмечается высокий уровень активного ви-

тамина D (1,25-(ОН)2D3) и низкий уровень неактивного витамина D (24,25-(ОН)2D3). Клинические проявления мутации указанного гена наблюдаются, в основном, в раннем детстве [20]. Однако у некоторых пациентов эти клинические проявления выявляются и во взрослом возрасте [21].

Ренальная гиперкальциурия характеризуется нарушением реабсорбции кальция в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня кальция в моче и развитию вторичного гиперпаратиреоза. Уровень кальция в крови остается нормальным, так как его потеря в почках компенсируется повышением всасывания кальция в кишечнике и резорбцией костей. Основным метаболический признак ренальной гиперкальциурии – высокий уровень кальция в моче натошак при нормальном уровне кальция в крови. Повышенная экскреция кальция с мочой натошак и высокий уровень паратгормона отличают ренальную гиперкальциурию от абсорбтивной гиперкальциурии I и II типов [22]. Основным методом коррекции ренальной гиперкальциурии – назначение тиазидных диуретиков.

Резорбтивная гиперкальциурия – литогенный синдром, вызванный потерей кальция вследствие резорбции костной ткани. Наиболее часто встречается в сочетании с первичным гиперпаратиреозом. Первичный гиперпаратиреоз является причиной нефролитиаза приблизительно в 5% случаев [17]. Повышенная секреция паратгормона при аденоме паращитовидных желез приводит к усилению резорбции костей и повышению синтеза активной формы витамина D, что, в свою очередь, повышает всасывание кальция в кишечнике [23]. У большинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом выявляют и гиперкальциемию, и гиперкальциурию. Нормальный уровень кальция в крови при высокой концентрации паратгормона в крови может иметь место, что делает диагностику более

сложной. Назначение тиазидных диуретиков ("тиазидная провокация") усиливает реабсорбцию кальция в почках и обостряет гиперкальциемию, тем самым облегчая постановку диагноза. Дополнительными редкими причинами резорбтивной гиперкальциурии могут быть злокачественные новообразования, саркоидоз, тиреотоксикоз. Основным методом коррекции резорбтивной гиперкальциурии – резекция паращитовидных желез [17]. В качестве альтернативного лечения применяют аналоги витамина D и кальцимитетики.

Почечный канальцевый ацидоз. Гиперкальциурия может также встречаться и при почечном канальцевом ацидозе – клиническом синдроме, связанном с метаболическим окислением в результате нарушения секреции ионов водорода в почечных канальцах и подкислением мочи. Существует несколько его типов: 1, 2 и 4 типы [16].

Почечный канальцевый ацидоз 1 типа (дистальный) имеет особое значение для клинической урологии, не только потому, что это наиболее частая его форма, но и потому, что это метаболическое нарушение, по некоторым данным, наиболее часто встречается у пациентов с МКБ [16].

Кислотно-щелочной баланс поддерживается почками при помощи нескольких механизмов, включающих в себя как проксимальные, так и дистальные нефроны. Так как бикарбонат свободно фильтруется клубочками, почкам необходимо реабсорбировать почти весь фильтруемый бикарбонат (приблизительно 4500 ммоль), для того, чтобы поддерживать буферную емкость [24]. Более того, почки должны экскретировать избыток кислоты, которая образуется после распада углеводов, жиров и белков. Клетки почечных канальцев теряют способность как реабсорбировать бикарбонаты из ламинарного просвета, так и экскретировать в мочу ионы H⁺, что ведет к метаболическому ацидозу. Реабсорбция кальция

в канальцах уменьшается, что приводит к развитию гиперкальциурии, а также к повышению щелочности мочи и снижению концентрации цитрата. Основным методом коррекции почечного канальцевого ацидоза является применение тиазидных диуретиков и цитратных смесей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ

В клинической практике важно четко дифференцировать типы гиперкальциурии, поскольку от этого зависит выбор адекватного противорецидивного лечения. Для дифференциальной диагностики вида гиперкальциурии применяются описанные выше специальные тесты (табл. 1). Характерные изменения лабораторных показателей, позволяющие диагностировать основные типы гиперкальциурии, приведены в табл. 2 и 3. [17].

Экскреция кальция натошак будет одинаково высокой, как у пациентов с I, так и со II типом абсорбтивной гиперкальциурии. Основным отличием является то, что у пациентов с нарушением I типа будет сохраняться повышенная экскреция кальция с мочой даже после назначения низкокальциевой диеты. Если на фоне соблюдения низкокальциевой диеты отмечена нормализация уровня кальция в моче, то это является характерным признаком наличия у пациента абсорбтивной гиперкальциурии II типа и дальнейшие диагностические тесты не требуются [17].

Стоит обратить внимание и на отношение экскреции кальция к экскреции креатинина. При абсорбтивной гиперкальциурии I и II типов натошак отношение кальций (мг)/ креатинин (г) будет нормальным ($<0,11$), в отличие от абсорбтивной гиперкальциурии 3 типа (табл. 3). Если после низкокальциевой диеты сохраняется высокий

уровень кальция в моче, целесообразно использовать пробу с применением пшеничных отрубей. В случае нормализации кальциурии – наиболее вероятен диагноз абсорбтивной гиперкальциурии I типа.

Представленный нами алгоритм (рис. 2) поможет практикующим врачам стандартизировать дифференциальную диагностику различных типов гиперкальциурии с целью назначения больным МКБ адекватного противорецидивного лечения.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациентам, у которых хотя бы раз в жизни были диагностированы камни мочевыделительной системы, должна проводиться метафилактика МКБ, как особая система противорецидивного лечения и мониторинга. В большей степени это актуально для пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, пациентов с единственной почкой, для больных двусторонними и/или коралловидными камнями. При этом, эффективность терапии зависит от возможностей и способностей врача выявить причину повышенной экскреции кальция с мочой.

В случае умеренной абсорбтивной гиперкальциурии достаточно ограничиться низкокальциевой диетой.

Основным методом коррекции абсорбтивной гиперкальциурии II типа является изменение характера питания: ограничение продуктов, содержащих кальций, таких как молочные продукты (молоко, кефир, йогурты, сыры, брынза, творог, сметана), миндаль, фисташки, горчица, фасоль, грецкие орехи, овсянка. Однако следует подчеркнуть, что даже при выявленной гиперкальциурии нельзя ограничивать потребление кальция ниже 800 мг/сут. При дефиците кальция в организме и вызванной этим гипокальциемии, развиваются необратимые изменения костной ткани,

Таблица 3. Дифференциальная диагностика гиперкальциурии

	Моча (сбор в течение 24 час)	
	Экскреция кальция после низкокальциевой диеты	Кальций (мг) / креатинин (г) отношение натошак (норма = $<0,11$)
Абсорбтивная гиперкальциурия I тип	$>6,2$ мМ/сут – жен. $>7,5$ мМ/сут – муж.	$= < 0,11$
Абсорбтивная гиперкальциурия II тип	$2,5-6,2$ мМ/сут – жен. $2,5-7,5$ мМ/сут – муж.	$= < 0,11$
Абсорбтивная гиперкальциурия III тип	$>6,2$ мМ/сут – жен. $>7,5$ мМ/сут – муж.	$>0,11$
Ренальная гиперкальциурия	$>6,2$ мМ/сут – жен. $>7,5$ мМ/сут – муж.	$>0,11$
Резорбтивная гиперкальциурия	$>6,2$ мМ/сут – жен. $>7,5$ мМ/сут – муж.	$>0,11$

Таблица 4. Лечение гиперкальциурии

Тип гиперкальциурии	Лечение
АГ I тип	Тиазидные диуретики: индапамид 2,5 мг/сут, гидрохлоротиазид 25 мг/сут (макс. 50 мг/сут), ортофосфаты.
АГ II тип	Низкокальциевая диета
АГ III тип	Ортофосфаты: натрия фосфат (Дипиридамол)
Ренальная гиперкальциурия	Тиазидные диуретики
Резорбтивная гиперкальциурия	Резекция парацитовидных желез (для пациентов с гиперпаратиреозом). Парикальцитол – аналог витамина D. Кальцимиметики: цинакальцет
Почечный канальцевый ацидоз I типа	Тиазидные диуретики. Цитратные смеси.

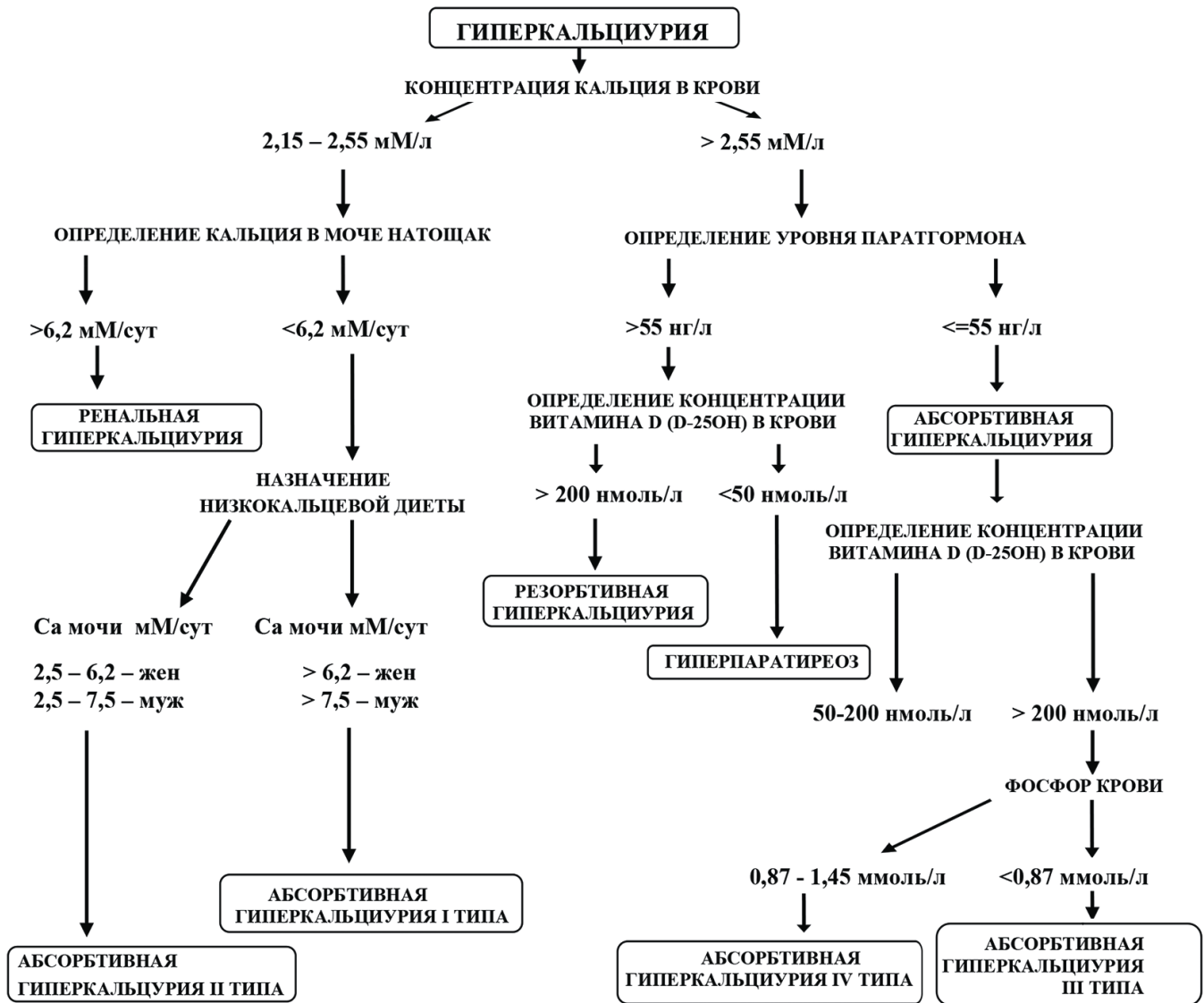


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики типов гиперкальциурии

повышается риск развития остеопороза, могут возникать судороги мышц, а в тяжелых случаях – конвульсии [25, 26].

В случае тяжелых или стойких типов абсорбтивной гиперкальциурии к диете необходимо добавить лекарственную терапию: тиазидные диуретики (индапамид 2,5 мг/сут); цитратные смеси; ортофосфаты [27].

Важными рекомендациями при всех типах гиперкальциурии – является увеличение диуреза, примерно до 2л в сутки, антимикробная санация мочевых путей, проведенная под контролем бактериального посева мочи, нормализация pH мочи. Основные принципы коррекции метаболических нарушений при гиперкальциурии раз-

личного типа представлены в таблице 4.

В случае если пациент отказывается от проведения метафилактики МКБ, его следует предупредить о возможности повторного камнеобразования. При согласии на проведение метафилактики МКБ, после определения типа метаболических литогенных нарушений и назначения лечения, следует проводить профилактический осмотр 1 раз в 3 месяца в течение первого года заболевания, далее 1 раз в год. С целью контроля уровня кальция и других веществ повторяют биохимические анализы крови и мочи. Точная диагностика метаболического типа гиперкальциурии позволяет существенно повысить эффек-

тивность противорецидивного лечения МКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперкальциурия – наиболее частое нарушение обмена веществ, выявляемое у больных МКБ. Нарушение многогранно и требует особого подхода к дифференциальной диагностике конкретного типа гиперкальциурии, от чего непосредственно зависит эффективность метафилактики МКБ. Предлагаемый алгоритм позволяет стандартизировать выявление различных типов гиперкальциурии с целью назначения больным МКБ адекватного противорецидивного лечения. ■

Резюме:

Гиперкальциурия является основным литогенным нарушением обмена веществ при кальциевом уролитиазе. Этот метаболический симптом встречается наиболее часто наряду с другими метаболическими факторами риска развития мочекаменной болезни (гиперурикурией, гипероксалурией, гипоцитратурией и гипомагниурией). Патогенетические механизмы развития гиперкальциурии достаточно многообразны, что обуславливает существование гиперкальциурии различных типов.

Избыточная экскреция кальция с мочой развивается как следствие нарушений функций органов желудочно-кишечного тракта, почек, дисбаланса некоторых гормонов, регулирующих метаболизм костной ткани; нарушений обмена витамина D, возникновения генных мутаций и влияния алиментарных факторов. Различают до семи основных видов гиперкальциурии, каждый из которых способен увеличивать риск формирования кальций-оксалатных и/или кальций-фосфатных камней. Кроме того, существует достаточно много симптоматических видов гиперкальциурии (например, при гранулематозных заболеваниях, паранеопластических синдромах, гипервитаминозе D и др.), которые следует правильно диагностировать. С учетом этого требуется особый дифференцированный подход к диагностике и выбору адекватного направления противорецидивного лечения пациентов с кальциевым уролитиазом. В настоящих рекомендациях уделено внимание диагностическим алгоритмам и методическим подходам к выявлению таких основных типов гиперкальциурии, как абсорбтивной гиперкальциурии I, II, III и IV типов; ренальной гиперкальциурии, резорбтивной гиперкальциурии, гиперкальциурии при почечном канальцевом ацидозе I типа. Приведены признаки, характерные для каждого типа гиперкальциурии, и схема дифференциальной диагностики пациентов с гиперкальциурией.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метафилактика, гиперкальциурия, гиперпаратиреоз, паратгормон, витамин D.

Key words: urolithiasis, metaphylaxis, hypercalciuria, hyperparathyreosis, parathormone, vitamin D.

ЛИТЕРАТУРА

- Hongshi Xu, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. //Expert Opin Pharmacother. 2013. Vol. 14, N 4. P. 435-447.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 2. С. 3-7.
- Romero V, Akpınar H, Assimis D. Kidney stones: A global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 2-3. P. e86-e96.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. // JAMA. 2005. Vol. 293, N 4. P. 455-462.
- Giraudon A, Richard E, Gordon A, Bouty A, Dobremez E, Barat P, Blouin JM, Llanas B, Harambat J. Clinical and biochemical characterization of childhood urolithiasis. // Arch Pediatr. 2014. Vol. 21, N 12. P. 1322-1329.
- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. // Arch Ital Urol Androl. 1996. Vol. 68, N 4. P. 203-429.
- Ahmad I, Pansota MS, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. // Pak J Med Sci. 2013. Vol. 29, N 6. P. 1363-1366
- Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. // Kidney Int. 1979. Vol. 16, N 5. P. 624-631.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: исследование II «Сравнительный анализ за период с 2005 по 2009 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N1. С. 34-38.
- Castiglione V, Jouret F, Bruyère O, Dubois B, Thomas A, Waltregny D, Bekaert AC, Cavalier É, Gadiisseur R. Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morpho-constitutional classification. // Nephrol Ther. 2015. Vol. 11, N 1. P. 42-49.
- Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, Cricelli C, Piccinocchi R, Saita A, Micheli C, Trinchieri A. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. // Arch Ital Urol Androl. 2014. Vol. 86, N 2. P. 99-102.
- Авдошин В.П., Андриухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза. М., 2012. 32 с.
- Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. // Miner Electrolyte Metab. 1985. Vol. 11, N 4. P. 267-269.
- Kim MJ, Mayr M.. Rezidivierende nephrolithiasis – wie weiter? // PRAXIS. 2013. Vol.102, N 19. P. 1177-1188.
- Pak CY, Sakhaee K, Moe OW, Poindexter J, Adams-Huet B, Pearle MS, Zerwekh JE, Preminger GM, Wills MR, Breslau NA, Bartter FC, Brater DC, Heller HJ, Odvina CV, Wabner CL, Fordtran JS, Oh M, Garg A, Harvey JA, Alpern RJ, Snyder WH, Peters PC. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. //Kidney Int. 2011. Vol. 80, N 7. P. 777-782
- Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. // In Campbell-Walsh Urology, ninth edition [ed. Alan J. Wein]. Philadelphia, PA, 2007. Vol. 2. P. 1363-1392.
- Leslie SW, Batuman V, Fathallah-Shaykh S, Frederick J, Kaskel FJ, Langman CB, Neiberger R, Pena D, Talavera F, Terris MK, Troischt TS, Windle ML. Hypercalciuria. Practice Essentials. 2006. //URL: <http://emedicine.medscape.com/article/2182757-overview>.
- Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, Schlingmann KP, Janner M, Biggin A, Lazier J, Gessner M. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. // J Am Soc Nephrol. 2014. Vol. 25, N 10. P. 2366-2375
- Yu Y, Sanderson SR, Reyes M, Sharma A, Dunban N, Srivastava T, Juppner H, Bergwitz C. Novel NaPi-1c mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families; long-term follow-up in one kindred. // Bone. 2012. Vol. 50, N 5. P. 1100-1106.
- Dinor D, Beckerman P, Ganon L, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutation of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. // J Urol. 2013. Vol. 190, N 2. P. 552-557.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vildoux T, Cicone C, Horst R, Huang Y, Golas G, Introne W, Huizing M, Adams D, Boerkoel CF, Collins MT, Gahl WA. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. // Clin J Am Soc Nephrol. 2013. Vol. 8, N 4. P. 649-657.
- Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. // Kidney Int. 1994. Vol. 46, N 3. P. 847-854.
- Vella M, Karydi M, Coraci G, Oriti R, Melloni D. Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis. // Urologia Int. 2007. Vol. 79, Suppl. 1. P. 26-31.
- Pohlman T, Hruska K.A., Menon M. Renal tubular acidosis. //J Urol. 1984. Vol. № 132, N 3. C.431-436
- Craven BL, Passman C, Assimos DG. Hypercalcemic states associated with nephrolithiasis. // Rev Urol. 2008. Vol. 10, N 3. P. 218-226.
- Лукьянчиков В.С., Королевская Л.И. Гипопаратиреоз и гипокальциемический синдром. //Клиническая медицина. 2003. N 1. С.66-70.
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. // URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*
- ✓ Оксалатные

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса



esparma®

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71. www.esparma-gmbh.ru www.esparma.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

Индекс массы тела и химический состав мочевых камней

Body-mass index and chemical composition of urinary stones

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov,
N.V. Anokhin, V.V. Drozhzheva

The mineral composition of the 437 urinary stones was studied in 437 patients with urolithiasis aged from 16 to 75 years, which have been treated in the National Scientific Urological Institute. Body-mass index (BMI), blood biochemistry panel and biochemistry of 24-hour urine probe were evaluated in all patients. Quartile analysis of the data was done according to the BMI distribution. Lower quartile was represented by BMI values < 24.1 kg/m² (n=99), upper quartile by BMI values > 33.1 kg/m² (n=99).

The patients with urolithiasis and obesity compared to those without obesity presented with increased excretion rates of uric acid (1.15 times more, $p < 0.006$), phosphates (1.18, $p < 0.01$), lower pH level ($p < 0.025$).

The patients with higher BMI conferred in stone composition more uric acid and less carbon apatite, when compared to patients with lower BMI ($p = 0.0774$, $p = 0.0654$, correspondingly). In patients with obesity struvite concentration was 1.8 times higher ($p = 0.0302$).

Higher BMI in patients with urolithiasis led to the decreased detection rate of the phosphate stones in form of carbon apatite from 48.5% down to 19.2% ($p < 0.00001$), calcium-containing stones from 82.8% to 46.5% ($p < 0.00001$) and significant increase in the detection rate of the uric acid stones from 9.1% to 39.4% ($p < 0.00001$).

The patients with urolithiasis and BMI higher than 33.1 kg/m² compared to the patients with BMI lower than 24.1 kg/m² carry a high risk of urate stones formation (OR 6.5, $p < 0.0001$), lower risk of phosphate stones formation from the carbon apatite (OR 0.252, $p < 0.0001$) and a increased propensity to the struvite stone formation (OR 2.84, $p = 0.056$).

Body mass normalization in patients with uric acid stones could be accounted for one of the main methods of effective prophylaxis of urate urolithiasis and its recurrences together with other methods of metaphylaxis.

С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.В. Анохин, В.В. Дрожжева
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

За последние десятилетия в различных странах мира отмечено значительное возрастание частоты случаев мочекаменной болезни (МКБ). Риск развития МКБ среди взрослого населения достаточно высок: прижизненная частота встречаемости заболевания в странах Европы составляет 5-9%, в Канаде – 12%, в США – 13-15%. В некоторых азиатских странах, таких как Саудовская Аравия, этот показатель чрезвычайно высок и достигает 20% [1-3].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 2000–2005 гг. в ряде индустриально развитых стран (США, Германии, Японии), указывают на тенденцию к росту частоты МКБ среди населения по сравнению с предыдущим периодом [4]. В России число впервые выявленных случаев МКБ на 100 000 населения за последние годы также заметно выросло с 123,3 в 2002 г. до 178,0 в 2013 г. [5, 6].

Наряду с известными социально-экономическими факторами риска отмечена зависимость распространенности этого заболевания от возраста, пола и расовой принадлежности [4]. Кроме того, в последние годы накоплено достаточно данных, в том числе известных эпидемиологических исследований серии NHANES III (US National Health and Nutrition Examination Survey – Обследование состояния национального здоровья и питания в США), указывающих на связь МКБ с метаболическим синдромом [7-10].

Под метаболическим синдромом понимают совокупность мета-

болических и функциональных нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, что проявляется гипергликемией натощак, гипертриглицеридемией, снижением уровня в крови холестерина липопротеидов высокой плотности и эссенциальной артериальной гипертонией [11].

Характерным внешним признаком метаболического синдрома является ожирение, которое в последние годы считают важным фактором риска развития МКБ. Существует прямая корреляция между заболеваемостью уролитиазом и степенью избыточного веса и ожирения как у мужчин, так и у женщин. Отмечено, что частота МКБ у страдающих ожирением мужчин и женщин выше, чем у лиц с нормальным весом в 1,7 и в 2,2 раза соответственно [12].

Согласно данным ВОЗ, во всем мире по состоянию на 2014 г., избыточный вес имеют 1,9 млрд. лиц старше 18 лет, что составляет почти 39% взрослого населения планеты. Более 600 млн. человек (13% населения Земли) страдают ожирением. За последние 35 лет распространенность ожирения увеличилась более, чем вдвое [13]. Ожирением страдают, в основном, жители индустриально развитых регионов мира, то есть регионов, для которых также характерно распространение и МКБ. Это страны Европы, Средиземноморья и Северной Америки [14]. В Российской Федерации почти четверть взрослого населения (24%) страдает ожирением с тенденцией к росту этого метаболического нарушения за предыдущие 5 лет [15].

Индекс массы тела (ИМТ) – важный показатель, по которому оценивают соответствие массы тела нормативным значениям [16, 17]. В настоящей работе у больных МКБ исследована связь ИМТ с некоторыми метаболическими показателями, типами метаболических нарушений и химическим составом конкрементов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили результаты анализа минерального состава 437 мочевых конкрементов от 200 мужчин и 237 женщин с МКБ в возрасте от 16 до 75 лет, прошедших обследование и лечение в НИИ урологии и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москвы.

Минеральный состав мочевых

конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США, дистрибьютор в России INTERTECH Corporation, <http://www.intertech-corp.ru/>) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней смешанного состава к той или иной группе (оксалатные, мочекислые, фосфатные) проводили по преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы).

У всех пациентов с МКБ определяли ИМТ, который представляет собой росто-весовой показатель, рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$$

Согласно критериям ВОЗ, нормой для взрослых людей является це-

левое значение ИМТ, соответствующее 18-25 кг/м². ИМТ больше 30 кг/м² указывает на наличие ожирения первой степени [16-17]. Соответствие между массой тела человека и его ростом представлено в таблице 1.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программ Statistica v10 и MedCalc v13.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования влияния величины ИМТ пациентов на минеральный состав конкрементов и некоторые биохимические показатели был проведен квартильный анализ данных. При этом виде статистического анализа ранжированный вариационный ряд данных со значениями ИМТ делится на четыре равные части. В результате этого в нижний квартиль распределения попали все случаи (n=99, мужчин – 39, женщин – 60) с самыми низкими значениями ИМТ (<24,1 кг/м²), а в верхний квартиль – все случаи (n=99, мужчин – 35, женщин – 64) с наибольшими значениями ИМТ (>33,1 кг/м²). Данные по биохимическим показателям крови и мочи у пациентов с высокими и низкими значениями ИМТ представлены в таблице 2.

Биохимические показатели сыворотки крови у больных МКБ с высоким и низким ИМТ существенно не различались, за исключением уровня мочевой кислоты. По сравнению с пациентами, имеющими низкий ИМТ, содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с высоким ИМТ было в 1,3 раза выше (p<0,00001), что является типичным биохимическим признаком метаболического синдрома [18-21]. Другие биохимические показатели крови не имели статистически значимых различий у больных МКБ с различными значениями ИМТ.

В отношении показателей экскреции отмечено, что у больных уролитиазом с высоким ИМТ

Таблица 1. Соответствие между массой тела человека и его ростом

Индекс массы тела	Соответствие между массой тела человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)
30-35	Ожирение первой степени
35-40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени

Таблица 2. Показатели сыворотки крови и мочи у больных МКБ при высоких и низких значениях ИМТ

Показатели	Единицы измерения	ИМТ <24,1	ИМТ >33,1	p
		(M±m)	(M±m)	
Сыворотка крови				
Кальций	мМоль/л	2,42 ± 0,02	2,40 ± 0,02	0,60
Мочевая кислота	мМоль/л	0,30 ± 0,01	0,39 ± 0,01	<0,00001
Фосфаты	мМоль/л	1,14 ± 0,02	1,11 ± 0,02	0,20
Магний	мМоль/л	0,88 ± 0,01	0,87 ± 0,02	0,89
Экскреция с мочой				
Кальций	мМоль/сут	4,84 ± 0,29	4,83 ± 0,26	0,989
Мочевая кислота	мМоль/сут	3,25 ± 0,12	3,73 ± 0,12	<0,006
Фосфаты	мМоль/сут	24,47 ± 1,16	28,84 ± 1,20	<0,01
Магний	мМоль/сут	4,00 ± 0,22	4,20 ± 0,24	0,54
Другие показатели				
Диурез	мл	1790,5 ± 66,32	1908,0 ± 74,14	0,24
Уд. вес мочи	(г/мл)×1000	1017,9 ± 0,87	1017,5 ± 0,76	0,72
pH утренней мочи	усл. ед.	5,98 ± 0,08	5,73 ± 0,07	<0,025
ИМТ	кг/м ²	21,63 ± 0,20	36,86 ± 4,80	<0,00001

Примечание: М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, ИМТ – индекс массы тела, p – статистический показатель достоверности различия

суточная экскреция с мочой мочевой кислоты заметно выше ($3,73 \pm 0,12$ мМоль/сут), чем у пациентов с низкими значениями ИМТ ($3,25 \pm 0,12$ мМоль/сут, $p < 0,006$). Такая же тенденция наблюдается в показателях экскреции фосфатов: у больных с высоким ИМТ она достигает в среднем $28,84 \pm 1,20$ мМоль/сут, по сравнению с пациентами, имеющими низкий ИМТ: $24,47 \pm 1,16$ мМоль/сут ($p < 0,01$). С повышением ИМТ снижается и рН мочи ($p < 0,025$).

В ряде работ также отмечена корреляция между ростом ИМТ и увеличением экскреции с мочой фосфатов, уратов и снижением рН мочи [22, 23]. Увеличение суточной экскреции мочевой кислоты, фосфатов и падение рН мочи связывают с развитием в результате ожирения инсулинорезистентности канальцевого эпителия и избыточным потреблением с пищей животного белка, что приводит к нарушению почечного аммионогенеза и повышению кислотности мочи [24, 25].

Метаболические типы мочевых камней, классифицируемые по преобладающему компоненту (более 50% основной минеральной фазы), отличались в группах пациентов с высоким и низким ИМТ:

- уратные камни встречались достоверно чаще у пациентов с ожирением;
- фосфатные камни, состоящие из карбонатапатита, выявлялись до-

стоверно чаще у пациентов с низким ИМТ;

- статистически достоверных различий в частоте обнаружения оксалатных и струвитных камней установлено не было (рис. 1).

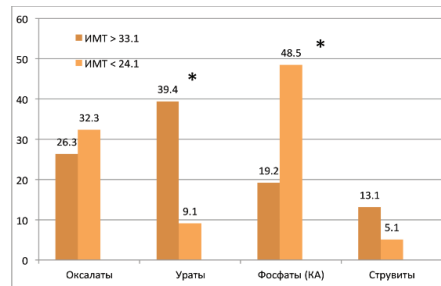


Рис. 1. Основные типы мочевых камней у пациентов с высоким и низким ИМТ. * $p < 0,00001$. Фосфаты (КА) – фосфатные камни из карбонатапатита

Для понимания изменения характера литогенеза под влиянием увеличения массы тела определяли среднее содержание каждого минерального компонента в камнях пациентов с высоким и низким ИМТ. Это позволяло определить тенденции, ведущие к накоплению или уменьшению в камнях доли минерала определенного типа (табл. 3).

У пациентов обеих групп в камнях, где выявлялся оксалат кальция, более половины минерального состава приходилось на долю этого минерального компонента, который был представлен, главным образом, вевеллитом. Однако, по содержанию оксалатов и их компонентов (веделлита или веделлита) состав группы оксалатных камней стати-

стически значимо не отличался у больных МКБ с высоким или низким ИМТ (табл. 3).

В мочевых камнях с наличием уратного компонента, последний составлял большую часть минеральной фазы камня ($82,7-89,6\%$, табл. 3). При этом, у больных с высоким ИМТ отмечена тенденция к увеличению доли безводной мочевой кислоты ($88,05 \pm 3,95\%$), по сравнению с пациентами, имевшими низкий ИМТ ($73,00 \pm 11,65\%$, $p = 0,077$).

В то же время доля карбонатапатита в фосфатных камнях у пациентов с ожирением имела тенденцию к снижению ($70,00 \pm 3,77\%$ до $59,29 \pm 5,24\%$, $p = 0,065$, табл. 3).

Высокий ИМТ сопровождался значительным (в 1,8 раза) повышением в камнях содержания струвита ($p = 0,030$). Струвитные камни относятся к так называемым «инфекционным» кальциевым камням, которые образуются при инфицировании мочевых путей уреазопродуцирующей флорой [26]. Отмечено, что ожирение может способствовать развитию инфекции мочевых путей [27-29] и, тем самым, создавать условия для формирования струвитных камней. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку такая связь не всегда прослеживается [30].

В противоположность этому, в «неинфекционных» кальциевых камнях, то есть в камнях, содержащих кальциевые минеральные фазы с оксалатом и/или карбонатапатитом, суммарная доля этих минералов была достоверно ниже: $93,95 \pm 1,84\%$ и $81,33 \pm 4,18\%$, соответственно ($p = 0,016$, табл. 3).

Таким образом, результаты указывают, что при ожирении характер литогенеза способен меняться. Это выражается в изменении соотношения минеральных фаз в конкременте: уменьшении доли оксалата кальция с фосфатом кальция и увеличении доли струвитного компонента с тенденцией к накоп-

Таблица 3. Среднее содержание минеральных компонентов в камнях (в %) при высоких и низких значениях Индекса массы тела (ИМТ)

Минеральный компонент	ИМТ <24,1		ИМТ >33,1		p (M-W U test)
	(M±m)	n	(M±m)	n	
Оксалаты	58,83±4,67	60	54,49 ± 5,75	47	0,394
Вевеллит	47,12±4,57	59	55,03 ± 5,66	39	0,250
Веделлит	32,61±4,18	23	24,41 ± 5,60	17	0,122
Ураты	82,73±10,88	11	89,56 ± 3,85	45	0,422
мочевая к-та безводная	73,00±11,65	10	88,05 ± 3,95	41	0,077
мочевая к-та дигидрат	40,00±0,0	2	52,86 ± 12,29	7	0,881
Карбонатапатит	70,00±3,77	65	59,29 ± 5,24	35	0,065
Струвит	38,13±8,23	16	68,56 ± 8,01	18	0,030
Са-камни (Окс+КА)	93,95±1,84	86	81,33 ± 4,18	57	0,016

Примечание: М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, n – число случаев, p (M-W U test) – показатель достоверности различия (по U-тесту Mann-Whitney). Са-камни (Окс+КА) – кальций содержащие камни, состоящие из оксалата и фосфата кальция (карбонатапатита, КА). ИМТ – Индекс массы тела

лению в конкрементах доли мочевой кислоты.

Изменения химического состава конкрементов, зависящие от величины ИМТ, более отчетливо проявились при анализе распределения мочевых камней по основным метаболическим типам. В этом случае конкременты классифицировали по преобладающему минеральному компоненту, составляющему более 50% от всей минеральной фазы (рис. 2).

С нарастанием величины ИМТ наблюдали снижение частоты обнаружения у больных фосфатных камней в виде карбонатапатита с 48,5% до 19,2% ($p < 0,00001$). Однако, выявление струвитных камней, имело определенную тенденцию к повышению: с 5,1% до 13,1% ($p = 0,0518$).

Частота выявления оксалатного уролитиаза среди больных с высоким и низким ИМТ достоверно не различалась: 32,3% и 26,3%, соответственно (рис. 2). При этом, доля кальций содержащих камней, представленных оксалатом и/или фосфатом кальция (карбонатапатитом), у пациентов с ожирением составляла 46,5%, то есть, была почти вдвое ниже, чем у больных с низким ИМТ – 82,8% ($p < 0,00001$).

Показательно, что частота выявления уратных камней у пациентов с ожирением была в 4 раза выше, нежели у пациентов с низким ИМТ: 39,4% и 9,1% соответственно ($p < 0,00001$). У пациентов с высоким ИМТ наблюдали гиперурикемию и увеличение суточной экскреции мочевой кислоты и фосфатов с мочой, на фоне снижения значений pH мочи.

При избыточном весе, возрастание частоты формирования уратных камней связано с развитием инсулинорезистентности почечных канальцев, что характерно для метаболического синдрома (рис. 3). Инсулинорезистентность клеток почечного эпителия приводит к нарушению аммионогенеза. В свою очередь, снижение в эпителиоцитах почки синтеза иона аммония и

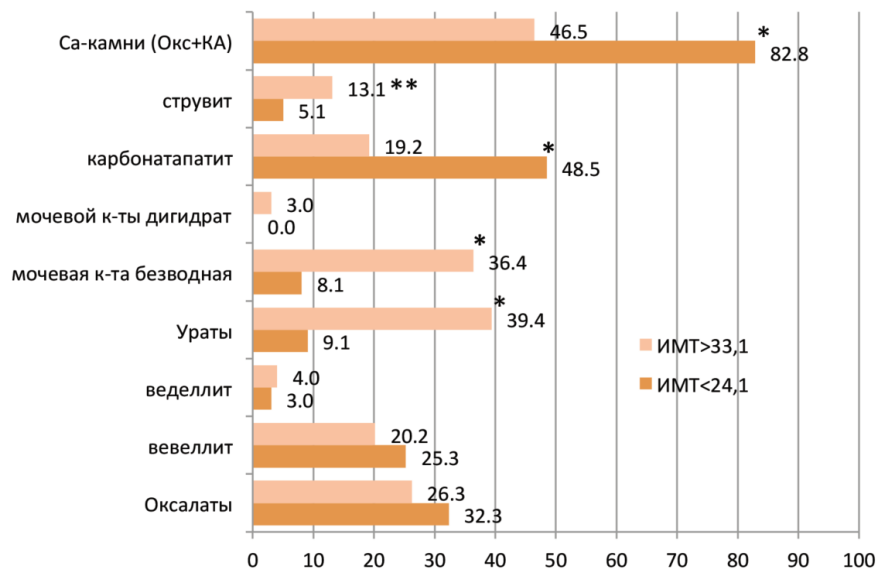


Рис. 2. Частота выявления основных типов мочевых камней (в %) при высоких и низких значениях ИМТ. * $p < 0,00001$; ** $p = 0,0518$. Са-камни (Окс+КА) – кальций содержащие камни, состоящие из оксалата и фосфата кальция (карбонатапатита)

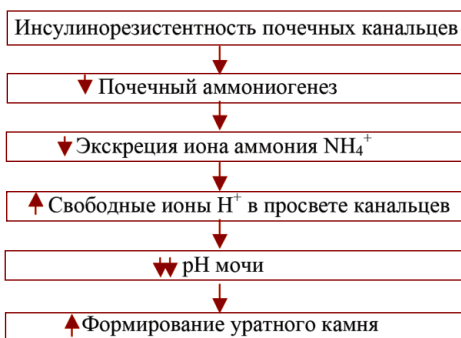


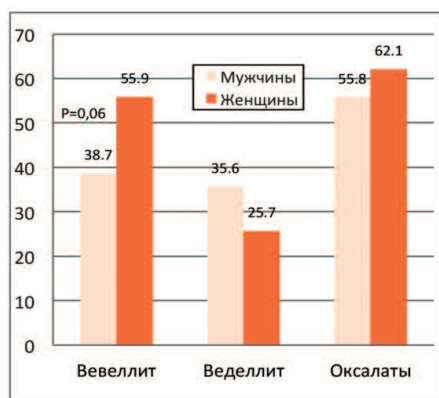
Рис. 3. Патогенез образования уратных камней у пациентов с метаболическим синдромом по [25].

уменьшение его экскреции в просвет почечных канальцев, снижает обратную реабсорбцию из тубулярной мочи ионов водорода, которые, накапливаясь в просвете канальцев, повышают ацидификацию мочи [25]. Сопутствующая гиперурикемия, повышая перенасыщенность мочи, усугубляет ситуацию, являясь фактором

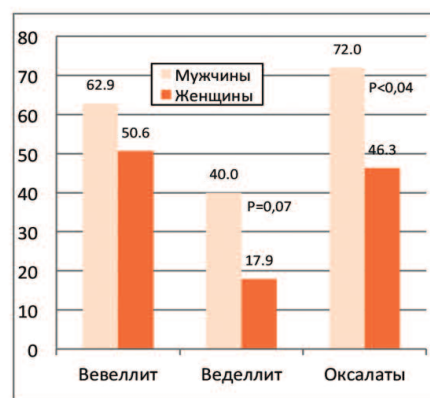
инициации уратного литогенеза.

Сравнение пациентов с МКБ по половому признаку показывает достоверное ($p < 0,04$) преобладание оксалатов в составе камней у пациентов-мужчин с высоким ИМТ, по сравнению с женщинами, имеющими такие же значения индекса массы тела. В то же время, при низком ИМТ в камнях у женщин, в отличие от мужчин, наблюдали определенную ($p = 0,06$) тенденцию к преобладанию доли вевеллитного компонента (рис. 4).

Следует отметить, что если в целом во всей группе больных мужчин и женщин с высоким ИМТ отмечена тенденция к росту содержания в камнях мочевой кислоты ($p = 0,077$), то различий по этому показателю между женщинами и

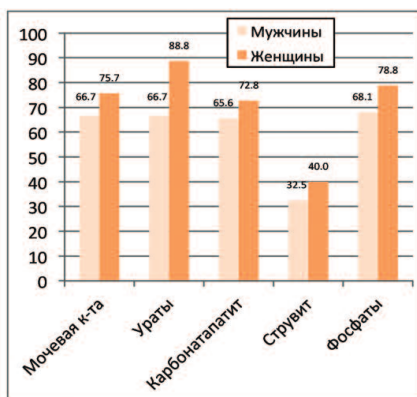


ИМТ < 24,1 кг/м²



ИМТ > 33,1 кг/м²

Рис. 4. Содержание оксалатных минеральных компонентов (в %) в мочевых камнях пациентов с высоким и низким ИМТ



ИМТ <24,1 кг/м²

Рис. 5. Содержание уратных и фосфатных минеральных компонентов (в %) в мочевиных камнях пациентов с низким ИМТ. * $p = 0,03$

мужчинами выявлено не было (рис. 5).

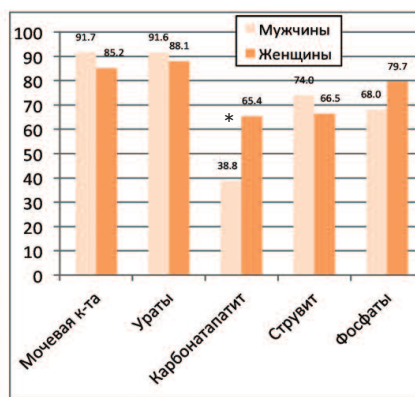
Подобную картину наблюдали и в отношении струвитного компонента, повышенное содержание которого в камнях было характерно для всех тучных пациентов ($p=0,03$), как мужчин, так и женщин (табл. 3). Различия по содержанию струвита в камнях мужчин и женщин в группах с высоким или низким ИМТ отсутствовали. Тем не менее, у женщин с высоким ИМТ в составе камней содержалось значительно ($p=0,03$) больше карбонатапатита, чем у мужчин (рис. 5).

Было отмечено, что химический состав мочевиных камней и, вероятно, сам процесс литогенеза зависят от половой принадлежности пациента [31, 32]. Так, у женщин чаще встречается фосфатный уролитиаз, тогда как оксалатные и уратные камни более типичны для мужчин [33]. Можно полагать, что отличия в составе мочевиных камней при высоком и низком ИМТ у мужчин и женщин, обусловлены особенностями в патогенезе метаболического синдрома. По-видимому, при ожирении процессы литогенеза у мужчин и женщин протекают по-разному.

Таблица 4. Вероятность формирования мочевиных камней различных типов при высоких и низких значениях ИМТ (по значению OR)

Показатель	Мочевиные камни			
	Оксалатные	Уратные	Фосфатные (карбонатапатит)	Струвитные
ИМТ >33,1 кг/м²	26 (26.3%)	39 (39.4%)	19 (19.2%)	13 (13.2%)
ИМТ <24,1 кг/м²	32 (32.3%)	9 (9.1%)	48 (48.5%)	5 (5.0%)
Отношение шансов (OR)	0,746	6,5	0,252	2,842
p	$p = 0,350$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,056$

Примечание: Указано число камней каждого выявленного типа. В скобках - % камней каждого типа в 1-м квинтиле ($n=99$) и 4-м квинтиле ($n=99$). Из анализа исключены камни, не выявленные в каком-либо из квинтилей (состоящие из дигидрата мочевиной кислоты, урата аммония, брусита и цистина)



ИМТ >33,1 кг/м²

Так, у мужчин и женщин с избыточным весом отмечается повышенная экскреция с мочой уратов и оксалатов, однако, значительное снижение рН мочи выявлено преимущественно у мужчин [34]. При оксалатной форме уролитиаза положительная связь ИМТ с экскрецией оксалатов прослеживается только у женщин, а связь ИМТ с экскрецией кальция – только у мужчин [35].

Известно, что мужчины европеоидной расы имеют повышенный риск развития МКБ [36]. Причем, такие проявления метаболического синдрома, как диабет 2 типа и артериальная гипертензия, способны повышать риск развития уролитиаза у мужчин только при наличии ожирения [37]. У мужчин с метаболическим синдромом, наряду с ожирением и инсулинорезистентностью, обычно наблюдают симптомы гипогонадизма: снижение уровня тестостерона [38] и гонадотропинов [39]. Отмечено, что у таких мужчин риск развития уролитиаза возрастает почти втрое [40].

Приведенные данные указывают на существование гендерных особенностей литогенеза при ожирении. В то

же время, конкретные патогенетические механизмы камнеобразования при ожирении, связанные с полом, мало изучены и требуют дальнейших исследований.

Вероятность формирования мочевиных камней различных типов при высоких и низких значениях ИМТ можно оценить по показателю «отношения шансов» (odds ratio, OR), который представляет собой статистический показатель, позволяющий сравнивать силу воздействия факторов риска и оценивать влияние данного фактора риска на две группы лиц. Он рассчитывается как отношение шанса появления события в группе, где фактор действует, к шансу появления события в группе, где фактор не действует.

Результаты показывают, что при высоком ИМТ шансы формирования уратных камней повышаются в 6,5 раз ($p < 0,0001$), по сравнению с лицами, имеющими низкий ИМТ (табл. 4). Кроме того, пациенты с ожирением имеют достаточно высокий риск ($p < 0,056$) формирования струвитных камней. В то же время, у лиц с низким ИМТ, по сравнению с тучными людьми, шансы образования фосфатных камней из карбонатапатита достоверно ($p < 0,0001$) возрастают в 3,96 раза. Что касается оксалатных камней, то вероятность их формирования не зависела от величины ИМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у лиц, страдающих ожирением и имеющих ИМТ выше 33,1 кг/м², значителен риск развития уратных мочевиных камней, повышена вероятность формирования струвитных камней, при более редкой склонности к образованию фосфатных камней из карбонатапатита. Поэтому нормализацию массы тела у больных МКБ, в первую очередь при уратном нефролитиазе, следует рассматривать в качестве одного из главных и патогенетически обоснованных методов действенной профилактики и метафилактики этого заболевания. ■

Резюме:

Исследован минеральный состав 437 мочевых конкрементов от 437 больных мочекаменной болезнью (МКБ) в возрасте от 16 до 75 лет, проходивших обследование и лечение в клинике НИИ урологии Минздрава России. У всех пациентов определяли Индекс массы тела (ИМТ) и биохимические показатели крови и суточной экскреции мочи. Был проведен квартильный анализ данных по величине значений ИМТ. Нижний квартиль распределения был представлен случаями (n=99) со значениями ИМТ (<24,1 кг/м²), а верхний квартиль случаями (n=99) со значениями ИМТ (>33,1 кг/м²).

Больные уролитиазом, страдающие ожирением, отличались от больных с низкими значениями ИМТ повышенной суточной экскрецией мочевой кислоты (в 1,15 раза, $p<0,006$), фосфатов (в 1,18 раза, $p<0,01$), более низкой рН мочи ($p<0,025$).

У пациентов с высоким ИМТ в мочевых камнях отмечались отчетливые тенденции к увеличению доли безводной мочевой кислоты и снижению доли карбонатапатита по сравнению с пациентами, имеющими низкий ИМТ ($p=0,0774$, $p=0,0654$ соответственно). При этом у пациентов с ожирением содержание струвита возрастало в 1,8 раза ($p=0,0302$).

По сравнению с больными, имеющими низкие значения ИМТ, высокий ИМТ приводил к снижению частоты выявления фосфатных камней в виде карбонатапатита с 48,5% до 19,2% ($p<0,00001$), кальций-содержащих камней с 82,8% до 46,5% ($p<0,00001$) и значительному росту частоты выявления уратных камней 9,1% до 39,4%, ($p<0,00001$).

Больные МКБ с ИМТ более 33,1 кг/м² по сравнению с пациентами с ИМТ менее 24,1 кг/м² имеют очень высокий риск формирования уратных камней (показатель отношения шансов (OR) 6,5, $p<0,0001$), меньший риск образования фосфатных камней из карбонатапатита (OR 0,252, $p<0,0001$) и повышенную склонность к формированию струвитных камней (OR 2,84, $p=0,056$).

Нормализацию массы тела у пациентов с уратными камнями следует считать одним из главных методов действенной профилактики уратного уролитиаза и его рецидивов наряду с другими методами метафилактики.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, индекс массы тела, мочекаменная болезнь, метаболические типы мочекаменной болезни, отношение шансов, риск формирования мочевых камней.

Key words: metabolic syndrome, obesity, body mass index, urolithiasis, metabolic types of urolithiasis, odds ratio, formation risk of urinary stones.

ЛИТЕРАТУРА

- Ramello A, Vitale C, Marangella D. Epidemiology of nephrolithiasis. // J Nephrol. 2000. Vol. 13, Suppl. 3. P. 45-50.
- Robertson WG, Hughes H. Epidemiology of urinary stone disease in Saudi Arabia. // In: Ryall R, Bais R, Marshall VR, Rofo AM, Smith LH, Walker VR (eds) Urolithiasis 2. Plenum Press, New York London, 1994. P.453-455.
- Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, Rizzo M. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. // Urol Int. 2007. Vol. 79, Suppl 1. P.3-7.]
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. // Rev Urol. Vol. 12, N 2-3. P. e86-e96, 2010.
- Заболеемость населения России в 2003 году: Статистические материалы. М.; 2004 г. (электронная версия МЗ и СР РФ и ЦНИИ организации и информатизации здраво-охранения МЗ и СР РФ).
- Заболеемость населения Российской Федерации в 2013 году: Статистические материалы. М.; 2014г. (электронная версия МЗ РФ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) Заболеемость населения Российской Федерации в 2013 году (статистический сборник, 2014 г.); URL:http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/zabolevaemost_2014.rar.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. // Am J Kidney Dis. 2008. Vol. 51, N 5. P. 741-747.
- Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. // Eur Urol. 2014. Vol. 66, N 4. P. 724-729.
- Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. // Int J Endocrinol. 2015;2015:Article ID 570674, 9 pages. doi: 10.1155/2015/570674. Epub 2015 Mar 22.
- Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. // Scand J Urol. 2014. Vol. 48, N 5. P. 414-419.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. // Circulation. 2004. Vol. 109, N 3. P. 433-438.
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS Prevalence of kidney stones in the United States. // Eur Urol. 2012. Vol. 62, N 1. P. 160-165.
- World Health Organization. Obesity and overweight Fact sheet №311, Updated January 2015, Geneva, Switzerland // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014, Geneva, Switzerland, Publication date: 2014, Number of pages: 298 // URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
- World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Obesity (body mass index >= 30) (age-standardized estimate),Data by country 2014.// URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995. 452 p.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000. 253 p.
- Cho SI, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. // Int J Urol. 2013. Vol. 20, N 2. P. 208-213.
- Lee JM, Kim HC, Cho HM, Oh SM, Choi DP, Suh I. Association Between Serum Uric Acid Level and Metabolic Syndrome. // J Prev Med Public Health. 2012. Vol. 45, N 3. P. 181-187.
- Lee YJ, Cho S, Kim SR. A possible role of serum uric acid as a marker of metabolic syndrome. // Intern Med J. 2014. Vol. 44, N 12a. P. 1210-1216.
- Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, Hos-seini S. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. // J Diabetes Metab Disord. 2015 Sep 14; doi: 10.1186/s40200-015-0200-z. eCollection 2015.Gg
- Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Musciello R, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascend-ancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. // Nephrol Dial Transplant. 2013. Vol. 28, Suppl. 4. P. 146-151.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. // Obes Res. 2004. Vol. 12, N 1. P. 106-113.
- Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. // Am J Kidney Dis. 2006. Vol. 48, N 6. P. 905-915.
- Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. // Semin Nephrol. 2008. Vol. 28, N 2. P. 174-180.
- Eisner BH, Deshmukh SM, Lange D. Struvite Stones. // In: Grasso M, Goldfarb DS (eds) Urinary stones: medical and surgical management. Wiley, New York, 2014. P. 48-56.
- Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. // Eur J Intern Med. 2013. Vol. 24, N 2. P. 127-131.
- Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. // Urology. 2012. Vol. 79, N 2. P. 266-269.
- Ribera MC, Pascual R, Orozco D, Pérez Barba C, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006. Vol. 25, N 6. P. 389-393.
- Nassaji M, Ghorbani R, Tamadon MR, Bitaraf M. Association between body mass index and urinary tract infection in adult patients. // Nephrourol Mon. 2014. Vol. 7, N 1. P. e22712.
- Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. // Kidney Int. 2004. Vol. 66, N 2. P. 777-785.
- Moses R, Pais VM Jr, Ursiny M, Prien EL Jr, Miller N, Eisner BH. Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses. // Urolithiasis. 2015. Vol. 43, N 2. P. 135-139.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Тенденции распространенности метаболических типов мочекаменной болезни в Московском регионе. Сравнительный анализ за период с 2010 по 2013 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 4. С.54-58.
- Negri AL, Spivacov FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation-in stone formers. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 6. P. 303-307.
- Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. // Am J Kidney Dis. 2006. Vol. 48, N 6. P. 905-915.
- Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. // Kidney Int. 2003. Vol. 63, N 5. P. 1817-1823.
- Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. // Urology. 2011. Vol. 78, N 5. P. 1029-1033.
- Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, Rosenfeld RS. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. // J Clin Endocrinol Metab. 1990. Vol. 71, N 4. P. 929-931.
- Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. // J Clin Endocrinol Metab. 1994. Vol. 79, N 4. P. 997-1000
- Otunctemur A, Ozbek E, Cakir SS, Dursun M, Polat EC, Ozcan L, Besiroglu H. Urolithiasis is associated with low serum testosterone levels in men. // Arch Ital Urol Androl. 2015. Vol. 87, N 1. P. 83-86.

Место ретроградной нефролитотрипсии в лечении больных коралловидным нефролитиазом

Place of the nephrolithotripsy in the treatment of patients with staghorn urolithiasis

N.A. Amosov, S.B. Urenkov, A.E. Ivanov, A.A. Podoynitsin

Actuality: staghorn urolithiasis is a heavy disease, taking one of the leading places among the urogenital pathology. Selecting the least traumatic intervention in those patients is one of the complex tasks in the urological practice.

Aim: to evaluate the role of the retrograde nephrolithotripsy for the patients with staghorn nephrolithiasis.

Materials and methods: we have carried out the retrospective analysis of retrograde nephrolithotripsy in 51 patients with staghorn nephrolithiasis, which were treated in the urological department of MONIKI in a period from 2009 to 2014. The main type of the stones were staghorn stones KH2 – 22 (43.1%) patients. KH1 stones were present in 19 (37.3%) of patients, KH3 in 7 (13.7%) and KH4 – in 3 (5.9%) of patients.

Results: In 31 (60.8%) of patients stone-free status was achieved after the first intervention. In 20 (39.2%) of patients residual fragments warranted the secondary procedures. In 13 patients (25.5%) extracorporeal shock-wave lithotripsy was performed as second procedure, in 4 (7.8%) patients – percutaneous nephrolithotripsy. Repeated retrograde nephrolithotripsy was carried out in 3 (5.9%) of patients.

Conclusion: Retrograde nephrolithotripsy is an effective method of treatment in selected patients with staghorn urolithiasis. Combination of retrograde and percutaneous approaches could contribute to the increased efficacy of the intervention and allows reduction in the complication rate.

*Н.А. Амосов, С.Б. Уренков, А.Е. Иванов, А.А. Подойницын
ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского, урологическое отделение*

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из первых мест среди всех урологических заболеваний. Прирост количества заболевших в 2012 г. по сравнению с 2002 г. составил 25,1% [1]. Больные нефролитиазом составляют 30-40% всего контингента урологических стационаров [2]. Особое место в структуре мочекаменной болезни занимают сложные формы уролитиаза, удельный вес которых составляет от 45% до 60%. К сложным формам МКБ принято относить множественные камни почек, коралловидные конкременты, одновременное наличие камня почки и мочеточника, двухсторонний уролитиаз, камни единственной почки [3]. Большинство урологов сходятся во мнении, что в настоящее время чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ) является «золотым стандартом» в лечении больных коралловидным нефролитиазом. В большинстве случаев чрескожная хирургия позволяет эффективно избавлять пациентов от камней почек [4-7]. Однако у определенной категории пациентов перкутанный доступ сопровождается повышенным риском развития интраоперационных осложнений в виде кровотечения, перфорации верхних мочевых путей и послеоперационных осложнений, в виде обострения пиелонефрита, что диктует необходимость применения менее инвазивных методов удаления конкрементов, таких как ретроградная нефролитотрипсия, мини-

перкутанная и микро-перкутанная нефролитотрипсия.

Техническое совершенствование эндоскопических инструментов и лазерных технологий позволило значительно облегчить процесс удаления камней верхних мочевых путей, в том числе и коралловидных, с помощью трансуретрального доступа [8, 9].

Цель исследования – определить место ретроградной нефролитотрипсии (РНЛТ) в лечении больных коралловидным нефролитиазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2007 года в урологическом отделении МОНИКИ выполняется ретроградная нефролитотрипсия пациентам с нефролитиазом. Был проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 51 пациента с коралловидными камнями, находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении МОНИКИ им М.Ф.Владимирского с 2009 по 2014 год. Всем пациентам в качестве основного метода лечения была избрана ретроградная нефролитотрипсия. Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 15$ лет. Мужчин было 7 (13,7%), женщин – 44 (86,3%). Рентгеннегативный нефролитиаз отмечен у 11 (21,6%) пациентов, рентгенпозитивные камни имелись у 40 (78,4%) пациентов. Средний размер камня составил 49 мм (38 мм – 61 мм), плотность конкрементов по НУ варьировала от 650 до 1200 ед. У

всех больных почечная функция была сохранена или снижена менее чем на 25%.

У большинства пациентов полностью отсутствовала дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), что в значительной степени могло затруднить выполнение чрескожного доступа к камню. Практически все операции (97%) выполнялись с установкой мочеточникового кожуха. Применение мочеточниковых кожухов обеспечивает низкое давление в чашечно-лоханочной системе за счет постоянного оттока ирригационной жидкости, что препятствует возникновению пиеловенозных рефлюксов и позволяет улучшить качество эндоскопической видимости [8]. Кроме того, использование кожухов облегчает повторные ретроградные введения инструментов и снижает риск травматизации мочеточника. Мы проводили мочеточниковый кожух размером 16 Ch и длиной 35 см, по струне проводнику до лоханочно-мочеточникового сегмента после предварительной уретероскопии. У 45 (88,2%) пациентов выполнялась нефролитотрипсия гольмиевым лазером с длиной волны 2080 нм и «временем импульса» 400 мс. У 6 (11,8%) пациентов выполнялась пневматическая нефролитотрипсия. У 5 (9,8%) пациентов, имеющих микрофлору в моче в титре 10^3 - 10^5 КОЕ/мл, предварительно выполнялась чрескожная пункционная нефростомия для снижения риска развития острого пиелонефрита в послеоперационном периоде. Удаление осколков камня осуществляли путем промывания через кожух с током жидкости, с помощью щипцов и петель Дормиа. Полуригидные уретероскопы применялись в 88,2% случаев, если расположение камня позволяло удалить весь массив камня или большую его часть. Гибкий уретероскоп использовался редко (11,8% случаев), в основном для литотрипсии отростков камня в нижней и средней группах чашечек. В конце операции с целью дрениро-

вания верхних мочевых путей всем пациентам устанавливался мочеточниковый катетер-стент.

По нашему мнению, показаниями к ретроградной нефролитотрипсии при коралловидном нефролитиазе является наличие у пациента заболеваний свертывающей системы крови, отягощенного соматического анамнеза, избыточной массы тела, отсутствие дилатации чашечно-лоханочной системы, аномалии почек и верхних мочевых путей, не позволяющее или значительно затрудняющее выполнение чрескожного доступа к камню.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполнено 54 РНЛТ у 51 больного с коралловидным нефролитиазом. Основную массу составили пациенты с коралловидными камнями КН2 – 22 (43,1%) больных. Камни КН1 имели место у 19 (37,3%) пациентов, КН3 у 7 (13,7%), КН4 – у 3 (5,9%) (рис. 1).

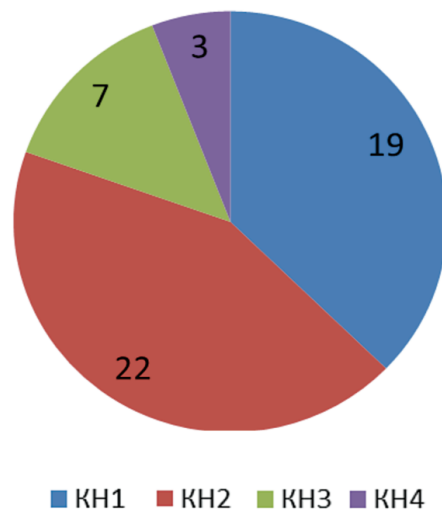


Рис. 1. Распределение больных по степени коралловидного нефролитиаза

Основными критериями оценки эффективности проводимого оперативного лечения мы считали: полное удаление конкремента, отсутствие интра- и послеоперационных осложнений, наличие резидуальных камней и нормальные функциональные показатели оперируемой почки.

У двух пациентов коралловидный камень сочетался с камнем мочеточника с ипсилатеральной стороны. Таким пациентам выполнялась симультанная операция. Первым этапом выполнялась контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ), затем ретроградная нефролитотрипсия коралловидного конкремента. У 31 (60,8%) пациента камни (КН1-КН2) удалены полностью за одно оперативное вмешательство. У 13 (25,5%) больных с камнями КН2-КН3, вторым этапом была выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) резидуальных фрагментов. У 4 (7,8%) пациентов с камнями КН4-КН3 вторым этапом выполнена чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ), которая стала возможна после освобождения ЧЛС от основного массива конкремента. Повторная РНЛТ выполнена у 3 (5,9%) больных с камнями КН3 в сроки от 10 дней до 2 месяцев (удалены оставшиеся фрагменты камня) (рис. 2). Среднее время операции составило 104,5 минуты (60-200 мин)

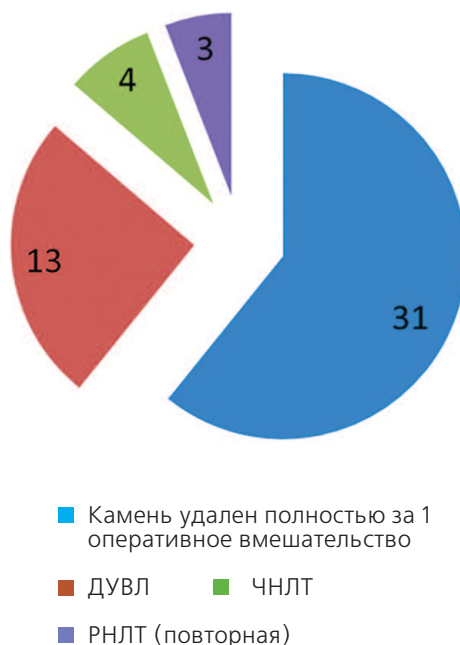


Рис. 2. Результаты вмешательств при ретроградной нефролитотрипсии

Результаты оценивались на момент выписки и спустя 1 и 3 месяца после оперативного лечения. Положительным результатом после удаления катетера-стента, считалось

полное освобождение почки от конкремента либо наличие резидуальных фрагментов не превышающих в диаметре 5 мм и способных к самостоятельному отхождению. Полное освобождение почки от осколков отмечено у 42 (82,4%) пациентов через три месяца после операции. Интраоперационное осложнение в виде кровотечения, затрудняющего дальнейшее выполнение операции, отмечено у одного (1,9%) пациента, и купировано проведением гемостатической терапии. Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (11,8%) пациентов в виде обострения пиелонефрита, которые были купированы консервативно. У одного пациента миграция осколков в среднюю треть мочеточника (каменная дорожка) потребовала выполнения контактной уретеролитотрипсии. Достоверной связи между возникновением интра- и послеоперационных осложнений и степенью коралловидного нефролитиаза нами получено не было. Послеоперационный период составил 6,8+3,5 койко-дня. Сроки стентирования составляли от 3 недель до 2,5 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе исследования данных, можно отметить следующие преимущества ретроградной нефролитотрипсии у пациентов с коралловидным нефролитиазом:

1. физиологический подход к камню;
2. относительно малая инвазивность;
3. возможность полного удаления коралловидного камня (K1-K2) за одно оперативное вмешательство;
4. возможность выполнения операции у пациентов с ожирением и отягощенным соматическим статусом;
5. снижение сроков пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде.

К недостатками ретроградной нефролитотрипсии в лечении больших коралловидным нефролитиазом можно отнести время, которое затрачивается на разрушение конкремента, количество дополнительных манипуляций, требующихся для полного освобождения почки от конкрементов. Дробление 1 см³ камня занимает от 40-60 мин в зависимости от плотности конкремента и опыта оперирующего хирурга. Ригидным инструментом невозможно осмотреть нижнюю группу чашечек, а применение гибких уретероскопов из-за технических особенностей ведет к ухудшению визуализации и соответственно увеличивает время дробления конкремента и повышает риск развития интраоперационных осложнений в виде перфорации верхних мочевых путей и кровотечения. Кроме того, выполнение РНЛТ может быть значительно затруднено при наличии у пациентов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, коленообразных изгибов мочеточника и его стриктур. Следует подчеркнуть тот факт, что большинство больных, которым была выполнена РНЛТ, были женщины. Это обусловлено различием в анатомическом строении нижних мочевых путей мужчин и женщин.

В случаях, когда применение РНЛТ не позволяет полностью решить задачу удаления коралловидного конкремента, следует прибегнуть к комбинированному лечению. Комбинация ретроградной и чрескожной нефролитотрипсии позволяет повысить эффективность лечения коралловидного нефролитиаза и снизить риск развития интраоперационных осложнений. При наличии резидуальных фрагментов конкремента во время ЧНЛТ (чаще всего в верхней чашечке) и невозможности их визуализации с целью последующего дробления, пациентам вторым этапом целесообразнее выполнять РНЛТ. В таких ситуациях чрескожный доступ через верхнюю чашечку технически более

сложен и опасен в связи с риском развития кровотечения, повреждения плевральной полости, селезенки и печени. Вопрос об одномоментном выполнении ЧНЛТ и РНЛТ в положении пациента на спине, остается дискуссионным, так как требует большого взаимопонимания хирургов и создания определенных условий в операционной (технической оснащенной, дополнительного оборудования, возможность свободного доступа к операционному столу со всех сторон). Выполнение ЧНЛТ и РНЛТ под одним наркозом, поэтапно, одним хирургом, на наш взгляд является более предпочтительным.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ретроградная нефролитотрипсия (РНЛТ) – сравнительно эффективный метод в лечении больных с коралловидными камнями, и является методом выбора у определенного контингента больных, у которых формирование чрескожного доступа к камню невозможно либо сопряжено с высоким риском развития осложнений. Ретроградная нефролитотрипсия в виде монотерапии в лечении коралловидного нефролитиаза степеней КН1-КН2 является альтернативным методом удаления конкрементов без нанесения травмы почечной паренхиме и при отсутствии снижения функциональной способности почки. Выполнение ретроградной нефролитотрипсии позволяет значительно снизить послеоперационный койко-день и период реабилитации больных. Комбинация чрескожной и ретроградной нефролитотрипсии, как поэтапно, так и одномоментно, способствует оптимизации лечения пациентов с коралловидными камнями. Используя преимущества каждого доступа можно значительно повысить эффективность операции и уменьшить количество осложнений. ■

Резюме:

Актуальность проблемы. Коралловидный нефролитиаз - тяжелое заболевание, занимающее одно из ведущих мест среди болезней органов мочеполовой системы. Выбрать наименее травматичное пособие у этой категории больных одна из сложнейших задач в урологической практике.

Цель работы. Определить место ретроградной нефролитотрипсии в лечении пациентов с коралловидным нефролитиазом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ ретроградной нефролитотрипсии у 51 пациента с коралловидным нефролитиазом, госпитализированных в урологическое отделение МОНИКИ с 2009г по 2014г. Основную массу составили пациенты с коралловидными камнями КН2 – 22 (43,1%) больных. Камни КН1 имели место у 19 (37,3%) пациентов, КН3 у 7 (13,7%), КН4 – у 3 (5,9%).

Результаты. У 31 (60,8%) пациента камни удалены полностью за одно оперативное вмешательство. У 20 (39,2%) пациентов имелись резидуальные осколки конкремента, что потребовало дополнительных манипуляций. 13 (25,5%) пациентам вторым этапом была выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия, 4 (7,8%) пациентам выполнялась чрескожная нефролитотрипсия. Повторная РНЛТ выполнялась у 3 (5,9%) пациентов.

Заключение. Ретроградная нефролитотрипсия – сравнительно эффективный метод в лечении определенного контингента больных с коралловидным нефролитиазом. Комбинация РНЛТ и ЧНЛТ способствует повышению эффективности операции и позволяет уменьшить количество осложнений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, коралловидный нефролитиаз, трансуретральная нефролитотрипсия, ретроградная нефролитотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия.

Key words: urolithiasis, staghorn nephrolithiasis, transurethral nephrolithotripsy, retrograde nephrolithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.). // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 2. С. 4-12.
2. Глыбочко П.В., Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Диагностика и лечение мочекаменной болезни. Что изменилось за последние 20 лет? // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1, N 3. С. 6-20
3. Олефир Ю.В., Родин Д.Б., Таяновский В.Ю. Комбинированное лечение сложных форм нефролитиаза. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1, N 4. С. 115-130.
4. Матюхов И. П., Григорьев Н. А. Устройство для изменения положения больного на операционном столе при чрескожной нефролитотрипсии. // Медицинский Вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, N 2. С. 313-316.
5. Мартов А.Г., Андронов А. С., Дутов С.В. Сочетанная чрескожная и трансуретральная хирургия в лечении камней почек и мочеточников. // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов 10-12 сентября г. Саратов, 2014 г., С304-305.
6. Falahatkar S, Moghaddam AA, Salehi M, Nikpour S, Esmaili F, Khaki N. Complete supine percutaneous nephrolithotripsy comparison with the prone standard technique. // J Endourol. 2008. Vol. 22, N 11. P. 2513-2517.
7. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., Alken P, Buck A.C., Gallucci M., Knoll T, Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Sarica K., Türk C., Wolf J.S. Jr. Guideline for the management of ureteral calculi. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, N 6. P. 1610-1631.
8. Меринов Д.С., Фатихов Р.Р., Арустамов Л.Д., Павлов Д.А. Эффективность ретроградных эндоскопических вмешательств при крупных камнях почек и коралловидном нефролитиазе. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 4. С. 46-48
9. Bader M.J., Gratzke C., Walther S., Weidlich P, Staehler M., Seitz M., Sroka R., Reich O., Stief C.G., Schlenker B. Efficacy of retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for intrarenal calculi >2 cm. // Urol Res. 2010. Vol. 38, N 5. P. 397-402.

Нефрэктомия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита

Nephrectomy in patients with terminal stage of chronic kidney insufficiency and active pyelonephritis

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, A.M. Sysoev, A.A. Sokolov

We present a retrospective analysis of 26 clinical cases of patients with terminal stage of chronic kidney insufficiency (TCKI) and active pyelonephritis with the background of urological disease, which received nephrectomy. In the beginning we used the aggressive tactics of bilateral nephrectomy, even when the pathological process was primarily one-sided. This approach could eliminate the evident and potential infections sites in kidney, which were already non-functional. In patients with good somatic condition this approach was safe, but in septic patients with long history of hemodialysis this approach tended to show almost 100% lethality. We have review our surgical tactics. In septic patients only two-sided purulent pyelonephritis could be an indication for bilateral nephrectomy, at that the operation was multi-staged. However, this way did not lead to better results. One sided purulent process in kidney was an indication for one-sided nephrectomy without lethal outcomes. It was shown, that statistically significant negative predictors were: sepsis, therapy with wide-spectrum antibiotics before the operation, programmed hemodialysis. This aspect requires the prophylactic nephrectomy in patients of the risk group before the development of sepsis. Risk group is characterized through the following criteria: TCKI as a consequence of urologic disease, polycystosis of the kidneys, recurrent chronic pyelonephritis.

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, А.М. Сысоев, А.А. Соколов
ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Отделение урологии

Билатеральная нефрэктомия широко выполняется у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (Т-ХПН) в качестве подготовки к трансплантации почки. Это относительно безопасная процедура, количество осложнений не превышает 5%, что обусловлено проведением операции у хорошо обследованных больных, находящихся в удовлетворительном состоянии [1,2]. Показания к удалению собственных почек у диализзотребных пациентов, которым не планируется трансплантация, очень ограничены, так как считается, что собственные почки выполняют остаточную функцию по обмену кальция, фосфора, продуцируют эритропоэтин, ренин, выделяют воду из организма, что благоприятным образом влияет на гомеостаз [3,4]. Вопрос о нефрэктомии встает только при развитии каких-либо осложнений: инфекционно-воспалительные, онкологические, макрогематурия, выраженная протеинурия, злокачественная вазо-ренальная гипертензия. Наиболее актуальным является развитие активного пиелонефрита. Иммуносупрессия и ареактивность, обусловленные почечной недостаточностью и проведением заместительной почечной терапией, создают благоприятные условия для развития гнойной формы пиелонефрита у больных с предрасполагающими факторами [5]. Это, как правило, пациенты, у которых к развитию Т-ХПН привели урологические заболевания (мочекаменная болезнь –

МКБ, нарушение оттока мочи из почек по разным причинам), пациенты с поликистозом. У больных с активным пиелонефритом при выполнении билатеральной нефрэктомии послеоперационная летальность резко возрастает по сравнению с результатами оперативного лечения в «холодном периоде». Так в исследовании S. Ohshima и соавт. смертность после билатеральной нефрэктомии у больных с поликистозом и осложненными кистами (нагноение, кровоизлияние) составила 35% [6]. J. Lazarus и соавт. доложили о 15 больных, которым выполнена билатеральная нефрэктомия в связи с нагноением в кистах поликистозных почек, при этом 8 пациентов погибли в раннем послеоперационном периоде [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с марта 2014 по сентябрь 2015 г. нами выполнена одномоментная билатеральная нефрэктомия у 15 (I группа) больных, этапная билатеральная нефрэктомия – у 4-х пациентов (II группа) и односторонняя нефрэктомия – у 7 пациентов (III группа). Этапная нефрэктомия проводилась следующим образом: вначале удалялась почка с более выраженным поражением, затем вторая почка. Интервал между вмешательствами составил в среднем 13 дней (медиана 10).

Показанием к нефрэктомии во всех случаях было активное течение хронического пиелонефрита, у 8 больных имел место сепсис. Программный гемодиализ получали

13 пациентов (у двух больных был перитонеальный диализ), у 13 больных гемодиализ проводился не более 1 мес. до операции. Причиной развития Т-ХПН в I группе явился поликистоз почек (6 больных), МКБ (6 больных), уретерогидронефротическая трансформация с обеих сторон (2 больных, в одном случае на фоне нейрогенного мочевого пузыря, в другом – вследствие рака мочевого пузыря) и сахарный диабет 1 типа (один больной). Во II группе заболевания, приведшие к Т-ХПН, распределились следующим образом: поликистоз (3 больных), МКБ (один больной), а у пациентов III группы – поликистоз (4 больных), МКБ (один больной) и уретерогидронефротическая трансформация (2 пациента, в одном случае после операции Штудера, в другом – вследствие инфравезикальной обструкции на фоне доброкачествен-

ной гиперплазии предстательной железы).

Необходимо отметить, что подавляющее большинство больных были направлены из других лечебных учреждений, где получали консервативное лечение, в том числе антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, многим выполнялись малоинвазивные вмешательства, направленные на восстановление оттока мочи, дренирование кист.

При поступлении в стационар пациентам проводился полный комплекс обследования, включающий компьютерную томографию (КТ) почек с контрастированием, а при наличии поликистоза почек выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ). Дифференциальная диагностика проводилась преимущественно между катетер-ассоциированной инфекцией кровотока

(при наличии сосудистого катетера для гемодиализа), инфекционным эндокардитом, пневмонией.

Подготовка к оперативному лечению предусматривала коррекцию анемии путем проведения гемотрансфузий, гипопроteinемии, проведение сеанса гемодиализа накануне операции без гепарина, при наличии выраженной септической интоксикации выполнялась экстракорпоральная детоксикация на аппарате Prisma.

Хирургическое вмешательство выполнено из лапаротомного доступа у 10 больных, люмботомия по Федорову – у 13, и у трех пациентов проведена лапароскопическая операция. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Для оценки статистической значимости влияния фактора на исход оценивали относительный риск (ОР), нижнюю и верхнюю границы доверительного 95% интервала (95% ДИ). Если оба значения ДИ находились по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время при выполнении билатеральной нефрэктомии составило 160 мин, при односторонней нефрэктомии – 80 мин. Наиболее частым интраоперационным осложнением была кровопотеря более 500 мл, потребовавшая проведения гемотрансфузии. Данное осложнение отмечено у 11 пациентов, при этом – у 6 больных с поликистозом почек. Во время операции в одном случае была повреждена нижняя полая вена и еще в одном – толстый кишечник в области селезеночного изгиба. В обоих случаях выполнялась билатеральная нефрэктомия по поводу нагноения в кистах поликистозных почек, при этом размеры почек были более 30x20x10 см. ■

Таблица 1. Общая характеристика групп пациентов

Параметр	I группа (15 пациентов)	II группа (4 пациента)	III группа (7 пациентов)
Возраст более 60 лет (абс. число, %)	8 (53,3)	2 (50)	5 (71,4)
Поликистоз почек (абс. число, %)	6 (40)	3 (75)	4 (57,1)
Программный диализ (абс. число, %)	8 (53,3)	2 (50)	3 (42,8)
Предшествующее стационарное лечение по поводу активного пиелонефрита (абс. число, %)	12 (80)	3 (75)	4 (57,1)
Антибактериальная терапия более 2 недель до операции (абс. число, %)	12 (80)	3 (75)	4 (57,1)
Карбапенемы/цефоперазон сульбактам до операции (абс. число, %)	6 (40)	2 (50)	1 (14,3)
Малоинвазивное вмешательство на почках до операции (абс. число, %)	8 (53,3)	2 (50)	2 (28,6)
Сепсис (абс. число, %)	6 (40)	2 (50)	–
Гнойный пиелонефрит двусторонний (абс. число, %)	5 (33,3)	2 (50)	–
Гнойный пиелонефрит односторонний (абс. число, %)	7 (46,7)	1 (25)	6 (85,7)
Лапаротомия (абс. число, %)	8 (53,3)	2 (50)	–
Люмботомия (абс. число, %)	5 (33,3)	2 (50)	6 (85,7)
Лапароскопия (абс. число, %)	2 (13,3)	–	1 (14,3)
Продолжительность операции (мин)	160	145	80
Интраоперационная кровопотеря более 500 мл (абс. число, %)	8 (53,3)	1 (25)	2 (28,6)
Послеоперационное кровотечение (абс. число, %)	2 (13,3)	1 (25)	–
Нагноение в послеоперационной ране (абс. число, %)	4 (26,7)	2 (50%)	4 (57,1)

Самым частым осложнением в раннем послеоперационном периоде была гипотензия в первые сутки после операции. Наиболее часто гипотензия развивалась у больных с одномоментной билатеральной нефрэктомией – 70%. По-видимому, снижение АД при одномоментной билатеральной нефрэктомии связано с большой травматичностью операции, увеличением кровопотери, увеличением длительности пособия, изменением в работе ренин-ангиотензиновой системы. Нагноение в области послеоперационной раны отмечено у 10 пациентов, псевдомембранозный колит – у 5 больных, при этом у одного пациента он привел к летальному исходу, на вскрытии выявлены глубокие язвы с перфорацией и фокальные некрозы. В первые сутки после операции кровотечение наблюдали у трех пациентов (все перенесли одномоментную билатеральную нефрэктомию, двое – по поводу поликистоза). У одной больной ограни-

чились консервативным лечением, у другого пациента кровотечение потребовало ревизии послеоперационной раны, при этом явных источников не выявлено, кровотечение носило диффузный характер, в третьем случае больная скончалась через 10 часов после вмешательства, ревизия не выполнялась, на вскрытии также явных источников не обнаружено, лигатуры на сосудистых ножках состоятельны.

Морфологически активное течение пиелонефрита подтверждено у 24 пациентов, в двух случаях имел место хронический пиелонефрит без признаков активности. Гнойная форма пиелонефрита выявлена у 21 больного, двустороннее поражение было у 7 пациентов и одностороннее у 14 больных. КТ с контрастированием и МРТ показали высокую чувствительность (90%).

В I группе летальность в раннем послеоперационном периоде (в среднем через 9,3 суток) составила 60%, во II группе – 75% (один паци-

ент скончался через 1,5 часа после второго этапа поочередной нефрэктомии, другой через 1 мес, третий через 3 недели). В III группе в течение 6 месяцев наблюдения летальных исходов не было, все больные выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии с перспективой нефрэктомии с контрлатеральной стороны.

Мы сравнили исходные данные у умерших и живых пациентов с целью определения факторов риска летального исхода (табл. 2). Статистически достоверными предикторами неблагоприятного исхода являлись: сепсис, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра в предоперационном периоде, программный диализ. Все умершие больные имели как минимум два фактора риска. Как видно из таблицы 2, наличие двустороннего гнойного пиелонефрита, лапаротомия хотя и не получили статистическую достоверность, тем не менее, близки к этому (нижняя гра-

Таблица 2. Оценка факторов риска летального исхода

Признак	Умершие (12 пациентов)	Живые (14 пациентов)	Относительный риск	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	P
Возраст более 60 лет	7	8	1,02	0,44	2,38	>0,05
Поликистоз почек	7	6	1,63	0,69	3,82	>0,05
Программный диализ	10	3	5	1,35	18,5	<0,05
Предшествующее стационарное лечение по поводу активного пиелонефрита	10	9	1,82	0,53	6,4	>0,05
Антибактериальная терапия более 2 недель до операции	12	7	5,03	0,78	32,63	>0,05
Карбапенемы/цефоперазон сульбактам до операции	8	1	4,74	1,66	13,49	<0,05
Малоинвазивное вмешательство на почках	6	6	1,17	0,51	2,67	>0,05
Сепсис	7	1	3,15	1,43	6,9	<0,05
Гнойная форма пиелонефрита с двух сторон	5	2	1,939	0,91	4,1	>0,05
Гнойная форма пиелонефрита с одной стороны	6	8	0,87	0,37	1,96	>0,05
Билатеральная нефрэктомия	12	7	5,05	0,78	32,63	>0,05
Лапаротомия	7	3	2,24	0,97	5,15	>0,05
Люмботомия	5	8	0,63	0,29	1,53	>0,05
Лапароскопия	1	2	0,69	0,13	3,65	>0,05
Интраоперационная кровопотеря более 500 мл	6	5	1,34	0,6	3,1	>0,05
Послеоперационное кровотечение	2	1	1,53	0,6	3,8	>0,05
Нагноение в ране	5	5	1,14	0,49	2,63	>0,05

ница 95% интервала приближается к 1), вероятно эти признаки можно рассматривать как факторы негативного исхода. Такие показатели как возраст, объем оперативного лечения (кроме пациентов с поликистозом почек), интра-, послеоперационные осложнения достоверно не влияли на исход.

Отдельно хотелось бы остановиться на пациентах с поликистозом почек. Таких больных было большинство – 13 человек. Одновременная билатеральная нефрэктомия выполнена у 6 пациентов. В раннем послеоперационном периоде, в среднем через 13 суток, скончалось пятеро. У одной пациентки причиной смерти стал абдоминальный сепсис (интраоперационно поврежден толстый кишечник, выполнена левосторонняя гемиколэктомия, трансверзостомия), у другой больной развилось профузное кровотечение, в третьем случае имел место тяжелый псевдомембранозный колит, в четвертом – нагноение подпеченочной гематомы. У пятой пациентки имелось прогрессирование сепсиса, при этом на аутопсии гнойных очагов в ложах почек и в экстраренальных областях не выявлено. Этапная нефрэктомия выполнена у трех пациентов, скончалось двое от прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности на фоне сепсиса. Необходимо отметить, что двустороннее нагноение в кистах почек у умерших пациентов морфологически подтверждено только у 4 (57%) больных, т.е. у трёх больных можно было ограничиться односторонней нефрэктомией. Односторонняя нефрэктомия проведена в 4 случаях, все пациенты живы. Таким образом, говоря о пациентах с поликистозом почек, помимо вышеуказанных факторов риска летального исхода, одномоментную билатеральную нефрэктомию надо рассматривать как существенный предиктор плохого прогноза. Интересным оказался факт, что у 4 из 7 умерших пациентов размер почек превышал 30х20х10 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

Программный гемодиализ, сепсис, предшествующая терапия антибиотиками «резерва» – значимые предикторы летального исхода в послеоперационном периоде у пациентов с Т-ХПН и активным течением пиелонефрита на фоне урологического заболевания. У больных с поликистозом почек и нагноением в кистах помимо этих факторов, одномоментная билатеральная нефрэктомия и размер почек более 30х20х10 см также являются предикторами летальности.

Одномоментное удаление обеих почек было обусловлено стремлением максимальной «санации» организма от инфекционных очагов в нефункционирующих органах, даже тогда когда патологический процесс превалировал с одной стороны. Такая тактика была основана на представлениях о патогенезе острого пиелонефрита, а именно тем фактом, что к концу 3-х – началу 4-х суток с момента возникновения острого пиелонефрита с одной стороны подобный воспалительный процесс развивается в противоположной почке [8].

Стремление одномоментно удалить обе почки не оправдало себя у тяжелых, септических пациентов. Вероятно, большая операционная травма, обширная раневая поверхность, особенно у пациентов с поликистозом почек (рис. 1), способствующая резорбции отделяемого и интоксикации, усугубляет уже име-

ющуюся полиорганную недостаточность. Подобного мнения придерживается ряд авторов [9].

В связи с этим при наличии факторов риска летального исхода необходимо стремиться к минимизации оперативного вмешательства, особенно это актуально у пациентов с поликистозом почек. Объем хирургического лечения может быть в подавляющем большинстве случаев определен по результатам КТ с контрастированием, либо МРТ у больных с поликистозом почек. При наличии одностороннего поражения у тяжелых пациентов необходимо ограничиться только односторонней нефрэктомией.

В нашем исследовании из 19 пациентов, которым выполнена билатеральная нефрэктомия, морфологически (макроскопически и микроскопически) гнойная форма пиелонефрита верифицирована у 15, при этом только у 7 имело место двустороннее поражение, соответственно более чем в половине случаев можно было ограничиться односторонней нефрэктомией. Необходимо подчеркнуть, что эта информация не явилась для нас открытием после гистологического исследования. В 100% случаев степень и характер инфекционно-гнойного поражения почек были известны до операции по результатам лучевых методов диагностики. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что выполняя одномоментную билатеральную нефрэктомию, мы исходили из желания удалить явные и потенциальные

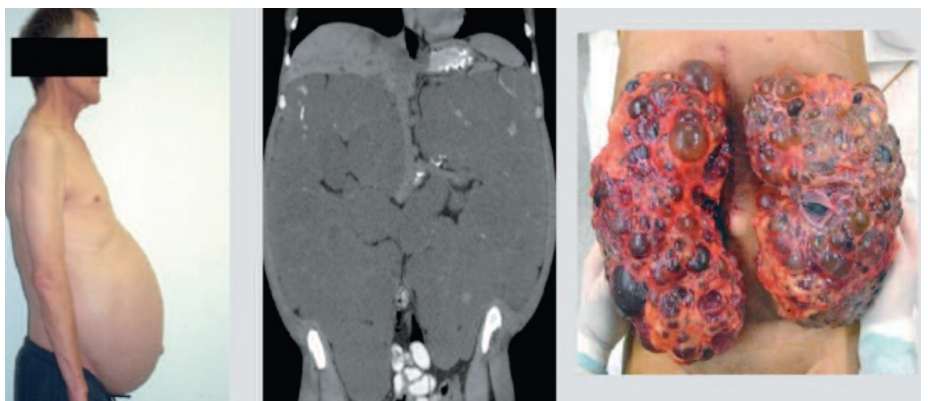


Рис. 1. Пациент с поликистозом почек. Данные КТ. Макропрепарат удаленных почек

очаги инфекции в органах, которые утратили свою основную функцию.

У 4-х пациентов, у которых нельзя было исключить двусторонний гнойный пиелонефрит, выполнена этапная билатеральная нефрэктомия в надежде на то, что удаление основного септического источника создаст условия для подготовки ко второй нефрэктомии. Трое пациентов скончались после повторного вмешательства, при этом они имели изначальные факторы риска (сепсис, программный диализ, ранее получали терапию карбапенемами). У данного подхода есть отрицательная сторона, а именно, то что септический очаг в другой почке остается, и его негативное влияние может быть «катализировано» операцией пусть даже не такой обширной как одномоментная билатеральная нефрэктомия. Вероятно, необходима превентивная экстракорпоральная детоксикация в интервале между операциями и в послеоперационном периоде, а время между нефрэктомиями не должно превышать 2-3 суток. Этот аспект требует дальнейшего изучения.

Говоря о выборе доступа при выполнении нефрэктомии, считаем, что при гнойном процессе в почке необходимо отдать предпочтение классическому доступу по Федорову, даже когда речь идет о билатеральной нефрэктомии, так как лапаротомия является практически достоверным предиктором летальности (табл. 2). У пациентов, получающих перитонеальный диализ, люмботомия является доступом выбора. Ход оперативного вмешательства, окончание операции должны быть выполнены по принципам операции при гнойном процессе: необходимо использовать рассасывающийся шовный материал (но не кетгут) для профилактики лигатурных свищей; при наличие уретерогидронефротической трансформации необходимо выполнять нефруретерэктомию с целью профилактики эмпиемы мочеточника; пара-

нефральная клетчатка должна быть удалена в полном объеме; рана должна быть хорошо дренирована исключительно через кожный разрез, а не посредством контрапертур.

При выборе доступа в случае поликистозных почек необходимо руководствоваться их размерами. При размерах менее 30x20x10 см, считаем, что люмботомия по Федорову через 11 межреберье или с резекцией 12 ребра создает нормальные условия для вмешательства, при больших размерах почек показано выполнение срединной лапаротомии.

При отсутствии гнойно-деструктивного пиелонефрита, паранефрита наиболее оптимальным вариантом является лапароскопическая нефрэктомия в том числе при поликистозных почках.

Следует подчеркнуть, что в связи с нахождением на программном гемодиализе у больных имеется склонность к кровотечению даже при нормальных показателях коагулограммы, возможно это обусловлено состоянием сосудистой стенки, капилляров. Поэтому любой, даже мелкий кровоточащий сосуд может привести к образованию гематомы, особенно, в подкожно-жировой клетчатке. В связи с этим особое значение имеет тщательная коагуляция даже мелких кровеносных сосудов. Целесообразно использование электрохирургического инструментария.

ВЫВОДЫ

Одномоментная билатеральная нефрэктомия относительно безопасна у пациентов с Т-ХПН, находящихся в удовлетворительном состоянии, исключение составляют больные с поликистозом почек.

У пациентов, длительно получающих заместительную почечную терапию, находящихся в септическом состоянии, необходимо дифференцировано подходить к вопросу об одномоментной билатеральной нефрэктомии, так как после-

операционная летальность близка к 100%. Данную операцию необходимо рассматривать как «операцию отчаяния» и выполнять ее только при подтвержденном гнойно-деструктивном пиелонефрите в обеих почках. Вероятно, целесообразна этапная нефрэктомия, начиная со стороны большего поражения, либо где патологический процесс протекает более длительно, однако это предположение требует дальнейшего изучения.

При наличии гнойного пиелонефрита с одной стороны необходимо ограничиться только односторонней нефрэктомией. Объем хирургического лечения определяется по результатам обследования, ведущее значение имеет КТ почек с обязательным контрастным усилением, а при поликистозе почек необходимо отдать предпочтение МРТ с контрастированием. Данные исследования обладают высокой чувствительностью в отношении диагностики гнойно-деструктивного пиелонефрита.

Наиболее оптимальным доступом является люмботомия по Федорову, при отсутствии гнойно-деструктивного пиелонефрита, паранефрита — лапароскопия.

В рамках вышеописанного очевидным становится факт актуальности «профилактической санационной» билатеральной нефрэктомии в «холодном периоде» у больных группы риска. Данная группа может быть характеризована следующими признаками: Т-ХПН, рецидивирующее течение пиелонефрита, наличие урологического заболевания (МКБ, уретерогидронефротическая трансформация с обеих сторон в силу различных причин), поликистоз почек, присутствие в верхних мочевых путях стентов, нефростом, сахарный диабет.

Пациентов, которым выполнено эндоскопическое вмешательство (дренирование верхних мочевых путей), больных с кораллоподобным нефролитиазом необходимо рассматривать как стопроцентных

претендентов для оперативного лечения в объеме нефрэктомии.

По нашему мнению далеко не все больные с урологическими заболеваниями и Т-ХПН должны рассматриваться в качестве потенциальных для нефрэктомии, обязательным условием является рецидивирующее течение пиелонефрита, подтвержденное клинической картиной, лабораторными данными, в которых ведущее значение имеет бактериологическое исследование, данными лучевых методов

диагностики. При стойкой ремиссии, выраженном нефросклерозе гнойный пиелонефрит как правило не развивается, что подтверждено рядом исследований [9].

До назначения антибиотиков необходимо бактериологическое обследование из нескольких локусов (посев мочи и крови) с целью проведения дезэскалационной терапии. Данное обследование целесообразно не с позиции акцента на консервативное лечение, а из соображений адекватной терапии в

послеоперационном периоде. Неэффективность этиотропной антибактериальной терапии в течение 2-3 суток должна расцениваться как показание к оперативному лечению.

У пациентов с поликистозом почек при определении хирургической тактики необходимо в первую очередь ориентироваться на клиническую картину и данные МРТ, так как изменения в клинических анализах мочи и в посевах могут отсутствовать, особенно при изолированном нагноении в кисте. ■

Резюме:

В статье приводятся ретроспективный анализ историй болезни 26 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (Т-ХПН) и активным течением хронического пиелонефрита на фоне урологического заболевания, которым выполнена нефрэктомия. Первоначально мы придерживались максимально агрессивной тактики, выполняя одномоментно билатеральную нефрэктомию, даже когда патологический процесс превалировал с одной стороны, стремясь избавить пациента от явных и потенциальных очагов инфекции в почках, утративших свою основную функцию. Если у пациентов, находящихся в относительно удовлетворительном состоянии, такой подход был безопасен, то у больных сепсисом, длительно получающих гемодиализ, послеоперационная летальность приближалась к 100%. В связи с чем мы пересмотрели хирургическую тактику. Билатеральную нефрэктомию у септических пациентов стали проводить только при наличии подтвержденного гнойного пиелонефрита с обеих сторон, при этом удаление почек разграничивали во времени — выполняли этапную нефрэктомию, однако и такой путь не привел к улучшению результатов лечения. При наличии гнойного очага в одной почке ограничивались только односторонней нефрэктомией, при этом летальных исходов не было. Показано, что статистически достоверными предикторами негативного прогноза явились: сепсис, терапия антибиотиками широкого спектра действия до операции, программный гемодиализ. Данный аспект диктует необходимость профилактической билатеральной нефрэктомии у больных группы риска до развития тяжелого септического состояния. Группа риска характеризуется основными признаками: Т-ХПН вследствие урологического заболевания, поликистоза почек, рецидивирующее течение хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической почечной недостаточности, активное течение пиелонефрита, сепсис, билатеральная нефрэктомия.

Key words: end stage chronic renal failure, active pyelonephritis, sepsis, bilateral nephrectomy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, Domanski L, Sienko J, Ciechanowski K, Ostrowski M. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37, N2. P. 666-668.
2. Knehtl M, Bevc S, Hojs R, Hlebič G, Ekart R. Bilateral nephrectomy for uncontrolled hypertension in hemodialysis patient: a forgotten option? // *Nephrol Ther.* 2014. Vol. 10, N 7. P. 528-531.
3. De Santo NG, Manzo M, Raiola P, Lanzetti N, Capasso G, Ficciello R, Anastasio P, Esposito R. Failure of blood pressure to increase following erythropoietin therapy in the renoprival status. // *Int J Artif Organs.* 1992. Vol. 15, N 3. P. 144-146.
4. Oettinger C, Merrill R, Blanton T, Briggs W. Reduced calcium absorption after nephrectomy in uremic patients. // *N Engl J Med.* 1974. Vol. 29, N 9. P. 458-460.
5. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П. Особенности цитокинового статуса при заместительной почечной терапии // *Мед. Иммунология.* 2009. Т.11, Т 4-5. С. 458.
6. Ohshima S, Fujita T, Ono Y. End stage polycystic kidney disease: the study for upper urinary tract infection & hemorrhage into the cysts. // *Nihon. Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1994. Vol. 85, N 11. P.1673-1678.
7. Lazarus J, Bailey G, Hampers C, Merrill J. Hemodialysis as a transplant, in adults with polycystic renal disease. // *JAMA.* 1971. Vol. 217, N 13. P. 1821-1824.
8. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. М.: Медицина. 1985. С. 84-88.
9. Янковой А.Г. Трансплантация почки у больных с урологическими заболеваниями: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2005. С. 111-144.

Гипоспадия у женщин и девочек: обзор литературы и клинический случай

Hypospadias in women and girls: a literature review and clinical case

Yu. E. Rudin, D. V. Marukhnenko, T. N. Garmanova

Hypospadias - one of the most common congenital diseases of the genitourinary system in boys, the frequency of this anomaly in girls below. The term "female hypospadias" (hypospadias feminis) understand congenital disease, which manifests itself in the displacement meatus on the anterior vaginal wall gimenalogo proximal ring. Since hypospadias in girls and women is extremely rare diagnosis and treatment it has received little attention from doctors. In addition, given the fact that the disease often remains undiagnosed, the true prevalence of hypospadias in girls and women is difficult to speak. Most often, hypospadias in women diagnosed bladder catheterization or examination for recurrent urinary tract infections. Currently, the clinical manifestations are described and developed several classifications of female hypospadias. The latter is based on accounting degree dystopia meatus with respect to the various departments of the vagina and the bladder neck. Most authors distinguish between partial and total forms of female hypospadias. In many cases, women hypospadias combined with urinary disorders, so the examination and treatment of this group of patients is recommended to score urination. In relation to the diagnosis of hypospadias is necessary to say that the majority of cases remain undiagnosed, symptoms may also appear in the first period, from teenagers to the very mature age (up to 90 years). The cause of hypospadias in older women can be a congenital anomaly of the structure of the urethra, and the displacement of the orifice to the vagina due to fibrosis as a result of atrophic vaginitis or surgery on the urethra hypospadias repair in women with symptomatic operative, aimed at moving in the physiological position of the urethra.

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Гипоспадия у женщин – это аномалия развития одновременно и уретры, и влагалища. Это врожденное заболевание характеризуется двумя основными дефектами: укорочением уретры и эктопией ее наружного отверстия. Мужская гипоспадия является одной из самых частых аномалий развития мочеполовой системы и она хорошо изучена. Гипоспадия у женщин считается очень редко встречающейся патологией, которая имеет характерные клинические симптомы, заставляющие больную обращаться к гинекологу и урологу. Под термином «женская гипоспадия» (hypospadias feminis) понимают врожденное заболевание, проявляющееся в смещении наружного отверстия уретры на переднюю стенку влагалища проксимальнее гименального кольца.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Так как гипоспадия у девочек и женщин встречается крайне редко, ее диагностике и лечению уделяется мало внимания со стороны врачей. В отечественной литературе первые упоминание о женской гипоспадии появилось в 1914 г. в книге И.Х. Дзирне «Оперативная урология». Автор считал, что гипоспадия у женщин не требует оперативного лечения, если не сопровождается недержанием мочи [1]. В доступной зарубежной литературе одно из первых упоминаний о данном заболевании принадлежит L. Buffoni, который описал его в итальянском

урологическом журнале в 1957 г. [2]. Истинную распространенность женской гипоспадии оценить крайне сложно из-за большого количества недиагностированных случаев. Однако, по данным Д.В. Кана частота встречаемости гипоспадии среди женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), ведущих половую жизнь, составляет 66% [3].

Н.Е. Савченко трактует гипоспадию у девочек как эмбриональный дефект уретровлагинальной перегородки [4]. В норме наружное отверстие уретры у девочек открывается в средней трети преддверия влагалища на равном расстоянии между клитором и входом во влагалище. При гипоспадии происходит дистальное смещение наружного отверстия уретры. При этом увеличивается расстояние от клитора до наружного отверстия уретры и, наоборот, уменьшается расстояние от наружного отверстия уретры до входа во влагалище.

Эмбриогенез гипоспадии у девочек, в отличие от мальчиков, не является следствием отсутствия соединения стенок уретры, так как этот отдел уретры у девочек просто отсутствует. Гипоспадическим считается меатус, расположенный на передней стенке влагалища [5]. Этиология женской гипоспадии остается неясной. Нижняя часть уретры и влагалища развиваются из нижней части уrogenитального синуса, поэтому нарушение нормального развития этой структуры может привести к формированию гипоспадии [6]. S. Miyagawa и соавт.

в экспериментальном исследовании выявили, что развитие гипоспадии возможно при введении диэтилстилбестрола (синтетический аналог эстрогена) [7]. Анализ соотношения доза/ответ показал, что 0,03 г диэтилстилбестрола, вводимого парентерально один раз в день в течение 6 дней, является достаточным для развития гипоспадии. Авторы показали, что возникновение женской гипоспадии в этом случае является результатом нарушений апоптоза и пролиферации эпителиальных клеток дорсальной части уретры. Форма вызванной диэтилстилбестролом гипоспадии зависит от срока беременности, на котором происходило воздействие. С гипоспадией могут сочетаться другие врожденные заболевания, такие как урогенитальная перегородка, двурогая матка, атрезия влагалища и перегородка во влагалище.

В настоящее время описаны клинические проявления и разработано несколько классификаций женской гипоспадии, которая основана на учете степени дистопии наружного отверстия уретры по отношению к различным отделам влагалища и шейки мочевого пузыря. Одна из классификаций женской гипоспадии предложена Д.В. Каном в 1988 году: 1) низкая влагалищная эктопия наружного отверстия уретры; 2) высокая влагалищная эктопия наружного отверстия уретры; 3) уровагинальное слияние шейки мочевого пузыря с влагалищем с недержанием мочи; 4) мочеполовой синус у женщин; 5) сочетание всех этих вариантов с ложным или истинным гермафродитизмом [3].

Большинство авторов различают частичную и тотальную форму женской гипоспадии [8-10]. Г.А. Подлужный и соавт. выделяют вестибулярную и влагалищную формы заболевания [11].

Согласно классификации V. Blum выделяется три формы гипоспадии у женщин: 1) продольная складка между задней стенкой уретры и передней стенкой влагалища; 2) персистирую-


щий урогенитальный синус, при котором влагалище соединено с уретрой, а девственная плева находится глубоко в урогенитальном синусе; 3) уретра открывается во влагалище проксимальнее нормально расположенной девственной плевы [12].

Сходная классификация предложена А.Е. Соловьевым [13]. Он выделяет 3 формы гипоспадии у девочек: вестибулярную (частичную), вестибуловлагинальную (субтотальную) и вагинальную (тотальную). Вестибулярная (частичная) гипоспадия у девочек сводится к отсутствию на большем или меньшем протяжении нижней стенки уретры. Наружное отверстие уретры смещено ближе ко входу во влагалище. Клитор увеличен, девственная плева не изменена. У девочек эта форма гипоспадии часто является находкой. Однако больные при этом могут страдать дневным и ночным недержанием мочи, у некоторых отмечаются дизурия, зуд в области вульвы, выделения из влагалища. Вестибулярная форма гипоспадии может обуславливать подтекание мочи во влагалище и его преддверие, что способствует развитию хронического уретрита, цистита. Вестибуловлагинальная (субтотальная) гипоспадия является более тяжелой формой, при которой наружное отверстие уретры еще больше удаляется от клитора и располагается таким образом, что уретровлагинальная перегородка истончается до 0,2-0,3 см, а нижняя стенка наружного отверстия уретры и верхняя стенка входа во влагалище представляют собой единое образование. Девственная плева при этом расщеплена по верхнему своду, вход во влагалище зияет. Моча при этой форме гипоспадии постоянно попадает во влагалище, вызывает мацерацию слизистой оболочки, вульвовагинит, что является причиной восходящей мочевой инфекции. Наружное отверстие уретры широкое, неправильной формы. Клинически вульвовагинальная форма не только проявляется дистопией наружного

отверстия уретры, но и сочетается с недоразвитием сфинктерального аппарата мочевого пузыря. Вагинальная (тотальная) форма гипоспадии у девочек является очень тяжелым пороком развития. При этой форме выявляются значительные анатомические нарушения со стороны как мочевой, так и половой систем. При осмотре гениталий малые половые губы недоразвиты, девственная плева отсутствует. Наружное отверстие влагалища широкое, зияет, как у рожавшей женщины. На обычном месте наружное отверстие уретры не определяется. При осмотре на зеркалах в средней трети на передней стенке влагалища определяется наружное отверстие уретры [13].

Классификация женской гипоспадии, предложенная Н.М. Knight, включает в себя полную (тип I) и неполную форму (тип II), при этом тип II имеет два подтипа в зависимости от формы уретры: II-a – короткая и широкая уретра и II-b – нормальная уретра [14].

Диагностика и лечение женской гипоспадии просты, но довольно часто это заболевание упускается из виду [15-16]. В отношении диагностики гипоспадии нужно сказать, что большая часть случаев остается не диагностированной, симптомы же могут впервые появиться в различный период – от подросткового возраста до вполне зрелого (вплоть до 90 лет). Причиной гипоспадии у пожилых женщин может быть не врожденная аномалия строения уретры, а смещение меатуса к влагалищу в связи с фиброзом в результате атрофического вагинита или операции на уретре [17].

Степень выраженности симптомов, связанных с гипоспадией у женщин, зависит от степени смещения меатуса. Пациентки с гипоспадией 3 типа по V. Blum или с высокой влагалищной формой более подвержены инфекции мочевых путей. Уретральный синдром и рецидивирующие ИМВП, возникающие с началом половой жизни девушки, 

являются частым проявлением женской гипоспадии. У таких пациенток консервативное лечение, как правило, не эффективно, при этом оперативное перемещение меатуса может значительно уменьшить клиническую симптоматику [8].

К другим проявлениям женской гипоспадии можно отнести стрессовое недержание мочи после родов и иногда тотальное недержание мочи [17]. Недержание может быть «неистинным», а обусловленным влагалитическим мочеиспусканием, тогда как истинное связано с нарушением функции шейки мочевого пузыря. Это заболевание чаще всего выявляется при установке уретрального катетера, эндоскопических вмешательствах на нижних мочевых путях. Иногда таким пациентам ставят диагноз суправезикальной обструкции, что ведет к выполнению операции по отведению мочи, необходимости в которой нет [18].

Кроме того, часто гипоспадия сопровождается стенозом уретры [7].

Также у этих пациентов может быть детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД), так как при гипоспадии имеется выраженное влагалитическое мочеиспускание, которое может стимулировать бульбокавернозный рефлюкс, что в свою очередь стимулирует сокращение сфинктера во время мочеиспускания, что и проявляется как ДСД. Кроме того, наличие влагалитического мочеиспускания может приводить к тому, что пациентка в течение дня много раз напрягает мышцы промежности, что приводит к их гипертрофии и как результат – к ДСД [19]. У женщин с гипоспадией могут образовываться камни влагалитца, которые поддерживают инфекцию, что делает консервативную терапию неэффективной. Таким пациенткам требуется удаление камней и пластика уретры для лечения и профилактики ИМВП [7]. Необходимо отметить, что причиной возникновения хронических уретритов, циститов и вульвоваги-

нитов может также быть так называемая гипермобильность наружного отверстия уретры, при которой наружное отверстие уретры смещается во влагалитце только во время полового акта [20-21]. Диагностировать гипермобильность наружного отверстия уретры можно с помощью пробы О'Доннел-Хиршхорна: указательный и средний пальцы руки, введенные в интродитус, разводятся латерально и одновременно производится давление на заднюю стенку влагалитца — моделируется ситуация, возникающая при интродекции полового члена во влагалитце. Если есть гипермобильность уретры, наружное отверстие уретры начинает зиять и смещаться во влагалитце.

Сохранение мочеполювого синуса у женщин проявляется невозможностью проведения полового акта. При наличии урогенитального синуса гинекологи нередко устанавливают диагноз стеноза влагалитца, которого по сути нет, и пытаются его бужировать. Диагностируется мочеполювой синус у женщин чаще всего гинекологом, который знаком с этой аномалией [20-21].

Основным методом коррекции женской гипоспадии считают оперативное вмешательство. Выполняют транспозицию уретры из влагалитца на промежность в область основания клитора. У больных с признаками недержания мочи производят пластику дистальной части уретры и шейки мочевого пузыря. Цель операций транспозиции дистального отдела уретры при влагалитической его эктопии – добиться прекращения упорных хронических уретритов, циститов и вульвовагинитов, которые обостряются после каждого полового акта. Важно отметить, что во многих зарубежных публикациях описывается сочетание гипоспадии у женщин с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, в результате чего пациенткам проводится комплексное лечение двух заболеваний [20].

При дефиците ткани уретры,

последняя может быть создана из передней стенки влагалитца путем ее тубуляризации, что позволяет переместить меатус в нормальное положение. Это позволяет избежать псевдонедержания мочи, обусловленного вагинальным мочеиспусканием [7]. При выраженном рубцевании в области уретры для ее укрытия лучше использовать перемещенный лоскут кожи промежности, лоскут бедра или лоскут Martius [22]. У данной группы пациенток удержания мочи можно добиться за счет смещения неоуретры к клитору, что имеет два преимущества: 1) добавление длины дает больше сопротивления, 2) есть достаточно ткани при интродитусе, чтобы покрыть дистальную часть уретры [23].

В литературе описано немного случаев женской гипоспадии. Одну из таких пациенток описал в 2013 г. А. Chemaou [24]. В клинику поступила девушка 13 лет с анурией, почечной недостаточностью и артериальной гипертензией, в анамнезе у пациентки не было заболеваний мочеполювой системы. После физического осмотра и обследования девочке установлен диагноз: гипоспадия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря в связи с агенезией крестца. Оперативное лечение заключалось в перемещении и пластике наружного отверстия уретры с целью выполнения в последующем интермиттирующей самокатетеризации. При контрольном обследовании нормализовались артериальное давление и функция почек.

СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В 2014 г. в детское уроandroлогическое отделение ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России поступила пациентка М., 11 лет. Основными жалобами было недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Ранее пациентка была неоднократно

обследована по месту жительства. Установлен диагноз: недержание мочи неясного генеза, инфекции мочеполовой системы. По данным выполненной лапароскопической диагностики патологии со стороны мочеполовой системы не обнаружено. Пациентке проводилась консервативная терапия, направленная на лечение ИМВП, гиперактивности мочевого пузыря. Был отмечен временный положительный эффект.

В отделении детской урологии института при физикальном осмотре у пациентки выявлено укорочение уретры и небольшое смещение наружного отверстия в область входа во влагалище. Важно отметить, что наиболее выраженное смещение уретры отмечалось у девочки по время мочеиспускания (рис. 1).

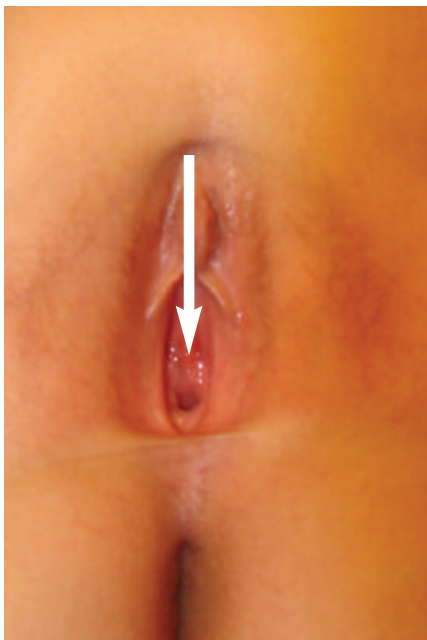
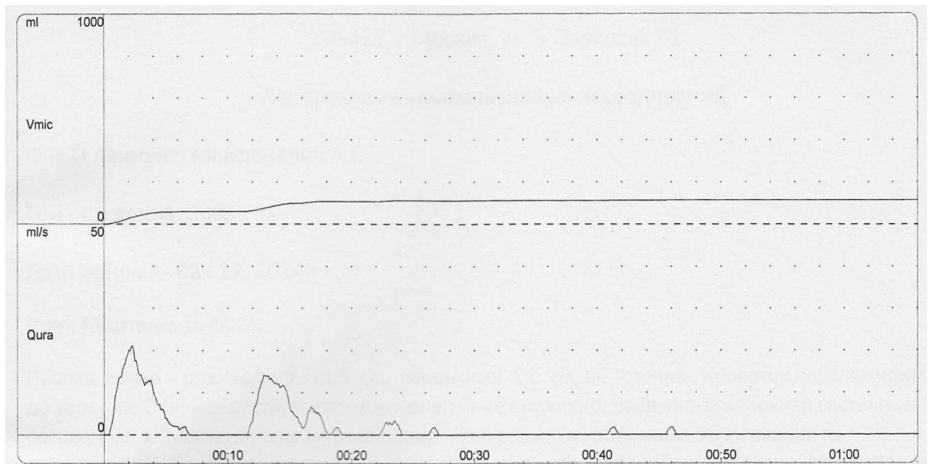


Рис. 1. Внешний вид половых органов и уретры девочки М., 11 лет. Стрелками указано расположение наружного отверстия уретры

По данным УЗИ признаков изменений верхних мочевыводящих путей не обнаружено, размеры почек в пределах возрастной нормы, чашечно-лоханочная система не расширена, паренхима не изменена. В общем анализе мочи выявлена значительная лейкоцитурия (до 100 лейкоцитов в п/зр.). Пациентке была проведена урофлоуметрия и комплексное уродинамическое обследование (КУДИ) (рис. 2, 3).



Урофлоуметрия Результаты

Максимальная скорость потока	21 ml/s
Время до максимальной скорости	2 s
Объем выделенной мочи	114 ml
Время мочеиспускания	17 s
Время мочеиспускания общее	46 s
Время задержки	9 s
Средняя скорость потока	7 ml/s
Скорректированная Qmax	11 sqrt ml
Объем остаточной мочи	11 ml

Рис. 2. Урофлоуметрия пациентки М., 11 лет

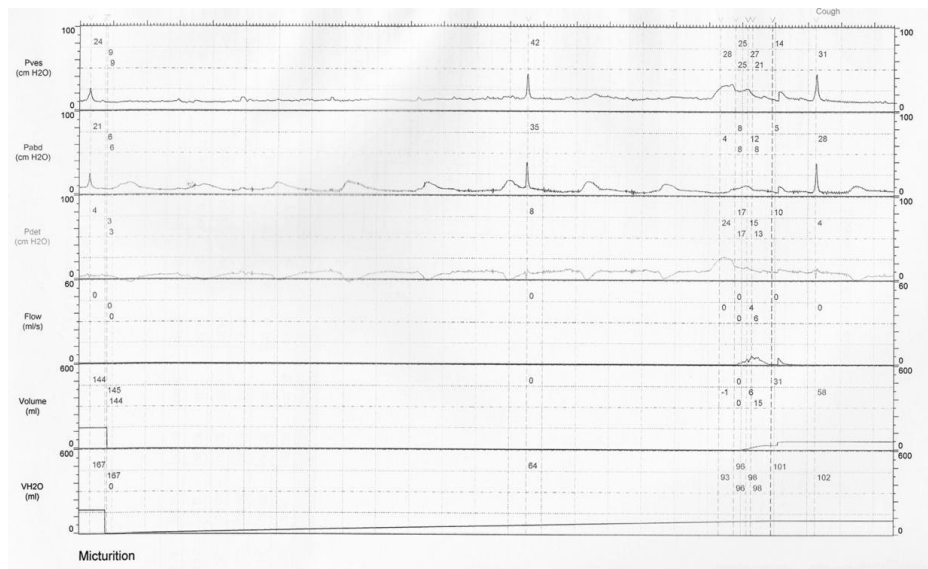


Рис. 3. Комплексное уродинамическое обследование пациентки М., 11 лет

По данным КУДИ выявлена высокоамплитудная гиперактивность мочевого пузыря, что могло проявляться императивным недержанием мочи.

Таким образом, на основании анамнеза, данных физикального осмотра и инструментальных обследований пациентке был установлен диагноз: Гипоспадия, дисфункция мочеиспускания по типу гиперактивности мочевого пузыря.

Пациентке было рекомендовано выполнение реконструктивно-

пластической операции по коррекции гипоспадии. Однако, учитывая возраст пациентки, операцию было решено отложить на 2-3 года до наступления полового созревания, т.к. выполнение оперативного вмешательства на дистальной части уретры в этом случае может оказаться малоэффективным, в связи с дефицитом тканей в области влагалища. После наступления полового созревания и активного роста гениталий данная реконструктивная

операция, по нашему мнению, будет проведена с большим эффектом. Учитывая неэффективность ранее проводимого лечения пациентке рекомендовано введение ботулинического токсина в детрузор для уменьшения его гиперактивности. В качестве первого этапа пациентке было выполнено введение ботулинического токсина в детрузор для уменьшения его гиперактивности. При контрольном обследовании через 2 месяца после введения ботулинического токсина у пациентки отмечено уменьшение эпизодов недержания мочи до 6-7 (ранее 13-15), однако

сохраняются клинические признаки ИМВП. Девочке планируется проведение оперативного вмешательства в возрасте 14-15 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоспадия – расщепление задней (нижней) стенки уретры – характеризуется двумя компонентами: укорочением уретры и эктопией наружного ее отдела. Женская гипоспадия часто остается не диагностированной и выявляется, в основном, при установке уретрального катетера или проведении трансуретральных

манипуляций. Это заболевание следует исключать у женщин с рецидивирующими, резистентными к терапии, ИМВП, недержанием мочи. Женщинам с гипоспадией необходимо проведение комплексного уродинамического исследования для исключения дисфункции мочевого пузыря. Все варианты гипоспадии у девочек и женщин подлежат оперативной коррекции – транспозиции наружного отверстия уретры из влагалища на промежность в физиологическое положение, или в виде пластики уретры при констатации недержания мочи. ■

Резюме:

Гипоспадия – одно из наиболее частых врожденных заболеваний мочеполовой системы у мальчиков, частота же этой аномалии у девочек ниже. Под термином «женская гипоспадия» (hypospadias feminis) понимают врожденное заболевание, проявляющееся в смещении наружного отверстия уретры на переднюю стенку влагалища проксимальнее гименального кольца. Так как гипоспадия у девочек и женщин встречается крайне редко ее диагностике и лечению уделяется мало внимания. Кроме того, учитывая то обстоятельство, что зачастую это заболевание остается недиагностированным, об истинной распространенности гипоспадии у девочек и женщин говорить трудно. Чаще всего гипоспадия у женщин выявляется при катетеризации мочевого пузыря или при обследовании по поводу рецидивирующей инфекции мочевыводящей системы.

В настоящее время описаны клинические проявления и разработано несколько классификаций женской гипоспадии. Последняя основана на учете степени дистопии наружного отверстия уретры по отношению к различным отделам влагалища и шейки мочевого пузыря. Большинство авторов различают частичную и тотальную форму женской гипоспадии. Во многих случаях гипоспадия у женщин сочетается с нарушениями мочеиспускания, поэтому при обследовании и лечении этой группы пациенток рекомендуется оценка мочеиспускания. В отношении диагностики гипоспадии нужно сказать, что большая часть случаев остается не диагностированной, симптомы же могут впервые появиться в период от подросткового возраста до вполне зрелого (вплоть до 90 лет). Причиной гипоспадии у пожилых женщин может быть не врожденная аномалия строения уретры, а смещение меатуса к влагалищу в связи с фиброзом в результате атрофического вагинита или операции на уретре. Лечение гипоспадии у женщин при наличии симптомов оперативное, направленное на перемещение уретры в физиологическое положение.

Ключевые слова: гипоспадия у женщин, диагностика, оперативное лечение.

Key words: female hypospadias, diagnosis, surgery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзирне И. Х. Оперативная урология. Петроград: Практическая медицина, 1914. 125 с.
2. Buffoni L, Terragna A. Female hypospadias; case report. // *Pediatrics*. 1957. Vol. 65, N 3. P. 452-461.
3. Кан Д.В., Лоран О.Б., Левин Е.И. Классификация и диагностика рецидивирующего и хронического цистита у женщин. // *Урология и нефрология*. 1988. N 6. С. 16-20.
4. Савченко Н.Е. Гипоспадия и ее лечение. Минск: Изд. Академии наук БССР, 1962. 264 с.
5. Kelalis PP, King LR, Belman AB. Urethra. // in "Clinical paediatric urology". 1985. Vol. 2. P. 453-467.
6. Hill JT, Aker M, Fletcher MS, Yates Bell AJ. Female hypospadias case reports. // *Br J Obstet Gynaecol*. 1982. Vol. 89, N 7. P. 581-583.
7. Miyagawa S, Buchanan DL, Sato T, Ohata Y, Nishina Y, Iguchi T. Characterization of diethylstilbestrol-induced hypospadias in female mice. // *Anat Rec*. 2002. Vol. 266, N 5. P. 43-50.
8. Духанов А. Я. Урология детского возраста. Л., 1968. 278 с.
9. Кобозева Я.В., Кузнецова М.Я., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. Л., 1989. 267 с.
10. Лопаткин Н.А., Пугачёв А.Г. Детская урология. М., 1986. 321 с.
11. Поддужный Г. А. Одномоментная коррекция полового члена и пластика уретры при различных формах гипоспадии. Метод рекомендации Запорожского гос. мн. усовершенствования врачей им М Горького. «Запорожье, 1987
12. Blum V. Die hypospadias der weiblichen Harnohre. // *Monatsber Urol*. 1904. Vol. 9. P.522-544.
13. Соловьев А.Е. Диагностика и лечение гипоспадии у девочек. // *Урология и нефрология*. 1993. N 6. С. 11-13.
14. Knight HM, Philip NJ, Mouriquand PD. Female hypospadias: a case report. // *J Pediatr Surg*. 1995. Vol. 30, N 12. P. 1738-1740.
15. Van Bogaert LJ. Surgical repair of hypospadias in women with symptoms of urethral syndrome. // *J Urol*. 1992. Vol. 147, N 5. P. 1263-1264.
16. Elder JS, Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. Congenital anomalies of the genitalia. // in "Campbell's urology" 6th ed. 1992. P. 1920-2200.
17. Ayed M, Ben Abid F, Loussief H, Ben Hassine L, Jemni M. Female hypospadias apropos of 3 cases. // *J Urol (Paris)*. 1995. Vol. 101. P. 244-247.
18. Mildenerger H, Burger D, Habinicht R. Hypospadias in the female. // *Z Kinderchir*. 1988. Vol. 43, N 5-6. P. 35-37.
19. Hoebeke P, Van Laecke E, Raes A, Van Gool JD, Vande Walle J. Anomalies of the external urethral meatus in girls with nonneurogenic bladder sphincter dysfunction. // *BJU Int*. 1999. Vol. 83, N 3. P. 294-297
20. Деревяно И.М., Рыжков Т.И., Елисеева В.В. Влагалищная эктопия уретры и мочеполовой синус у женщин. Ставрополь. 2004. 195 с.
21. Деревяно И.М., Деревяно Т.И., Рыжков В.В. Гипоспадия у лиц женского пола. // *Урология*. 2007. №3. С. 26-28.
22. Hendren WH. Construction of female urethra from vaginal and perineal flap. // *J Urol*. 1980. Vol. 123, N 2. P.657-664.
23. Bhat A, Saxena R, Bhat MP, Dawan M, Saxena G. Female hypospadias with vaginal stones: a rare congenital anomaly. // *J Pediatr Urol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 70-74.
24. Chemaou A, Lasry F, Nejdoui Z, Eizmmouri M, Sibai H. Female hypospadias diagnosed in an adolescent. // *Arch Pediatr*. 2013. Vol. 20, N 12. P.1314-1316.



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



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

Влияние фитопрепарата «Роватинекс» на уродинамику верхних мочевыводящих путей и дисметаболические процессы у детей с гидронефрозом и обструктивным мегауретером

Therapeutic influence of phytopreparation «Rovatinex» on the urodynamic and dysmethabolic processes in pediatric patients with hydronephrosis and obstructive megaureter

I.V. Kazanskaya, I.L. Babanin, V.V. Rostovskaya, K.M. Matyushina, A.L. Vorontsov

We have investigated the cohort of 48 pediatric patients with specific types of the upper urinary tract (UUT) urodynamics disturbances and pathologic protein profiles and showed positive influence of the Rovatinex on all urodynamic processes, characteristic for filling and emptying phases. The most prominent effect on urodynamics was evident in patients with obstructive and obstructive-hypertensive variants. Disadaptation variant patients efficacy of the kidney pelvis emptying was unchanged. At that most patients showed stabilization of the coefficients of pelvis and pyelo-ureteric junction adaptation, in six patients urodynamics was completely restored. Comparative analysis of the protein profile showed similar positive dynamics with regard to the amelioration of the nephron dysfunction and normalization of the urine protein profile.

This data assumes further use of the Rovatinex at all stages of the endoscopic and surgical treatment. The therapy duration should be prolonged up to 2-3 months in patients with disadaptational variant of the UUT urodynamics disturbance.

И.В. Казанская^{1,3}, И.Л. Бабанин^{1,2,3}, В.В. Ростовская^{1,3}, К.М. Матюшина¹, А.Л. Воронцов⁴

¹НИИ хирургии детского возраста ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

²ЦЕНТР «Оперативной андрологии и эндоскопической урологии», г.Москва

³ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, г.Москва

⁴Лаборатория Московского детского центра диагностики и лечения им. Н. А. Семашко



Одной из основных задач в лечении детей с врожденными обструктивными заболеваниями мочеточника, диагностированными пренатально, является восстановление уродинамики верхних мочевыводящих путей (ВМП). Применение у детей с тяжелыми формами ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы почки хирургических и эндоскопических методов лечения, направленных на увеличение диаметра функциональных сегментов мочеточника, оказывают положительное влияние на восстановление уродинамики ВМП. Однако по данным ряда авторов при рентгеноурологическом обследовании детей с пренатально диагностированными врожденными обструктивным заболеваниями мочеточника в 81% случаев ретенционные изменения чашечно-лоханочной системы почки соответствуют 1-ой или 2-ой степени тяжести, что является показанием к консервативной терапии [1, 2]. До настоящего времени консервативное лечение этих состояний было симптоматическое и основное внимание уделялось динамике размеров чашечно-лоханочной системы без возможностей медикаментозно воздействовать на патоуродинамические и дисметаболические процессы [3, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 48 пациентов старше 6 лет поступивших в Центр «Оперативной андрологии и эндоскопической урологии» Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского с направляющим диагнозом гидронефроз и обструктивный мегауретер.

Для оценки функционального состояния почки, тяжести ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы и состояния уродинамики верхних мочевыводящих путей всем детям были проведены следующие исследования:

1. *Стандартные методы исследования:*

- лабораторные исследования крови и мочи;
- ультразвуковое исследование почек;
- внутривенная урография на 6, 12, 18 и 30 минуте после микции;
- микционная цистография.

2. *Специальные методы исследования:*

- диуретическая ультразвуковая пиелография с компьютерной интерпретацией результатов обследования;
- качественно-количественная оценка протеинового профиля мочи методом автоматизированного электрофореза в полиакриламидном геле.

На основании рентгеноурологического обследования нарушений

функции почек не было диагностировано ни у одного больного, а ретенционные изменения чашечно-лоханочной системы соответствовали 1-ой или 2-ой степени.

Для оценки состояния уродинамики ВМП всем детям проведена диуретическая ультразвуковая пиелография по разработанной в клинике методике: после самостоятельного мочеиспускания определяли исходные размеры лоханки, затем внутримышечно вводили лазикс в дозе 0,5 мг/кг и проводили мониторинг поперечных размеров лоханки на каждой 5-й минуте исследования в течение 60 минут. Оценка результатов диуретической ультразвуковой пиелографии была проведена по авторской методике [5]. Установленные закономерности изменения объемных показателей, характеризующих фазы наполнения и опорожнения лоханки, определяли отсутствие зависимости состояния уродинамики ВМП от исходного объема (размера) лоханки [6]. Основными критериями оценки состояния уродинамики ВМП были разработанные уродинамические коэффициенты, характеризующие резервуарную функцию лоханки (K_L), проходимость пиелoureтерального сегмента (K_{PUS}) и эффективность опорожнения лоханки на высоте повышенного потока мочи (K_0), позволяющие установить вариант и определить тяжесть нарушения уродинамики ВМП.

Коэффициент опорожнения лоханки на высоте повышенного потока мочи (K_0), характеризующий уродинамику на уровне лоханки и мочеточника, рассчитывался по формуле: $K_0 = (V_{nmax} - V_{o10}) / (V_{nmax} - V_i)$, где V_{nmax} – максимальный объем наполнения лоханки, V_{o10} – объем лоханки на 10 минуте ее опорожнения и V_i – исходный объем лоханки.

Коэффициент адаптации лоханки к повышенному потоку мочи (K_L), отражающий резервуарную функцию лоханки, рассчитывался по формуле: $K_L = (V_i \times 1,63) / (V_{n10} - V_i)$, где V_i – исходный объем лоханки, 1,63 –

коэффициент прогнозируемого объема наполнения лоханки на 10-й минуте исследования в зависимости от ее исходного объема и V_{n10} – объем наполнения лоханки на 10-й минуте исследования.

Коэффициент адаптации пиелoureтерального сегмента (ПУС) к возросшему объему наполнения лоханки (K_{PUS}), отражающий транзитную функцию мочеточника, рассчитывался по формуле: $K_{PUS} = (V_{i1,63}) / (V_{n10} - V_i)$, где V_i – исходный объем лоханки, 1,63 – коэффициент прогнозируемого объема опорожнения лоханки на 10 минуте ее опорожнения и V_{o10} – объем лоханки на 10 минуте ее опорожнения.

Электрофорез белков мочи относится к информативным лабораторным методам диагностики ранних стадий нарушений функционального состояния почечной паренхимы [7, 8]. Имеются публикации, в которых электрофорез белков мочи рассматривается как прогностический тест изменений ренальной функции у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом [9-13].

Для определения скрытых нарушений функционального состояния нефронов, у детей с нарушениями уродинамики верхних мочевых путей, которые невозможно верифицировать другими методами диагностики, всем пациентам выполнена качественно-количественная оценка протеинового профиля мочи методом автоматизированного электрофореза в полиакриламидном геле. Тип протеинурии определял индекс белковых фракций (ИБФ), который рассчитывался, как отношение суммы значений средних и высокомолекулярных протеинов к значениям низкомолекулярных преальбуминов. Значения показателей ИБФ < 0,5 определяли канальцевый тип протеинурии, > 1,5 клубочковой, а интервал значения 0,5-1,5 указывали на смешанный тип. По преобладанию в уропротеинограмме преальбуминовых или постальбуминовых белковых фракций (Σlpf –

leading protein fractions), оценивали степень дисфункции нефронов минимальную ($\Sigma lpf < 10$ мг/л), умеренную ($\Sigma lpf 10-20$ мг/л) и выраженную ($\Sigma lpf > 20$ мг/л). Кроме этого были определены патологический (П-белок) и общий белок (О-белок) мочи.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6,0. Значения показателей, имеющих нормальное распределение, представлены как $M \pm \sigma$ (M – среднее, σ – стандартное отклонение), при ненормальном распределении – $Me \pm IQR$ (Me – медиана, IQR – межквартильный размах). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи Т-критерия Вилкоксона, при нормальном распределении Т-критерий Стьюдента. ДИ-95% ÷ ДИ+95%, где ДИ – доверительный интервал. Различия показателей считались достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе обследованных детей у 5 пациентов (10,4%) значения коэффициента эффективности опорожнения лоханки (K_0) были равны или были больше 1, что свидетельствовало об отсутствии нарушений уродинамики ВМП. У остальных детей значения уродинамических коэффициентов характеризовали различные варианты нарушений уродинамики ВМП. Средние значения уродинамических коэффициентов были не информативны, поэтому оценка степени тяжести нарушений уродинамики ВМП была проведена по градации значений уродинамических коэффициентов: НОРМА = $\geq 0,96$; 1 СТЕПЕНЬ = 0,95-0,75; 2 СТЕПЕНЬ = 0,74-0,50; 3 СТЕПЕНЬ = 0,49-0,25 и 4 СТЕПЕНЬ = 0,24-0,04. На основании этого в большинстве случаев установлены 3-ая (39,5%) и 4-ая (37,2%) степени тяжести нарушения уродинамики ВМП. Все пациенты были распределены по вариантам нарушения уродинамики.

В большинстве случаев (52,1%) имелся дезадапционный вариант, который характеризовался снижением коэффициента эффективности опорожнения лоханки (K_0) при нормативных показателях коэффициентов адаптации лоханки (K_L) и пиело-уретерального сегмента (K_{PUS}).

Обструктивный вариант, установленный в 29,2%, случаев был обусловлен низкими значениями коэффициента адаптации ПУС (K_{PUS}) при нормативных значениях коэффициента адаптации лоханки (K_L).

Снижение коэффициентов адаптации лоханки (K_L) и пиело-уретерального сегмента (K_{PUS}), отмеченные у остальных 8,3% детей, определяли обструктивно-гипертензионный вариант нарушений уродинамики обусловленный обструкцией мочеточника в сочетании с внутрилоханочной гипертензией.

Средние значения коэффициента эффективности опорожнения лоханки (K_0)= $0,18 \pm 0,11$ ($0,12 \div 0,24$) определяли у детей с обструктивным вариантом 4-ую степень тяжести нарушения уродинамики ВМП. У пациентов с обструктивно-гипертензионным вариантом тяжесть нарушений уродинамики ВМП соответствовала 3-ей степени при значениях (K_0)= $0,36 \pm 0,20$ ($0,16 \div 0,56$).

В превалирующем дезадапционном варианте значения коэффициента (K_0)= $0,56 \pm 0,33$ ($0,43 \div 0,68$) характеризовали 2-ую степень нарушения уродинамики ВМП.

Внутрилоханочная гипертензия 3-ей степени отмечалась у детей с обструктивно-гипертензионным вариантом, при значениях коэффициента адаптации лоханки (K_L)= $0,44 \pm 0,33$ ($0,12 \div 0,77$). У детей с другими вариантами значения данного коэффициента были (K_L) $\geq 1,0$, что характеризовало адекватную реакцию лоханки на повышенный поток мочи.

Нарушения проходимости ПУС 3-ей степени диагностировано у детей с обструктивным вариантом (K_{PUS})= $0,37 \pm 0,20$ ($0,26 \div 0,47$) и 2-ой степени у пациентов с обструктивно-гипертензионным вариантом, где

значения коэффициента адаптации ПУС были выше (K_{PUS})= $0,61 \pm 0,42$ ($0,19 \div 1,02$). Предположительно нарушения проходимости ПУС могли быть обусловлены снижением его эластичности.

Анализ состояния протеинового профиля мочи в группе детей с обструктивным вариантом нарушения уродинамики ВМП показал преобладание смешенного типа протеинурии (71,4%), в остальных случаях диагностирован канальцевый и клубочковый тип протеинурии при средних значениях ИБФ- $0,86 \pm 0,49$ ($0,08 \div 1,52$). Выраженность протеинурии у 57,1% детей с обструктивным вариантом была умеренной. Минимальная протеинурия отмечалась у 28,6% детей и выраженная в 14,3% случаях при средних показателях ЛПФ- $11,20 \pm 7,41$ ($2,54 \div 30,34$), П-белка- $15,86; 5,95$ ($10,60 \div 16,55$) и О-белка- $52,29 \pm 19,82$ ($24,0 \div 92,0$).

У детей с обструктивно-гипертензионным вариантом нарушения уродинамики ВМП в равной степени определялся смешенный и канальцевый тип протеинурии (50%/50%) при средних значениях показателей ИБФ - $0,61 \pm 0,46$ ($0,08 \div 1,09$). В большинстве случаев отмечались минимальные степени протеинурии, а в остальных умеренная и выраженная степени протеинурии при значениях показателей: ЛПФ- $11,08 \pm 8,44$ ($3,67 \div 20,83$), П-белка- $16,27 \pm 11,64$ ($6,08 \div 29,54$) и О-белка- $47,25 \pm 30,47$ ($27,0 \div 92,0$).

При анализе протеинового профиля мочи у 20 детей с дезадапционным вариантом нарушения уродинамики ВМП установлена минимальная степень протеинурии при средних показателях: ЛПФ- $8,61; 7,46$ ($5,76 \div 13,22$), П-белка - $13,66; 5,76$ ($10,13 \div 15,89$) и О-белка- $46; 15$ ($40,0 \div 55,0$). В данной группе детей с дезадапционным вариантом преобладал смешенный тип протеинурии (70%) при средних значениях ИБФ- $0,72 \pm 0,40$ ($0,13 \div 1,52$).


Во второй группе с дезадапционным вариантом нарушения уродинамики ВМП определялась

умеренная и выраженная степени протеинурии (81,8% и 18,2% соответственно) при средних показателях: ЛПФ- $15,19; 6,99$ ($10,05 \div 17,49$), П-белка- $29,16; 14,37$ ($15,83 \div 30,20$) и О-белка- $62,28 \pm 19,70$ ($27,0 \div 88,0$). Канальцевый и смешанный тип протеинурии в данной группе детей был распределен поровну при средних значениях ИБФ- $0,52 \pm 0,30$ ($0,13 \div 0,22$).

Таким образом, нарушения уродинамики ВМП 4-ой степени в большинстве случаев было отмечено у детей с обструктивным вариантом в сочетании с протеинурией умеренной выраженности. В группе детей обструктивно-гипертензионным вариантом преобладала 3-ая степень нарушения уродинамики, а выраженность протеинурии была минимальная. При дезадапционном варианте степени нарушения уродинамики колебались от 1 до 4-ой степени тяжести с превалированием, так же как и в предыдущем варианте 3-ей степени и минимальной выраженности протеинурии. При всех вариантах нарушения уродинамики ВМП лидирующим был смешанный тип протеинурии.

На основании оценки результатов внутривенной урографии, диуретической ультразвуковой пиелографии и протеинового профиля белков мочи всем пациентам была показана консервативная терапия.

В последние годы в клинической практике широкое применение при лечении мочекаменной болезни получил фитопрепарат Роватинекс содержащий 6 типов терпенов (Анетол, Борнеол, Камфен, Пинен, Фенхон, Цинеол). Кроме литокинетического и антилитогенного эффектов терпены обладают спазмолитическим (Борнеол, Камфен, Пинен, Фенхон), диуретическим (Анетол) и противовоспалительным действием (Анетол, Борнеол, Камфен, Пинен, Фенхон, Цинеол), а также усиливают почечный кровоток (Анетол, Борнеол, Камфен) [14-18].

Впервые у детей Роватинекс был применен, при «программируемом» стентировании детей 

с обструктивным мегауретером и гидронефрозом с целью предотвращения инкрустации мочеточникового стента, что позволило увеличить длительность дренирования ВМП до 6 и более месяцев [19].

На основании установленных механизмов действия терпенов и их безопасности для оценки возможности медикаментозно воздействовать на патоуродинамические и дисметаболические процессы фитопрепарат Роватинекс был назначен обследованным пациентам в дозировке от 1 до 2 капсул в день в зависимости от возраста в течение 1 месяца [20].

Контрольная диуретическая ультразвуковая пиелография проведена 43 пациентам через 1-2 месяца после приема Роватинекса.

Анализ значений уродинамических коэффициентов у детей с обструктивным вариантом после при-

ема Роватинекса показал улучшение уродинамики ВМП в среднем на 23% при исходных показателях (K_0)=0,18±0,11 по сравнению с контрольными (K_0)=0,41±0,23. Тем самым степень тяжести нарушения уродинамики ВМП снизилась с 4-ой до 3-ей. Улучшение уродинамики ВМП была обусловлена повышением проходимости ПУС при его исходных значениях (K_{PUS})=0,37±0,20 и контрольных (K_{PUS})=1,05±0,96 (таб.1). Изменения уродинамических коэффициентов обусловили трансформацию обструктивного варианта в более благоприятный дезадаптационный вариант у 42,9% пациентов.

При контрольной оценке протеинового профиля мочи после приема Роватинекса выраженность протеинурии у всех детей с обструктивным вариантом уменьшилась до минимальной. Средние показатели

лидирующих протеиновых фракций (ЛПФ) до лечения составляли 11,20±7,41(2,54÷30,34) и 5,91±1,69 (2,22÷8,33) после фитотерапии. Кроме этого было отмечено снижение других показателей состава белковых фракции: П-белок до 15,86;5,95 (10,60÷16,55), после 9,34±2,92 (3,18÷14,53) и О-белок до 52,29±19,82 (24,0÷92,0) после 39,64±12,77 (18,0÷56,0). Тип протеинурии не изменился при исходных показателях индекса белковых фракций ИБФ 0,86±0,49 (0,08÷1,52) и контрольных 1,08±0,73 (0,14÷2,31). Динамика средних показателей протеинового профиля белков мочи в зависимости от варианта нарушений уродинамики ВМП до и после приема Роватинекса представлена в таблице 2.

У детей с обструктивно-гипертензионным вариантом также отмечено улучшение уродинамики ВМП в среднем на 25% при исходных

Таблица 1. Динамика средних значений уродинамических коэффициентов нарушений уродинамики ВМП до и после приема Роватинекса

Варианты	Уродинамические коэффициенты					
	K_0		K_L		K_{PUS}	
	До	После	До	После	До	После
Обструктивный вариант (29,2%)	0,18±0,11 (0,12÷0,24)	0,41±0,23 (0,26÷0,56)	2,06±0,94 (1,55÷2,57)	2,29±1,85 (1,09÷3,50)	0,37±0,20 (0,26÷0,47)	1,05±0,96 (0,42÷1,67)
Обструктивно-гипертензионный вариант (8,3%)	0,36±0,20 (0,16÷0,56)	0,61±0,54 (0,13÷1,35)	0,44±0,33 (0,12÷0,77)	1,75±1,74 (0,66÷4,16)	0,61±0,42 (0,19÷1,02)	1,04±0,27 (0,67÷1,41)
Дезадаптационный вариант (52,1%)	0,56±0,33 (0,43÷0,68)	0,55±0,40 (0,36÷0,73)	4,20±6,03 (1,92÷6,47)	2,74±3,00 (1,36÷4,13)	3,17±3,41 (1,89÷4,46)	1,51±1,17 (0,97÷2,05)

Примечание: K_0 -коэффициент эффективности опорожнения лоханки; K_L -коэффициент адаптации лоханки; K_{PUS} -коэффициент адаптации мочеточника; значения представлены как среднее (M) ± стандартное отклонения (m); доверительный интервал (ДИ-95%÷ДИ+95%); достоверность различий показателей между группами $p<0,05$.

Таблица 2. Динамика средних значений показателей протеинового профиля в зависимости от варианты нарушений уродинамики ВМП до и после приема Роватинекса

Варианты	Показатели				
	Период	ИБФ	ЛПФ	П-белок	О-белок
Обструктивный вариант (29,2%)	До	0,86±0,49 (0,08÷1,52)	11,20±7,41 (2,54÷30,34)	15,86;5,95 (10,6÷16,55)	52,29±19,82 (24,0÷92,0)
	После	1,08±0,73 (0,14÷2,31)	5,91±1,69 (2,22÷8,33)	9,34±2,92 (3,18÷14,53)	39,64±12,77 (18,0÷56,0)
Обструктивно-гипертензионный вариант (8,3%)	До	0,61±0,46 (0,08÷1,09)	11,08±8,44 (3,67÷20,83)	16,27±11,64 (6,08÷29,54)	47,25±30,47 (27,0÷92,0)
	После	0,37±0,23 (0,14÷0,60)	12,6±11,18 (4,39÷25,33)	17,36±20,31 (2,36÷40,48)	46,94±28,12 (6,82÷116,0)
Дезадаптационный вариант (52,1%)	До	0,72±0,40 (0,13÷1,52)	8,61;7,46 (5,76÷13,22)	13,66;5,76 (10,13÷15,9)	46;15 (40,0÷55,0)
	После	0,53±0,71 (0,29±1,0)	8,05;7,0 (4,96÷11,96)	11,05;9,76 (7,88÷17,65)	41;27 (34,0÷67,0)

Примечание: (ИБФ)-индекс белковых фракций; (ЛПФ)-лидирующие протеиновые фракций; (П-белок)-патобелок; (О-белок)-общий белок; значения показателей представлены как среднее (M) ± стандартное отклонения (m); доверительный интервал (ДИ-95%÷ДИ+95%); достоверность различий показателей между группами $p>0,05$.

показателях (K_0)= $0,36 \pm 0,20$ и контрольных (K_0)= $0,61 \pm 0,54$. Степень тяжести нарушения уродинамики ВМП снизилась с 3-ей до 2-ой степени. Положительная динамика в этой группе детей кроме повышения коэффициента адаптации пиело-уретерального сегмента (K_{PUS} средние значения до $0,61 \pm 0,42$, после $1,04 \pm 0,27$) была обусловлена снижением внутрилоханочной гипертензии при исходных значениях коэффициента адаптации лоханки (K_L)= $0,44 \pm 0,33$ и контрольных (K_L)= $1,75 \pm 1,74$. В 75% случаев изменения уродинамических коэффициентов обусловили трансформацию обструктивно-гипертензионного варианта в дезадаптационный вариант.

Выраженность протеинурии у детей с обструктивно-гипертензионным вариантом до приема Роватинекса колебалась от минимальной до выраженной. После фитотерапии отмечено преобладание минимальной и отсутствие выраженной протеинурии при контрольных значениях: ЛПФ до $11,08 \pm 8,44$ ($3,67 \div 20,83$), после $12,6 \pm 11,18$ ($4,39 \div 25,33$); П-белка до $16,27 \pm 11,64$ ($6,08 \div 29,54$), после

$17,36 \pm 20,31$ ($2,36 \div 40,48$) и О-белка до $47,25 \pm 30,47$ ($27,0 \div 92,0$), после $46,94 \pm 28,12$ ($6,82 \div 116,0$). Контрольные индексы белковых фракций составляли $0,37 \pm 0,23$ ($0,14 \div 0,60$) и свидетельствовали об увеличении канальцевого типа протеинурии при исходных значениях ИБФ= $0,61 \pm 0,46$ ($0,08 \div 1,09$).

В группе детей с дезадаптационным вариантом коэффициенты эффективности опорожнения лоханки оставались на том же уровне при исходных значениях (K_0)= $0,56 \pm 0,33$ и контрольных (K_0)= $0,55 \pm 0,40$. Вместе с тем у 16,1% детей отмечено полное восстановление уродинамики ВМП. Трансформация дезадаптационного варианта в обструктивный и обструктивно-гипертензионный варианты отмечено у 9,7% пациентов.

Выраженность патологического профиля белков мочи при дезадаптационном варианте, который исходно сопровождался в 64,5% случаев минимальной степенью протеинурии, после приема Роватинекса оставалась на том же уровне (64,5%) при средних значениях: ЛПФ до $8,61; 7,46$ ($5,76 \div 13,22$), после $8,05; 7,0$ ($4,96 \div 11,96$); П-белка до

$13,66; 5,76$ ($10,13 \div 15,89$), после $11,05; 9,76$ ($7,88 \div 17,65$) и О-белка мочи до $46; 15$ ($40,0 \div 55,0$), после $41; 27$ ($34,0 \div 67,0$). Процентное перераспределение установлено между умеренной и выраженной степенью тяжести за счет увеличения выраженной протеинурии (до 6,5%, после 16,1%). Кроме этого положительная динамика отмечена в изменении преобладающего до приема Роватинекса смешенного типа протеинурии на канальцевый при значениях ИБФ до лечения $0,72 \pm 0,40$ ($0,13 \div 1,52$), после $0,53 \pm 0,71$ ($0,29 \div 1,0$).

На основании результатов статистической обработки показателей уродинамических коэффициентов характеризующих состояние уродинамики ВМП до и после применения Роватинекса у детей с ретенционными изменениями чашечно-лоханочной системы 1-ой и 2 степени, установлено его положительное влияние на все уродинамические фазы наполнения и опорожнения лоханки за счет повышения проходимости пиело-уретерального сегмента и резервуарной функции лоханки.

При контрольной диуретической ультразвуковой пиелографии у 6 детей с дезадаптационным вариантом констатировано полное восстановление уродинамики ВМП. У остальных детей сравнительный анализ степеней нарушений уродинамики ВМП до и после применения Роватинекса показал увеличение процентного соотношения легких степеней (рис. 1). Кроме этого после приема Роватинекса отмечена трансформация тяжелых обструктивных вариантов в более благоприятный дезадаптационный вариант (рис. 2).

Динамика протеинового профиля белков мочи не зависимо от варианта нарушения уродинамики ВМП после применения Роватинекса характеризовалась сменой смешанного типа протеинурии на более мягкий канальцевый тип у 42,1% детей (рис. 3). Такая же положительная динамика отмечена при сравнительном анализе выраженности протеинурии, которая в 78,9% была минимизирована (рис. 4).

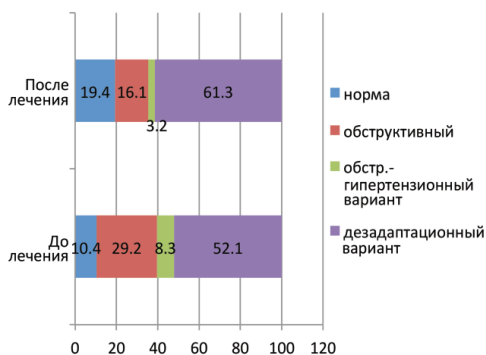


Рис. 1. Динамика процентных соотношений степеней тяжести нарушений уродинамики ВМП до и после приема Роватинекса

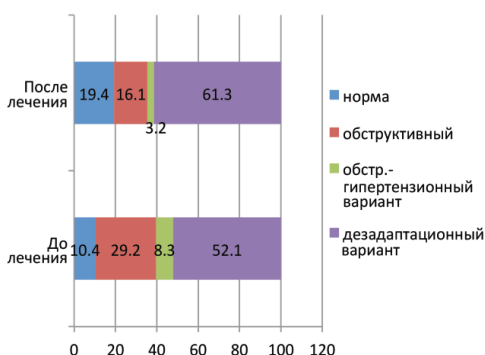


Рис. 2. Динамика процентных соотношений вариантов нарушений уродинамики ВМП до и после приема Роватинекса

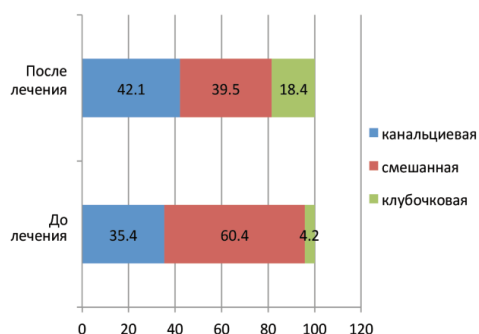


Рис. 3. Динамика процентных соотношений типов протеинурии до и после приема Роватинекса

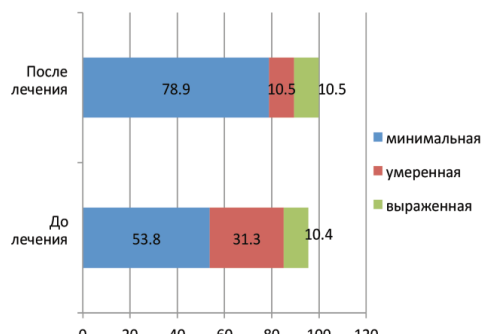


Рис. 4. Динамика процентных соотношений выраженности протеинурии до и после приема Роватинекса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные закономерности динамики показателей уродинамических коэффициентов и протеинового профиля белков мочи после фитотерапии у детей с ретенцион-

ными изменениями чашечно-лоханочной системы 1-ой и 2 степени являются основанием для утверждения необходимости пролонгировать длительность приема Роватинекса до 2-3 месяцев, в группе детей с дезадаптационным вариантом для повышения

эффективности консервативной терапии, а у детей с тяжелыми obstructивными вариантами с целью более эффективной подготовки к последующим эндоскопическому или хирургическому вмешательствам. ■

Резюме:

Впервые на основании установленных вариантов нарушения уродинамики верхних мочевыводящих путей (ВМП) и типов патологического протеинового профиля мочи у 48 детей до и после приема Роватинекса определено его положительное влияние на все уродинамические процессы, характеризующие фазы наполнения и опорожнения лоханки. Наиболее выраженная положительная динамика значений уродинамических коэффициентов отмечена у пациентов с obstructивным и obstructивно-гипертензионным вариантами. В группе детей с дезадаптационным вариантом эффективность опорожнения лоханки оставалась на том же уровне, при этом у большинства пациентов отмечалась стабилизация коэффициентов, определяющих адаптацию лоханки и пиело-уретерального сегмента (ПУС), а у 6 пациентов уродинамика ВМП была восстановлена полностью. При сравнительном анализе протеинового профиля мочи после приема Роватинекса отмечена такая же зависимость динамики показателей от варианта нарушений уродинамика ВМП на снижение степени дисфункции нефронов и изменение протеинового профиля мочи на более благоприятный вариант.

Установленные закономерности позволяют рекомендовать применение фитопрепарата Роватинекс на всех этапах эндоскопического и хирургического лечения. Для повышения эффективности консервативной терапии у детей с дезадаптационным вариантом нарушения уродинамики ВМП и выраженной степенью протеинурии применение Роватинекса должно быть пролонгировано до 2-3 месяцев.

Ключевые слова: гидронефроз, дети, диуретическая ультразвуковая пиелография, коэффициент адаптации лоханки, проходимость пиелоуретерального сегмента мочеточника, протеиновый профиль мочи, Роватинекс, консервативная терапия.

Key words: hydronephrosis, children, diuretic ultrasound pyelography, coefficient adaptation pelvis, pyeloureteral segment passability, urine protein profile, Rowatinex, conservative treatment.

ЛИТЕРАТУРА

- Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology; de-coupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, bi-omarkers to predict renal damage evolution. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012. Vol. 16, N 2. P. 213-219.
- Hashim H, Woodhouse CR. Ureteropelvic Junction Obstruction. // Eur Urol Suppl. 2012. Vol. 11, N 2. P. 25-32.
- Ахмедов Ю.М., Шарков С.М., Мавлянов Ф.Ш. Врожденный гидронефроз у детей (обзор литературы). // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2005. N 29. С. 57-91.
- Врублевский С.Г. Диагностика и тактика лечения детей с расширением чашечно-лоханочной системы. // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3, N 3. С. 35-39.
- Бабанин И.Л., Казанская И.В., Ростовская В.В. Способ диагностики нарушений уродинамики расширенной лоханки у детей с гидронефрозом. // Патент на изобретение № 2423918. 2010.
- Бабанин И.Л., Казанская И.В., Ростовская В.В. Ультразвуковые критерии оценки функционального состояния лоханки и проходимости пиело-уретерального сегмента у детей с гидронефрозом. // Детская хирургия. 2010. N 2. С. 15-20.
- Воронцов А.Л., Нестеровская А.Ю., Потапова Л.А. Использование метода электрофореза белков нативной мочи в дифференциальной диагностике нефропатий. // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7, N 3. С. 12-16.
- Габбасова Н.В. Белковый профиль мочи при нефропатиях у детей: Авто-реф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 38 с.
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52, N 4. С. 42-49.
- Beckers G, Mann H, Melzer H, Bemelmans B, Jakse G, Rohrmann D. Urinary sodium dodecyl sulfate electrophoresis with silver staining: a noninvasive diagnostic tool for obstructive uropathy in children. // J Urol. 2008. Vol. 179, N 2. P. 703-707.
- Матюшина К.М., Ростовская В.В., Казанская И.В., Бабанин И.Л., Воронцов А.Л. Значение белкового состава мочи в функциональной оценке почек у детей первых лет жизни с гидронефрозом. // Детская хирургия. 2011. N 6. С. 29-36.
- Матюшина К.М., Бабанин И.Л., Ростовская В.В., Расулов Н.С. Влияние индивидуальных особенностей уродинамики верхних мочевых путей на формирование различий в функционировании нефронов при гидронефрозе у детей. // Материалы X Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 18-20 октября 2011 г. – Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии (Приложение). 2011. – С. 59-60.
- Ростовская В.В., Матюшина К.М., Казанская И.В., Бабанин И.Л., Расулов Н.С., Воронцов А.Л. Диагностика нарушений тубулярных функций почки при гидронефрозе у детей первых лет жизни. // Детская хирургия. 2012. N 4. С. 6-12.
- Romics I, Siller G, Kohnen R, Mavrogenis S, Varga J, Holman E. A special terpene combination (Rowatinex) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: a results of a placebo-controlled randomized trial. // Urol Int. 2010. Vol.86, N 1. P102-109.
- Азизов А.П. Применение Роватинекса в лечении хронического пиелонефрита, осложненного нефролитиазом. // Фарматека. 2011. N 20. С. 88-90.
- Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 1. С.69-72.
- Максимов В.А., Яровой С.К., Александров Н.С., Максудов Р.Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни. // Урология. 2012. N 3. С.58-61.
- Яровой С.К. Место фитопрепаратов на основе терпенов в комплексной терапии и метафилактике мочекаменной болезни. // Медицинская панорама. 2015. N 7. С.53-54.
- Гуденко Ю.А., Казанская И.В., Лобжанидзе З.Б. Применение препарата Роватинекс в детской урологии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 3. С.61-65.
- Казанская И.В., Бабанин И.Л., Матюшина К.М. Роль фитотерапии «рова-тинексом» в прогнозировании динамики ретенционных изменений верхних мочевых путей. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. N 2. Тезисы IV съезда детских урологов-андрологов, 4-5 апреля 2015 г., Москва, Зеленоград. С.

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

Доказанный литокинетический эффект

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

Традиционная терапия

Терапия + Роватинекс



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

Роватинекс назначается взрослым и детям с 6 лет

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



Показания к применению препарата Роватинекс:

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

Подробнее на www.rowatinex.ru

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

 **МЕДИНТОРГ**
акционерное общество

Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с применением коллагенового материала

Surgical treatment of stress urinary incontinence in women using a collagen material

A.G. Yashchuk, I.I. Musin, E.M. Popova, R.A. Naftulovich, R.M. Zainullina, A.G. Imelbaeva

The aim of this work is to improve the results of surgical treatment of patients with stress urinary incontinence by applying a sterile bioplastic collagenous material with fully preserved fibrous structure. **The materials and methods** of research. On the clinical base of the Department of obstetrics and gynecology №2 BSMU in the period from 2011 to 2013 were operated on 30 women about stress urinary incontinence, the first group consisted of 21 (70%) women of reproductive age, second – 9 (30%) women in premenopausal period. The diagnosis was established on the basis of filling the bladder diary, evaluation of the pelvic floor muscles according to the classification of POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), uroflowmetry and transvaginal ultrasound.

Results. After surgical treatment indicators of uroflowmetry approaching normal. The maximum volumetric flow rate of urine in patients was higher than normal, and the urine is reduced, which is a characteristic feature for this category of patients. After surgery, there was a decline in the maximum volumetric flow rate of urine and the rise time of urination, that allows to judge about the effectiveness of the correction. The basis for voiding lies sphincter deficiency, which is visualized by ultrasound as a shortening of the urethra and enlargement of the proximal urethra in the form of a "funnel". After surgical correction, we celebrated the lengthening of the urethra, which consequently led to the closure of the proximal urethra.

Conclusion. Treatment of women with stress urinary incontinence based on individual selection of material for surgical correction with respect to the age. The use of sterile bioplastic collagen membrane may be the method of choice sling operations.

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Е.М. Попова, Р.А. Нафтулович, Р.М. Зайнуллина, А.Г. Имельбаева

ГБОУ ВПО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии №2

К факторам, способствующим формированию недержания мочи у женщин, относят патологические роды, эстрогенную недостаточность, изменения в мышечной и соединительной тканях, а также ряд экстрагенитальных заболеваний [1-3]. Необходимо отметить, что в 2,7% случаев недержание мочи может наблюдаться даже после нормальных родов, а после операции кесарева сечения – в 0,9% случаях [4]. Диагностика стрессового недержания мочи обычно не вызывает затруднений, однако при сложных клинических вариантах, а также при рецидивной форме недержания мочи показано комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) [5]. Анатомические причины развития стрессового недержания мочи позволяют определить ультразвуковое исследование органов малого таза, преимущественно которого связаны с неинвазивностью метода и возможностью получения изображения в режиме реального времени.

В настоящее время «золотым» стандартом в оперативном лечении женщин по поводу недержания мочи при напряжении является операция уретросуспензии, причем наиболее распространен вариант операции с использованием петли TVT (tension free vaginal tape – свободная влагалищная петля) [6]. К недостаткам операции по методике TVT следует отнести высокую стоимость, ограниченную возможность использования у женщин с нереализованным репродуктивным потенциалом в связи с тем, что проленовая (полипропиленовая) сетка обладает ограниченной способностью к растяжению, а также развитие тканевой реакции окружающих тканей на инородное тело [6, 7].

В связи с этим актуальным является разработка отечественного варианта петли для операции типа TVT с использованием биосовместимого материала, не вызывающего воспалительной реакции периуретральных тканей. Таким материалом может быть коллаген 1-го типа. Предварительные экспериментальные исследования, проведенные на кроликах в клинике урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, показали, что при имплантации коллагеновой пластины в область шейки мочевого пузыря в зоне имплантации формируется плотная соединительнотканная «манжетка», которая, суживая просвет шейки мочевого пузыря, создает механизм удержания мочи. При этом отмечали отсутствие воспалительных изменений в окружающих тканях [8].

С учетом этих данных компанией ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ» был разработан вариант петли TVT на основе коллагена I типа с сохранением его волоконистой структуры, обладающего биологически активными свойствами заживлять рану, активизируя собственные фибробласты. Эффективность его использования была оценена в клиническом исследовании у 30 женщин со стрессовым недержанием мочи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 БГМУ в период с 2011 по 2013 год были прооперированы 30 женщин по поводу стрессового недержания мочи. В I группу вошли 21 (70%) женщина репродуктивного возраста, во II – 9 (30%) женщин в пременопаузального возраста.

Диагноз устанавливался на основании заполнения дневника мочеиспус-

кания, оценки состояния мышц тазового дна по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), данных урофлоуметрии и трансвагинального ультразвукового исследования.

Нормальными показателями урофлоуметрии служили данные, полученные Е.Л. Вишневым и соавт. [9]. Этот метод помогает оценить степень открытия шейки мочевого пузыря и сократительной способности детрузора. При обработке данных использовались три показателя: время мочеиспускания (TQ), максимальная объемная скорость потока мочи (Qmax) и объем выделенной мочи (Vcomp) [3].

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза в ряде случаев мы изучали топографию органов малого таза, состояние (недостаточность) сфинктера и длину уретры. Для анализа данных мы применили ультразвуковой диагностический алгоритм, предложенный В.И. Краснопольским и соавт. [2].

Биоценоз влагалища у всех женщин до операции был в норме (мазки влагалищного отделяемого были II степени чистоты). Операцию уретросуспензии проводили с применением стерильного биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой. При выполнении антистрессовых операций продолжительность послеоперационного койко-дня была минимальной и составила 3 койко-дня.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предоперационного

обследования простую форму недержания мочи при напряжении без опущения и выпадения внутренних половых органов (IA) (по классификации МОНИИАГ[10]) из 30 женщин, вошедших с исследованием, имели 19 (63,3%) пациенток. Смешанную форму без анатомических нарушений с преобладанием ургентного недержания мочи (3Б) составили 11 (36,6%) женщин, у которых потребовалось назначение толтеролина в оптимальной дозе 2 мг в течение 3 мес.

В I группе 11 (52,3%) пациенток имели в анамнезе единственные роды, двое родов было у 10 (47,6%) женщин, во II группе – 5 (55,5%) и 4 (44,4%) пациентки соответственно. Оперативное родоразрешение в I группе было проведено у 11 первородящих женщин. Из них оно проведено путем вакуум-экстракции плода у 9 (42,8%) пациенток, путем наложения акушерских щипцов – у 1 (4,7%), и путем кесарева сечения – у 1 (4,7%) пациентки. Во II группе оперативное родоразрешение проведено у 5 первородящих женщин: у 1 (11,1%) путем вакуум-экстракции, у 3 (33,3%) – путем наложения акушерских щипцов и у 1 (11,1%) – путем кесарева сечения.

У повторнородящих женщин оперативное родоразрешение в I группе проведено у 4 (19%) женщин (кесарево сечение), а во II группе – у 3 (33,3%).

В I группе 13 (62%) пациенток дважды получили травму промежности, а во II группе – 4 (44,4%) женщины.

При проведении функциональных проб положительный кашлевой тест выявлен у 21 больной I группы, а положительный стоп-тест – у 15 женщин. Во II группе эти тесты были положительными у 6 и 5 пациенток соответственно.

Для оценки состояния промежности использовалась классификация POP-Q, предложенная «Международ-

ным обществом по удержанию мочи» (ICS) в 1996 г. Было выявлено, что стадию 0 имеют в основном пациентки репродуктивного возраста (I группы), стадия I отмечена у 17 (57%) пациенток II группы.

Оперативное лечение недержания мочи у женщин с применением стерильного биопластического коллагенового материала привело к ликвидации стрессового недержания мочи у 19 (90,4%) из 21 (22%) больной I группы и лишь у 2 из 9 больных II группы, т.е. частота рецидивирования недержания мочи составила 9,5% и 78% соответственно. Интраоперационные осложнения развились в трех (10%) случаях в виде кровопотери более 200 мл. Случаев повреждения мочевого пузыря, уретры и крупных сосудов не было. В раннем послеоперационном периоде формирование эрозий слизистой влагалища не выявили.

Дискомфорт в виде обильных слизистых выделений из половых путей после оперативной коррекции в течение 1 месяца отмечали 14 (32,5%) пациенток I группы. После истечения 30 дней выделения самостоятельно купировались.

У всех женщин до операции и после нее выполнили урофлоуметрию. У женщин I группы после операции наблюдали уменьшение Qmax с 45,1±0,7 до 31,2±0,1 мл/сек при значении нормы 29,91±2,18 и удлинение TQ с 6,5±0,2 до 10,8±0,3 сек при норме 8,77±0,66 см. Возрос также объем каждого мочеиспускания (табл. 1).

У женщин II группы эти показатели также улучшались, но в меньшей степени (табл. 2). В этой группе отмечали незначительное уменьшение максимальной объемной скорости потока мочи (с 41,1±0,2 до 38,1±0,1 мл/с), время мочеиспускания возрастало

Таблица 1. Показатели урофлоуметрии у больных репродуктивного возраста до и после оперативного лечения

Показатели	TQ, с		Qmax, мл/с		Vcomp, мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
M±m	6,5±0,2	10,8±0,3	45,1±0,7	31,2±0,1	125±3	147±2
p до-после	<0,001		<0,002		<0,003	
Значение нормы	8,77±0,66		29,91±2,18		138,11±11,63	

Таблица 2. Показатели урофлоуметрии у больных в пременопаузальном возрасте до и после оперативного лечения

Показатели	TQ, с		Qmax, мл/с		Vcomp, мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
M±m	5,6±0,2	7,8±0,1	41,1±0,2	38,1±0,1	111±1	121±1
p до-после	<0,001		<0,002		<0,003	
Значение нормы	8,77±0,66		29,91±2,18		138,11±11,63	

с $5,6 \pm 0,2$ до $7,8 \pm 0,1$ сек, а средний объем каждого мочеиспускания – с 111 ± 1 до 121 ± 1 мл. Значения этих показателей в данной группе оказались достоверно ниже аналогичных показателей у женщин I группы, как до операции, так и после нее, что может свидетельствовать о выраженных изменениях в анатомо-функциональных взаимоотношениях гладкой мускулатуры мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, участвующих в механизме удержания мочи.

Важно отметить, что в основе данного типа нарушения мочеиспускания лежит сфинктерная недостаточность, которая визуализируется при ультразвуковом исследовании в виде расширения проксимального отдела уретры по типу «воронки» (рис. 1).

Для уточнения причин неудовлетворительных результатов лечения женщин II группы мы определили анатомические параметры мочевого пузыря и предпузырного отдела уретры, определенные по данным ультразвукового исследования после проведенного оперативного лечения. Результаты анализа показали, что у этих женщин значения заднего уретровезикального угла в большей степени отличаются от нормальных значений, чем у женщин I группы, а ширина и длина уретры существенно отличаются от нормальных значений, тогда как в I группе эти показатели были в пределах нормы (табл. 3). То есть, у женщин II группы в меньшей степени удалось приблизить анатомии-

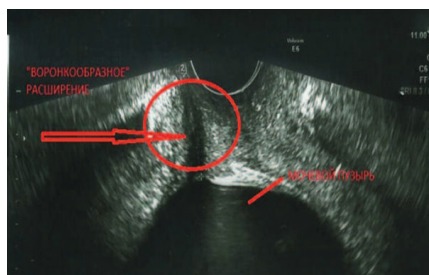


Рис. 1. Ультразвуковая картина мочевого пузыря и уретры у пациентки П. 32 лет, до операции (воронкообразное расширение уретры)

ческие взаимоотношения мочевого пузыря и уретры к норме, чем в I группе, что могло повлиять на результаты оперативного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Слингвая уретросуспензия с использованием методик TVT-O и TVT является методом выбора в лечении недержания мочи при напряжении у женщин в различных возрастных группах. Неоспоримым преимуществом операции TVT является ее низкая травматичность, быстрота и легкость исполнения, хороший косметический эффект. Наш опыт применения уретросуспензии слинга с использованием коллагенового материала свидетель-

ствует о высокой эффективности этого метода у женщин со стрессовым недержанием мочи репродуктивного возраста. Высокая частота рецидивов у женщин в пременопаузе, возможно связана с более выраженными исходными нарушениями анатомии тазовых органов и мышц тазового дна. Низкая частота осложнений и отсутствие случаев развития эрозии стенки влагалища после операции свидетельствует о безопасности методики и хорошей биосовместимости используемого материала. Применение стерильной биопластической коллагеновой мембраны может являться методом выбора для sling-овых операций.

ВЫВОДЫ

Диагностический алгоритм у женщин со стрессовым недержанием мочи должен включать урофлоуметрию и ультрасонографическое исследование для оценки состояния уретровезикального сегмента и выявления недиагностированной сфинктерной недостаточности, что позволяет оптимизировать лечение и улучшить качество жизни пациенток. ■

Таблица 3. Результаты ультразвукового исследования у женщин различных возрастных групп после оперативного лечения

Показатели	I группа	II группа
Величина заднего уретровезикального угла (норма 54–110°)	116 ± 4	134 ± 7
Ширина проксимального отдела уретры (не более 0,98 см)	$0,6 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$
Длина уретры (не менее 2,7 см)	$2,9 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3$

Резюме:

Цель работы – улучшение результатов хирургического лечения больных со стрессовым недержанием мочи путем применения стерильного биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой.

Материалы и методы. На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 БГМУ в период с 2011 по 2013 год было прооперировано 30 женщин по поводу стрессового недержания мочи. В I группу вошли 21 (70%) женщина репродуктивного возраста, во II – 9 (30%) женщин пременопаузального возраста. Диагноз устанавливался на основании заполнения дневника мочеиспускания, оценки состояния мышц тазового дна по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), урофлоуметрии, трансвагинального ультразвукового исследования.

Результаты. Оперативное лечение привело к ликвидации недержания у 90,4% женщин I группы и 22% женщин II группы. Причиной низкой эффективности методики у женщин II группы может быть более выраженные исходные нарушения взаимного расположения мочевого пузыря и уретры и состояния мышц тазового дна, которые не удалось компенсировать оперативным вмешательством. После оперативного лечения показатели урофлоуметрии приближались к норме (снижалась максимальная скорость потока мочи, возрастала длительность мочеиспускания и объем каждого мочеиспускания), в большей степени у женщин I группы. Ультразвуковое исследование позволяет выявить сфинктерную недостаточность, которая проявляется в виде укорочения уретры и расширения проксимального отдела уретры по типу «воронки». Низкая частота развития осложнений и отсутствие случаев эрозии слизистой влагалища свидетельствуют о безопасности методики и хорошей биосовместимости используемого коллагенового материала.

Вывод. Применение стерильной биопластической коллагеновой мембраны может являться методом выбора sling-овых операций у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, уретральная слинг, коллаген.

Key words: stress urinary incontinence, sling operation, collagen.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлов В.Н., Загитов А.А., Измайлов А.А., Казихируров А.А., Галимзянов В.З., Сафиуллин Е.И. Реабилитация урологических больных. // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 2. С. 153-156.
2. Краснополский В.И., Титченко Л.И., Петрова В.Д., Чечнева М.А., Краснополская И.В. Ультразвуковой диагностический алгоритм при стрессовой инконтиненции. // Российский вестник акушер-гинеколога. 2003. № 3. С. 62-66.
3. Клыга, О.И., Лавит А.Л., Середа О.Я. Опыт аллопротезирования при хирургическом лечении пролапса гениталий и уретральной инконтиненции. // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2012. № 5. С. 104-105.
4. Коршунов М.Ю., Учваткин Г.В., Сазыкина Е.И. Профилактика и лечение осложнений антистресс-

5. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 210-236
6. Неймарк А. И., Раздорская М. В., Федорова И. А. Пластика тазового дна у женщин с недержанием мочи. // Фарматека. 2013. № 3. С. 80-83.
7. Jundt K, Scheer I, Schiessl B, Karl K, Frieze K, Peschers UM. Incontinence, bladder neck mobility, and sphincter ruptures in primiparous. // Eur J Med Res. 2010. Vol.15, N 6. P. 246-52.
8. Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. М. Печатный Город 2004г. 220 с
9. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 50 с.

КЛАССИКА
ВОЗРОЖДЕНИЯ
XVI

КЛАССИКА
ВОЗРОЖДЕНИЯ
XXI



КОЛЛАГЕНОВЫЙ БИОМАТЕРИАЛ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

 ДЛЯ ХИРУРГОВ

- Сокращение сроков заживления раны в 2 раза
- Восстановление нормальной структуры тканей
- Предотвращение развития послеоперационных спаек
- Различные формы выпуска

Генеральный дистрибьютор: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»,
Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, 12, т/ф.: +7 (495) 741-49-89. www.collostmed.ru

Расширение возможностей телемедицинского консультирования в урологии инструментами видеоконференц-связи

Expanding capability of telemedicine consultations in urology by video conferencing tools

A. V. Sivkov, I. A. Shaderkin,
A. V. Vladzimirsky, A. A. Tsoy

Telemedicine consultation is an effective instrument of modern urology, providing evidence-based support of clinical decision making, optimal resource management, equality in the availability and timeliness of specialized medical care.

Objective: to prove the feasibility of using video conferencing (as an additional web-based platform) by analyzing the methods of application of this instrument in urology and nephrology.

Material and methods: for sampling and analysis of relevant information following bibliographic platform were used: Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru), Pubmed (www.pubmed.org), International Society for Telemedicine and eHealth best practice base (www.isfth.org). Based on a systematic approach used in the study methods of analysis and synthesis were used.

Results and discussion: The history of telemedicine in urology, since 1973, when network of 10 "Picturephones" terminals was installed in urology department of Cook County hospital. Various technological aspects of teleconsultations, data transfer and methods of interaction of physicians with patients and colleagues were revised. Various positive results of the use of remote technologies in general urology, endourology, oncological urology and nephrology were quoted. Telemedicine technology can solve a wide range of organizational and clinical issues. Randomized controlled trials have shown that the use of videoconferencing (including mobile stations on robotic chassis) is identical to the traditional full-time visits and discussion in the diagnostic quality, level of comfort for staff and patients, safety and quality of decisions (compared length of stay, the level of complications detection, satisfaction of health care providers and patients). In addition, televisits provide more efficient logistics and optimization of financial costs.

*А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, А.В. Владзимирский, А.А. Цой
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России*

Телемедицинское консультирование – эффективный инструмент современной урологии, обеспечивающий доказательную поддержку клинических решений, оптимальность управления ресурсами, равноправие в доступности и своевременности специализированной медицинской помощи [1-4].

В 2012-2014 гг. посредством веб-платформы NetHealth.Ru проведено 543 телемедицинских консилиума (асинхронных телемедицинских консультации с привлечением более 2 врачей-экспертов). Консультантами являлись штатные сотрудники НИИ урологии, а врачами-абонентами – врачи из медицинских организаций 7 субъектов Российской Федерации. Каждый случай рассматривали от 2 до 8 экспертов, при этом сочетались высококвалифицированная интерпретация дополнительных (особенно лучевых) методов обследования, обоснованное формирование тактики лечения и четкое формулирование логики. Подавляющее большинство ответов было дано в срок до 24 часов. Госпитализации в НИИ урологии были рекомендованы в 100,0% случаев. Средний срок от телемедицинской консультации до госпитализации составил 41,9 дней (при значениях моды – 14 и медианы – 26). Операции *de facto* были выполнены 282 (51,9%) пациентам. Наиболее часто врачами-экспертами рекомендовались и, соответственно, выполнялись перкутанная нефролитола-

паксия – 39,0% случаев и радикальная простатэктомия – 14,0%. Для оценки отношения врачей-урологов к описанной выше работе мы провели анкетирование с помощью специального опросника (разработанного по принципу шкалы Лайкерта). В результате получены данные о том, что телемедицинская сеть NetHealth.Ru полностью надежна с технической точки зрения в 70,0-100,0% случаев, таков же уровень качества и работы врачей-координаторов. Абсолютное большинство респондентов утверждали, что проводимые посредством NetHealth.Ru телемедицинские консилиумы позитивно влияют на лечебно-диагностический процесс, организацию и управляемость медико-санитарной помощью. В процессе изучения результатов анкетирования мы выяснили, что 100,0% опрошенных полагают необходимым дополнить платформу встроенными средствами видеоконференц-связи. Благодаря этому появится возможность проведения синхронных телемедицинских консультаций пациентов урологического профиля.

Цель исследования – обосновать целесообразность использования видеоконференц-связи (как дополнительного модуля веб-платформы) путем анализа методик применения данного инструмента в урологии и нефрологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для отбора и анализа релевантной информации библиографи-

ческие платформы – Научная электронная библиотека (www.elibrary.ru), Pubmed (www.pubmed.org), база моделей лучшей практики Международного общества телемедицины и электронного здравоохранения (www.isfth.org). Базируясь на системном подходе в исследовании применялись методы анализа и синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Видеоконференция – синхронное взаимодействие двух и более удаленных пользователей, при котором между ними производится обмен аудио- и видеоинформацией в реальном масштабе времени с помощью аппаратно-программных компьютерных и телекоммуникационных средств. В процессе видеоконференции все участники могут непосредственно наблюдать друг друга на мониторах собственных компьютеров или на широкоформатных экранах, происходит обмен аудио-, видеоинформацией, могут демонстрироваться результаты диагностических исследований, пациенты, манипуляции и т.д. Данный инструмент эффективно используется в урологии и нефрологии. Например, в Австралии телеурологические консультации на основе видеоконференц-связи применяются для дистанционного специализированного обслуживания в районах с низкой и крайне низкой плотностью населения, причем особое внимание уделяется педиатрической и гериатрической группам [5]. В Российской Федерации и других странах видеоконференц-связь традиционно используется в целях дистанционного обучения, причем в последние годы сделан акцент на повышение квалификации врачей первичного звена (в том числе, по вопросам урологии и нефрологии) [6-8].

Важно отметить, что применение видеоконференц-связи в урологии началось еще в 70-х годах XX века.

А именно в 1973 г., когда в урологическом отделении больницы Кук-Каунти (г.Чикаго, штат Иллинойс) была развернута сеть из 10 терминалов «Picturephone» (одна из первых моделей видеотелефона) [9]. Руководил работой сети заведующий отделением урологии доктор Irving Marvin Bush. Видеотелефония применялась на внутриабольничном уровне для:

- быстрого решения организационных вопросов;
- дистанционных обходов в палатах стационара;
- телерадиологии (удаленной интерпретации рентгенограммы с и без контрастирования) и осмотра пациентов, находящихся в палатах (отделение урологии); то есть врачи могли проводить ежедневные обходы, не покидая собственных кабинетов;
- плановых телеконсультаций с участием направляющего врача, патогистолога, радиолога и уролога;
- неотложных урологических телеконсультаций;
- мониторинга работы персонала в операционных;
- предварительного опроса пациентов, находящихся в приемном отделении;
- бесед и психотерапии пациентов, страдающих сексуальными дисфункциями.

Видеотелефония обеспечила возможность персоналу, занятому в одной палате, контролировать ситуацию в другой в случае экстренной ситуации или высокой трудовой загруженности. Вскоре использование сети терминалов «Picturephone» стало рутинным, в среднем проводилось по 45 видеозвонков ежедневно (около половины из них совершал заведующий отделением лично, впоследствии отметивший значительное улучшение управляемости подразделением). Примечательно, что спустя некоторое время по запросу врачей была выпущена специальная модификация «Picturephone» для передачи изображений, получаемых в процессе цистоско-

пии. Ежемесячно система использовалась порядка 40 часов, при этом совершалось в среднем 950 сеансов [9].

В период январь-август 1993 г. между больницами, расположенными на атолле Кваджалейн и на Маршалловых островах, была построена телемедицинская сеть на основе видеоконференц-связи. За указанное время было проведено 59 телемедицинских консультаций, большинство – по урологической тематике [10].

Одна из первых полномасштабных телемедицинских сетей, решающих задачи урологической практики, была создана в 1994 г. в Австралии; она объединила клинику The Queen Elizabeth и 3 центра диализа, расположенных в сельской местности. Менее чем за 3 года работы состоялось порядка 6000 телемедицинских сеансов. Наряду с высокой моральной эффективностью телеурология продемонстрировала возможности к оперативной поддержке клинических и организационных решений, управлению пациентом, профилактике инфекций [11, 12].

В настоящее время в телемедицинских целях видеоконференции используются для решения следующих задач урологии и нефрологии [13]:

- синхронное формальное телеконсультирование (в том числе, в рамках метода «теледиализа»);
- телеприсутствие и телеобходы;
- организационно-управленческая работа (совещания);
- дистанционное обучение.

Способы технической организации видеоконференций для телемедицинских целей [13]:

1. Программный.
 - 1.1. По стандарту H.32x.
 - 1.2. По стандарту SIP/VoIP.
 - 1.3. По стандарту производителя.
2. Аппаратно-программный.
 - 2.1. По стандарту H.32x.
 - 2.2. По стандарту SIP/VoIP. ■

2.3. По стандарту производителя.

3. Мобильный (по стандартам 3G и выше).

Программный способ реализуется на основе персональных компьютеров, снабженных веб-камерами, устройствами ввода-вывода звука и специальным программным обеспечением для проведения видеоконференций. Вывод изображения осуществляется либо на мониторы либо на широкоформатный экран. Данное программное обеспечение может использовать различные стандарты для обмена видео- и аудиоинформацией, чаще всего это H.32x или SIP/VoIP.

Аппаратно-программный способ реализуется на основе специальных устройств – терминалов, снабженных камерами, устройствами ввода-вывода звука и интегрированным программным обеспечением (кодеком). Вывод изображения осуществляется на широкоформатный экран или мониторы. Кодеком может использовать различные стандарты для обмена видео- и аудиоинформацией, чаще всего это H.32x.

На данном этапе развития урологии и нефрологии оптимальным техническим решением для проведения видеоконференций в рутинной лечебно-диагностической работе следует считать программный способ по стандарту H.32x. Способ представляет собой оптимальное сочетание цены, качества, доступности и клинической эффективности. Также, важно отметить, что пользователь с комплектом оборудования для программных видеоконференций по стандарту H.32x может свободно подключаться к аппаратно-программным комплексам (терминалам), поддерживающим этот же стандарт. Таким образом, может быть организована телемедицинская сеть, использующая различные по себестоимости и сложности эксплуатации телемедицинские рабочие станции в различных

(по уровню медико-санитарной помощи, форме собственности, финансированию) лечебно-профилактических учреждениях. Отметим, что в сфере урологии данный системотехнический подход доказал свою эффективность еще почти 20 лет назад – программное обеспечение для видеоконференц-связи, установленное на стандартные персональные компьютеры позволило значительно улучшить логику пациентов урологического профиля. Установлено, что при дистанционном взаимодействии организаций первичного и вторичного уровней медико-санитарной помощи и третичных урологических учреждений только 37,5% пациентов с мочекаменной болезнью получают обоснованные рекомендации по переводу в специализированные центры, а подавляющее большинство – может качественно лечиться по месту первичного обращения (естественно, на фоне телемедицинской поддержки и контроля) [14].

Программные видеоконференции с использованием веб-приложений успешно применяются для урологических и нефрологических телеконсультаций в педиатрической практике [15].

Касательно аппаратных решений – довольно функциональной является следующая модель оказания помощи: пациент-ребенок получает хирургическое лечение (при гипоспадии, варикоцеле, грыже, *circumcision preputii*, орхиопексия) в условиях специализированного учреждения, после чего – переводится в больницу по месту жительства для стационарного или, обычно, амбулаторного лечения. По установленному расписанию проводятся синхронные телемедицинские консультации с использованием видеоконференц-связи. В качестве абонента при этом выступает медицинская сестра, а в качестве консультанта – врач, выполнивший операцию. Для осуществления видеоконференций исполь-

зуется IP (Интернет-протокол) и аппаратные терминалы (камера минимум с 7-кратным увеличением, жидкокристаллический экран с диагональю не менее 132 см). Такой подход обеспечивает рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения, качественное и безопасное лечение на амбулаторном этапе, повышает качество жизни. В ряде стран подобные услуги покрываются медицинской страховкой [3].

Преимущественно аппаратные видеоконференции применяются и в системах «теледиализа». Напомним, что теледиализ – это комплексное использование телемедицинских технологий (видеоконференций, телемониторинга и телеметрии, электронных медицинских записей, телеконсультирования, телеобследования) для обеспечения качественного проведения сеансов диализа в условиях неспециализированных медицинских организаций или в амбулаторных условиях [13, 16, 17].

Отдельным направлением использования видеоконференц-связи в урологии являются виртуальные визиты. Так, в отделениях эндоурологии обходы послеоперационных больных реализуются с помощью ноутбуков со встроенными видеокамерами и программным обеспечением для видеоконференц-связи. При этом в палатах непосредственно присутствуют медицинские сестры, а врач-уролог находится на рабочем месте или за пределами данного лечебного учреждения (соответственно, врач может проводить подобные обходы в нескольких курируемых больницах одновременно или в домашних условиях, сокращая временные и финансовые затраты на поездки). При необходимости к телеобходам могут быть дистанционно привлечены смежные специалисты (терапевты, анестезиологи и т.д.); в таком случае видеоконференция проводится в мультиточечном режиме. Пользователи оценивают

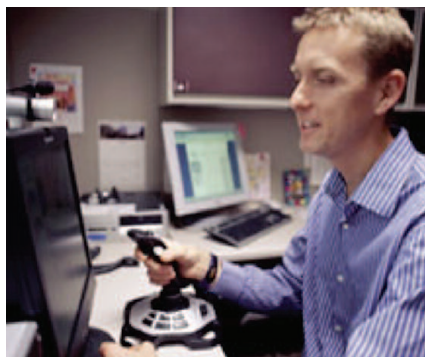


Рис. 1. Телеобходы в урологии с использованием передвижных станций на роботизированном шасси

данную технологию позитивно, отмечая улучшение качества коммуникаций между врачами и средним медицинским персоналом. Причем собственно цели телеобхода могут быть расширены от сугубо клинических до образовательных (для повышения квалификации медицинских сестер по отдельным вопросам) [18].

Отметим, что еще несколько лет назад в рандомизированных контролируемых испытаниях было доказано, что использование видео-

конференц-связи (в частности – передвижных станций на роботизированном шасси) по диагностическому качеству, комфортности для персонала и пациентов, безопасности и качеству принимаемых решений полностью идентичны традиционным очным (сравнивались длительность пребывания в стационаре, уровень выявленных осложнений, степень удовлетворенности медработников и пациентов). При этом телеобходы обеспечивают более эффективную логистику и оптимизацию финансовых расходов [19, 20] (рис.1).

В последние годы урологические телеобходы все чаще проводятся с использованием носимых и мобильных устройств (смартфонов и планшетов), что является более экономически доступным, комфортным и удобным (как для персонала, так и для пациентов). Данное технологическое решение доказало свою эффективность для постоперационного внутрибольничного наблюдения пациентов, перенесших следующие хирургические вмешательства (в том числе – роботические): частичная или радикальная нефрэктомия, радикальная простатэктомия, адреналэктомия, нефроуретероэктомия [19] (рис. 2). Можно констатировать факт, что в современной урологии телеобходы посредством различных инструментов для видеоконференц-связи фактически являются частью рутинного лечебно-диагностического процесса.

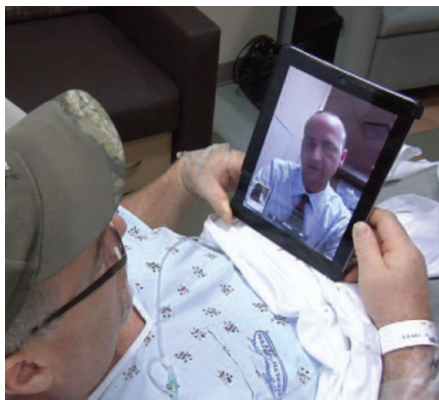


Рис. 2. Телеобходы в урологии с использованием мобильных устройств (mHealth)

ВЫВОДЫ

Видеоконференц-связь является одним из эффективных инструментов телеурологии и теленефрологии. Наиболее часто она используется для:

- телемедицинского консультирования (как между врачами-урологами, так и между медицинскими организациями первичного уровня и специализированными центрами) на основе преимущественно программных системотехнических решений;

- телемедицинского консультирования медицинских работников, оказывающих помощь пациентам урологического профиля на амбулаторном этапе (в том числе, после хирургического лечения), на основе программных аппаратных решений преимущественно;

- обеспечения интерактивности систем «теледиализа» преимущественно на основе аппаратных системотехнических решений;

- дистанционного обучения, реализации концепции непрерывного медицинского образования врачей-урологов – программные и аппаратные системы применяются с одинаковой частотой;

- виртуальных визитов – телеобходов (как средства оптимизации менеджмента ресурсами и внутренней логистики медицинской организации) – преимущественно на основе мобильных системотехнических решений.

Основной задачей в рамках телемедицинской консультации, которую решает видеоконференц-связь, является обеспечение интерактивности, а следовательно – более качественного уровня общения (вербального и невербального). Полагаем потенциально возможным и важным расширить возможности телемедицинской веб-платформы программными средствами видеоконференц-связи. ■

Резюме:

Телемедицинское консультирование – эффективный инструмент современной урологии, обеспечивающий доказательную поддержку клинических решений, оптимальность управления ресурсами, равноправие в доступности и своевременности специализированной медицинской помощи.

Цель исследования – обосновать целесообразность использования видеоконференц-связи (как дополнительного модуля веб-платформы) путем анализа методик применения данного инструмента в урологии и нефрологии.

Материал и методы: Для отбора и анализа релевантной информации библиографические платформы – Научная электронная библиотека (www.elibrary.ru), Pubmed (www.pubmed.org), база моделей лучшей практики Международного общества телемедицины и электронного здравоохранения (www.isfteh.org). Базируясь на системном подходе в исследовании применялись методы анализа и синтеза.

Результаты и обсуждение: В статье изложена история развития использования телеконсультаций в урологии, начиная с 1973 года, когда в урологическом отделении больницы Кук-Каунти была развернута сеть из 10 терминалов «Picturephone». Рассматриваются различные технологические аспекты телеконсультаций, способы передачи данных и взаимодействия врачей с коллегами и пациентами. Приводятся положительные результаты использования дистанционных технологий в общей урологии, эндоурологии, онкоурологии, а также нефрологии. Телемедицинские технологии позволяют решить широкий круг организационных и клинических вопросов. В рандомизированных контролируемых испытаниях было доказано, что использование видеоконференц-связи (в частности – передвижных станций на роботизированном шасси) по диагностическому качеству, комфортности для персонала и пациентов, безопасности и качеству принимаемых решений полностью идентичны традиционным очным (сравнивались длительность пребывания в стационаре, уровень выявленных осложнений, степень удовлетворенности медработников и пациентов). При этом телеобходы обеспечивают более эффективную логистику и оптимизацию финансовых расходов.

Ключевые слова: телемедицина, дистанционные консультации, телеконсультации в урологии.

Key words: telemedicine, tele-consultation, tele-consultation in urology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шадёркин И.А. Информационные технологии для урологов // Экспериментальная и клиническая урология. -2009. -№1. -С.103-107.
2. Borgmann H, Wölm JH, Probst K, Salem J. [Urology 2.0 – new social media in urology]. Urologe A. 2013 Oct;52(10):1451-3. doi: 10.1007/s00120-013-3327-x.
3. Canon S, Shera A, Patel A et al. A pilot study of telemedicine for post-operative urological care in children. J Telemed Telecare. 2014 Dec;20(8):427-30. doi: 10.1177/1357633X14555610. Epub 2014 Oct 14.
4. Chambers SK, Ferguson M, Gardiner RA, Nicol D, Gordon L, Occhipinti S, Aitken J. Prostate Cancer for men: randomised controlled trial of a decision support intervention for men with localised prostate cancer. BMC Cancer. 2008 Jul 24;8:207. doi: 10.1186/1471-2407-8-207.
5. Croll J, Norton CJ, Gray LC, et al. Telehealth opportunities in regional Queensland: a scoping study. J Telemed Telecare. 2012 Dec;18(8):451-4. doi: 10.1258/jtt.2012.GTN106. Epub 2012 Dec 3.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., Шадёркин И.А., Шадёркина В.А. Дистанционные образовательные технологии в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России // Экспериментальная и клиническая урология. -2013. -№4. -С. 4-9.
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., Шадёркин И.А., Шадёркина В.А. с соавт. Роль дистанционного образования в повышении уровня знаний специалистов первичного звена здравоохранения // Экспериментальная и клиническая урология. -2015. -№1. -С.4-10.
8. Hussain P, Deshpande A, Shridhar P et al. The feasibility of telemedicine for the training and supervision of general practitioners performing ultrasound examinations of patients with urinary tract symptoms. J Telemed Telecare. 2004;10(3):180-2.
9. Владимирский А.В. История телемедицины. - LAP Lambert Academic Publishing, 2014. -407 с.
10. Delaplain CB, Lindborg CE, Norton SA, Hastings JE. Tripler pioneers telemedicine across the Pacific. Hawaii Med J. 1993 Dec;52(12):338-9.
11. Jhaveri D, Larkins S, Sabesan S. Telesroke, tele-oncology and teledialysis: a systematic review to analyse the outcomes of active therapies delivered with telemedicine support. J Telemed Telecare. 2015 Jun;21(4):181-8.
12. Mitchell JG, Disney AP. Clinical applications of renal telemedicine. J Telemed Telecare 1997;3:158-62.
13. Владимирский А.В. Телемедицина [монография]. – Донецк: Изд-во «Ноллидж», 2011. – 436 с.
14. Teledialysis getting started by Norwegian Centre for Telemedicine.- Tromso:NST,2009.-2p.
15. Jury SC, Kornberg AJ. Data review of an ongoing telehealth programme in a tertiary paediatric hospital. J Telemed Telecare. 2014 Oct;20(7):384-90. doi: 10.1177/1357633X14552375.
16. Alanee S, Dyma D, LeVault K et al. Delivering kidney cancer care in rural Central and Southern Illinois: a telemedicine approach. Eur J Cancer Care (Engl). 2014 Nov;23(6):739-44. doi: 10.1111/ecc.12248. Epub 2014 Oct 7.
17. Kau EL, Baranda DT, Hain P et al. Video rounding system: a pilot study in patient care. J Endourol. 2008 Jun;22(6):1179-82. doi: 10.1089/end.2008.0045.
20. Arthur Smith Institute for Urology Telerounding. – http://www.smithinstitute-forurology.com/patient_robots_telerounding.html.
8. Blozik E, Sommer-Meyer C, Cerezo M, von Overbeck J. Effectiveness and safety of telemedical management in uncomplicated urinary tract infections. J Telemed Telecare. 2011;17(2):78-82. doi: 10.1258/jtt.2010.100406. Epub 2010 Nov 19.
4. Ellison LM, Nguyen M, Fabrizio MD et al. Postoperative robotic telerounding: a multicenter randomized assessment of patient outcomes and satisfaction. Arch Surg. 2007 Dec;142(12):1177-81; discussion 1181.
17. Hayes WS, Tohme WG, Komo D et al. A telemedicine consultative service for the evaluation of patients with urolithiasis. Urology. 1998 Jan;51(1):39-43.
18. Hayward T, Mitchell JG. Renal case conference using teleradiology and videoconferencing between Adelaide and Alice Springs. J Telemed Telecare. 1999;5(3):205-7.
22. Kaczmarek BF, Trinh QD, Menon M, Rogers CG. Tablet telerounding. Urology. 2012 Dec;80(6):1383-8. doi: 10.1016/j.urology.2012.06.060.
22. Mitchell BR, Mitchell JG, Disney AP. User adoption issues in renal telemedicine. J Telemed Telecare 1996;2:81-6.
24. Park ES, Boedeker BH, Hemstreet JL, Hemstreet GP. The initiation of a preoperative and postoperative telemedicine urology clinic. Stud Health Technol Inform. 2011;163:425-7.
25. Rudy the Robot makes 'telerounds'. -<http://www.ucdmc.ucdavis.edu/ucdavismedicine/issues/spring2005/features/6.html>.



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



- **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанна стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: ecuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.

№1*

*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей,
множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий¹
- Быстро купирует болевой синдром²
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³

РУ: ЛС-002724-191211



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий. Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Croucher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barselona, 2002 (По материалам симпозиума)
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012

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





**«Государство может, государство обязано,
когда оно находится в опасности, принимать самые
строгие, самые исключительные законы,
чтобы оградить себя от распада.
Это было, это есть, это будет всегда и неизменно».**

(П.А. Столыпин)



Москва 2015
www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

