

Предикторы гиподиагностики рака мочевого пузыря

Сохранение фертильности у больных опухолями яичек

Цитокиновый статус больных с хроническим циститом

Русскоязычные опросники для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов





# ТАБЛЕТКА СИЛДЕНАФИЛА с модифицированным\* составом:

- Дает качественную эрекцию<sup>1</sup>
- Обеспечивает минимум побочных эффектов<sup>2</sup>
- Не вызывает привыкания<sup>3</sup>



Силденафил  
**ДИНАМИКО**

## УДОВОЛЬСТВИЕ ДЛЯ МУЖЧИНЫ И СЧАСТЬЕ ДЛЯ ЖЕНЩИНЫ. БЕЗ ПРИВЫКАНИЯ

\*По сравнению с таблеткой оригинального силденафила. Более подробная информация содержится в медицинской инструкции препарата.

Наименование активного вещества: силденафила цитрат (в пересчете на силденафил – 25 мг, или 50 мг, или 100 мг в таблетке). Показание к применению: лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Способ применения и дозы: внутрь, примерно за 1 час до сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Сведения о показаниях к применению препарата, способах его применения, режиме дозирования, противопоказаниях, мерах предосторожности и возможных побочных действиях содержатся в инструкции по медицинскому применению.

1. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.
2. В целом сопоставимо с другими препаратами из группы ингибиторов ФДЭ-5.
3. Отсутствуют данные, подтверждающие возникновение привыкания к препарату.

Информация предназначена для медицинских работников.

ООО «Тева»: Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35; [www.teva.ru](http://www.teva.ru)



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С  
ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2016

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

**Б.Я. Алексеев, д.м.н., профессор**  
**С.А. Голованов, д.м.н.**  
**В.В. Евдокимов, д.м.н.**  
**Е.А. Ефремов, д.м.н.**  
**Г.Д. Ефремов, к.м.н.**  
**Н.С. Игнашин, д.м.н.**  
**А.В. Казаченко, д.м.н.**

**М.И. Катибов, д.м.н.**  
**А.А. Костин, д.м.н.**  
**Д.С. Меринов, к.м.н.**  
**Е.О. Осмоловский, д.м.н.**  
**В.В. Ощепков, к.м.н.**  
**Т.С. Перепанова, д.м.н., профессор**  
**В.В. Ромих**

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

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

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта  
**В.А. Шадёркина**

Дизайнер  
**О.А. Белова**

Корректор  
**Е.В. Болотова**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru)

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК  
(№1410, заключение Президиума ВАК от 01.12.2015 №13-6518)

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

**Т.С. Перепанова**

Резолюции Экспертного Совета, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с инфекцией нижних мочевых путей..... 4

## МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

**А.А. Калабеков, А.В. Казаченко, В.В. Иващенко**

Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании ..... 8

## ОНКОУРОЛОГИЯ

**С.В. Шкодкин, С.А. Фиронов, Ю.Б. Идашкин, А.В. Любушкин, А.А. Невский**

Пути снижения интраоперационной кровопотери в хирургии почечно-клеточного рака, осложненного инвазией в нижнюю полую вену.....16

**В.А. Перепечай, О.Н. Васильев, И.М. Спицын, М.И. Коган**

Валидность современной клинической диагностики рака мочевого пузыря. Существуют ли предикторы гиподиагностики?..... 22

**В.А. Перепечай, О.Н. Васильев, И.М. Спицын, М.И. Коган**

Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. .... 28

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

**Д.А. Мазуренко, А.В. Живов, Е.В. Берников, З.А. Кадыров, И.И. Абдуллин, Л.А. Нерсисян**

Стратегия «fast-track» послеоперационного ведения пациентов после перекутанной нефролитотомии. .... 36

## АНДРОЛОГИЯ

**В.Ю. Старцев, И.А. Корнеев**

Сохранение фертильности у больных опухолями яичка.... 42

**А. Г. Сыркашева, О. И. Языкова, Е. К. Нодельман, Н. П. Макарова, Н. В. Долгушина**

Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы)..... 46

**А.Ч. Усупбаев, З.Ш. Хакимходжаев**

Ожирение – эффективность лечения с применением андроген-заместительной терапии.....50

**М.С. Расин**

Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы).....52

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Е.В. Волкова, В.Г. Хоменков, Э.А. Ахматова, Е.Л. Чалая, Е.В. Сорокина, Н.К. Ахматова, Т.С. Перепанова**

Цитокиновый статус больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей..... 58

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

**T.S. Perepanova**

Expert Council resolutions on topical therapy on patients with urinary tract infection lower ..... 4

## UROLITHIASIS

**A.A. Kalabekov, A.V. Kazachenko, V.V. Ivashchenko**

Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation. .... 8

## ONCOUROLOGY

**S.V. Shkodkin, S.A. Fironov, Y.B. Idashkin, A.V. Lubushkin, A.A. Nevsky**

The ways to reduce the intraoperative blood loss in renal cell carcinoma in patients with vena cava invasion. .... 16

**V.A. Perepetchay, O.N. Vasilyev, I.M. Spitsin, M.I. Kogan**

The validity of modern diagnosis of the urinary bladder cancer. Are there predictors of under-diagnosis?..... 22

**V.A. Perepetchay, O.N. Vasilyev, I.M. Spitsin, M.I. Kogan**

The analysis of the accuracy of factors for the survival predictiry after radical cystectomy. .... 28

## ENDOUROLOGY

**D.A. Mazurenko, A.V. Zhivov, E.V. Bernikov, Z.A. Kadirov, I.I. Abdullin, L.A. Nersiesyan**

«Fast track» postoperative strategy in patients after percutaneous nephrolithotomy.....36

## ANDROLOGY

**V.Y. Startsev, I.A. Korneev**

Fertility preservation in patients with testicular cancer ..... 42

**A.G. Sirkasheva, O.I. Yazikova, E.K. Nodelman, N.P. Makarova, N.V. Dolgushina**

Retrograde ejaculation and male infertility: literature review. .... 46

**A.C. Usupbaev, Z.S. Khakimkhodjaev**

Obesity – efficacy of treatment using androgen-replacement therapy.....50

**M.S. Rasin**

Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review).....52

## URINARY TRACT INFECTION

**E.V. Volkova, V.G. Khomenkov, E.A. Akhmatova, E.L. Chalaya, E.V. Sorokina, N.K. Akhmatova, T.S. Perepanova**

Citokine status in patients with recurrent urinary tract infection. .... 58



**В.И. Сергеевнин, Н.М. Ключарева, Д.П. Антипин,  
Е.Н. Ларичева, М.В. Кузнецова**

Эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения покрытых серебром уретральных силиконовых катетеров в отношении инфекций мочевыводящих путей .....66

**З.А. Кадыров, В.В. Рибун, А.Ю. Одилов**

Наш опыт ретроперитонеоскопического лечения гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства.....70

**А.В. Прохоров**

Гангрена Фурнье. Клинико-лабораторная картина (обзор литературы).....78

## НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

**Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, Е.В. Брижатюк,  
С.Ю. Шевченко**

Синдром болезненного мочевого пузыря у пациенток с дисменореей.....90

**Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, Н.О. Пешков,  
Б.К. Комяков, А.В. Писарев, А.О. Зайцева**

Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи.....94

**Н.И. Тарасов, В.А. Иващенко**

Лечение расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы .....98

## ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

**Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Д.К. Алиев**

Коррекция аномалии полового члена при эписпадии и экстрофии мочевого пузыря (обзор литературы).....106

## НЕФРОЛОГИЯ

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

Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования).....112

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ

**В.Н. Журавлев, А.Ю. Чиглинец, К.А. Чиглинец**  
Оценка прочности паренхимы почки при затягивании ручного хирургического шва.....120

**И.С. Шорманов, М.В. Косенко, М.М. Ворчалов**  
Послеоперационные стресс-индуцированные нарушения адаптационной реактивности в урологической практике .....126

## НАУЧНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

**Т.С. Перепанова**

Отчет о X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии».....131

**V.I. Sergevnnin, N.M. Kluchareva, D.P. Antipin,  
E.N. Larycheva, M.V. Kuznetsova**

Epidemiological and microbiological assessment of prophylactic efficacy of silicone urethral catheters with silver coating for urinary tract infections.....66

**Z.A. Kadyrov, V.V. Ribun, A.Y. Odylov**

Our experience with retroperitoneoscopy for pyoinflammatory diseases of kidneys and retroperitoneum.....70

**A.V. Prokhorov**

Fournier's gangrene. Clinical and laboratory picture (literature review) .....78

## URINATION DISORDERS

**E.V. Kulchavenya, A.A. Breusov, E.V. Brijatjuk,  
S.Y. Shevchenko**

Painful bladder syndrome in patients with dysmenorrhea.....90

**D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, N.O. Peshkov,  
B.K. Komyakov, A.V. Pisarev, A.O. Zaytseva**

Russian version of questionnaires for life quality assessment in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.....94

**N.I. Tarasov, V.A. Ivashchenko**

Treatment of urinary disorders after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia .....98

## PEDIATRIC UROLOGY

**Yu. E. Rudin, D.V. Marukhnenko, D.K. Aliev**

Correction of the anomalies of the penis with hypospadias and bladder exstrophy (review) .....106

## NEPHROLOGY

**E.N. Stepanova, V.N. Sinyukhin, A.V. Sivkov,  
S.V. Arzumano, T.A. Korobova**

Several immunity parameters in patients with terminal kidney insufficiency and uremic toxin para-cresol. (literature review and own results).....112

## GENERAL ISSUES UROLOGY

**V.N. Juravlev, A.Y. Chiglincev, K.A. Chiglincev**

Estimation of renal parenchyma durability during the tightening of the surgical suture.....120

**I.S. Shormanov, M.V. Kosenko, M.M. Vorchalov**

Postoperative stress-induced disorders of adaptive reactivity in urological practice.....126

## SCIENTIFIC CONFERENCES

**T.S. Perepanova**

X Russian scientific-practical conference report with international participation "Rational pharmacotherapy in urology" .....131

# Резолюции Экспертного Совета, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с инфекцией нижних мочевых путей

Отчет подготовила ответственный секретарь оргкомитета конференции, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», д.м.н., профессор **Перепанова Т.С.**  
01.03.2016г

11 февраля 2016 г в Москве в Доме Ученых состоялся Экспертный Совет, организованный межрегиональной общественной организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии» – ассоциированным членом российского общества урологов («МОО РФВУ») и «Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии» («МАКМАХ»).

**В совещании приняли участие российские и международные эксперты:**

- **Вагенленер Флориан** (Wagenlehner Florian, Германия) – профессор, председатель комиссии по урогенитальной инфекции ICS – международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии, член правления ESIU – европейского общества инфекций в урологии.

- **Курт Набер** (Kurt Naber, Германия) – профессор, член комиссии по урогенитальной инфекции ICS – международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии, член правления ESIU – европейского общества инфекций в урологии.

- **Козлов Роман Сергеевич** (Россия) – д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии, президент межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

- **Аполихин Олег Иванович** (Россия) – д.м.н., профессор, директор

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

- **Зырянов Сергей Кенсаринович** (Россия) – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ им. Н.И.Пирогова.

- **Перепанова Тамара Сергеевна** (Россия) – д.м.н., профессор, зав. отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им.Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; председатель московского общества урологов, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии»; член правления ESIU – европейского общества инфекций в урологии.

- **Синякова Любовь Александровна** (Россия) – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной андрологии РМАПО Минздрава России.

В ходе заседания обсуждались актуальные вопросы, клинические рекомендации и стандарты по ведению пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей (ИНМП):

- подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательных исследований (обзор российских федеральных клинических рекомендаций 2015 г; клинических рекомендаций Европейской урологической ассоциации – 2015 г.)

- изменения, внесенные в связи с ростом резистентности уропатогенов, в федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 г.

- место оригинальных и генерических препаратов в лечении ИНМП

*1. Подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательных исследований*

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания и вопросы их лечения представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с их высокой распространенностью, частым рецидивированием, социально-экономической и репродуктивной значимостью, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Эти факторы определяют, с одной стороны, постоянный поиск новых подходов к лечению урогенитальных инфекций (как антимикробной, так и альтернативной терапии), с другой – необходимость стандартизации схем лечения в широкой клинической практике.

Разработанные РОУ, МОО РФВУ, МАКМАХ федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 года для терапии инфекций



нижних мочевых путей (острый бактериальный цистит, рецидивирующий бактериальный циститы) предусматривают назначение антимикробных препаратов в 100% случаев.

В европейских и в российских клинических рекомендациях по терапии данных категорий пациентов рекомендованы следующие группы антимикробных препаратов:

**для лечения острого цистита и обострений рецидивирующего цистита:**

➤ **препараты первого выбора**

• Фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал)

➤ Нитрофураны

➤ **альтернативные антимикробные препараты**

• Фторхинолоны

• Цефалоспорины (только для острого цистита)

Стандартизация подходов к терапии призвана минимизировать неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия в лечении цистита (цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов), ведущее к формированию защитных ферментов – бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у ведущих возбудителей цистита – уропатогенной кишечной палочки.

Неоправданное лечение асимптоматической бактериурии почти у всех категорий пациентов (кроме беременных) провоцирует рост резистентности микроорганизмов. Данные постоянного бактериологического мониторинга во всех регионах России, должны в обязательном порядке учитываться при разработке клинических схем лечения.

**II. Изменения в федеральных рекомендациях 2015 года**

В рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2015 г.), по сравнению с предыдущими версиями, были внесены изменения, основанные на результатах последнего российского эпидемиологического исследования «Дармис» 2012:

1. *цефалоспорины III поколения удалены из рекомендаций по лечению рецидивирующего цистита;*

2. *фторхинолоны, к которым был отмечен существенный рост резистентности (19,2%), были перенесены из группы основных препаратов в альтернативные;*

3. *среди фторхинолонов, норфлоксацин удален из рекомендаций 2015 г.*

Это связано с тем, что отмечен рост продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) среди амбулаторных уропатогенов – 9,5-12%, инактивирующих несколько групп антибиотиков.

Правильный выбор антибиотика и его адекватное назначение при таких массовых инфекциях мочевыводящих путей как неосложненный бактериальный цистит, являются ключевыми моментами ведения данной группы пациентов и во многом определяют и дальнейшее течение заболевания у конкретного больного, и глобальные риски развития микробной резистентности в целом.

Одним из антибактериальных препаратов, обозначенных в стандартах и рекомендациях по терапии острого и рецидивирующего цистита является фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал). Данный препарат фармакокинетически и фармакодинамически обоснован для лечения ИНМП, т.к. способен эффективно накапливаться в мочевыводящих путях, достигая больших бактерицидных концентраций в моче, обладает длительным периодом полувыведения (что определяет возможность его назначения однократно при остром цистите и бессимптомной бактериурии у беременных и один раз в 10 дней в течение 3-х месяцев при рецидивирующем цистите) и высокоактивен в отношении основного возбудителя неосложненного цистита – *E.coli*, даже в случае наличия БЛРС.

По данным отечественных и

европейских исследований к фосфомицину трометамолу (оригинальный препарат Монурал) сохраняются стабильно высокие показатели чувствительности *E.coli* – 98,9% (Палагин И.С., 2012; GarciaGarciaMI, 2007; LinharesI, 2013). Безусловным достоинством препарата является то, что на протяжении длительного времени (начиная с 1999 г.) резистентность *E.coli* и других возбудителей к фосфомицину трометамолу не нарастает, что подтверждено результатами как Российских, так и международных исследований (ARESC, ДАРМИС).

**III. Генерические препараты в терапии инфекций нижних мочевых путей**

В настоящее время в целях более оптимального расходования финансовых средств, при назначении фармакотерапии, в том числе, бактериальной инфекции, все чаще рекомендуется использование воспроизведенных лекарственных препаратов – генериков.

На первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике в нашей стране – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) по сравнению с оригинальными.

В то же время, по данным исследований ВОЗ, 10–20 % генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку (World Health Organization, 2010, WHO Expert Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. WHO Technical Report Series No. 957, Geneva.).

В нашей стране, например, один из генериков меропенема отличался недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержанием различного количества

нерастворимых частиц, что могло неблагоприятно сказаться на эффективности терапии при назначении данного генерика. (Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. 2010. Т. 10, №1. С. 31-40)

Из исследованных азитромицинов только оригинальный азитромицин отвечал всем требованиям по содержанию активного вещества в препарате, при этом содержание азитромицина составило  $100,1 \pm 1,9\%$  от указанного на этикетке, в то время как во флаконе одного из генерических препаратов обнаружено только  $94,3 \pm 2,9\%$  азитромицина. (Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П., Козлов Р.С. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т. 14, №4. С. 252-258.)

Из приведенных фактов вытекает очевидный вывод: генерики, которые по терапевтической эффективности уступают оригинальному препарату, теряют свое главное преимущество перед ним – меньшую стоимость, поскольку при использовании такого генерического препарата необходимо назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения, что может повлиять на безопасность и эффективность и привести к клиническим неудачам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Для достижения клинического эффекта и уменьшения риска рецидивирования процесса для фармакотерапии должны использоваться высококачественные антимикробные препараты с доказанными в ходе рандомизированных клинических исследований свойствами.

- Для избежания роста резистентности необходимо учитывать федеральные российские клинические рекомендации при выборе антибактериальной терапии инфекций нижних мочевых путей.

Выбор антибактериального пре-

парата при рецидивирующем цистите должен осуществляться с учетом особенностей эпидемиологии и индивидуальных характеристик пациента.

- Согласно федеральным российским клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 года фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал) может применяться в качестве препарата первого выбора при:

- остром цистите в дозировке 3 г однократно;
- рецидивирующем цистите 3 г 1 раз в 10 дней, курс до 3 месяцев;
- бессимптомной бактериурии

у беременных 3 г однократно при выявлении возбудителя, чувствительного к указанному препарату.

Оптимальные подходы к ведению пациентов с инфекционно-воспалительными урологическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения, обсуждения и анализа в рамках научно-практических конференций и экспертных советов врачей-урологов с привлечением специалистов смежных областей (дерматовенерологов, клинических микробиологов, терапевтов, клинических фармакологов), а также в ходе регулярных долгосрочных образовательных программ, направленных на обмен опытом и обучение современным подходам к лечению урологических инфекций. ■

Эксперт Курт Набер (KurtNaber) \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Вагенленер Флориан (WagenlehnerFlorian) \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Аполихин Олег Иванович \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Козлов Роман Сергеевич \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Зырянов Сергей Кенсаринович \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Синякова Любовь Алексеевна \_\_\_\_\_ (подпись)

Эксперт Перепанова Тамара Сергеевна \_\_\_\_\_ (подпись)

11 февраля 2016г





## 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**



Get it on  
Google play



Available on the  
App Store



## Мы в социальных сетях



[www.vk.com/nethealth](http://www.vk.com/nethealth)



[www.facebook.com/nethealth.ru](http://www.facebook.com/nethealth.ru)

# Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании

**Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation**

**A.A. Kalabekov, A.V. Kazachenko, V.V. Ivashchenko**

In this review we analyze the role of exogenic and endogenic risk factors of nephrolithiasis and their link to dysfunction of renal tubules and discuss cell membrane pathology, lipid peroxidation, ischemia and hypoxia of the kidneys, as well as hormonal balance and renal innervation with regard to urine lithogenic properties.

Important is the secondary character of anionic and cationic disturbances of the urine from the renal clearance of sodium. Active transport of sodium with membrane Na<sup>+</sup>-ATPase is key event for calcium, phosphates and urates reabsorption, concentration of which define the lithogenic properties of the urine.

Our analysis shows that type of renal tubular dysfunction determines the stone composition, and vice versa chemical composition of stone is a key to the level of the tubular dysfunction and to the role of the different tubular structures and collective ducts in the stone formation. Perspectives of the prophylaxis and metaphylaxis of the nephrolithiasis are linked to the improvement of the function of renal tubules during the activation of lipid peroxidation, which leads to energodeficiency state, increases the oxygen metabolism, level of the energetic supply to the cells, decreases the catabolism of purines and calcium concentration in urine.

**А.А. Калабеков, А.В. Казаченко, В.В. Иващенко**

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва*

## СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЛИТОГЕНЕЗА

**Н**а современном этапе нефролитиаз относится к заболеваниям обмена веществ со сложными физико-химическими процессами, происходящими в организме человека и в мочевой системе в частности [1]. В связи с увеличением заболеваемости в индустриально развитых странах некоторые исследователи относят мочекаменную болезнь к болезням цивилизации [2, 3, 4]. Более 200 различных заболеваний и патологических состояний может сопровождаться образованием конкрементов в органах мочевой системы [5]. Уровень жизни, характер питания, диетические пристрастия, культовые ограничения, климатические факторы – все это может оказывать влияние на образование камней в почках. Инфекция мочевых путей, аномалии развития мочевой системы, нарушение адекватного пассажа мочи по мочевым путям – общепризнанные факторы риска камнеобразования [6, 7, 8].

Теоретически процессы нефролитиаза описываются теориями формального и каузального генеза камнеобразования [1], которые включают в себя законы кристаллизации мочевых солей и изучение литогенного влияния экзогенных и эндогенных факторов риска. Около 80% больных нефролитиазом имеют кальциевые конкременты (оксалаты, фосфаты), 10% пациентов обна-

руживают уратные камни в мочевой системе, у оставшихся 10% больных находят инфекционные конкременты (преимущественно фосфаты кальция), цистиновые и камни другого химического состава [9].

Факторы риска нефролитиаза сложны и неоднозначны. Так, по данным различных авторов, у 40-70% больных с кальциевыми камнями в мочевой системе не было выявлено ведущего фактора риска – гиперкальциурии [10, 11], у 11-36% больных с мочекаменной болезнью не удалось выявить никаких метаболических нарушений литогенного характера [12, 13, 14]. По данным D.G. Assimos и R.P. Holmes увеличение в пищевом рационе доли продуктов богатых содержанием кальция снижает риск камнеобразования [15]. В связи с этим ряд авторов считает физиологически обоснованным употребление с пищей 1000-1200 мг кальция в сутки [16, 17]. Кальций способен выводить избыток оксалатов из просвета желудочно-кишечного тракта, что является благоприятным фактором с точки зрения профилактики нефролитиаза.

Парадоксальная картина складывается при анализе заболеваемости уратным нефролитиазом. В большинстве случаев уратные камни образуются у пациентов без нарушения метаболизма мочевой кислоты и с низким уровнем уратов в моче [18, 19, 20]. Однако почти все больные уратным нефролитиазом характеризуются гиперурикемией и низким значением показателя pH мочи. Общепризнано, что при низких зна-



чениях pH мочи риск возникновения уратного нефролитиаза значительно увеличивается [21, 22, 23].

Фосфатные камни в мочевой системе образуются на фоне гиперкальциурии, низкого объема мочи, низкого содержания цитрата в моче и pH мочи более 6,8 [24]. Различают 6-8 разновидностей фосфатных камней, среди которых наиболее часто встречаются струвит (трипельфосфат) и карбонат апатит [25-28]. Следует обратить внимание на то, что среди рецидивных камней наиболее часто встречаются фосфатные камни у больных с хронической инфекцией и с эпизодами нарушения пассажа мочи по мочевым путям [29].

Среди всего многообразия факторов риска различных видов нефролитиаза, заболеваний сопровождающихся процессом камнеобразования в мочевой системе, всевозможных сочетаний неблагоприятных экзогенных и эндогенных причин литогенеза, нарушений показателей гомеостаза, выходящих за пределы физиологической нормы, одна общая особенность объединяет все эти явления, без которой не образуется ни одного камня и которая заключается в том, что литогенез происходит при участии почек. Тезис о том, что в здоровых почках камней не образуется, позволяет большей части населения планеты надеяться на благоприятный прогноз. Таким образом, исследование причинно следственных связей функциональных способностей почек и литогенеза и, особенно, роли почечных канальцев в продуцировании камней, представляет собой методологически обоснованный подход к изучению причин нефролитиаза.

Изучение связи процесса камнеобразования с нарушением фильтрационной, реабсорбционной, концентрирующей функций почек в условиях воздействия социальных факторов и изменения стиля жизни населения современного мира [30, 31], идиопатических процессов образования кальций-оксалатных камней у 70-85% пациентов при отсутствии факторов риска литогенеза [32-34],

дисбаланса между промоторами и ингибиторами образования мочевых камней [35, 36], при перенасыщении мочи солями различной природы [37], при выявленной адгезии микрокристаллов на поверхности эпителия сосочков и чашечек [38-42] представляет научный интерес. По-видимому, в рамках такой причинно-следственной связи следует рассматривать роль мембранной патологии функционально активных клеток почечных канальцев и клубочков, активации процессов перекисного окисления мембранных липидов, ишемии и гипоксии почечных канальцев, коркового и мозгового вещества почек и интерстиция в патогенезе мочекаменной болезни. Особое внимание целесообразно уделить системным процессам, происходящим в организме человека: стресс, дистресс, ишемия и гипоксия, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, системная активация перекисного окисления мембранных липидов, хроническая интоксикация, голодание.

Системные реакции организма, как правило, изначально имеют защитно-приспособительную направленность и выстраивают иерархию задач в регуляции наиболее значимых метаболических процессов, происходящих в организме. В ряде случаев системные процессы являются следствием общего воздействия экзогенных факторов различной природы: дефицит кислорода, ионизирующая радиация, невесомость, действие ядов и отравляющих веществ, лекарственных препаратов. Изучая системные процессы, мы получаем возможность исследовать процессы гиперкатаболизма, гормональные дисфункции, водно-электролитные нарушения, гиперферментурию и их влияние на процессы образования камней в почках.

## ТУБУЛОПАТИИ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ

Тубулопатия – это термин, обозначающий наличие врожденного

или приобретенного дефекта канальцевых функций почек (секреция, реабсорбция, диффузия) и нарушение обмена веществ, соответствующего характеру дефекта. Учитывая, что 80% камней, образующихся в органах мочевой системы, состоят из оксалата или фосфата кальция, факторам риска кальциевого нефролитиаза придается большое значение. К ним относятся: небольшой объем выделяемой мочи, высокая концентрация в моче ионов кальция, оксалата, низкое содержание цитрата. У 65% больных с кальциевым нефролитиазом была выявлена гиперкальциурия [9]. У 40-70% пациентов, по данным других авторов, гиперкальциурию выявить не удалось [10, 11]. Никаких нарушений литогенного характера не обнаружено у 11-36% больных [12, 13, 14].

Считается, что многие дисфункции почечных канальцев носят идиопатический характер. Их связывают с различными генетическими нарушениями, усиленной абсорбцией кальция в органах пищеварительной системы, с ожирением, гиподинамией, артериальной гипертензией [43]. Гипероксалурию связывают с переизбытком, избыточным всасыванием кальция и оксалатов в тонкой кишке на фоне терапии препаратами витамина D [44, 45]. Также нет полной ясности с возникновением гипоцитратурии. Считается, что это состояние является идиопатическим или проявляется на фоне тубулярного почечного ацидоза, при котором возможно усиленное потребление цитрата митохондриями [9]. Ряд авторов полагает, что основной причиной рецидивного нефролитиаза является дистальный почечный канальцевый ацидоз [46].

Однако, если допустить существование механизмов системной регуляции постоянства внутренней среды в живом организме, контроль гомеостаза, постоянное функционирование защитно-приспособительных процессов, так называемых функциональных систем организма, ■

выстроенных в строгом иерархическом порядке, вопросы нефролитиаза можно рассматривать с более сложных позиций. Ведущая роль в построении функциональных систем организма принадлежит центральной нервной системе (ЦНС) [47,48]. Каждая функциональная система выстраивается на основе системообразующего фактора, константы метаболизма. Внутренние органы, в том числе и почки, в рамках функциональных систем участвуют в поддержании жизненно важных показателей гомеостаза. Таким образом, если мы полагаем, что низкий объем выделяемой мочи является одним из факторов риска литогенеза, мы должны разобраться: почему вода задерживается в организме? Что является причиной высокой эффективности антидиуретического гормона (АДГ)? Нет ли нарушения фильтрационной функции почек? Какая стадия хронической болезни почек определяется у пациента?

Рекомендации увеличения количества потребляемой жидкости и снижения потребления кальция, натрия и белков животного происхождения для снижения гиперкальциемии являются не всегда обоснованными, не учитывающими активность процессов жизнедеятельности человека как целостной системы. Секретция АДГ возрастает, вызывая увеличение реабсорбции осмотически свободной воды, концентрирование и уменьшение объема мочи, при повышении осмолярности крови, артериальной гипотензии, системной ишемии внутренних органов, уменьшении объема циркулирующей крови, уменьшении объема внеклеточной и внутриклеточной воды, гипокальциемии и гипокальциемии, гипертермии, физической нагрузке, стресс-реакции. Почка работает в интересах организма как сложной саморегулирующейся системы [49].

Что касается гиперкальциемии, следует однозначно принять к сведению тот факт, что реабсорб-

ция кальция в почечных канальцах носит в основном пассивный характер и на 90% обусловлена активной реабсорбцией натрия. Лишь 10% кальция реабсорбируется активно в дистальных канальцах почки под влиянием паратиреоидного гормона и активной формы витамина D [9]. Таким образом, гиперкальциемия является следствием гипернатриемии и дефицита энергии в виде химических связей аденозинтрифосфорной кислоты. При гиперкальциемии оценка показателя экскретируемой фракции отфильтрованного натрия, то есть клиренса натрия, обязательна, так как именно реабсорбция натрия в почечных канальцах является той электродвижущей силой, от которой зависит интегральная функция почечных канальцев в целом.

### ГИПЕРКАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВ УРАТНЫЙ НЕФРОЛИТИАЗ

Особенностью метаболизма производных пурина, как и пиримидина, является то, что эти компоненты нуклеиновых кислот могут синтезироваться *in vivo* и их наличие в пище живых существ не обязательно [50]. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды могут быть синтезированы из аминокислот,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  или из готовых пуриновых и пиримидиновых оснований. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды являются важными составляющими РНК, ДНК и высокоэнергетических соединений, таких как: аденозинтрифосфат (АТФ), никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД) [53]. Метаболизм взаимопревращения пуриновых производных свидетельствует о том, что химические реакции могут идти на уровне нуклеотидов, нуклеозидов и свободных пуриновых оснований. Так из аденина, через инозиновую кислоту, может образовываться гуанин. Инозиновая кислота может также переходить в аденин в зависимости от метаболической потребности живого организма и активности со-

ответствующих ферментов [50].

Если допустить, что поступление пуринов с пищей не происходит, тогда уровень мочевой кислоты можно было бы считать интегральным показателем эндогенного метаболизма пуринов, поскольку скорость синтеза и катаболизма пуринов примерно равны. Такой подход к рассмотрению величины этого показателя мог бы дать дополнительные ориентиры при коррекции и лечении различных нарушений обмена пуринов и генетических дефектов [50].

Клиническая картина нарушения пуринового метаболизма широко варьирует и может включать в себя уратный нефролитиаз, неврологические дисфункции, задержку физического и умственного развития, гемолитическую анемию, иммунодефицит. Среди наследственных заболеваний связанных с нарушением пуринового обмена наиболее распространены подагра и синдром Леш-Нихана, при которых происходит аномальное увеличение уровня мочевой кислоты в организме [50, 53, 54].

Научно-практический интерес представляет изучение возможности управления метаболизмом высокоэнергетических соединений и кофакторов, строящихся на основе пуринов: аденозинфосфат, гуанидинфосфат, цикло-аденозинфосфат, никотинамид-аденин-динуклеотид. Искусственно вызванный энергодефицит за счет дыхательной гимнастики, физических упражнений, гипоксической терапии, может уменьшить катаболизм пуринов и снизить уровень конечных продуктов пуринового обмена в организме, а также почечный клиренс мочевой кислоты. По данным Н.К. Дзеранова у работников физического труда заболеваемость уратным нефролитиазом в 3 раза ниже, чем у работников умственного труда, сопряженного с гиподинамией [21]. Длительная иммобилизация, пара- и тетраплегия, невесомость увеличивают риск уратного литогенеза [53, 55, 56]. Регулярные физические нагрузки: тру-



довая деятельность, занятия спортом, активируют гликолиз, кислородный метаболизм, увеличивают потребность в энергии и стимулируют анаболические процессы. Дозированная гипоксия и ишемия активируют реакции перекисного окисления липидов и модификацию клеточных мембран, что вызывает увеличение синтеза новых молекул  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаз и их встраивание в клеточные мембраны. Все это может уменьшить катаболизм пуринов и снизить уровень общего количества мочевой кислоты в организме.

С другой стороны синдром хронической усталости, перетренированность у спортсменов, интоксикация алкоголем, цитостатическая и лучевая терапия, длительный прием антибиотиков и глюкокортикостероидов усиливают нуклеопротеиновый катаболизм и увеличивают риск формирования уратных камней в почках [57-60]. Регионы с сухим и жарким климатом, как и регионы Крайнего Севера характеризуются высоким уровнем заболеваемости уратным нефролитиазом у местных жителей [21, 61]. По-видимому, состояние длительного чрезвычайного напряжения организма в условиях низкого климатического комфорта, стрессорное состояние, дистресс также приводят к гиперурикемии и гиперурикурии.

## ВЫВЕДЕНИЕ ПУРИНОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Катаболизм пуринов включает в себя деградацию пуриновых нуклеотидов, гуаниловой кислоты (ГМФ), инозиновой кислоты (ИМФ), адениловой кислоты (АМФ), гуанина и гипоксантина. Необратимым заключительным этапом утилизации пуринов является образование мочевой кислоты из ксантина при участии ксантиноксидазы [50, 51]. Мочевая кислота не поступает в организм человека с пищей, ее образование происходит в печени из пуриновых компонентов, входящих в состав продуктов питания и синтезирован-

ных эндогенно [62]. С помощью диеты, свободной от пуриновых оснований, можно уменьшить экскрецию мочевой кислоты на 40%.

Около 33% мочевой кислоты экскретируется из организма человека через желудочно-кишечный тракт [63]. Остальные 2/3 общего количества мочевой кислоты обуславливают уровень урикемии и урикурии. При нормальном артериальном кислотно-щелочном состоянии крови (рН 7,4) мочевая кислота практически полностью диссоциирует до уратного аниона и атома водорода. При рН меньше 5,5 растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит ее кристаллизация [6, 21]. У мужчин общее количество уратов в организме приблизительно равно 1200 мг, что в 2 раза превышает аналогичный показатель у женщин [64]. Видимо с этим связан рост заболеваемости уратным нефролитиазом до 20-30% среди мужчин в возрасте от 40 до 60 лет [21]. По данным M.R. Naghii и соавт. у мужчин с мочекаменной болезнью был выявлен более высокий уровень андрогенной активности по сравнению с мужчинами в контрольной группе без нефролитиаза [65].

Мочевая кислота свободно фильтруется в почечных клубочках, почечный клиренс мочевой кислоты у здоровых людей составляет от 7 до 12% от ее содержания в первичной моче. Пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах нефрона подвергается 90% уратных анионов. Как процесс реабсорбции катионов из первичной мочи (кальций, магний), так и процесс реабсорбции анионов (ураты, бикарбонаты) целиком определяется активной реабсорбцией натрия  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой, встроенной в мембраны эпителиоцитов почечных канальцев [66, 67]. Таким образом, гиперкальциурия и гиперурикозурия – основные факторы риска почечного литогенеза, являются вторичными по отношению к активной реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$ . Следовательно, одним из основных факторов риска мочекаменной

болезни следует считать высокий клиренс отфильтрованного натрия, который в норме составляет 1%. Работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазной помпы также тесно связана с метаболизмом пуринов и с обеспеченностью клеток энергией, поскольку аденин является составной частью АТФ.

## РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ В ПОЧКАХ И ЛИТОГЕНЕЗ

Кислотно-щелочное состояние мочи является независимым фактором риска почечного камнеобразования. От величины этого показателя, который выражает концентрацию водородных ионов в моче, зависит степень диссоциации солей кальция и мочевой кислоты, принимающих участие в литогенезе. Константа диссоциации мочевой кислоты равна 5,35, а константа диссоциации фосфатов – 6,8 [9, 68, 69]. Из этого следует, что растворимость мочевой кислоты резко снижается при рН менее 5,35, а у солей фосфорной кислоты – при более высоких значениях.

Первичная моча имеет рН равный 7,4, такой же как и у плазмы крови. Секреция в просвет проксимальных канальцев и участка петли Генле протонов не приводит к закислению мочи, так как  $\text{H}^+$  постоянно находятся в круговороте, обеспечиваемом карбоангидразой, направленном на реабсорбцию бикарбоната. По мере завершения реабсорбции бикарбоната начинается взаимодействие секретируемых протонов с фосфатами и аммиаком. Это происходит на уровне дистальных канальцев нефронов.

Уратные камни образуются в моче при рН менее 5,5 [21]. Для образования мочи с таким кислотно-щелочным состоянием нужна активация секреции протонов в дистальных отделах почечных канальцев, полная реабсорбция бикарбонатов из первичной мочи, относительный дефицит количества буферных соединений (ионов фосфата или аммония). Для возникновения

уратных камней совершенно не обязательно условие наличия гиперурикурии [18-20, 70].

Фосфатные камни формируются при более высоких показателях pH мочи (выше 5,5). Принято считать, что фосфаты кальция и комплексные фосфаты магния и аммония формируются у больных с инфекцией мочевыводящих путей, так как бактерии рода *Proteus* продуцируют уреазу – фермент, расщепляющий мочевины с высвобождением ионов аммония [9, 25]. Однако следует учитывать возможность повреждения канальцев и их функцию при хроническом воспалительном процессе и нарушении ацидификации мочи на уровне дистальных канальцев. Что касается оксалатов кальция, то конкременты, состоящие из этого вещества, могут образовываться при любом значении pH мочи [71-74]. В этом случае, по-видимому, следует оценивать вопросы кальциурии, натриурии и влияния системных механизмов регуляции на состав и свойства мочи. В целом складывается определенная картина нарушения функции канальцевого аппарата почек, ведущая к активации процесса литогенеза. Оценивая функцию почечных канальцев можно прогнозировать вероятность возникновения конкрементов и их состав. И наоборот, проведя анализ конкремента, можно указать на возможные нарушения функции почечных канальцев.

Системные процессы, проявляющиеся в рамках защитно-приспособительных механизмов, способны воздействовать на почки, функцию клубочков и канальцев, через иннервацию почек и гормональное влияние на состав мочи [9]. Иннервация почек у человека – преимущественно симпатическая. При возбуждении почечных нервов высвобождается норадреналин, который приводит к констрикции как приносящих, так и выносящих артериол почечных клубочков, а также стимулирует продукцию ренина. Стимуляция катехоламинами нервных волокон почек приводит к активации  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена,

что снижает pH мочи. В условиях длительной устойчивой активации симпатического возбуждения в почках, скорее всего, будут наблюдаться ишемические нарушения функции канальцев, связанные с нарушением активного транспорта натрия, ухудшения процессов реабсорбции в проксимальных и дистальных отделах канальцев и петли Генле, увеличения концентрации в моче солей кальция, фосфатов, уратов.

Механизмы гормональной регуляции функции почек тесно связаны с сигналами из ЦНС. Норадреналин увеличивает секрецию ренина. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система усиливает экскрецию кислот за счет активации  $\text{H}^+$ -АТФаз вставочных клеток дистальных канальцев. Активируется  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен и  $(\text{Na}^++3\text{HCO}_3^-)$ -котранспорт. Все это усиливает выведение водородных ионов и реабсорбцию бикарбоната-анионов. Действие паратгормона стимулирует продукцию катионов аммония в проксимальных канальцах и одновременно реабсорбцию бикарбоната, подавляя  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен. Эти эффекты сопровождаются повышением pH мочи, нарушением процессов реабсорбции натрия, кальция и фосфатов в проксимальном отделе почечных канальцев [9, 75]. В дистальном отделе канальцев и в собирательных трубочках паратгормон активирует  $\text{Ca}^{2+}$  транспортирующую АТФазу, при этом кальций, связанный с белками калбидинами и парваальбумином, переносится к базолатеральной мембране эпителиоцитов. Синтез калбидина и парваальбумина активируется кальцитриолом (активная форма витамина D). В целом паратиреоидный гормон увеличивает почечную реабсорбцию кальция и показатель pH мочи, но усиливает фосфатурию, повышая вероятность образования фосфатных камней. Кальцитриол тормозит секрецию паратгормона, усиливая реабсорбцию кальция и фосфора [49]. Антидиуретический гормон стимулирует выработку ангиотензина 2, увеличивает реабсорбцию мочевины в мозговое

вещество почек, повышает осмолярность мочи и концентрацию основных ее компонентов, уменьшает объем мочи. Кислотно-щелочной баланс смещается в сторону снижения pH.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И МЕТАФИЛАКТИКИ НЕФРОЛИТИАЗА**

Локальный воспалительный процесс и системные механизмы повреждения почек, реализующиеся опосредованно через нервную и гормональную регуляцию функции почек, могут существенно изменять биохимический состав конечной мочи, увеличивая риск кристаллизации солей и литогенеза. Общеизвестные факторы риска нефролитиаза: гиперкальциурия, гиперурикурия, – являются вторичными по отношению к активной реабсорбции натрия и фактически зависят от клиренса натрия в почках. Дозированные системные энергодефицитные состояния, активируя кислородный метаболизм и гликолиз, стимулируют пластические процессы и производство высокоэнергетических субстратов, в состав которых входят производные пурина. Все это снижает катаболизм пуринов и, таким образом, уменьшает продукцию в организме мочевой кислоты. Стабилизация клеточных мембран эпителиоцитов почечных канальцев могла бы улучшить процессы трансмембранной реабсорбции и секреции продуктов метаболизма, уменьшить ферментурию и снизить количество в моче гликопротеидных компонентов матрицы – основы для дальнейшей кристаллизации и образования мочевых камней. Одним из средств профилактики камнеобразования после проведения дистанционной литотрипсии является длительный прием антиоксидантов, витамина Е [76]. Канефрон, урисан, роватинекс и другие препараты на основе лекарственных растений предлага-

ются для профилактики рецидивов мочевых камней [77-79].

С целью коррекции повреждающего действия системных механизмов регуляции работы почек и, прежде всего, функции канальцевого аппарата целесообразно применить такое воздействие на организм человека, которое бы нивелировало системные отклонения. Интерес представляет изучение антистрессорного эффекта некоторых фармакологических препаратов, увеличение мощности функциональной

системы антиоксидантной защиты организма, стабилизация клеточных мембран, антигипоксический эффект, стимуляция репаративно-анаболических процессов, повышение эффективности работы канальцевого аппарата почек за счет активации мембранных АТФаз [80, 81]. Доказано, что дозированное системное прооксидантное действие 0,06% раствора гипохлорита натрия позволяет получить желаемые результаты [82-84]. На повестке дня стоит задача использования новых на-

учных данных в интересах профилактики и метафилактики нефролитиаза. Наряду с гипоксической гипоксией и дозированной физической нагрузкой, которые вызывают пластический репаративно-анаболический ответ, адаптогенное системное прооксидантное действие гипохлорита натрия может положить начало применению этого лекарственного препарата для снижения литогенности мочи и повышения эффективности работы канальцевого аппарата почек. ■

## Резюме:

Статья представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме мочекаменной болезни, в которой анализируется роль эндогенных и экзогенных факторов риска нефролитиаза и их связь с дисфункцией почечных канальцев. Обсуждаются вопросы мембранной клеточной патологии, перекисного окисления липидов, ишемии и гипоксии почек. Обсуждается влияние гормонального баланса и иннервации почек на усиление литогенных свойств мочи.

Важное значение имеет тезис о вторичности анионных и катионных нарушений состава мочи от почечного клиренса натрия. Активный транспорт натрия с помощью мембранной  $\text{Na}^+$ -АТФазы является движущей силой реабсорбции кальция, фосфатов, уратов, концентрация которых оказывает влияние на литогенные свойства мочи.

На основании проведенного анализа литературных данных делается вывод о том, что от характера нарушения функции почечных канальцев зависит состав конкрементов, и, наоборот, зная химический состав камня можно определить степень канальцевых нарушений и оценить роль различных отделов канальцев и собирательных трубочек в продукции мочевых камней.

Перспективы профилактики и метафилактики нефролитиаза связываются с повышением эффективности работы почечных канальцев при системной активации процессов перекисного окисления липидов, которая вызывает энергодефицитное состояние, повышает кислородный метаболизм, увеличивает степень энергообеспеченности клеток, уменьшает катаболизм пуринов и снижает концентрацию в моче кальция.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, эндогенные и экзогенные факторы риска, патофизиологические аспекты уролитиаза, непрямо электрохимическое окисление крови, гипохлорит натрия.

**Key words:** nephrolithiasis, endogenous and exogenous risk factors, pathophysiological aspects of urolithiasis, indirect electrochemical oxidation of blood, sodium hypochlorite.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Мочекаменная болезнь [Под ред. Н.А. Лопаткина]. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.259-292.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 200 с.
3. Fisang C, Anding R, Müller SC. Urolithiasis-an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. // Dtsch Arztebl Int. 2015. Vol. 112, N 6. P.83-91.
4. Полиенко А.К., Севостьянова О.А., Мосеев В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни. // Урология. 2005. N 5. С.68-71.
5. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 2. С.68-72.
6. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный уролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с.
7. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. С.19-24.
8. Челобанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. N 2. С.34-39.
9. О'Каллахан К.А. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов. (пер. с англ. под ред. Е.М. Шиловой). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 128 с.
10. Фрейтаг Д., Хруска К. Патофизиология нефролитиаза. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. [Под ред. Клара]. М.: Медицина, 1987. С.390-420.
11. Yagisava T, Hayashi T, Yoshida A. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. // Eur Urol. 2000. Vol. 13. P. 297-301.
12. Abraham PA, Smith CHL. Medical evaluation and management of calcium nephrolithiasis. // Med Clin North Am. 1984. Vol. 68. P.281-299.
13. Breslau NA, Pak CYC. Metabolic evaluation. Stones: Clinical Management of Urolithiasis. [Ed. R.A. Roth, B. Finlayson]. Baltimore, London: Williams & Wilkins. 1983. P.168-180.
14. Liatsikos EN, Bernardo NO, Dinlenc CZ. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? // Urol. 2000. Vol. 164, N 1. P.18-20.
15. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. // Urol Clin North Am. 2000. Vol. 27, N 2. P.255-268.
16. Wahl C, Hess B. Nierenstein – ist die Ernährung Trigger oder Nherapeutikum? // Ther Umsch. 2000. Vol. 57, N 3. P.138-145.
17. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. // J Am Coll Nutr. 1999. Vol. 18, N 5, Suppl. P. 373-378.
18. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 757.
19. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. // Kidney Int. 2002. Vol.62. P.971.
20. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. // Am J Med. 2003. Vol. 115. P. 26.
21. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза. // Фарматека. 2013. N 3. С.43-47.
22. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Анненков А.В., Пульбере С.А., Чугаев В.В. Метафилактика у больных подагрой, осложненной уролитиазом и нефропатией / Клиническая нефрология. 2013. N 2. С.30-33.
23. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. //



- Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 4. P.489-496.
24. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. // *Medicine*. 1991. Vol. 70, N 6. P. 345-359.
  25. Раджабов У.А., Перепанова Т.С. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. N 2. С.80-83.
  26. Straub M, Stohmaier WL, Berg B, Hope B. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. // *World J Urol*. 2005. Vol. 23, N 5. P. 309-323.
  27. Schwartz BF, Stoller M. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. // *Urol Clin North Am*. 1999. Vol. 26, N 4. P. 765-778.
  28. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. // Totowa NJ: Humana Press. 2007. P. 309-325.
  29. Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остеоидистрофия на фоне рецидивирующего фосфатного нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 1. С.65-68.
  30. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уролитиазом. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. N2. С.72-78.
  31. Lopez M, Hope B. Hystory, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. // *Pediatr Nephrol*. 2010. Vol. 25, N 1. P. 49-59.
  32. Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. // *J Urol*. 1989. Vol. 141, N 2. P. 707-710.
  33. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population, II. Geographical analysis of variations in composition. // *J Urol*. 1989. Vol. 142. P. 1516-1521.
  34. Lemann Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. // in: Disorders of bone and mineral metabolism [eds. Coe FL, Favus MJ]. New York: Raven Press, 1992. P. 685-706.
  35. Batinic D, Milosevic D, Konjevoda P. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. // *J Chem Inf Comput Sci*. 2000. Vol. 40. P. 607-610.
  36. Laube N, Rodgers A, Allie-Hamdlau S, Straub M. Calcium oxalate stone formation risk – a case of disturbed relative concentrations of urinary components. // *Clin Chem Lab Med*. 2008. Vol. 46. P. 1134-1139.
  37. Brown CM, Ackermann DK, Purich D. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. // *Urol Res*. 1994. Vol. 22. P. 119-126.
  38. Worcester EM. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitors. // *J Am Soc Nephrol*. 1994. Vol. 5, Suppl. 1. P. 46-53.
  39. Shum DK, Gohel MD. Separate effects of urinary chondroitin sulfate and heparan sulfate on the crystallization of urinary calcium oxalate: differences between stone formers and normal control subjects. // *Clin Sci*. 1993. Vol. 85, N 1. P. 33-39.
  40. Robertson WG. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. // *Urolithiasis*. 2014. Vol. 43, Suppl. 1. P. 93-107.
  41. Evan AL, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69, N 8. P. 1313-1318.
  42. Matlaga BRL, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. // *J Urol*. 2007. Vol. 177, N 1. P. 31-38.
  43. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. // *Am J Nephrol*. 2014. Vol. 40, N 6. P.499-506.
  44. Hesswani C, Noureldin YA, Elkoushy MA, Andonian S. Combined vitamin D and calcium supplementation in vitamin D inadequate patients with urolithiasis: Impact on hypercalciuria and de novo stone formation. // *Can Urol Assoc J*. 2015. V1.9, N 11-12. P. 403-408.
  45. Polat EC, Ozcan L, Cakir SS, Dursun M, Temur AO, Ozbek E. Relationship between Calcium Stone Disease and Metabolic Syndrome. // *Urol J*. 2015. Vol. 23, N 12. P. 2391-2395.
  46. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, van Hagen PM, Dalm VA, van Laar JA, van Daele PL. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. // *Rheumatol Int*. 2014. Vol. 34, N 8 P. 1037-1045.
  47. Анохин П. К. Теория функциональной системы. // *Успехи физиологической наук*. 1970. Т. 1, N 1. С. 19-54.
  48. Судakov К.В. Общая физиология функциональных систем организма. В кн.: Основы физиологии функциональных систем [Под ред. К.В. Судаква]. М.: «Медицина», 1983. С. 6-30.
  49. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: Справочник. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. 136 с.
  50. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Метаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. В кн.: Основы биохимии [пер. с англ.]. М. «Мир», 1981. С. 968-999.
  51. Wapner RS. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. // In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed. McMillan J.A. Feigin R.D.
  52. Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD [Eds], Lippincott. Williams & Wilkins. Philadelphia. 2006. P. 2223.
  53. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. // *Arthritis Res Ther*. 2015. Vol. 17, N 1. P.90.
  54. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22, N 10. P.1659-1673.
  55. Chen YY, Roseman JM, Devivo VJ, Huang CH. Geographic variation and environmental risk factors for the incidence of initial kidney stones in patients with spinal cord injury. // *J Urol*. 2000. Vol. 164. P. 21-26.
  56. Montero Rubio R, Vela Navarette R. Deformidades esqueléticas. Distrofia muscular y litiasis: factores litogénicos y dificultades terapéuticas. [Bone abnormalities. Muscular dystrophy and lithiasis: lithogenic factors and therapeutic difficulties]. // *Actas Urol Esp*. 1999. Vol. 23, N 10. P. 853-858.
  57. Блюмберг Б.И., Основин Р.Н., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. // *Клиническая нефрология*. 2013. N 1. С. 71-72.
  58. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. N 3. С. 88-92.
  59. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. // *Biomed. Res Int*. 2013.
  60. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. // *Dtsch Arztebl Int*. 2015. Vol. 112, N 6. P. 83-91.
  61. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.М. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. N 2. С. 4-12.
  62. Griebisch A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man / *Adv. Exp. Med. Biol*. 1974. № 4. P. 4.
  63. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man / *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1960, № 12. (supplement 54) P. 1.
  64. Anton FM, Garcia Puig J, Ramos T, Gonzalez P, Ordas J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. // *Metabolism*. 1986. Vol. 35, N 4. P. 343-348.
  65. Naghii MR, Babaei M, Hedayati M. Androgens involvement in the pathogenesis of renal stones formation. // *PLoS One*. 2014. Vol. 2, N 9. P.790.
  66. Miyamoto Y, Tirupathi C, Ganapathy V, Leibach FH. Multiple transport systems for organic cations in renal brush-border membrane vesicles. // *Am J Physiol*. 1989. Vol. 256, N 4. Pt. 2. P. 540-548.
  67. Ott RJ, Hui AC, Yuan G, Giacomini KM. Organic cation transport in human renal brush-border membrane vesicles. // *Am J Physiol*. 1991. Vol. 261, N 3. Pt. 2. P. 443-451.
  68. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int*. 1983. Vol. 24, N 3. P. 392-403.
  69. Yu TF. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. // *J Urol*. 1981. Vol. 126, N 4. P. 424-430.
  70. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, Stampfer M, Curhan GC. The association between gout and nephrolithiasis in men: the health professionals' follow-up study. // *Kidney Int*. 2003. Vol. 64, N 3. P.1022-1026.
  71. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of pediatric renal stone disease in the UK. // *Arch Dis Child*. 2003. Vol. 88, N 11. P. 962-965.
  72. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, Stamler J. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). // *Pediatr Nephrol*. 1992. Vol. 6, N 2. P.149-157.
  73. Koyun M, Guven AG, Filiz S, Akman S., Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22, N 9. P. 1297-1301.
  74. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. // *Am J Kidney Dis*. 2007. Vol. 49, N 1. P.153-157.
  75. Milicevic S, Bijelic R, Jakovljevic B. Correlation of parathormone and the serum values of acidum uricum with calcium nephrolithiasis examined by three different methods of diagnostics. // *Acta Inform Med*. 2015. Vol. 23, N 3. P. 132-134.
  76. Голованов С.А. Лабораторная биохимическая диагностика мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2002. 328 с.
  77. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. // *Урология*. 2010. N 5. С. 65-71.
  78. Блюмберг Б.И., Основин О.В., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. // *Клиническая нефрология*. 2013. N 1. С. 71-72.
  79. Максимов В.А., Яровой С.К., Александров Н.С., Максудов Р.Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни. // *Урология*. 2012. N 3. С. 1-4.
  80. Пронкин Е.А. Профилактика рецидивов мочекаменной болезни. // *Фарматека*. 2012. N 7. С. 114-119.
  81. Юрьева Э.А., Дунаева И.П., Кулакова Т.И., Коровина Н.А. Эффективность ксидифона в зависимости от способа его применения при диметаболической нефропатии и интерстициальном нефрите. // *Сб. «Новый хелатирующий агент – ксидифон»*. М. 1990. С. 62-70.
  82. Иващенко В.В., Данилков А.П., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Дрожжева В.В. Гипохлорит натрия в регуляции концентрирующей функции канальцев. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. T2. С.18-23.
  83. Кирпатовский В.И., Данилков А.П., Иващенко В.В., Салманов С.А., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Михеева Л.А., Бойко Т.А., Сыромятникова Е.В. Изменение показателей метаболизма и функции почек у интактных крыс после парентерального введения гипохлорита натрия. // *Урология*. 2003. N 2. С. 28-32.
  84. Иващенко В.В., Кирпатовский В.И. Особенности адаптогенного действия гипохлорита натрия при острой гипоксии, физической нагрузке и тиопенталом наркозе в эксперименте. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 2. С.24-27.



## 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

# Пути снижения интраоперационной кровопотери в хирургии почечно-клеточного рака, осложненной инвазией в нижнюю полую вену

The ways to reduce the intraoperative blood loss in renal cell carcinoma in patients with vena cava invasion

S.V. Shkodkin, S.A. Fironov, Y.B. Idashkin, A.V. Lubushkin, A.A. Nevsky

Vena cava invasion carries a high risk for development of life-threatening complications during renal cancer surgery, mainly that of bleeding (24.0%). We analyze the evidence related to the causes and sources of the intraoperative blood loss and technical approaches for the minimization of the bleeding. During the nephrectomy stage it is recommended to avoid the traumatization of the dilated collateral veins and to ligate the renal vein early in the course of the intervention. Renal vein embolization before the renal dissection could be the reasonable alternative. We show the main variants of vascular isolation at different levels of thrombectomy and emphasize the importance of the vena cava inferior branches variability (lumbar, hepatic, diaphragmal, etc.) and their proper control. Concerning this we depict the main technical maneuvers for mobilization of supradiaphragmal and intrapericardial parts of inferior caval vein. Further studies to surgical anatomy of the vena cava inferior and its branches is a main factor for reduction of the perioperative complications.

С.В. Шкодкин<sup>1,2</sup>, С.А. Фионов<sup>3</sup>, Ю.Б. Идашкин<sup>1</sup>,  
А.В. Любушкин<sup>1,2</sup>, А.А. Невский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

<sup>3</sup>ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь» МО РФ, г. Ростов-на-Дону

**П**очечно-клеточный рак в стадии Т3а-Т3с характеризуется формированием опухолевого тромба в просвете венозного русла почки с распространением по нижней полой вене (НПВ) вплоть до правого предсердия, при этом у многих пациентов отсутствуют метастазы [1, 2]. Хирургическое лечение данной стадии заболевания сопряжено с рядом технических сложностей, в частности необходимостью работы на магистральных сосудах с применением ангиопластических приемов, мобилизации печени и т.д. [3, 4]. Несомненным является высокий риск интраоперационных осложнений, среди которых жизнеугрожающим, наряду с гемодинамическими и тромбоэмболическими осложнениями, является большой объем кровопотери, приводящий в ряде наблюдений к развитию геморрагического шока и ДВС-синдрома [4-6]. По данным разных авторов, кровопотеря составляет в среднем от 750 до 3500 мл, в отдельных случаях достигая значений 13500-27000 мл [7, 8]. Столь высокие цифры кровопотери сохраняются, несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезиологического пособия и тщательный отбор пациентов для выполнения оперативного вмешательства, обуславливая риск пе-

риоперационной летальности в 0,4-16% наблюдений [9-11].

## ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕФРЭКТОМИИ В АСПЕКТЕ СНИЖЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ

Интралюминальный рост почечно-клеточного рака существенно изменяет анатомию и гемодинамику венозной системы забрюшинного пространства, создавая трудности хирургического лечения данной стадии заболевания (высокий риск неконтролируемых кровотечений, тромбоэмболии и др.) не только на сосудистом этапе вмешательства, но и непосредственно при удалении почки [12].

На этапе нефрэктомии некоторые исследователи отмечают в качестве основного источника кровопотери во время операции резко расширенные коллатеральные вены забрюшинного пространства [13]. Данная тенденция отмечена при опухолях правой почки, что связано с блоком венозного оттока по короткой почечной вене опухолевой тканью. А.В. Сухарев и соавт. указывают на вовлечение в кровоток при правостороннем поражении мелких капсулярных, надпочечниковых, нижних диафрагмальных



и мочеточниковых вен, не имеющих в большинстве случаев прямой связи с правой почечной веной [14]. По указанным венозным ветвям происходит дренаж венозной крови главным образом в бассейн полунепарной вены, и далее в систему притоков плечевого ствола. В бассейне этой вены впадают многочисленные стволы, имеющие связь с ретрокавальной венозной системой на уровне каудального отдела нижней полой вены. Возникает гипертензия и варикозная трансформация в коллатеральных венах, локализованных в области сосудистой ножки почки [15, 16]. Этот факт, а также частое повреждение тонкостенных вен с развитием трудно поддающегося коррекции кровотечения, обуславливает трудности мобилизации почечной артерии в области латеральнее НПВ [17, 18]. Данная проблема обуславливает сложившееся мнение большинства авторов о необходимости перевязки почечной артерии до выполнения мобилизации почки и тромбэктомии [2, 19]. Одним из возможных маневров при правостороннем опухолевом процессе является выделение и перевязка правой почечной артерии в аортокавальном промежутке с предшествующим смещением левой почечной вены в каудальном или краниальном направлении. Тем самым достигается снижение кровопотери из вышеуказанных капсульных и паранефральных венозных коллатералей на этапе выделения почки.

Другим способом прекращения артериального притока и минимизации повреждения расширенных венозных коллатералей является описанный G. Ciancio и соавт. метод, заключающийся в выделении почки с фасцией Герота с латеральной и задней стороны с медиальной ротацией, что обеспечивает возможность перевязки почечной артерии, как при трансторакальных доступах [19]. Авторы не отмечали большой кровопотери и признаков тромбоэмболии легочной артерии при приме-

нении данного метода во время операции у 42 пациентов. Д.В. Щукин и соавт. предупреждают, что использование указанной выше методики обязательно должно сопровождаться контролем верхушки опухолевого тромба, т.к. сама по себе ротация тромбированной почечной вены создает риск фрагментации тромба с последующей тромбоэмболией [17].

### **ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ**

Внедрение рентгеноэндоваскулярной окклюзии почечной артерии, проводимой перед основным хирургическим вмешательством, потенциально призвано создать условия для минимизации кровопотери как на этапе нефрэктомии, так и при венокавотромбэктомии [20]. При этом отмечается уменьшение венозных коллатералей забрюшинного пространства, уменьшение размеров тромба и инфраренальной опухоли. Ряд исследователей считают оптимальным срок выполнения основного вмешательства через 24 часа после эмболизации, когда еще не успевают развиться проявления постэмболизационного синдрома (боли в боковых отделах живота, диспепсия, лихорадка, выраженная слабость) [21, 22]. Другие авторы считают оптимальными сроки эмболизации в пределах 48-72 часов [23]. Однако применение данного метода ограничено вероятностью развития некроза опухолевого тромба, его спонтанной фрагментации и, как следствие фатальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [6]. J. Fichtner и соавт. отмечают, что при неполной окклюзии просвета почечной артерии тромбом, наоборот, повышается риск интраоперационной кровопотери [24]. Несомненным является также риск окклюзии не только ипсилатеральной почечной артерии, но и других артериальных ветвей (кишечника, спинного мозга,

контралатеральной почки) [25]. Таким образом, данная методика не может считаться оптимальным способом выключения артериального кровотока в хирургии рака почки с интравенозной венозной инвазией, диктующей необходимость тщательной предоперационной оценки риска возможных осложнений.

### **СОСУДИСТЫЙ ЭТАП ХИРУРГИИ РАКА ПОЧКИ С ИНТРАВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ**

На этапе тромбэктомии объем кровопотери, несомненно, увеличивается. По данным М.И. Давыдова и соавт. частота интраоперационных осложнений данного вмешательства достигает 24,6%, при этом острая массивная кровопотеря в их структуре доминирует (24,0%) [7]. Мобилизация НПВ сопряжена с высоким риском травматизации магистральных сосудов и других соседних структур на фоне измененной анатомии забрюшинного пространства. Авторами установлена корреляционная связь длительности венокавотромбэктомии и операционной кровопотери с клиническими признаками обструкции НПВ, свидетельствующими о значительной распространенности опухолевого тромбоза, характеристиками опухолевого тромба, включая его размеры, границы, инвазию притоков НПВ, а также врастание в венозную стенку, и техническими особенностями операции.

Основными мероприятиями по снижению интраоперационной кровопотери на этапе венокавотромбэктомии являются васкуляризация пораженного сегмента НПВ путем наложения турникетов дистальнее и проксимальнее опухолевого тромба и на контралатеральную почечную вену, а также контроль притоков НПВ на указанном участке [26-28].

Классическая васкуляризация, включающая наложение турникетов на контралатеральную

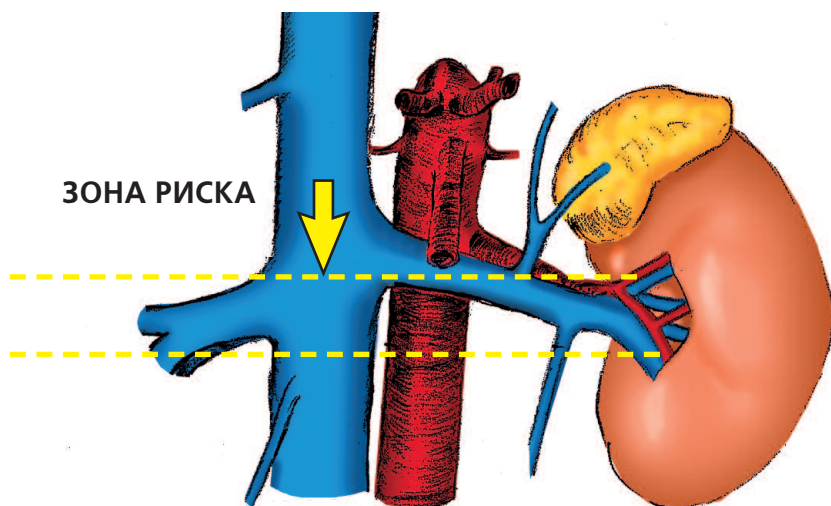


Рис. 1. Потенциальная «зона риска» локализации устья верхней поясничной вены в области васкулярной изоляции опухолевого тромба НПВ (по данным Шукина Д.В. и соавт., [33])

### ТОПОГРАФИЯ ВАРИАНТНОЙ ПОЯСНИЧНОЙ ВЕНЫ (вид сзади)

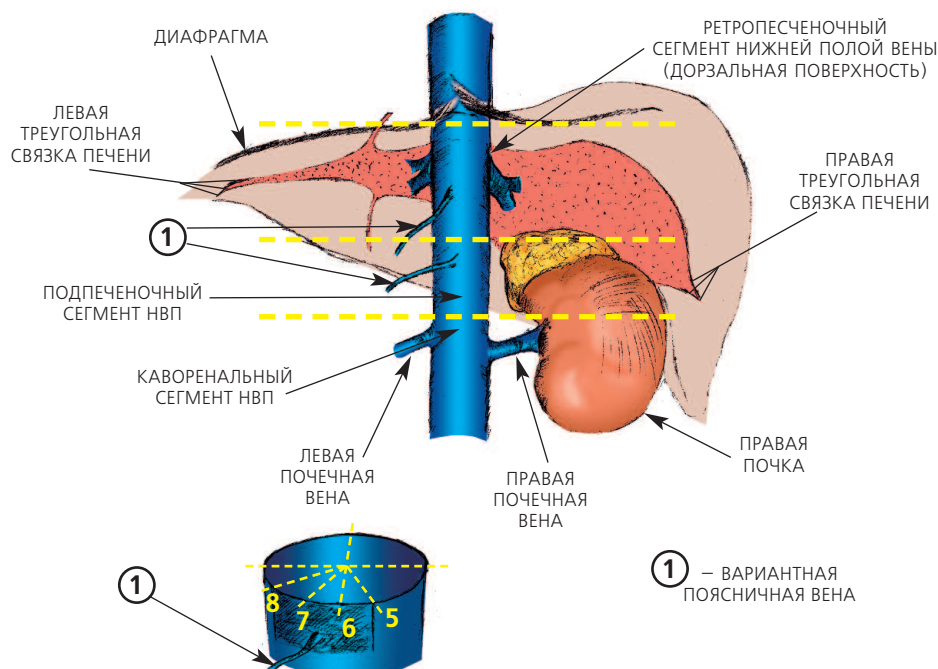


Рис. 2. Топография вариантной поясничной вены (по данным Abbasi и соавт., Шукин и др., [26, 35])

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ УСТЬЕВ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ВЕН

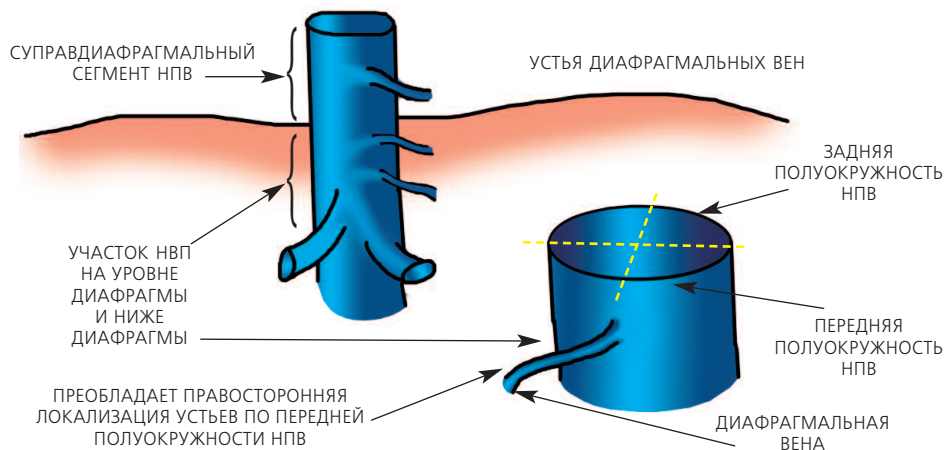


Рис. 3. Локализация устьев диафрагмальных вен (по данным Шукина Д.В. и соавт., [13])

почечную вену, а также проксимальный и дистальный отрезки нижней полой вены, не избавляет в ряде ситуаций от активного поступления крови из просвета НПВ при каватомии, что диктует необходимость контроля ее притоков [29, 30]. В ряде работ, посвященных вариантной анатомии венозных притоков НПВ, значение диаметра вены более 3 мм является критерием возникновения значимого кровотечения [31, 32]. Пристальное внимание данному вопросу уделит в своих исследованиях Д.В. Шукин и соавт., которые считают, что в большинстве случаев причиной такого кровотечения является поступление крови из поясничных вен [26]. Особые трудности контроля указанных вен и их частая травматизация обусловлены вариабельностью размеров и локализации, тонкой стенкой и локализацией устьев по задней поверхности НПВ: диаметр указанных вен составлял в среднем 3,8 мм (от 1 до 10 мм), наиболее частая их локализация отмечалась в субренальном сегменте, чаще примерно на 6 часах условного циферблата, при этом общее число устьев поясничных вен на указанном отрезке варьировало от 3 до 9. Авторы выделили потенциальную «зону риска» (участок НПВ длиной 10 мм ниже устья ипсилатеральной почечной вены) - наиболее частое место локализации устьев верхних поясничных вен, подчеркивая важность их контроля при васкулярной изоляции тромба (рис. 1). Связь поясничных вен с позвоночным венозным сплетением (система полунепарной вены) в условиях повышенного давления в коллатералях также является фактором высокого риска кровопотери. Также оценивались правая надпочечниковая вена, устье которой выявлено авторами в подпеченочном (31,4%) и ретропеченочном отделах НПВ. Значение правых надпочечниковых вен, несмотря на средний диаметр устья 4,6 мм, по мнению авторов, невелико ввиду низкого объема кровотока в надпочечнике.

При подпеченочном и ретропеченочном уровнях опухолевого тромбоза дополнительной манипуляцией, сопряженной с высоким риском сосудистой травматизации, является мобилизация печени, обеспечивающая доступ к указанным сегментам НПВ [33].

Ю.Г. Аляев и соавт. указывают на необходимость контроля нижних печеночных вен, выявляемых не во всех наблюдениях [12]. Указанные притоки в диаметре не превышают 2 мм и имеют малую длину, что обуславливает технические особенности их лигирования, а именно наложение сосудистого зажима с захватом стенки НПВ в области их устья с последующим ушиванием культи сосудистым швом после лигирования. Исследования хирургов-гепатологов указывают на наличие более чем в 30% наблюдений от 1 до 5 добавочных печеночных вен, исходящих из хвостатой доли печени, распределение устьев которых в области ретропеченочного сегмента НПВ было довольно случайным [34].

Немногочисленные анатомические исследования указывают на наличие еще одного потенциального источника кровопотери при каватромбэктомии – вариантной поясничной вены, впадающей в НПВ по ее задней поверхности (рис. 2), выявляемой в 34,3 – 38,8 % [26, 35].

А. Abbasi и соав. указывают на локализацию устья поясничной вены в ретропеченочном отделе (расстояние до устья правой почечной вены составляло 7,4 см) и средний диаметр 3,7 мм, что позволило авторам подчеркнуть потенциальную значимость данной анатомической структуры в развитии кровотечения в указанном сегменте НПВ [35]. Однако, в работе Д.В. Щукина и соавт. вариантная поясничная вена имела меньший диаметр (в среднем 1,5 мм), распределение ее устьев отмечалось в ретропеченочном сегменте лишь в 8,3% наблюдений (в каворенальном сегменте – в 25%, подпеченочном – в 66,7%) [26]. Таким образом, данная проблема требует последующего из-

учения и выявления клинической значимости.

Применение в хирургии супрадиафрагмальных опухолевых тромбов метода кардиопульмонального шунтирования, способствующего снижению риска эмболических осложнений, увеличивает риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений вследствие коагулопатии на фоне системной гепаринизации [36]. Так, в работе G. Staehler и соавт. данная проблема отмечена в 28,5% наблюдений, что стало причиной летального исхода у 14,2% пациентов [37]. Это обусловило разработку хирургических доступов к супрадиафрагмальному сегменту НПВ со стороны брюшной полости, анализ которых представлен в работах Д.В. Щукина и соавт. [38]. Указаны методики внутриперикардиальной изоляции НПВ через продольную и поперечную диафрагмотомию и перикардиотомию, а также путем формирования «окна» в диафрагме и перикарде [1, 27, 36, 39, 40]. В аспекте рассматриваемой проблемы геморрагических осложнений при указанных доступах имеется риск повреждения задней стенки НПВ и развития неконтролируемого кровотечения, ввиду того, что при наложении турникета перфорируются оба листка перикарда и проведение инструмента происходит вслепую. Внеперикардиальные доступы включают циркулярную диафрагмотомию, описанную G. Ciancio и соавт. [41], и широкую продольную диафрагмотомию, предложенную S. Mizuno и соавт. [42]. При циркулярной диссекции НПВ от сухожильного центра диафрагмы имеется риск повреждения правого диафрагмального нерва, приводящего к параличу правого купола диафрагмы, и диафрагмальных вен. Отмечено, что в большинстве наблюдений устья диафрагмальных вен были локализованы на уровне диафрагмы или ниже нее (93,9%), преимущественно на передней полуокружности (93%) (рис. 3). Диаметр устьев на этом уровне варьировал от 1 до 6 мм (средний диаметр

2,6 мм). В супрадиафрагмальном отделе устья были локализованы в 7 из 115 случаев (6,1%) на передней и передне-боковой окружности справа, их диаметр варьировал от 1 до 2 мм. При выполнении в данном исследовании доступов к супрадиафрагмальному отделу НПВ, авторы выявили травматизацию диафрагмальных вен преимущественно при циркулярной и поперечной диафрагмотомии, указывая при этом на отсутствие трудностей проведения гемостаза с учетом малого диаметра вен и возможности их визуализации в связи с локализацией на передней полуокружности [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение рака почки с инвазией в нижнюю полую вену сопряжено с техническими трудностями как на этапе нефрэктомии, так и на сосудистом этапе операции [12]. Следствием этого является высокий риск (около ¼ случаев) интраоперационных осложнений (гемодинамических, геморрагических, эмболических, органной недостаточности и др.), коррелирующий с уровнем распространения тромба [7]. Оправданность выполнения этих операций связана с тем, что нередко они носят радикальный характер [2].

Измененная анатомия коллатерального венозного русла на фоне блока НПВ тромбом, вариабельность притоков НПВ, коагулопатии, необходимость манипуляций на магистральных сосудах и связанные с ними гемодинамические сдвиги в жизненно важных органах, объясняют преобладание в структуре осложнений данного вида хирургии острой кровопотери, приводящей к грозным последствиям в виде геморрагического шока и ДВС-синдрома, приводящим к летальному исходу [4, 5].

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении данной стадии заболевания вследствие совершенствования предоперационного обследования и отбора



пациентов, анестезиологического пособия, внедрения техник сосудистой, торакальной хирургии, трансплантологии [3, 16]. Однако в мировой литературе отмечены трудные моменты данной хирургии связанные, в частности, с выбором оптимального способа

сосудистой изоляции тромба, контроля вариабельно расположенных притоков НПВ, особенностей анатомии каждого отдела НПВ, изучению которых посвящено крайне ограниченное количество исследований.

Таким образом, дальнейшее из-

учение анатомии НПВ и ее притоков, а также совершенствование хирургической техники при раке почки, осложненном венозной инвазией, - основной путь снижения риска интраоперационных осложнений, в первую очередь геморрагических. ■

## Резюме:

Хирургия рака почки с инвазией в нижнюю полую вену сопряжена с высоким риском жизнеугрожающих осложнений, в структуре которых преобладают геморрагические (24,0%). В обзоре представлен анализ публикаций, освещающий проблему причин и источников интраоперационной кровопотери и технических приемов, направленных на их минимизацию. На этапе нефрэктомии большинство авторов уделяют внимание потенциальной травматизации расширенных коллатеральных вен, предлагая раннее лигирование почечной артерии, либо ее эмболизацию перед выделением почки. При тромбэктомии на различных уровнях показаны варианты сосудистой изоляции, важность вариабельной анатомии притоков нижней полую вены (поясничных, печеночных, диафрагмальных и др.) и их контроля. В данном аспекте рассмотрены технические особенности мобилизации супрадиафрагмального и интраперикардиального отделов нижней полую вены. Обозначена необходимость дальнейшего изучения хирургической анатомии нижней полую вены и ее притоков как важного фактора снижения периоперационных осложнений и летальности.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, опухолевый тромбоз, нижняя полая вена, интраоперационная кровопотеря, поясничные вены, диафрагмальные вены, эмболизация почечной артерии.

**Key words:** renal cell carcinoma, tumor thrombosis, vena cava inferior, intraoperative blood loss, lumbar vein, diaphragmatic vein, renal artery embolization.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полую вены. // Онкоурология. 2005. № 2. С. 8–15.
2. Linder BJ, Boorjian SA, Blute ML. Management of Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Atrial Extension. // AUA update series. 2013. Vol. 32, N 8. P. 77–88.
3. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Хирургия рака почки с опухолевым тромбозом нижней полую вены и правого предсердия. // Хирургия. 2013. N 1. С. 65–69.
4. Lawandy SM, Kurian T, Kim T. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. // BJU Int. 2012. Vol. 110, N 7. P. 926–939.
5. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2002. 47 с.
6. Jennings SB, Austenfeld MS, Basham K. Fatal pulmonary embolism from ischemic necrosis of intracaval tumor thrombus: a case report. // J. Urol. 1993. N 150. P. 1492–1495.
7. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. // Онкоурология. 2014. N 3. С. 31–39.
8. Hon-Ting Lok, Eddie SY Chen, Simon SM Hou. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus. // Surgical practice. 2014. Vol. 18, N 2. P. 60–66.
9. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. // BJU Int. 2004. N 94. P. 33–41.
10. Kaag MG, Toyen C, Russo P. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. // BJU Int. 2011. N 107. P. 1386–1393.
11. Abel EJ, Thompson RH, Margulis V. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. // Eur. Urol. 2014. Vol. 66, N 3. P. 584–592.
12. Алеев Ю.Г., Григорьев В.А., Крапивин А.А. Опухоль почки. М.: Гэотар-Мед, 2002. 56 с.
13. Агудев В.А., Амоев З.В., Бельский В.А. Анализ постоперационных осложнений после тромбэктомии из нижней полую вены при раке почки. // Современные технологии в медицине. 2012. № 2. С. 51–56.
14. Сухарев А.В., Кошечкина Н.А., Пашков Ю.В. Сосудистая инвазия системы нижней полую вены у детей с нефробластомой: общие сведения, классификация и стадирование (обзор литературы). // Детская онкология. 2005. N 3. С. 36–45.
15. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков: Lora Medpharm, 1997. С. 167–254.
16. González J, Gorin MA, Garcia-Roig M, Ciancio G. Inferior vena cava resection and reconstruction: Technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. // Urologic Oncology. 2014. Vol. 32, N 1. P. 19–34.
17. Щукин Д.В. Контроль почечной артерии при удалении опухолевых тромбов из просвета нижней полую вены: варианты хирургической стратегии. // Международный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 61–64.
18. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. // Ann. Surg. 1989. N 210. P. 387–394.
19. Ciancio G, Vaidya A, Soloway M. Early ligation of the renal artery using the posterior approach: a basic surgical concept reinforced during resection of large hypervascular renal cell carcinoma with or without inferior vena cava thrombus. // BJU Int. 2003. Vol. 92, N 4. P. 488–489.
20. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. // BJU Int. 2007. Vol. 99, N 4. P. 881–886.
21. Карелин М.И., Атрощенко А.В., Школьник М.И. Комбинированное лечение больных локализованным и метастатическим почечноклеточным раком с применением предоперационной артериальной эмболизации. // Вопросы онкологии. 2008. Том 54. № 1. С. 95–97.
22. Kalman D, Varenhorst E. The role of arterial embolization in renal cell carcinoma. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1999. N 33. P. 162–170.
23. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CPN. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. // Ann. Thorac. Surg. 1997. N 63. P. 1592–1600.
24. Fichtner J, Swoboda A, Hutschenreiter G, Neuerburg J. Percutaneous embolization of the kidney: Indications and clinical results. // Aktuelle Urol. 2003. Vol. 34, N 7. P. 475–477.
25. Lin P.H., Bush RL, Eraso A, Zhou W. Intraoperative renal artery embolization with concomitant nephrectomy. A novel treatment approach for renal cell carcinoma, with potential benefits of cost saving and reduction of postinfarction syndrome. // Endovascular Today. 2005. N 11. P. 28–38.
26. Щукин Д.В. Поиск источников кровотечения из просвета нижней полую вены при венокавотромбэктомии. Анатомическое исследование. // Онкоурология. 2014. N 1. С. 16–24.
27. Belgrano E, Trombetta C, Siracusano S. Surgical Management of Renal Cell Carcinoma (RCC) with vena cava tumour thrombus. // Eur. Urol. Suppl. 2006. 5:610–618.
28. Kwon TW, Kim H, Moon KM, Cho YP, Song C, Kim CS, Ahn H. Surgical management of inferior vena cava tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. // JAREM. 2013. N 3. P. 47–52.
29. Boorjian SA, Sengupta S and Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. // BJU Int. 2007. N 99. P. 1239.
30. Clayman RV, Gonzalez R, Fraley EE. Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. // J Urol. 1980. Vol. 123, N 2. P. 157–163.
31. Baniel J, Foster RS, Donohue JP. Surgical anatomy of the lumbar vessels: implications for retroperitoneal surgery. // J. Urol. 1995. Vol. 153, N 5. P. 1422–1425.
32. Sato TJ, Hirai I, Murakami G. An anatomical study of short hepatic veins, with special reference to delineation of the caudate lobe for hanging maneuver of the liver without the usual mobilization. // J. Hepatobiliary. 2002. Vol. 9, N 1. P. 55–60.
33. Cerwinka WH, Manoharan M., Soloway MS, Ciancio G. The role of liver transplantation techniques in the surgical management of advanced renalurothelial carcinoma with or without inferior vena cava thrombus. // Int. Braz. J. Urol. 2009. Vol. 35, N 1. P. 19–23.
34. Kogure K, Kuwano H, Fujimaki N. Relation among portal segmentation, proper hepatic vein, and external notch of the caudate lobe in the human liver. // Ann. Surg. 2000. Vol. 231, N 2. P. 223–228.
35. Abbasi A, Johnson TV, Kleris R. Posterior lumbar vein of the retrohepatic inferior vena cava: a novel anatomical variant with surgical implications. // J. Urol. 2012. Vol. 187, N 1. P. 296–301.
36. Bassi P, Dal Moro F, Ciaccia M. Transdiaphragmatic intrapericardiac approach to supradiaphragmatic vena cava invasion secondary to renal cell carcinoma: a novel surgical approach. // Urology. 2005. Vol. 66, N 5. P. 1101–1105.
37. Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. // J. Urol. 2000. Vol. 163, N 6. P. 1671–1675.
38. Щукин Д.В. Анализ возможности выполнения и безопасности хирургических доступов к супрадиафрагмальному отделу нижней полую вены и правому предсердию со стороны брюшной полости при удалении опухолевых внутривенных тромбов. // Здоровье мужчины. 2013. N 1. С. 42–47.
39. Miyazaki M., Ito H., Nakagawa K.. An approach to intrapericardial inferior vena cava through the abdominal cavity, without median sternotomy, for total hepatic vascular exclusion. // Hepatogastroenterology. 2001. N 48. P. 1443–1446.
40. Chen T. W., Tsai C. H., Chou S. J.. Intrapericardial isolation of the inferior vena cava through a transdiaphragmatic pericardial window for tumor resection without sternotomy or thoracotomy. // Eur. J. Surg. Oncol. 2007. N 33. P. 239–242.
41. Ciancio G., Soloway MS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extending above diaphragm: avoiding cardiopulmonary bypass. // Urology. 2005. N 66. P. 266–270.
42. Mizuno S., Kato H., Azumi Y.. Total vascular hepatic exclusion for tumor resection: a new approach to the intrathoracic inferior vena cava through the abdominal cavity by cutting the diaphragm vertically without cutting the pericardium. // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2010. N 17. P. 197–202.



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



# Валидность современной клинической диагностики рака мочевого пузыря. Существуют ли предикторы гиподиагностики?

**The validity of modern diagnosis of the urinary bladder cancer. Are there predictors of under-diagnosis?**

**V.A. Perepechay, O.N. Vasilyev, I.M. Spitsin, M.I. Kogan**

**Introduction.** Given the overall implementation of radical cystectomy (RC) the underusage of this method in treatment of urinary bladder cancer (UBC) remains high. The low rate of accuracy of the clinical staging of UBC actualizes the search of clinical factors, determining the choice of tactics and timeliness of indication for RC surgery.

**Materials and methods.** Retrospective estimation of the accuracy of clinical UBC staging among the patients who underwent RC (n=349) with the purpose of revelation risk factors of UBC under-diagnosis.

**Results of the research.** In case of clinical non-muscle intrusive UBC (with nmicub) of high risk each one of three patients (35,9%) has more higher pathological stage of UBC. In case of clinical muscle intrusive UBC (with cmicub) each one of three patients (31,6%) has locally advanced UBC (LAUBC). In case of LAUBC each one of four patients (28,9%) has more lower pathological stage of UBC. General accuracy of the estimation of UBC clinical stage is 57,3%. Sensitivity of the CT (MRT) in determination of regional lymph nodes increase is 71,9%, and specificity – 60,7%. The analysis of UBC clinical staging accuracy based on two criteria (cT and cN) helped to determine maximal rate of under-diagnosis in case of LAUBC at the cT3b stage (42,5%), in structure of primary and recurrent patients, primary patients with high risk nmicub (43,5%). Total under – diagnosis rate based on cT and cN is 36,7%. Clinical-statistic analysis determined significant UBC under-diagnosis risk factors based on cT and cN: the involvement of neck of the urinary bladder and urethra into tumor stage, the presence of ureterohydronephrosis caused by UBC blastoma, the presence of anemia and high potential of malignant neoplasms (cG2-4).

**Discussion.** In practical terms every one of three patients (36,7%) being a candidate for RC surgery – is clinically underestimated concerning stage and/or on condition of the regional lymph nodes and has worse oncological postoperational prognosis compared to the one made before the surgery.

**Conclusion.** Taking into account the state of modern clinical UBC diagnostics, the risk of under-diagnosis based on cT and cN (36,7%) is still high. The involvement neck of the urinary bladder and urethra into tumor stage, the presence of ureterohydronephrosis caused by UBC blastoma, the presence of anemia and high potential of malignant neoplasms (cG2-4) are significant predictors of clinical under-diagnosis of UBC based on stage and regional lymphoid metastasis.

**В.А. Перепечай<sup>2</sup>, О.Н. Васильев<sup>1</sup>, И.М. Спицын<sup>2</sup>, М.И. Коган<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Ростовская клиническая больница Федерального государственного бюджетного учреждения «Южный окружной медицинский Центр Федерального медико-биологического агентства», г. Ростов-на-Дону

**В**ажная роль радикальной цистэктомии (РЦЭ) в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) и местнораспространенного рака мочевого пузыря (МРРМП) многократно доказана и подтверждена многочисленными исследованиями на протяжении двух последних десятилетий [1-6]. Вместе с тем, об очевидном недоиспользовании этого способа лечения в последние годы сообщили U. Fedeli и соавт. [7]. К аналогичным выводам пришли P. Gray и соавт. на основе изучения Национальной базы данных США по раку (US National Cancer Data Base) отметил, что только 52,5% пациентов Соединенных Штатов с МИРМП получают потенциально излечивающее лечение [8]. В этой связи Peter C. Black справедливо отмечает, что «хотя урологам нравится отстаивать роль РЦЭ как основной и первичной терапии МИРМП, если мы собираемся сделать это, то должны вести адекватный отбор, направлять менее пригодных для РЦЭ пациентов на другие виды лечения и обеспечивать оптимальную хирургию, включая периоперационную химиотерапию и расширенную лимфаденэктомию. Пока мы не сделаем этого, как урологи, мы – плохо лечим наших пациентов» [9].

Критически важным для радикального лечения РМП является достоверность клинического стадиро-

вания. Статус pT является относительно достоверным, а точность его не превышает 57% [10]. Точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) для стадирования РМП варьирует от 73% до 96% (в среднем 85%). Точность компьютерной томографии (КТ) в определении экстравезикального распространения опухоли колеблется от 55% до 92% и увеличивается пропорционально степени запущенности заболевания. МРТ с контрастированием имеет преимущества в определении степени инвазии опухоли в пределах органа, тогда как мультиспиральная КТ с болюсным усилением более информативна в определении паравезикальной инвазии ( $\geq T3b$ ) и инвазии в смежные органы [11,12,13]. Чувствительность как МРТ, так и КТ для выявления поражения регионарных лимфоузлов схожи и не превышают 48-87%. Специфичность обоих методов также низка [14]. Другие авторы в различных исследованиях определяют достоверность КТ весьма противоречиво в диапазоне от 4,9% до 54% [15-17]. По мнению ряда исследователей КТ и МРТ эквивалентны в диагностике местных и отдаленных метастазов органов брюшной полости, но КТ предпочтительна для обнаружения легочных метастазов [18,19]. Точность стадирования с помощью КТ или МРТ оценивается, в целом, около 70%, а их достоверность является определяющей в выработке тактики



и стратегии лечения РМП [20-22]. Сохраняющаяся низкая достоверность клинического стадирования РМП делает актуальным поиск клинических факторов, определяющих выбор тактики и своевременности показаний к РЦЭ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1995 по 2014 гг. выполнено более 400 цистэктомий. В данном исследовании ретроспективно оценена достоверность клинического стадирования РМП у пациентов перенесших РЦЭ (n=349). Женщин было 30 (8,6%), мужчин – 319 (91,4%). Средний возраст больных в общей группе составил 58,7±9,6 лет (от 26 до 87 лет), средний возраст женщин – 58,4±9,3 года (от 42 до 78 лет), средний возраст мужчин – 58,7±9,6 лет (от 26 до 87 лет). Для анализа выделили группы лечения немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП) высокой степени риска, МИРМП и МРРМП. В структуре комплексного обследования больных основными инструментами стадирования РМП являлись КТ и/или МРТ.

Анализируемые показатели формализованы и введены в единую базу данных. Использовали методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка; проверка равенства генеральных дисперсий с помощью точного критерия Фишера и Кохрена; анализ таблиц сопряженности. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета

прикладных программ: Statistica 7.0 (StatSoft, USA); BioStat 2009 (Analyst-Soft Inc., USA), Microsoft Excel 2013 и Microsoft Access 2010 (Microsoft Corporation, USA) [23-25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ретроспективной оценки достоверности клинического стадирования в нашей когорте пациентов представлены в сводной таблице (табл. 1). Распределение патологических стадий РМП в анализируемых группах наглядно демонстрирует диаграмма (рис. 1).

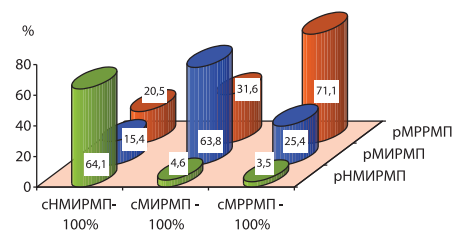


Рис. 1. Результаты патоморфологического стадирования РМП (n=349)

Оказалось, что при cNМИРМП высокой степени риска каждый третий больной (35,9%) имеет более высокую патологическую стадию РМП. При cМИРМП каждый третий пациент (31,6%) имеет rМРРМП. А среди пациентов с cМРРМП каждый четвертый пациент (28,9%) имеет более низкую патологическую стадию РМП.

Общая достоверность клинического стадирования вне зависимости от стадии РМП по нашим данным составила 57,3%, а погрешность – 42,7%. Максимальные значения погрешности характерны для cМРРМП ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

Анализ структуры погрешности клинического стадирования выявил минимальную гиподиагно-

стику и максимальную гипердиагностику в той же группе – cМРРМП ( $p<0,05$ ) (рис. 3).

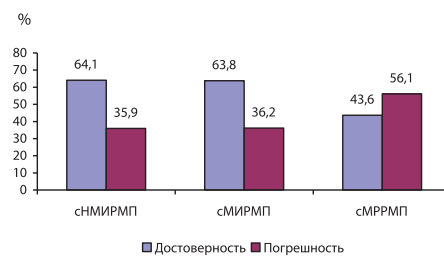


Рис. 2. Достоверность и погрешность клинического стадирования РМП

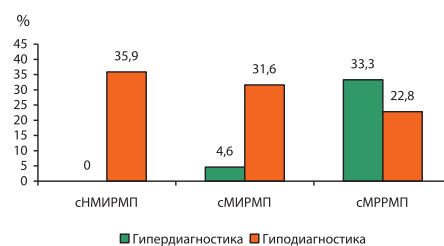


Рис. 3. Структура гипер- и гиподиагностики стадий РМП

При этом суммарная гипердиагностика клинического стадирования вне зависимости от стадий РМП по нашим данным составила 13,7%, а гиподиагностика – 29,2%. Раздельным анализом стадий cT3b и cT4a-T4b в структуре cМРРМП выявлена минимальная достоверность для стадии cT3b ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

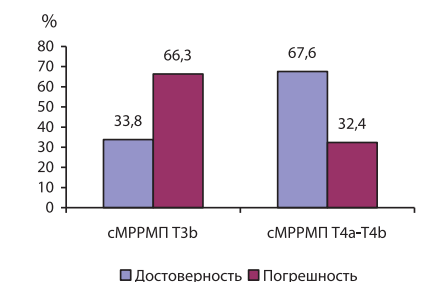


Рис. 4. Достоверность и погрешность клинического стадирования МРРМП

Аналогичным раздельным анализом структуры этой погрешности установлена минимальная гиподиагностика для стадий cT4a-T4b

Таблица 1. Сводная таблица результатов клинического стадирования РМП (n=349)

сТ	Кол-во пациентов	Достоверность по сТ	Погрешность по сТ	ГИПЕР-диагностика по сТ	ГИПО-диагностика по сТ	pN(+)	cN(+) у pN(+)	ГИПО-диагностика по cN	pTN(±)>cT + pTN(+)<cT	ГИПО-диагностика по сТ и cN	pNМИРМП	pМИРМП	pМРРМП
cNМИРМП (Tа-T1)	11,2% (39)	64,1% (25)	35,9% (14)	0	35,9% (14)	15,4% (6)	2,6% (1)	12,8% (5)	38,5% (15)	35,9% (14)	64,1% (25)	15,4% (6)	20,5% (8)
cМИРМП (T2a-T2b)	49,7% (196)	63,8% (125)	36,2% (71)	4,6% (9)	31,6% (62)	19,4% (38)	2,0% (4)	17,3% (34)	37,2% (73)	36,2% (71)	4,6% (9)	63,8% (125)	31,6% (62)
cМРРМП (T3b-T4b)	32,7% (114)	43,6% (50)	56,1% (64)	33,3% (38)	22,8% (26)	42,1% (48)	21,9% (25)	20,2% (23)	52,6% (60)	37,7% (43)	3,5% (4)	25,4% (29)	71,1% (81)
ИТОГО:	100,0% (349)	57,3% (200)	42,7% (149)	13,7% (47)	29,2% (102)	26,4% (92)	8,6% (30)	17,8% (62)	42,4% (148)	36,7% (128)	10,9% (38)	45,8% (160)	43,3% (151)

и максимальная гипердиагностика для стадии сТ3b (рис. 5).

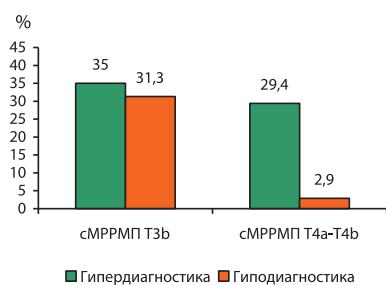


Рис. 5. Структура гипер- и гиподиagnости стадий МРМР

Известно, что критически важным для канцерспецифической и безрецидивной выживаемости после РЦЭ является не только стадия РМР, но и состояние регионарных лимфоузлов. Мы оценили степень гиподиagnости по обоим параметрам. Для этого в каждой из групп выделили пациентов, имеющих патологическую стадию выше клинической ( $pTN(\pm) > cT$ ), и дополнительно тех больных, которые имели патологическую стадию такую же или меньшую чем клиническая, но положительные регионарные л/узлы ( $pTN(+) \leq cT$ ). Из числа последних исключили больных имевших статус  $cN(+)$  клинически. В итоге определили пациентов с гиподиagnитикой по стадии и/или наличию регионарных лимфоидных метастазов, число которых оказалось максимальным при стадии сТ3b (рис. 6).

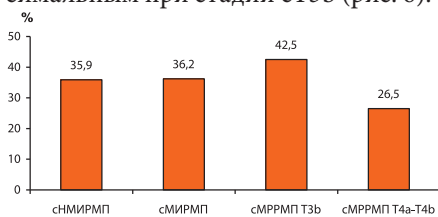


Рис. 6. Гиподиagnитика по cT и cN

В структуре первичных и рецидивных больных гиподиagnитика по cT и cN выражена в максимальной степени у первичных пациентов при сТ3b и сНМИРМР высокой степени риска (рис. 7).

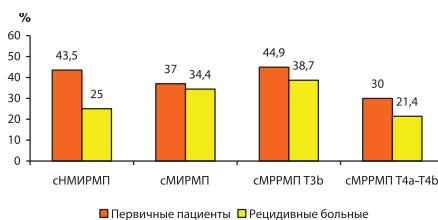


Рис. 7. Структура гиподиagnитики по cT и cN среди первичных и рецидивных пациентов

Установлено, что во всех группах недооценка обоих параметров превалировала среди первичных пациентов ( $p > 0,05$ ).

Если же стадии сТ3b и сТ4 анализировать как одну клиническую группу – cMIRMP, то вышеприведенные данные будут свидетельствовать о равной степени гиподиagnитики по cT и cN во всех группах (рис. 8).

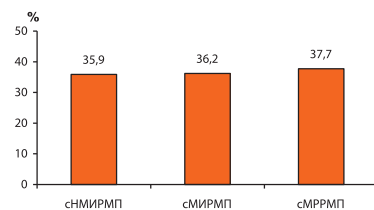


Рис. 8. Гиподиagnитика по cT и cN

При этом наибольшая степень гиподиagnитики характерна для первичных больных с сНМИРМР высокой степени риска (рис. 9).

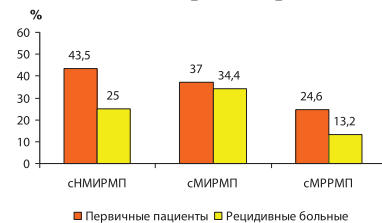


Рис. 9. Структура гиподиagnитики по cT и cN среди первичных и рецидивных пациентов

Таким образом, гиподиagnитика по двум показателям – cT и cN в наибольшей степени характерна для cMIRMP в стадии Т3b, а в структуре первичных и рецидивных пациентов – также для первичных больных сНМИРМР высокой степени риска. Суммарная гиподиagnитика по cT и cN вне зависимости от стадий РМР по нашим данным составила 36,7%.

При анализе собственных данных установлено, что чувствительность КТ (МРТ) в определении увеличения регионарных лимфоузлов соответствует 71,9%, а специфичность не превышает 60,7%.

Анализ средней продолжительности макрогематурии до РЦЭ выявил корреляцию между нарастанием среднего значения показателя и увеличением стадии РМР (рис. 10).

Аналогичная зависимость выявлена между средним периодом от момента установки диагноза РМР

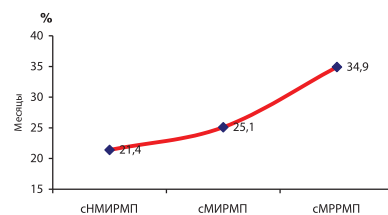


Рис. 10. Средняя продолжительность макрогематурии до РЦЭ

до выполнения РЦЭ и увеличением стадии РМР (рис. 11).

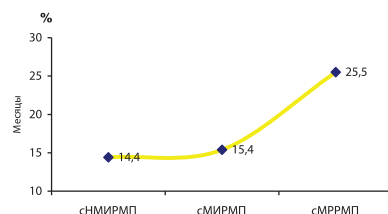


Рис. 11. Средний период от диагностики РМР до РЦЭ

В прямой зависимости от стадии РМР находятся и такие показатели как количество почек с гидронефрозом до РЦЭ (% от общего количества почек) и частота встречаемости микроцистов (рис. 12).

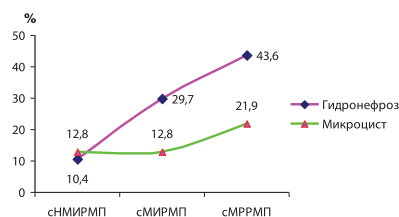


Рис. 12. Частота встречаемости гидронефроза и микроциста

Среди потенциально важных факторов для клинического стадирования РМР в прямой корреляционной зависимости от стадии процесса оказались также такие показатели как частота встречаемости анемии и средний уровень гемоглобина до РЦЭ (рис. 13-14).

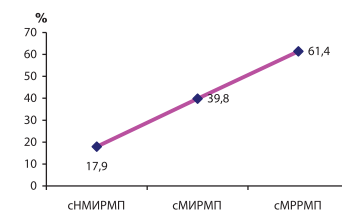


Рис. 13. Частота встречаемости анемии

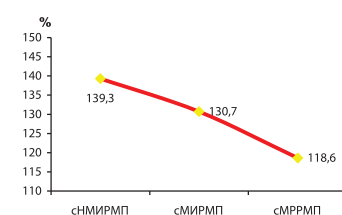


Рис. 14. Средний уровень гемоглобина

Другие потенциально важные факторы для клинического стадирования РМП в наших исследованиях не продемонстрировали достоверной корреляции со стадией РМП.

Для выявления достоверных предикторов клинической гиподиагностики РМП мы выполнили кли-

нико-статистический анализ потенциально значимых факторов риска в группах пациентов с клинической гипердиагностикой (n=51), достоверной диагностикой (n=170) и гиподиагностикой (n=128) РМП по критериям cT и cN. Достоверность различия показателей оценили меж-

ду группами достоверной диагностики и гиподиагностики, как наиболее важными в клиническом аспекте (табл. 2).

По полученным данным установлено, что вовлечение в опухолевый процесс шейки мочевого пузыря и уретры, наличие

Таблица 2. Частота потенциально важных факторов для клинического стадирования РМП по критериям cT и cN

Признак	Частота встречаемости признака в группах			p
	Гипердиагностика (n=51)	Достоверная диагностика (n=170)	Гиподиагностика (n=128)	
Средний возраст	58,8±10,3	58,8±8,8	58,8±9,2	>0,05
Мужской пол	46 (90,2%)	154 (90,6%)	119 (93,0%)	>0,05
Женский пол	5 (9,8%)	16 (9,4%)	9 (7,0%)	>0,05
• Индекс коморбидности Charlson, скорректированный на возраст - среднее значение/стандартное отклонение/(min/max)	2,0±1,6	2,1±1,5	2,3±1,6	>0,05
• Предполагаемая десятилетняя выживаемость – среднее значение/стандартное отклонение (%)	67,8±28,8	69,6±28,1	64,3±29,8	>0,05
• Наличие макрогематурии в анамнезе (пац./%)	47 (92,2%)	154 (90,6%)	121 (94,5%)	>0,05
• Средняя продолжительность макрогематурии до РЦЭ (мес.)	33,4±44,5	32,1±46,8	20,4±27,8	>0,05
• Среднее время от установления диагноза МРРМП до РЦЭ (мес.)	24,6±41,3	21,5±42,0	12,9±26,4	>0,05
• ХТ до РЦЭ (пац./%)	4 (7,8%)	14 (8,2%)	9 (7,0%)	>0,05
• ХТ + БЦЖ до РЦЭ (пац./%)	0	2 (1,2%)	2 (1,6%)	>0,05
• ХТ + БЦЖ + ЛТ до РЦЭ (пац./%)	0	1 (0,6%)	0	>0,05
• ХТ + ЛТ до РЦЭ (пац./%)	3 (5,9%)	9 (5,3%)	8 (6,3%)	>0,05
• БЦЖ до РЦЭ (пац./%)	1 (2,0%)	5 (2,9%)	0	<0,05
• ЛТ до РЦЭ (пац./%)	2 (3,9%)	11 (6,5%)	8 (6,3%)	>0,05
о Итого специфическая терапия	10 (19,6%)	42 (24,7%)	27 (21,1%)	>0,05
о Всего ХТ	7 (13,7%)	26 (9,4%)	19 (14,8%)	>0,05
о Всего ЛТ	5 (9,8%)	21 (12,4%)	16 (12,5%)	>0,05
• ТУР РМП (пац./%)	9 (17,6%)	43 (25,3%)	23 (18,0%)	>0,05
• Открытые резекции РМП (пац./%)	12 (23,5%)	38 (22,4%)	18 (14,1%)	>0,05
• Открытые резекции + ТУР РМП (пац./%)	4 (7,8%)	17 (10,0%)	4 (3,1%)	<0,05
• Первичные пациенты (пац./%)	34 (66,7%)	105 (61,8%)	88 (68,8%)	>0,05
• Рецидивные пациенты (пац./%)	17 (33,3)	65 (38,2%)	40 (31,3%)	>0,05
• Наличие эпицистостомы до РЦЭ (пац./%)	3 (5,9%)	18 (10,6%)	12 (9,4%)	>0,05
• Кол-во пациентов с операциями на брюшной полости и малом тазу в анамнезе до РЦЭ (пац./%)	20 (39,2%)	56 (32,9%)	41 (32,0%)	>0,05
• Кол-во пациентов с операциями НЕ на брюшной полости и малом тазу в анамнезе до РЦЭ (пац./%)	12 (23,5%)	28 (16,5%)	31 (24,2%)	>0,05
• Количество почек с гидронефрозом до РЦЭ (% от общего количества почек)	100 (38,0%)	83 (24,5%)	102 (45,3%)	<0,05
• Количество микроцистов (пац./%)	11 (21,6%)	25 (14,7%)	19 (14,8%)	>0,05
• Вовлечение шейки МП (пац./%)	18 (35,3%)	43 (25,3%)	44 (34,4%)	>0,05
• Вовлечение уретры (пац./%)	0	1 (0,6%)	0	>0,05
• Вовлечение шейки МП и уретры (пац./%)	10 (19,6%)	25 (14,7%)	32 (25,0%)	<0,05
• Многофокусная опухоль МП (пац./%)	37 (72,5%)	136 (80,0%)	108 (84,4%)	>0,05
• Анемия до РЦЭ (пац./%)	26 (51,0%)	63 (37,1%)	66 (51,6%)	<0,05
• Средний уровень Hb (г/л)	124,9±21,8	131,9±23,1	123,3±25,7	>0,05
• cG1 (пац./%)	9 (17,6%)	32 (18,8%)	9 (7,0%)	<0,05
• cG2 -G4 (пац./%)	42 (82,4%)	138 (81,2%)	119 (93,0%)	<0,05
• CIS до РЦЭ (пац./%)	1 (2,0%)	8 (4,7%)	5 (3,9%)	>0,05
• Переходно-клеточный (ПК) РМП (пац./%)	45 (88,2%)	156 (91,8%)	115 (89,8%)	>0,05
• Не ПК РМП до РЦЭ (пац./%)	3 (5,9%)	6 (3,5%)	7 (5,5%)	>0,05

\* - для клинических групп достоверной и гиподиагностики РМП по cT и cN  
ХТ - химиотерапия; ЛТ - лучевая терапия



уретерогидронефроза обусловленного опухолью МП, наличие анемии и высокий потенциал злокачественности опухоли (сG2-4) являются наиболее важными факторами и статистически достоверными предикторами риска клинической гиподиагностики РМП по стадии и регионарному лимфоидному метастазированию.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что максимальная погрешность стадирования характерна для сМРРМП в стадии сТ3b – 66,3% ( $p < 0,05$ ). В структуре этой погрешности степень гиподиагностики при сМРРМП в стадии сТ3b (31,3%) аналогична таковой при сНМИРМП (35,9%) и сМИРМП (31,6%). А самый высокий уровень гипердиагностики при сМРРМП в стадии сТ3b (35,0%) связан с относительно большим количеством рецидивных пациентов в этой группе, у которых послеоперационные паравезикальные и внутритазовые изменения тканей трактуются при клиническом стадировании как местнораспространенный процесс. По этим же причинам относительно высоким уровень гипердиаг-

ности по стадии оказался и в группе сМРРМП Т4a-Т4b (29,4%). Крайне важным оказалось то, что суммарно каждый третий пациент (33,3%) с клиническим сМРРМП имеет исходную гипердиагностику по стадии. Именно этой категории пациентов зачастую отказывают в радикальном хирургическом лечении, тогда как у каждого третьего больного из этой группы подобный отказ является потенциально необоснованным, а цистэктомия, в случае ее выполнения – радикальной! Полученные результаты свидетельствуют в пользу оправданности активной хирургической тактики не только у пациентов с сНМИРМП высокой степени риска и сМИРМП, но и у самой сложной категории больных с сМРРМП!

Анализом достоверности клинического стадирования РМП по двум критериям (сТ и сN) установлено, что в наибольшей степени гиподиагностика характерна также для сМРРМП в стадии сТ3b (42,5%), а в структуре первичных и рецидивных больных, в том числе, для первичных пациентов сНМИРМП высокой степени риска (43,5%). Суммарная гиподиагностика по сТ

и сN вне зависимости от стадий РМП по нашим данным составила 36,7%. Таким образом, на практике каждый третий пациент – кандидат для выполнения РЦЭ – клинически недооценивается по стадии и/или состоянию регионарных лимфоузлов, а, следовательно, имеет более худший послеоперационный онкологический прогноз в сравнении с дооперационным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При современной клинической диагностике РМП остается достаточно высоким риск гиподиагностики по сТ и сN (36,7%). Вовлечение в опухолевый процесс шейки мочевого пузыря и уретры, наличие уретерогидронефроза обусловленного опухолью МП, наличие анемии и высокий потенциал злокачественности опухоли (сG2-4) являются достоверными предикторами клинической гиподиагностики РМП по стадии и регионарному лимфоидному метастазированию. Наличие таких факторов следует рассматривать как дополнительные доказательства к выбору РЦЭ в качестве основной линии лечения. ■

### Резюме:

На фоне повсеместного внедрения радикальной цистэктомии (РЦЭ) недоиспользование этого метода в лечении рака мочевого пузыря (РМП) остается высоким. Низкая достоверность клинического стадирования РМП делает актуальным поиск клинических факторов, определяющих выбор тактики и своевременности показаний к РЦЭ.

**Материалы и методы.** Ретроспективно оценена достоверность клинического стадирования РМП у пациентов, перенесших РЦЭ ( $n=349$ ), с целью выявления факторов риска гиподиагностики РМП.

**Результаты исследования.** При клинически немышечно-инвазивном РМП (сНМИРМП) высокой степени риска каждый третий больной (35,9%) имеет более высокую патологическую стадию РМП. При клинически мышечно-инвазивном РМП (сМИРМП) каждый третий пациент (31,6%) имеет местнораспространенный РМП (pМРРМП). При сМРРМП каждый четвертый пациент (28,9%) имеет более низкую патологическую стадию РМП. Общая достоверность оценки клинической стадии РМП составила 57,3%. Чувствительность КТ (МРТ) в определении увеличения регионарных лимфоузлов составила 71,9%, а специфичность – 60,7%. Анализом достоверности клинического стадирования РМП по двум критериям (сТ и сN) установлена максимальная гиподиагностика при сМРРМП в стадии сТ3b (42,5%), а в структуре первичных и рецидивных больных, в том числе, у первичных пациентов с сНМИРМП высокой степени риска (43,5%). Суммарная гиподиагностика по сТ и сN составляет 36,7%. При клинко-статистическом анализе выявлены достоверные факторы риска гиподиагностики РМП по сТ и сN: вовлечение в опухолевый процесс шейки мочевого пузыря и уретры, наличие уретерогидронефроза обусловленного опухолью МП, наличие анемии и высокий потенциал злокачественности опухоли (сG2-4).

**Обсуждение.** На практике каждый третий пациент (36,7%) – кандидат для выполнения РЦЭ – клинически недооценивается по стадии и/или состоянию регионарных лимфоузлов и имеет более худший послеоперационный онкологический прогноз в сравнении с дооперационным.

**Заключение.** При современной клинической диагностике РМП остается высоким риск гиподиагностики по сТ и сN (36,7%). Вовлечение в опухолевый процесс шейки мочевого пузыря и уретры, наличие уретерогидронефроза обусловленного опухолью МП, наличие анемии и высокий потенциал злокачественности опухоли (сG2-4) являются достоверными предикторами клинической гиподиагностики РМП по стадии и регионарному лимфоидному метастазированию.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, стадирование, достоверность, гиподиагностика, радикальная цистэктомия, предикторы.

**Key words:** bladder cancer, staging, accuracy, underdiagnosis, radical cystectomy, predictors.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аtdуев В.А., Строганов А.Б., Любарская Ю.О. Ледяев Д. С., Шутов В. В., Березкина Г. А., Мамедов Х. М., Базаев А. А. Результаты создания искусственного мочевого пузыря после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, N 5. С. 615-619.
2. Комяков Б. К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. // Урология. 2003. N 4. С. 15-18.
3. Красный С.А., Суконко О.Г., Ролевич А.И. Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах. // Онкоурология. 2007. N 3. – С. 36-41.
4. Лоран О.Б., Вишневикий А.Е. Варианты хирургического лечения рака мочевого пузыря. // Пленум Всерос. общества урологов. Тезисы докладов. Кемерово. 1995. С. 240-241.
5. Каприн А.Д., Костин А.А., Елагин В.О. Тактика лечения рака мочевого пузыря в зависимости от стадии опухолевого процесса // Онкоурология. 2005. N 2. С.50-51.
6. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов-н/Д, 2002. 239 с.
7. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. // J Urol. 2010. Vol 185. P. 72-78.
8. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efsthathiou JA, Lin CC, Zietman AL, Virgo KS. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. // Eur Urol. 2013. Vol. 63, N 5. P. 823-829.
9. Black PC. Radical Locoregional Therapy for Bladder Cancer: Underutilized, or Unsuitable in Many? // Eur Urol. 2013. Vol. 63, N 5. P. 830 – 831.
10. Sagalowsky AI. Words of Wisdom: re A Systematic Review of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. // Eur Urol. 2013. Vol. 63, N 3. P. 579 – 580.
11. tenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. // Eur Urol. 2011. Vol. 59, N 6. P. 1009–1018.
12. Аляев Ю.Г., Синицин В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. М.: Практическая медицина, 2005. 272 с.
13. Коган М.И., Коган Т.Т., Пермькова Л.Г., Перепечай В.А., Якимчук Т.П. Диагностическая значимость ультрасонографии и компьютерной томографии при раке мочевого пузыря. // Пленум Всероссийского общества урологов.– Кемерово, 1995. С. 228-229.
14. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. // Radiology. 2004. Vol. 231, N 3. P. 725-731.
15. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. // J Urol. 2000. Vol. 163, N 3. P. 1693-1696.
16. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, Novara G, Galfano A, Artibani W. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma.// BJU Int. 2005. Vol. 95, N 6. P. 786-790.
17. Tritschler S, Mosler C, Straub J, Buchner A, Karl A, Graser A, Stief C, Tilki D. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? // World J Urol. 2012. Vol. 30, N 6. P. 827-831.
18. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. // Eur Urol. 2011. Vol. 59, N 6. P. 1009–1018.
19. Глыбочко П.В., Зуев В.В., Попков В.М., Чехонацкая М.Л., Понукалин А.Н. Возможности лучевых методов исследования в диагностике рака мочевого пузыря. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, N 1. С. 148–151.
20. Sternberg CN1, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, De Carli P, Pizzo M, Platania A, Amini M. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? // Cancer. 2003. Vol. 97, N 7. P. 1644-1652.
21. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Какорина Е.П. Организация помощи больным раком мочевого пузыря в Российской Федерации и пути её улучшения на основе стандартизации лечебно-диагностического процесса. // Урология. 2003. N 4. С. 9-14.
22. Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы: научно-практическое издание [под ред. А. Х. Трахтенберга, В. И. Чиссова, А. Д. Каприна]. М.: Практическая медицина, 2015. 120 с.
23. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В., Мерабишвили В.М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрави, 2005. 39 с.
24. Гланц С. Медико-биологическая статистика. [пер. с англ.]. М.: Практика, 1998. 459 с.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера. 2002. 312 с.

# Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии

## The accuracy analysis of the factors influencing survival prediction after radical cystectomy

V.A. Perepetchay, O.N. Vasilyev,  
I.M. Spitsin, M.I. Kogan

**Introduction.** Despite the progress in complex and combined treatment of urinary bladder cancer (UBC) frequency of recurrence and expansion is still high. The results may be improved by the usage of radical cystectomy (RC). But late performance of the RC guides to the palliative surgery and does not improve the survival rate.

**Material and methods.** There was performed the analysis of accuracy of the factors influencing survival prediction after radical cystectomy (RC) by UBC among 349 patients depending on: stage of UBC; age; among primary and recurrent patients; whether it is by primary, salvage and palliative cystectomy; time from establishment of the CUB diagnosis till RC procedure; whether there is hydronephrosis caused by blastoma of bladder cancer; whether lesion is multicentric; anemia; comorbidity of patients; on pN and pG statuses; whether there is intransition – cellular carcinoma and CIS.

**Results of the research.** Significantly worse indexes of all the types of survival are revealed by palliative RC, which is associated with continued growth of cancer ( $p=0,00000$ ). The expected general and specific for cancer 3-year survival rate does not exceed 15,4% and 17,1% respectively, with a median survival of 12,0 months.

**Discussion.** RC by the stage of pT4b and/or with the presence of the distant metathesis requires separate analysis of the results as compared to the results of RC. IF selection of patients for RC is effective and estimation of comorbidity and survival prediction is performed, the patients show identical general and cancer specific survival rate regardless of age. Only timely performance of the RC could improve survival rate of the patients with progressive course of UBC.

**Conclusion.** Significantly negative factors of the prediction influencing general, cancer specific and relapse-free survival of the patients undergone RC are the stage of UBC (pT), condition of the regional lymph nodes (pN), the stage of cancer differentiation (pG), presence of multicentric lesions of UB, presence of intransition-cellular carcinomas of UB, stage of the initial anemia and the presence of unilateral or bilateral hydronephrosis caused with UBC.

**В.А. Перепечай<sup>2</sup>, О.Н. Васильев<sup>1</sup>, И.М. Спицын<sup>2</sup>, М.И. Коган<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Ростовская клиническая больница Федерального государственного бюджетного учреждения «Южный окружной медицинский Центр Федерального медико-биологического агентства», г. Ростов-на-Дону

Несмотря на успехи в комплексном и комбинированном лечении рака мочевого пузыря (РМП) остаются высокими частота рецидивов и прогрессии. Не удается значительно улучшить показатели выживаемости пациентов с высокими факторами риска, которые имеют рецидивирующее и прогрессирующее течение болезни. Значимо не улучшает показатели выживаемости у этих больных и цистэктомия, выполняемая как операция отчаяния на фоне неэффективной органосохраняющей терапии [1-7]. Актуальность этой проблемы в последние годы связана как с истинным ростом заболеваемости РМП и поздней выявляемостью, так и с неадекватностью проводимой терапии, и несвоевременностью перехода к более агрессивным схемам лечения. Это ведет к неудовлетворенности пациентов и урологов результатами лечения [8-12]. Особенно это касается мышечно-инвазивных и местно-распространенных форм РМП (МИРМП и МПРМП), которые остаются самыми смертельно опасными среди злокачественных образований, лечением которых занимаются урологи [13-15]. Ранняя радикальная цистэктомия (РЦЭ) является излечивающей для большинства пациентов с МИРМП, реже – при МПРМП и значительно реже – для

больных с регионарными метастазами. Радикальность обеспечивается соблюдением главных принципов операции: максимально широким иссечением мочевого пузыря и паравезикальной клетчатки с тщательной регионарной лимфодиссекцией. Очевидно, что плохое качество хирургии, независимо от техники, имеет драматические последствия для больных с МИРМП и МПРМП. Частота местного рецидива РМП напрямую связана с наличием положительного хирургического края и практически всегда обуславливает плохой результат. Таким образом, качество хирургии в вопросах лечения пациентов МИРМП и МПРМП должно являться главным принципом при любых модификациях хирургической техники и внедрении новых технологий [16]. К сожалению, органосохраняющее лечение при этих формах РМП часто и неоправданно используется как единственный подход по принципу «до последнего». В большинстве случаев это паллиативное лечение, а цистэктомия в такой ситуации выполняется с опозданием, как операция отчаяния, при поздних, запущенных стадиях и не имеет должной эффективности, дискредитируя метод.

В этой связи важно оценить в сравнительном аспекте роль и достоверность прогностических факторов выживаемости после РЦЭ в



зависимости от: стадии РМП – немышечно-инвазивный (НМИРМП), МИРМП и МРРМП; от возраста; у первичных и рецидивных больных; при первичной, спасительной и паллиативной цистэктомиях; времени от установки диагноза РМП до РЦЭ; от наличия гидронефроза, обусловленного РМП; от многофокусности поражения; анемии; коморбидности пациентов; статусов pN и pG; от наличия непереходно-клеточных опухолей и CIS [17-19].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1995 по 2014 гг. выполнено более 400 цистэктомий (ЦЭ). Показаниями к РЦЭ считали наличие РМП в стадии cT2-T4aNO-xM0, либо наличие НМИРМП (cN0-xM0) высокой степени риска. Критериями высокого риска прогрессии при НМИРМП считали: cT1G3 – многофокусная и/или большая опухоль (>3 см); cT1G3 – рецидивная опухоль; cT1G3 + CIS; cT1G3 ± CIS в простатической уретре.

Дополнительным показанием к РЦЭ при НМИРМП считали – cT1N0-xM0G2-3 + верифицированный рак предстательной железы. В данном исследовании ретроспективно оценены результаты ЦЭ при стадиях РМП pTa-pT4b (n=349). Средний возраст составил 58,8±9,2 лет (от 26 до 87 лет): женщин было 30 (8,6%), средний возраст – 58,4±9,3 года (от 42 до 78 лет), мужчин – 319 (91,4%), средний возраст – 58,7±9,6 лет (от 26 до 87 лет). Для достоверности оценки онкологических результатов из общего числа больных (n=349) выделили группы: I – pT1-pT4aNO-3M0 (n=325) – для анализа результатов РЦЭ и II – pT4bNO-3M0 (n=17) + pT2a-pT4bNO-3M1 (hepar; pulm; oss) (n=7) – для оценки эффективности паллиативной ЦЭ. Анализируемые показатели формализованы и введены в единую базу данных. Использовали методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смир-

нова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка; проверка равенства генеральных дисперсий с помощью точного критерия Фишера и Кохрена; анализ таблиц сопряженности. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ: Statistica 7.0 (StatSoft, USA); BioStat 2009 (AnalystSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2013 и Microsoft Access 2010 (Microsoft Corporation, USA) [20-22].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая 3-х летняя и 5-летняя выживаемость больных при стадиях pT1-pT4a (n=324, исключен один пациент в стадии pTa) после РЦЭ, при общей медиане выживаемости – 123,5 месяца, составила 69,2% и 58,1% соответственно. Актуальная 10-летняя и 15-летняя общая выживаемость – 51,7% и 46,3% (рис. 1).

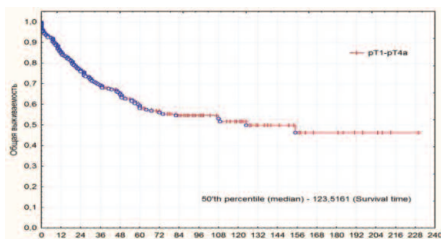


Рис. 1. Общая выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4a (n=324)

3-летняя канцерспецифическая выживаемость в той же группе – 80,7%, а ожидаемая 5-летняя – 71,3% (рис. 2).

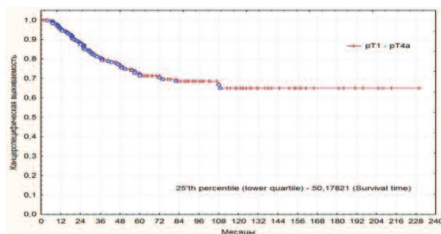


Рис. 2. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4a (n=324)

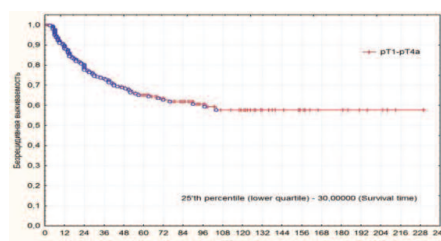


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4a (n=324)

Показатели безрецидивной выживаемости в той же группе и в те же сроки послеоперационного наблюдения составили – 73,2% и 65,1% соответственно (рис. 3).

Общая выживаемость пациентов достоверно коррелирует со стадиями РМП (рис. 4).

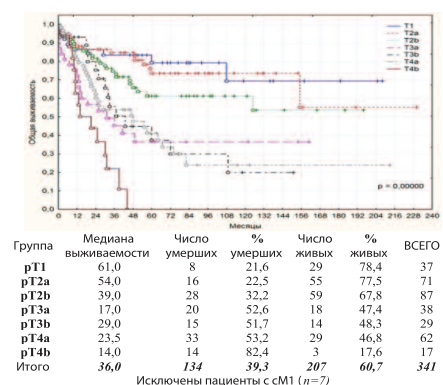


Рис. 4. Общая выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4b по стадиям

Выявлена достоверно худшая общая выживаемость при pT4bNO-3M0: актуальная 3-летняя общая выживаемость не превышает 21,9%, а к 44 месяцам послеоперационного наблюдения ожидаемая летальность 100%. Канцерспецифическая и безрецидивная выживаемости пациентов при pT1-pT4a (n=324) по стадиям представлены на графиках (рис. 5-6).

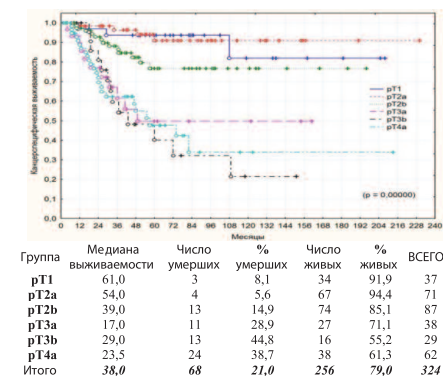


Рис. 5. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4a по стадиям

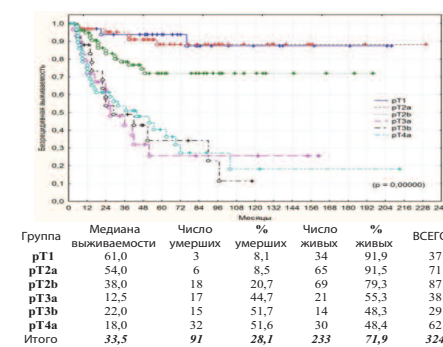


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость после РЦЭ при pT1-pT4a по стадиям

Между группами больных при стадиях pT3a, pT3b и pT4a отсутствует достоверная разница в канцерспецифической ( $p=0,86218$ ) и безрецидивной ( $p=0,87427$ ) выживаемости: канцерспецифическая 3-летняя выживаемость составила – 61,5%, 59,7%, 62,3%, расчетная 5-летняя – 49,7%, 48,2% и 47,6%, безрецидивная 3-летняя – 42,6%, 48,9%, 53,6% и расчетная 5-летняя – 25,6%, 34,2% и 40,4% соответственно. Анализ всех видов выживаемости демонстрирует достоверно лучшие показатели выживаемости у пациентов при НМИРМП и МИРМП. При медиане в 46 месяцев, канцерспецифическая выживаемость при pT2a достоверно выше, чем при pT2b: 3-летняя – 96,3% и 88,2% и 5-летняя – 91,0% и 76,7% соответственно ( $p=0,03603$ ). Также достоверна разница в показателях безрецидивной выживаемости: при медиане – 44 месяца 3-летняя – 95,1% и 78,5%, а 5-летняя – 88,2% и 71,9% соответственно ( $p=0,02472$ ).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по возрастной периодизации жизни человека из когорты пациентов подвергнутых РЦЭ ( $n=325$ ) выделены группы: зрелый возраст – 21-60 лет ( $n=180$  / средний возраст –  $52,36 \pm 6,2$  года); пожилой возраст – 61-74 года ( $n=138$  / средний возраст –  $66,4 \pm 3,7$  лет); старческий возраст – 75-90 лет ( $n=7$  / средний возраст –  $78,3 \pm 4,0$  лет). Ввиду малочисленности выборки в III группе

для достоверного статистического анализа дополнительно выделена группа пациентов старшей возрастной категории – от 70 лет и старше ( $n=39$  / средний возраст –  $72,9 \pm 3,3$  лет). Сравнительный анализ общей и канцерспецифической выживаемости пациентов выделенных групп демонстрирует отсутствие достоверной разницы между ними (рис. 7-8).

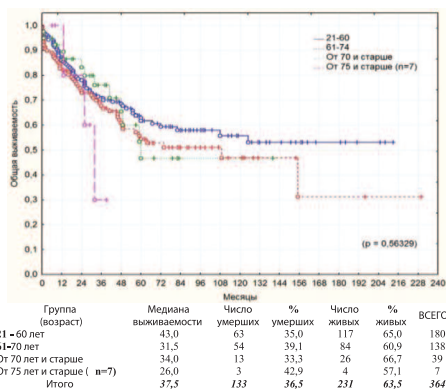


Рис. 7. Общая выживаемость после РЦЭ в зависимости от возраста

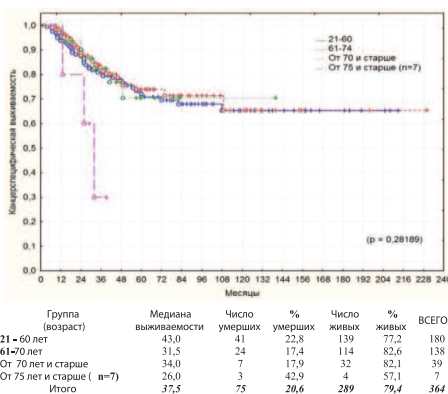


Рис. 8. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от возраста

3-х летняя и 5-летняя выживаемость в анализируемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общая и канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ по возрастам

Группа	Общая		Канцерспецифическая		p
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	
21-60 лет	71,5%	61,7%	80,9%	70,9%	$p = 0,56329^*$ $p = 0,28189^{**}$
61-70 лет	67,7%	54,3%	82,7%	73,9%	
От 70 лет и старше	76,0%	46,7%	82,4%	70,5%	
От 75 лет и старше (n=7)	30,0%	0,0%	0,0%	0,0%	$p > 0,05$

Достоверность разницы в выживаемости: \* - общей; \*\* - канцерспецифической

Таблица 2. Показатели достоверности разницы в выживаемости первичных и рецидивных больных после РЦЭ при НМИРМП, МИРМП и МРРМП

Группа	Сравниваемые подгруппы	Выживаемость		
		Общая	Канцер-специфическая	Безрецидивная
НМИРМП	первичный	$p = 0,81115$	$p = 0,22910$	$p = 0,34983$
	рецидивный			
МИРМП	первичный	$p = 0,05870$	$p = 0,89718$	$p = 0,98585$
	рецидивный			
МРРМП	первичный	$p = 0,60301$	$p = 0,31003$	$p = 0,41461$
	рецидивный			

Сравнительные результаты общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости при первичном ( $n=215$ ) и рецидивном ( $n=110$ ) РМП представлены на графиках (рис. 9-11).

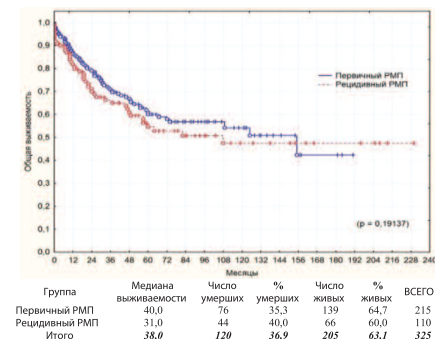


Рис. 9. Общая выживаемость после РЦЭ при первичном и рецидивном РМП

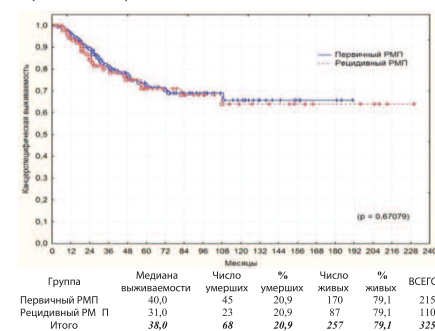


Рис. 10. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при первичном и рецидивном РМП

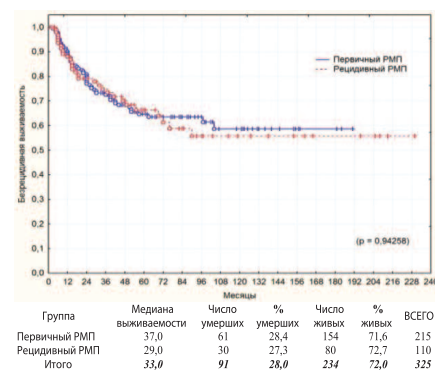


Рис. 11. Безрецидивная выживаемость после РЦЭ при первичном и рецидивном РМП

Достоверная разница между группами по всем видам выживаемости отсутствует. Для выявления такой разницы у первичных и рецидивных пациентов с разной степенью инвазии РМП нами выполнен дополнительный анализ выживаемости в подгруппах НМИРМП, МИРМП и МРРМП. В каждой из подгрупп достоверной разницы в выживаемости между первичными и рецидивными пациентами также не получено (табл. 2).



Первичную РЦЭ выполняли по стандартным вышеуказанным показаниям у первичных пациентов, не получавших ранее никакого лечения по поводу РМП. К спасительной РЦЭ прибегали у больных, которые ранее получали лечение РМП, но ответ на него отсутствовал и/или возник рецидив с прогрессией, либо изначально выявлена непереходно-клеточная опу-

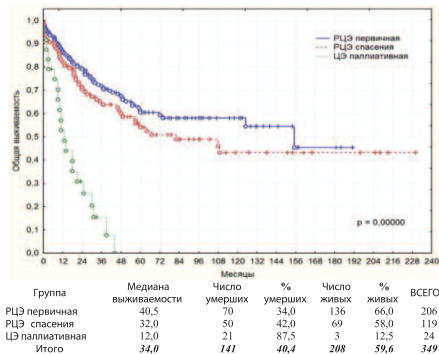


Рис. 12. Общая выживаемость после РЦЭ первичной, РЦЭ спасения и ЦЭ паллиативной

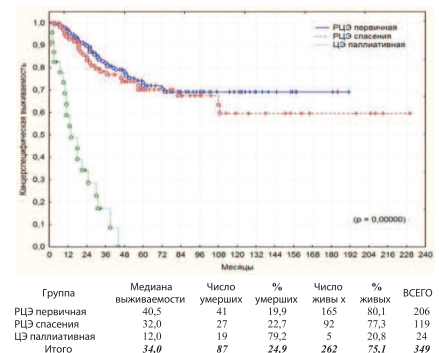


Рис. 13. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ первичной, РЦЭ спасения и ЦЭ паллиативной

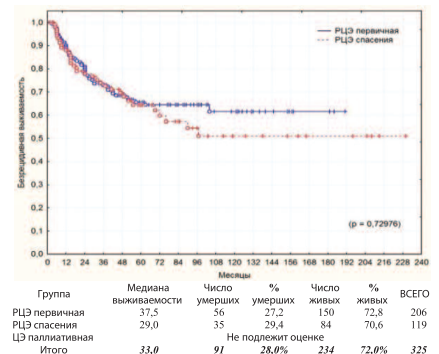


Рис. 14. Безрецидивная выживаемость после РЦЭ первичной и РЦЭ спасения

Таблица 3. Общая, канцерспецифическая и безрецидивная выживаемость после РЦЭ первичной, спасения и ЦЭ паллиативной

Подгруппа (РЦЭ/ЦЭ)	Общая			Канцерспецифическая			Безрецидивная			p
	3-летняя	5-летняя	10-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Первичная	71,8%	60,4%	58,2%	82,1%	72,0%	69,2%	73,0%	65,7%	61,6%	p=0,14657*
Спасения	64,9%	54,2%	43,2%	78,2%	70,2%	59,6%	73,9%	64,4%	51,0%	p=0,40901** p=0,72976***
Паллиативная	15,4%	0,0%	0,0%	17,1%	0,0%	0,0%	Не подлежит оценке			p=0,00000* p=0,00000**

Достоверность разницы в выживаемости: \* - общей; \*\* - канцерспецифической, \*\*\* - безрецидивной

холь. Паллиативная ЦЭ выполнялась при нерезектабельных местнораспространенных (T4b), метастатических (M1) опухолях, имеющих тяжелые и/или жизнеугрожающие осложнения: мочепузырно-кожные, -кишечные, -влагалищные свищи, выраженный болевой синдром, неконтролируемые фармакологически и эндоскопически мочепузырные кровотечения, кишечную непроходимость, как осложнение МРРМП и другие. Среди пациентов подвергнутых ЦЭ (n=349) выделены группы: РЦЭ первичная (n=206), РЦЭ спасения (n=119) и ЦЭ паллиативная (n=24). Общая, канцерспецифическая и безрецидивная выживаемость в этих группах представлены на графиках (рис. 12-14).

Достоверно худшие показатели всех видов выживаемости выявлены при паллиативной ЦЭ, что ассоциировано с продолженным ростом опухоли (p=0,00000). Статистически достоверная разница в показателях выживаемости при первичной и спасительной РЦЭ отсутствует. 3-летняя, 5-летняя и актуальная 10-летняя выживаемость представлены в таблице 3.

Дополнительно выполнен анализ выживаемости пациентов перенесших ЦЭ (n=325) в зависимости от факторов способных потенциально влиять на прогноз и исход заболевания при РМП. Так рядом исследований продемонстрирована лучшая выживаемость пациентов после РЦЭ, у которых сроки от момента первичной диагностики РМП до выполнения РЦЭ не превышали 3 года. При аналогичном анализе у наших пациентов мы не получили достоверной разницы в общей и канцерспецифической выживаемости по этому критерию (рис. 15, 16).

Другим потенциальным фактором прогноза РМП является наличие

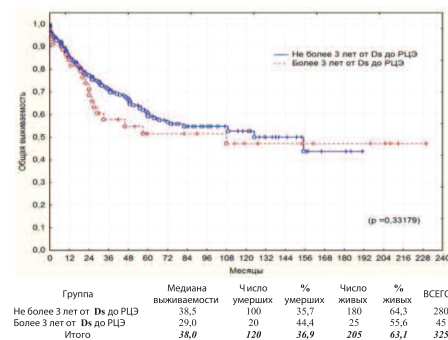


Рис. 15. Общая выживаемость после РЦЭ в зависимости от сроков между диагностикой РМП и выполнением РЦЭ

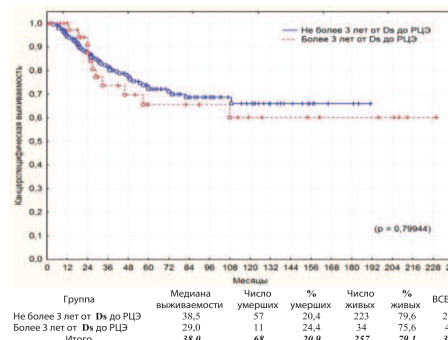


Рис. 16. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от сроков между диагностикой РМП и выполнением РЦЭ

гидронефроза до выполнения РЦЭ, обусловленного самой опухолью. Анализ по этому критерию представлен на графиках (рис. 17-18).

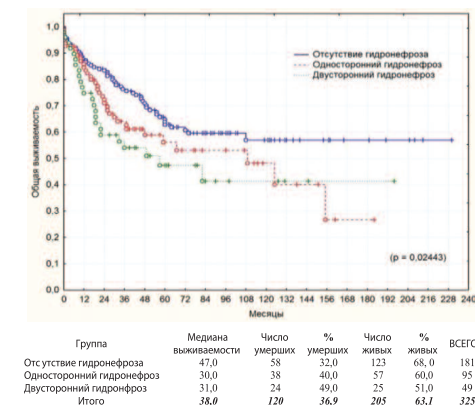


Рис. 17. Общая выживаемость после РЦЭ в зависимости от наличия или отсутствия дооперационного гидронефроза

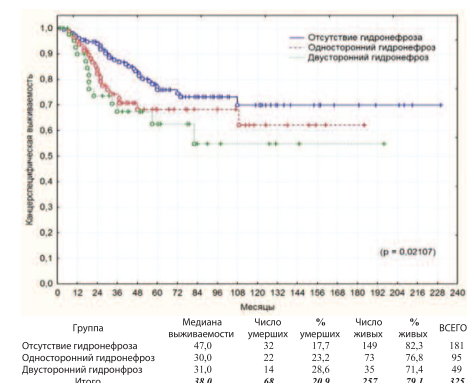


Рис. 18. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от наличия или отсутствия дооперационного гидронефроза



Результаты сравнительного анализа канцерспецифической выживаемости при моно- и полифокальном поражении стенки мочевого пузыря опухолью представлены на графике (рис. 19).

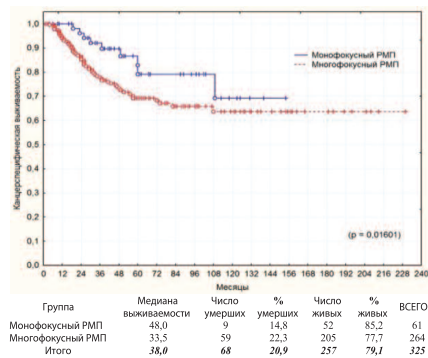


Рис. 19. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при моно- и многофокусном РМП

Для оценки степени анемии пользовались общепринятыми критериями: I степень - 100-120 г/л у мужчин и 90-110 г/л у женщин, II степень - 80-100 г/л у мужчин и 70-90 г/л у женщин, III степень - ниже 80 г/л у мужчин и ниже 70 г/л у женщин. В результате установлено наличие высоко достоверной разницы в общей и в канцерспецифической выживаемости пациентов после РЦЭ в зависимости от наличия и степени выраженности исходной анемии (рис. 20-21).

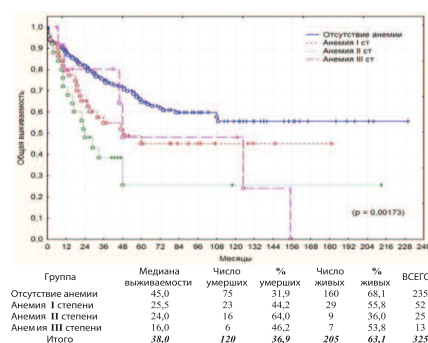


Рис. 20. Общая выживаемость после РЦЭ при отсутствии или наличии анемии

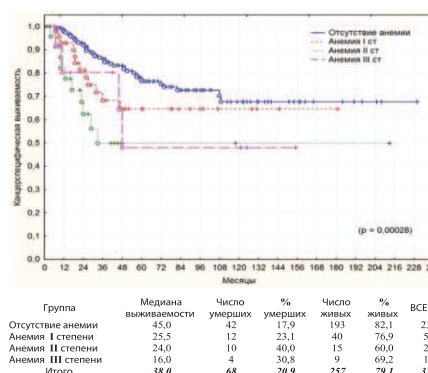


Рис. 21. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при отсутствии или наличии анемии

Коморбидность – фактор оказывающий влияние, прежде всего, на общую выживаемость больных после РЦЭ. В нашем исследовании полученная разница, как в общей, так и в канцерспецифической выживаемости по данному показателю оказалась недостоверной (рис. 22-23).

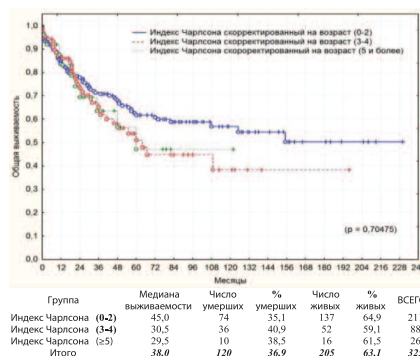


Рис. 22. Общая выживаемость после РЦЭ в зависимости от коморбидности

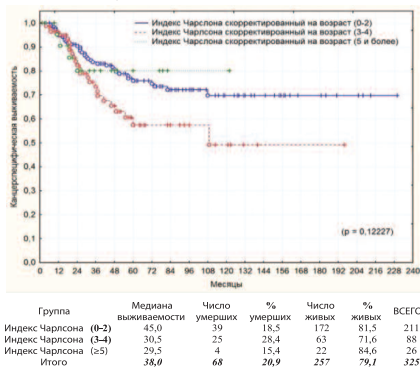


Рис. 23. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от коморбидности

Важным прогностическим фактором канцерспецифической выживаемости после РЦЭ является наличие регионарных лимфоидных метастазов. Разница в выживаемости по этому прогностическому фактору в наших наблюдениях определяется с высокой степенью статистической достоверности в пользу статуса N(-) (рис. 24).

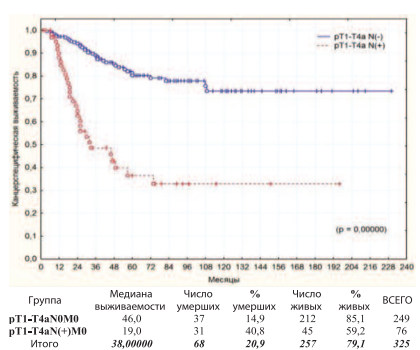


Рис. 24. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ по статусу pN(±)

Та же закономерность с высокой степенью достоверности про-

слеживается при раздельном анализе по степени выраженности статуса pN(0-3) (рис. 25).

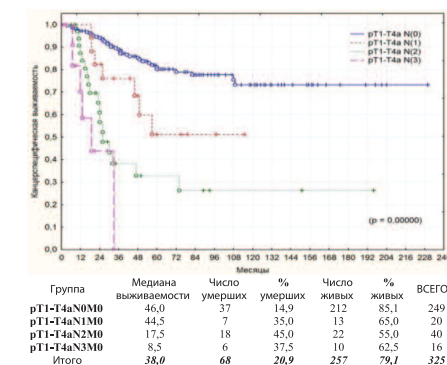


Рис. 25. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от степени статуса pN(0-3)

Не менее важным и достоверным прогностическим фактором канцерспецифической выживаемости по результатам наших исследований является степень дифференцировки опухоли – статус pG (рис. 26).

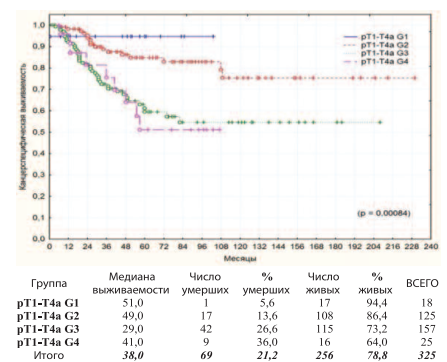


Рис. 26. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от статуса pG

Достоверным неблагоприятным прогностическим фактором по нашим результатам оказалось наличие непремено-клеточных опухолей мочевого пузыря (НеПКР) (рис. 27).

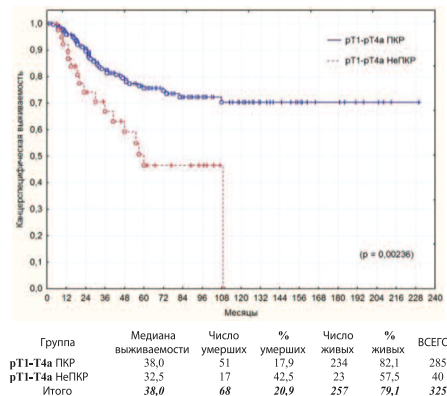
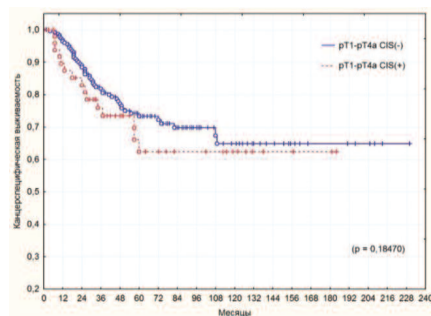


Рис. 27. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от наличия ПКР и НеПКР мочевого пузыря

Мы не получили достоверной разницы в канцерспецифической выживаемости при наличии, либо отсутствии pCIS (рис. 28).



Группа	Медиана выживаемости	Число умерших	% умерших	Число живых	% живых	ВСЕГО
pT1-T4a CIS(-)	37,0	53	19,5	219	80,5	272
pT1-T4a CIS(+)	42,0	15	28,3	38	71,7	53
Итого	38,0	68	26,9	257	79,1	325

Рис. 28. Канцеро-специфическая выживаемость после РЦЭ в зависимости от наличия или отсутствия CIS мочевого пузыря

## ОБСУЖДЕНИЕ

ЦЭ при стадии pT4b и/или при наличии определяемых до операции отдаленных метастазов является исключительно паллиативной операцией, которая требует отдельного анализа результатов в сравнении с результатами РЦЭ. У этой категории больных после операции имеет место продолженный рост опухоли, а не ее рецидив. Это ведет к быстрому прогрессированию, развитию метастатической фазы болезни, делает невозможной оценку безрецидивной выживаемости и значительно ухудшает показатели канцеро-специфической и общей выживаемости в этой группе. Таким образом, суммарный анализ результатов радикальной и паллиативной ЦЭ ведет к необъективности обобщенных данных и дискредитации эффективности РЦЭ.

Выполненный нами отдельный анализ позволил избежать ошибок многих ранее выполненных исследований и повысить достоверность полученных данных.

Мы не получили достоверной разницы в выживаемости по критерию коморбидности, что связано с ретроспективностью анализа в уже отобранной для РЦЭ когорте пациентов. Это коррелирует и с отсут-

ствием разницы в выживаемости пациентов разных возрастных групп. На практике это означает, что при рациональном отборе больных для РЦЭ с оценкой коморбидности и прогнозируемой выживаемости пациенты демонстрируют идентичную общую и канцеро-специфическую выживаемость вне зависимости от возраста.

В нашей когорте пациентов наличие рецидивного РМП не ассоциировано с худшей выживаемостью и худшим онкологическим прогнозом после своевременного выполнения РЦЭ в сравнении с первичными пациентами. Это доказывает важность тщательного мониторинга при органосохраняющем лечении с целью верификации рецидивов и/или прогрессии, с необходимостью своевременного определения показаний к РЦЭ. Полученными данными подтверждено, что используемый нами максимально «агрессивный» подход при прогрессии РМП (либо при отсутствии эффекта от проводимой терапии) со своевременным выполнением спасительной РЦЭ оправдан в полной мере и обеспечивает онкологические результаты аналогичные таковым при первичной РЦЭ. Заблуждением мы считаем применение РЦЭ как резервного метода, оправданного только после использования всего известного альтернативного арсенала с негативным исходом, как запасного варианта «исправления» многочисленных предшествующих неудач в лечении РМП. Запоздалое принятие решения о РЦЭ неминуемо ведет к развитию нерезектабельной и/или метастатической фазы болезни, превращают РЦЭ в паллиативную и тем самым дискредитируют метод. Критически неверным является мнение об эффективности РЦЭ в запущенных ситуациях, в отчаянных попыт-

ках выполнить цистэктомию как «последний единственно возможный» вариант лечения! В такой ситуации ЦЭ технически возможна, но часто не эффективна и не оправдана с позиций радикализма. По нашим данным паллиативная цистэктомию демонстрирует ожидаемую общую и канцеро-специфическую 3-летнюю выживаемость на уровне 15,4% и 17,1% соответственно, при медиане выживаемости – 12,0 мес. При современном уровне развития уродеривации РЦЭ, при наличии показаний, должна рассматриваться как первичный лечебный подход, как вариант выбора.

Нашими исследованиями не подтверждается прогностическая значимость влияния CIS на выживаемость пациентов после РЦЭ. Это приводит к пониманию того, что CIS, как доказанный фактор риска прогрессии, способна приводить к быстрой инвазии, метастазированию и инкурабельности пациентов с позиций радикализма на этапе органосохраняющего лечения. Но при достоверном стадировании и своевременном выполнении РЦЭ не оказывает последующего негативного влияния на выживаемость пациентов в послеоперационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверными негативными факторами прогноза, влияющими на общую, канцеро-специфическую и безрецидивную выживаемость пациентов после РЦЭ являются стадия РМП (pT), состояние регионарных лимфоузлов (pN), степень дифференцировки опухоли (pG), наличие многофокусного поражения МП, наличие непереходно-клеточных опухолей МП, степень исходной анемии и наличие одно- или двустороннего гидронефроза, об-

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомию, выживаемость, факторы прогноза.

**Key words:** bladder cancer, radical cystectomy, survival, prognostic factors.

**Резюме:**

Несмотря на успехи в лечении рака мочевого пузыря (РМП) остаются высокими частота рецидивов и прогрессии. Результаты могут быть улучшены путем выполнения радикальной цистэктомии (РЦЭ). Однако несвоевременное выполнение РЦЭ ведет к паллиативной хирургии и не улучшает выживаемость.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после цистэктомии (ЦЭ) при РМП у 349 больных в зависимости от: стадии РМП; от возраста; у первичных и рецидивных больных; при первичной, спасительной и паллиативной цистэктомиях; времени от установки диагноза РМП до РЦЭ; от наличия гидронефроза, обусловленного РМП; от многофокусности поражения; анемии; коморбидности пациентов; статусов pN и pG; от наличия непереходно-клеточных опухолей и CIS.

**Результаты исследования и обсуждение.** Достоверно худшие показатели всех видов выживаемости выявлены при паллиативной ЦЭ ( $p=0,00000$ ), ожидаемая общая и канцерспецифическая 3-летняя выживаемость не превышает 15,4% и 17,1% соответственно, при медиане выживаемости – 12,0 мес. ЦЭ при стадии pT4b и/или при наличии отдаленных метастазов требует отдельного анализа результатов в сравнении с результатами РЦЭ. При рациональном отборе больных для РЦЭ с оценкой коморбидности и прогнозируемой выживаемости пациенты демонстрируют идентичную общую и канцерспецифическую выживаемость независимо от возраста. Только своевременное выполнение РЦЭ может улучшить выживаемость пациентов при прогрессирующем течении РМП.

**Заключение.** Достоверными негативными факторами прогноза, влияющими на общую, канцерспецифическую и безрецидивную выживаемость пациентов после РЦЭ являются стадия РМП, состояние регионарных лимфоузлов, степень дифференцировки опухоли, наличие многофокусного поражения МП, наличие непереходно-клеточных опухолей МП, степень исходной анемии и наличие одно- или двустороннего гидронефроза, обусловленного РМП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Chen KK, Ho DM, Chen MT, Chang LS. Histological changes in the Kock pouch. // Br J Urol. 1993. Vol. 72, N 4. P. 433-440.
2. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Какорина Е.П. Организация помощи больным раком мочевого пузыря в Российской Федерации и пути её улучшения на основе стандартизации лечебно-диагностического процесса. // Урология. 2003. N 4. С. 9
3. Атдуев А., Березкина Г.А., Абрамов Д.В., Нуждин П.И., Строганов А.Б., Ледяев Д.С., Сеничев А.А., Адеишвили Г.З., Березин К.В., Мамедов Х.М., Амоев З.В., Данилов А.А. Непосредственные результаты радикальной цистэктомии. // Онкоурология. Материалы III конгресса Российского общества онкоурологов. 2008. С. 82-83.
4. Глыбочко П.В., Митряев Ю.И., Понукалин А.Н. и др. Сравнительная оценка органосохраняющего лечения и цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря. // В кн.: Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». М., 2005. С. 42.
5. Даренков С.П., Чернышев И.В., Самсонов Ю.В. Качество жизни онкоурологических больных после кишечной деривации мочи. // Избранные лекции по урологии [Под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова]. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. С. 358-375.
6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. 934 с.
7. Коган М.И., Перепечай В.А., Васильев О.Н. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: результаты 300 операций в одном центре. // Материалы XII съезда Российского общества урологов. Москва, 2012. С. 246
8. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. Радикальная цистэктомия в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря. // Онкологический журнал. 2009. Т.3, N 4. С. 7-15.
9. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак мочевого пузыря. // Проблемы клинической медицины. 2006. N4. С.10-15.
10. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э. Основы реабилитации больных раком мочевого пузыря. Казань, 1994. Указать количество страниц или др. источник // Казанский медицинский журнал. 1999. № 4. С. 279-282.
11. Урология. Российские клинические рекомендации. [Под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря]. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2015. 480с.
12. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря Ростов-н/Д, 2002. 239 с.
13. Карякин О.Б. Инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря. // Онкоурология. 2005. N 1. С. 69-71.
14. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Франк Г.А., Андреева Ю., Нюшко К.М. Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию. // Онкоурология. 2005. N 2. С.40-44.
15. Комяков Б.К., Новиков А.И., Сергеев А.В., Фадеев В.А. Опыт 300 радикальных цистэктомий. // Материалы Пленума правления Рос. общества урологов, Нижний Новгород, 2009. С. 335-336.
16. Bochner B.H. Oncologic outcomes achieved by radical cystectomy. // Eur Urol. 2013. Vol. 64, N 2. P. 225 – 226
17. Лапытов В.Р., Дамбаев Г.Ц., Вусик А.Н., Скиданенко В.В., Калиничева О.А. Прогностические критерии и выживаемость больных после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря. // Онкоурология. Материалы III Конгресса Российского общества онкоурологов. 2008. С. 100.
18. Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Варианты хирургического лечения рака мочевого пузыря. // Тезисы докладов пленума Всероссийского общества урологов.. Кемерово. 1995. С. 240-241.
19. Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против». // Практическая онкология. 2003. Т. 4, N 4. С. 252-255.
20. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей применяемых в онкологии. Практическое пособие. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. 39 с.
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. [Пер. с англ.] М.: Практика, 1998. 459 с.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.





➤ 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



# Стратегия «fast-track» послеоперационного ведения пациентов после перкутанной нефролитотомии

«Fast track» postoperative strategy in patients after percutaneous nephrolithotomy

D.A. Mazurenko, A.V. Zhivov,  
E.V. Bernikov, Z.A. Kadirov,  
I.I. Abdullin, L.A. Nersisyan

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is a main approach to large and staghorn kidney stones, which has almost totally replaced open surgery and extracorporeal lithotripsy as monotherapy. New methods in complicated planned surgical interventions reduce the postoperative complications, hospital stay and accelerate the rehabilitation of patients. Fast-track conception followed this way. The aim of our study was to ground the practicability of this conception in patients after PCNL.

Eighty three patients were included in a period from January 2015 to December 2015, from those 53 patients matched the inclusion criteria. First group included 23 patients (mean age 46.4 years, range 19-62), which were "fast-tracked". The second group consisted of 30 patients with mean age 48.4 (23-67) years with standard approach (control group).

Mean hospital stay was 27.3 hours if first group and 54.1 hours in second group. Mean operation time was the same. No complication > Clavien II were evident. Complication rate was similar in groups and low. Stone free rate did not differ significantly among groups, 91% and 90%.

Fast-track strategy during PCNL allows reduction of the treatment costs and minimize the spread of hospital flora. The proper patient selection could exclude the increase of intraoperative and postoperative complications.

Д.А. Мазуренко<sup>1</sup>, А.В. Живов<sup>2</sup>, Е.В. Берников<sup>1</sup>, З.А. Кадыров<sup>1</sup>,  
И.И. Абдуллин<sup>1</sup>, Л.А. Нерсисян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБГОУ ВПО Российский Университет Дружбы Народов.

<sup>2</sup>Кафедра урологии Medicalschool Европейского Медицинского Центра

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) в настоящее время является основным методом лечения крупных и коралловидных камней почек, практически полностью вытеснив открытую хирургию, а также дистанционную литотрипсию, как монометод [1, 2]. Методика ПНЛ предполагает пункцию чашечно-лоханочной системы и дилатацию канала под контролем флюороскопии и ультразвуковым наведением для создания доступа к камню почки, введение по каналу специального эндоскопа (нефроскопа), дробление камня и экстракцию фрагментов [3]. Для фрагментации конкрементов используют различные виды энергии, такие как электрогидравлическая, ультразвуковая, пневматическая [4, 5].

Выбор тактики лечения зависит от размера и состава камня, его расположения, наличия обструкции ниже камня, неэффективности ранее проведенной дистанционной литотрипсии (ДЛТ) или наличие противопоказаний к ней, анатомические особенности и аномалии развития [5, 6, 7]. Показания к выполнению ПНЛ, разработанные И.М. Катибовым, Д.С. Мериновым и соавт. представлены в таблице 1 [8]. Наряду с абсолютными показаниями к выполнению перкутанной нефролитотомии, существуют группы пациентов, требующие дополнительного обсуждения при выборе ПНЛ в качестве опции [9]. К этим группам относятся дети, пациенты с

ожирением, пациенты после ранее перенесенной открытой операции на почке, частым рецидивным камнеобразованием, пациенты с единственной или единственно функционирующей почкой и почечной недостаточностью [8, 10].

В последние годы отмечается существенное изменение тактики ведения пациентов в периоперационном периоде, связанное с новыми подходами к обезболиванию, внедрением методов, снижающих стрессовый ответ организма, и использованием минимально инвазивных хирургических вмешательств. В настоящее время многие плановые операции выполняются в амбулаторных условиях. Показано, что внедрение новых подходов при более сложных плановых хирургических вмешательствах снижает количество послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения в стационаре и ускоряет процесс восстановления пациентов [11].

Все вышеперечисленное привело к появлению концепции fast-track хирургии, автором которой считается датский анестезиолог Н. Kehlet [12]. В 90-х годах XX века на основании изучения патофизиологических механизмов он предложил использовать многокомпонентную систему мер, направленных на снижение стрессовой реакции организма на хирургическую травму, что могло привести к улучшению результатов хирургического лечения [12]. Многие из этих мер давно известны и исследованы. Однако внедрение данных доказатель-

ной медицины в реальную практику занимает долгие годы, что связано с наличием устоявшихся принципов лечения пациентов, недостаточной информированностью врачей, руководителей клиник и хирургических подразделений, а также трудностями при внедрении новых подходов.

В работах J. Wind [13] были суммированы и идентифицированы факторы, входящие в состав мультимодальной fast-track программы в рандомизированных исследованиях и мета-анализе (табл. 2). Понятие «fast-track» охватывает все фазы периоперационной терапии: дооперационную, интраоперационную и послеоперационную [14].

#### Дооперационная стратегия:

1. Обучение пациента — объяснение и реальная информация о предстоящих медицинских процедурах, операции, послеоперационном периоде, преимуществах программы fast-track.

2. Отсутствие ограничения питания до операции. Учитывая, что удлинение периода голодания со снижением pH желудочного содержимого увеличивает риск аспирации, пациенту в течение ночи разрешают пить до 400 мл прозрачной жидкости, так как данный объем не увеличивает риск аспирационных осложнений во время интубации. С применением принципов доказательной медицины продемонстрировано, что дооперационное голодание снижает резервы гликогена и вызывает послеоперационную устойчивость к инсулину. Вследствие этого обосновано применение 150 мл декстрозы (глюкозы) за 2 ч до операции, что также способствует уменьшению чувства голода, жажды, дискомфорта, утомления, а следовательно, и стрессовой реакции. Уменьшение выраженности страха в результате выброса эндогенных опиоидов в свою очередь приводит к снижению интраоперационной потребности в анестетиках.

3. Согласно результатам рандомизированных исследований, не-

обходимость механической подготовки кишечника к операции не считают обоснованной.

#### Интраоперационная стратегия:

1. Анестезия, сводящая к минимуму хирургический стресс, соответствует целям fast-track хирургии. Введение в клиническую практику быстро- и короткодействующих летучих (севофлюран) и внутривенных (пропофол) анестетиков, опиоидов (ремифентанил) и миорелаксантов позволило расширить показания к операциям, выполняемым амбулаторно, сократить продолжительность восстановительного периода, уменьшить потребность в длительном мониторинге. Применение регионарной эпидуральной и спинальной (спинномозговой) анестезии сопровождается улучшением функций лёгких, снижением нагрузки на сердечно-сосудистую систему, меньшим парезом кишечника и лучшей анальгезией.

2. Использование минимально агрессивных хирургических мето-

дик уменьшает воспалительный компонент стрессового ответа, существенно не влияя на нейроэндокринный и метаболический ответ. Мини-инвазивная хирургия подразумевает снижение боли и сокращение сроков пребывания в стационаре по сравнению с открытыми методами.

3. Оптимизированная инфузионная терапия (directed goal therapy) во время оперативного вмешательства предполагает предупреждение интраоперационной гиповолемии и чрезмерной инфузии кристаллоидов, которые могут привести к отекам, ухудшению оксигенации тканей и замедлению заживления. Возможность же употребления жидкости ночью и отказ от подготовки кишечника приводит к отсутствию гиповолемии в начале операции и снижению объема интраоперационной инфузии.

4. Обеспечение интраоперационной нормотермии. Развитие интраоперационной гипотермии влечет за собой ухудшение гемостаза с

Таблица 1. Показания к ПНЛ

Крупные (более 2 см) и коралловидные камни
Камни высокой плотности (более 1000 единиц Хоунсфилда)
Камни нижней чашечки
Камни в сочетании с обструкцией ЧЛС
Инфекционные камни
Неэффективность ДЛТ или противопоказания к ДЛТ
Камни при аномалиях развития почек или иных анатомических вариантах расположения
Сопутствующая патология, исключающая иные методы удаления камня (болезнь Бехтерева)

Таблица 2. Факторы, входящие в состав мультимодальной fast-track программы

Дооперационное информирование пациента
Отказ от подготовки кишечника перед операцией
Отказ от премедикации
Применение пробиотиков перед операцией
Отказ от полного голодания перед оперативным вмешательством
Применение раствора декстрозы (глюкозы) за 2 ч до операции
Регионарная анестезия, короткодействующие анестетики
Адекватный объем инфузии в периоперационном периоде
Короткие разрезы (мини-инвазивный доступ, поперечные разрезы)
Профилактика дооперационной гипотермии
Применение высоких концентраций O <sub>2</sub> периоперационно
Неопиоидная анальгезия
Отказ от рутинного использования дренажей и назогастральных зондов
Раннее удаление мочевого катетера
Прокинетика
Раннее начало послеоперационного перорального питания
Ранняя мобилизация



увеличением интра- и послеоперационной кровопотери, усиление послеоперационной дрожи с повышенным потреблением кислорода и повышение риска ишемии миокарда. Активное согревание пациента, укрывание неоперируемых частей тела и назначение подогретых инфузионных сред помогают поддерживать нормотермию.

#### Послеоперационная стратегия:

1. Эффективное купирование боли. Послеоперационная боль — важнейший фактор, влияющий на длительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре. При послеоперационной аналгезии необходим мультимодальный подход с комплексным использованием регионарной аналгезии, нейрональных блоков, комбинации ацетаминофена и нестероидных противовоспалительных препаратов, что позволяет уменьшить использование опиоидов и, как следствие, снизить их побочные эффекты.

2. Ранняя пероральная гидратация. Потребление более 300 мл жидкости в день операции и прекращение внутривенной инфузии в первый день, в случае необходимости назначают коллоидные растворы.

3. Раннее восстановление энтерального питания (6 ч после операции) необходимо для успеха программы fast-track хирургии как после небольших, так и после объемных операций. В течение первого дня после операции вместе с жид-

ким питанием назначают твердую пищу. При наличии тошноты и рвоты показана фармакологическая терапия (дроперидол, антисеротонинергические препараты и анальгезия с уменьшенным использованием опиоидов).

4. Ускоренная мобилизация — ранняя способность передвигаться, вне кровати в течение первого дня после операции. Постельный режим усугубляет потерю мышечной массы и слабость, ухудшает легочные функции, предрасполагает к венозному застою и тромбоэмболии, а также способствует послеоперационному образованию спаек. Должны быть приложены все усилия для послеоперационной активации, которая возможна при адекватной аналгезии.

Целью нашего исследования явился выбор показаний и выработка тактики fast-track хирургии при выполнении ПНЛ, а также обоснование безопасности и экономической эффективности данной методики. Перкутанная нефролитотомия может сопровождаться рядом осложнений (табл. 3). Выработка критериев fast-track направлена в том числе на минимизацию данных осложнений путем выделения группы риска развития осложнений, которым данная стратегия противопоказана.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное сравнительное исследование проведено на базе

клиники урологии Европейского Медицинского Центра с января 2015 по декабрь 2015 года. Перкутанная нефролитотомия была выполнена 83 пациентам, 53 пациента соответствовали критериям включения (стандартные показания к ПНЛ, представлены в таблице 1) и критериям исключения. Критериями исключения из исследования являлись:

- выраженная сопутствующая патология;
- гипокоагуляция, в т.ч. лекарственная;
- коралловидные камни;
- единственная почка;
- некоторые аномалии развития;
- инфекция мочевых путей, инфекционные камни;
- повторные операции на органах мочевыводящей системы;
- множественные доступы;
- массивная итраоперационная кровопотеря.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 23 пациента (средний возраст 46,4 (19-62) лет, которые получали лечение с учетом стратегии Fast-track. Во вторую вошли 30 пациентов, средний возраст 48,4 (23-67) лет, со стандартным ведением. Эти пациенты составили группу сравнения. Характеристика групп представлена в таблице 4. Пациенты группы fast-track провели в стационаре менее суток, выписывались либо в день операции, либо на следующее утро.

Всем пациентам операция выполнялась по стандартной методике: пациент укладывался в литотомическую позицию, выполнялась цистоскопия, катетеризация соответствующего мочеточника катетером 5F. По катетеру выполнялась уретеропиелогрфия, а также создавалась достаточная для безопасной пункции дилатация ЧЛС. В ряде случаев цистоскопия и катетеризация мочеточника не проводилась. Вторым этапом пациент укладывался на живот. Под ультразвуковым наведением и флюороскопическим контролем выполнялась

Таблица 3. Возможные осложнения ПНЛ

Интраоперационные	Послеоперационные	Отдаленные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потеря хода</li> <li>• Кровотечение</li> <li>• Перфорация ЧЛС</li> <li>• Ранение соседних органов и полостей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечение</li> <li>• Обструкция</li> <li>• Острый пиелонефрит (уросепсис)</li> <li>• Подтекание мочи (leakage)</li> <li>• Артериовенозные фистулы, псевдоаневризмы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие ИМП</li> <li>• Рецидив камнеобразования</li> <li>• Образование стриктур ВМП</li> <li>• Потеря функции почки</li> </ul>

Таблица 4. Распределение пациентов по группам

Показатель	Группа 1 Fast-track	Группа 2 Контрольная группа	Значение Р
Средний возраст, лет	46,4 (19-62)	48,4 (23-67)	>0,05
Мужчины/женщины (n)	13/10	16/14	—
Средний диаметр наибольшего конкремента, мм	25,6 (11-41)	27,3 (12-38)	>0,05

пункция ЧЛС почки, содержащей конкремент. Пункция осуществлялась через заднюю чашечку, т.н. зону Броделя – участок паренхимы, содержащий меньшее количество сосудов, меньшую толщину паренхимы, доступ, к которому минимизирует возможность ранения окружающих органов. По пункционному ходу вводилась струна с гидрофильным покрытием 0,035", по которой выполнялась дилатация рабочего хода с помощью тefлоновых дилататоров Амплац, по которым в полостную систему устанавливался кожных (порт) №30F. Нефроскопия выполнялась нефроскопами Karl Storz 24F и 21F. 8 пациентам (4 в каждой группе) операция выполнена миниатюрным нефроскопом №15F Olympus, соответственно размер пункционного канала составил 15F. После контактного дробления камня с помощью пневматического, ультразвукового или лазерного литотриптеров, фрагменты удалялись под оптическим контролем экстракторами и корзинками Dormia. Мелкие фрагменты конкрементов и песок отмывались током жидкости, с помощью системы подачи ирригационной жидкости (физиологический раствор), с высотой столба 60 см. Для достижения труднодоступных

чашечек, содержащих конкременты, использовался гибкий эндоскоп. В конце операции выполнялся рентгенологический контроль наличия резидуальных конкрементов и пиелография для исключения перфорации ЧЛС и миграции конкрементов в мочеточник. По окончании операции устанавливалась нефростомы 18F типа Фолей, баллончик заполнялся 1,5-2 мл контрастного раствора или мочеточниковый стент без установки нефростомы. Нефростомы удалялись на 2-3-й день после операции. Мочеточниковый стент удалялся амбулаторно на 7-10-е сутки после операции. Пациенты наблюдались в течение 1-12 месяцев после операции, УЗИ почек выполнялось через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов ПНЛ была успешной. Все пациенты госпитализировались в день операции, среднее время госпитализации в первой группе составило 27,3 часа, во второй 54,1 часа. В первой группе количество бездренажных, предполагающих дренирование только с помощью внутреннего мочеточникового стента (tubeless) ПНЛ, было у 5

(24%) пациентов, а во второй группе – у 6 (20%) пациентов. Среднее время операции достоверно не различалось (табл. 5). Ни у одного из пациентов не было перфорации лоханки или повреждения лоханочно-мочеточникового сегмента. Разница в среднем уровне снижения гемоглобина в двух группах была недостоверной. Гемотрансфузия не потребовалась ни одному пациенту. Характеристика осложнений представлена в таблице 6. Все пациенты получали антибактериальные препараты широкого спектра действия в течение 7-10 дней после операции. У троих пациентов в первой группе (13%) и у пяти (17%) – во второй был подъем температуры тела в первые двое суток после операции до 38,5 °С, что было обусловлено пиеловенозным рефлюксом и не требовало коррекции антибактериальной терапии. У одного пациента из первой группы отмечено подтекание мочи из кожного свища в течение 7 суток, после чего произошло его спонтанное закрытие. По одному пациенту из обеих групп отметили развитие почечной колики, при этом пациенту из второй группы понадобилась установка мочеточникового стента.

Полное освобождение от конкремента (stone free rate) было определено как отсутствие камней или наличие мелких фрагментов конкрементов до 4 мм в диаметре после первичной операции. В обеих группах достоверной разницы stone free rate после операции не было – 91% и 90%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Стоимость пребывания в больнице – самая весомая статья расходов в здравоохранении. Сокращение сроков госпитализации без снижения качества лечения дало бы значительный экономический эффект. Сокращение срока нахождения пациента в стационаре снижает вероятность развития внутрибольничной инфекции [15]. Способствует ли соблюдение специальных схем лечения сокращению длительности

Таблица 5. Интра- и послеоперационные показатели в группах при выполнении ПНЛ в зависимости от fast-track стратегии

Показатель	Группа 1 Fast-track	Группа 2 Контрольная группа	Значение Р
Количество пациентов, n	23	30	–
Время операции	28,42±11,22	26,82±12,31	>0,05
Креатинин сыворотки крови (μmol/L)	91,42±30,28	93,42±27,82	>0,05
Снижение уровня гемоглобина крови, г/дл	3,4±0,6	2,9±0,8	>0,05
Время пребывания в стационаре (после операции) в часах	27,3	54,1	<0,05

Таблица 6. Частота осложнений при выполнении ПНЛ в зависимости от fast-track стратегии

Показатель	Группа 1 Fast-track	Группа 2 Контрольная группа
Количество пациентов, n	23	30
Поздние кровотечения	0	0
Дополнительные манипуляции	0	1 (3,3%)
Подтекание мочи из свища	1 (4,3%)	0
Лихорадка	3 (13%)	5 (17%)
Почечная колика	1 (4,3%)	1 (3,3%)

госпитализации? Наше исследование продемонстрировало, что стратегия fast-track при выполнении ПНЛ в большинстве случаев позволяет сократить время госпитализации, и, соответственно, снизить инфицирование внутрибольничными штаммами микроорганизмов и уменьшить стоимость лечения. Правильное определение показаний и противопоказаний к лечению пациентов по методике fast-track, а также разработка специализированных для ПНЛ до-, интра- и послеоперационных аспектов данной стратегии позволило избежать увеличения осложнений.

#### Дооперационная стратегия:

- визуализация+планирование доступа;
- исключение/лечение инфекций мочевыводящих путей;
- определение факторов риска;
- отказ от очищения кишечника;
- информирование пациента о стратегии Fast track.

#### Интраоперационная стратегия:

- Оптимизация анестезиологического пособия:
  - антибиотикопрофилактика;
  - использование анестетиков короткого действия;
  - в некоторых случаях использование регионарной анестезии;
  - использование перинефральной блокады.
- оптимизация хирургического пособия:
  - подогрев ирригационной жидкости (профилактика гипотермии);
  - работа на минимальном внутрилоханочном давлении;
  - использование кожухов;
  - низкое давление подачи жидкости, предотвращение перерастяжения ЛМС при ретроградном и антеградном введении контрастных препаратов;
  - методика без ретроградной катетеризации и контрастирования ЧЛС;
  - форсированный диурез в

конце операции;

- миниатюризация инструментов;
- бездренажные методики (Tubeless, Totally tubeless);
- профилактика кровотечения (Использование баллонных нефростом, каутеризация хода, использование клеев, матриц для закрытия хода, профилактика смещения нефростомы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия fast-track хирургии при выполнении ПНЛ позволяет уменьшить стоимость лечения и минимизировать распространение внутрибольничных инфекций. Правильный выбор пациентов группы низкого риска позволяет исключить увеличение интраоперационных и послеоперационных осложнений. Целесообразно продолжить данное исследование. ■

## Резюме:

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) в настоящее время является основным методом лечения крупных и коралловидных камней почек, практически полностью вытеснив открытую хирургию, а также дистанционную литотрипсию, как монометод. Внедрение новых подходов при более сложных плановых хирургических вмешательствах снижает количество послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения в стационаре и ускоряет процесс восстановления пациентов. Это привело к появлению концепции fast-track хирургии.

Целью нашего исследования явилось обоснование внедрения fast-track стратегии в ведении пациентов при выполнении ПНЛ.

**Материалы и методы.** С января 2015 по декабрь 2015 года ПНЛ была выполнена 83 пациентам, 53 из которых соответствовали критериям включения и исключения. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 23 пациента (средний возраст 46,4 (19-62) лет, которые получали лечение с учетом стратегии Fast-track. Во вторую - вошли 30 пациентов, средний возраст 48,4 (23-67) лет, со стандартным ведением, эти пациенты составили группу сравнения.

**Результаты.** Среднее время госпитализации в первой группе составило 27,3 часа, во второй 54,1 часа. Среднее время операции достоверно не различалось. В обеих группах не отмечено осложнений выше II по Clavien. В обеих группах отмечен низкий уровень осложнений, достоверной разницы между группами в данном аспекте не выявлено. В обеих группах достоверной разницы stone free rate после операции не было – 91% и 90%.

**Заключение.** Стратегия fast-track хирургии при выполнении ПНЛ позволяет уменьшить стоимость лечения и минимизировать распространение внутрибольничных инфекций. Правильный выбор пациентов группы низкого риска позволяет исключить увеличение интраоперационных и послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** камни почек, перкутанная нефролитотомия, нефролитолапаксия, fast-track хирургия.

**Key words:** kidney calculi, percutaneous nephrolithotomy, nephrolitholapaxy, fast track surgery.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меринов Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Гурбанов Ш.Ш., Артемов А.В. Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 3. С.
2. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. // Guidelines on urolithiasis. European Urological Association, 2014.
3. Мартов А.Г., Ерагов Д.В. Достижения современной эндоурологии // Материалы XII Съезда Российского Общества Урологов. М., 2012. С. 417-426.
4. Берников Е.В., Мазуренко Д.А., Лисицин В.Н., Веренинов П.В. Современная диагностика и лечение коралловидных камней почек. // Вопросы урологии и андрологии. 2013. Т. 2. № 2. С. 39.
5. Мазуренко Д.А., Живов А.В., Берников Е.В., Кадыров З.А., Ягудав Д.М., Ентай В.А. Сравнение лазерной (Ho:Yag) и пневматической литотрипсии при перкутанной нефролитотомии крупных и коралловидных камней почек высокой плотности. // Лазерная медицина. 2015. Т. 19. № 2. С. 27-29.
6. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr. // AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations // J.Urol. 2005; 173:1991-2000.
7. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Дис. д-ра мед. наук. М., 1994. 408 с.
8. Катибов М.И., Меринов Д.С., Хныкин Ф.Н., Константинова О.В., Гаджиев Г.Д. Современные подходы к лечению крупных и коралловидных камней единственной или единственно-функционирующей почки. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 1, С. 60-66.
9. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N3. С. 19-24.
10. El-Nahas AR, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany HA. Percutaneous endopyelotomy for secondary ureteropelvic junction obstruction: prognostic factors affecting late recurrence. // Scand J Urol Nephrol. 2006. Vol. 40, N 5. P. 385-390.
11. Пиневич Д. Л., Сукоко О. Г., Поляков С. Л., Смирнов В. М., Минич А. А. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления» // Здоровоохранение №5 (май) 2014 г.
12. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. // Br. J. Anaesth. 1997. Vol. 78. N5. P. 606-617.
13. Wind J, Polle SV, Fung Kon Jin HP. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery // Brit. J. Surg. 2006. Vol. 93. P. 800-809.
14. Мазитова М.И., Мустафин Э.Р. Fast-track хирургия – мультимодальная стратегия ведения послеоперационных больных // Казанский медицинский журнал. Выпуск № 5, том 93, 2012
15. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Антибактериальная профилактика в урологии // Клиническая и экспериментальная урология №1, 2010



# Индигалплюс – простатит минус! Живи без остановок!

**Индигалплюс в комплексной терапии хронического простатита<sup>1,2</sup>:**

- 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 Corti<sup>3</sup> 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.)

  
**ILMIXGROUP**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**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**

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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Сохранение фертильности у больных опухолями яичка

## Fertility preservation in patients with testicular cancer

V.Y. Startsev, I.A. Korneev

In this article we present the current evidence to fertility preservation possibilities in patients with germ cell testicular tumors (GCTT). GCTTs are nowadays most common in European men in the age of 15-40 years, overall in 1% of fertile men and are often develop in connection with cryptorchidism and hypospadias.

We have performed the literature analysis with regard of collection and preservation of sperm in modern clinical practice. It is well known, that reproductive function is a subject to substantial changes during every treatment stage in this group of patients. Informative support concerning fertility disturbances is considered by many authors to be very important. Given the modern state of cryobiology and issued modern guidelines, it is advisable to use the semen cryoconservation before the beginning of treatment, although this is being accepted only by one third of patients. It is stated, that sperm preservation methods are by far not perfect. Semen biobanking should be improved to facilitate the preservation of reproductive potential in patients with aggressive tumors, as well as oncological alertness of physicians and patients and consecution in the implementation of modern guidelines should play a dominant role.

**В.Ю. Старцев<sup>1</sup>, И.А. Корнеев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии,

<sup>2</sup>ГБОУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии

**Н**а сегодняшний день известно, что герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) наиболее распространены среди мужчин европейской расы в возрасте 15-40 лет, встречаются у 1% субфертильных мужчин и сочетаются с крипторхизмом и гипоспазией [1]. В странах Европы наибольшие показатели заболеваемости ГОЯ отмечены в Дании и Норвегии (10 на 100 тыс. жителей), наименьшие – в Финляндии и странах Балтии (2 на 100 тыс. жителей) [2]. По данным Н.А. Лопаткина и соавт. в России заболеваемость ГОЯ составляет 0,5% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин и 4,1% от числа ЗНО органов мочеполовой системы (0,92 на 100 тыс. жителей) [3].

Стандартная тактика лечения больных ГОЯ I клинической стадии заключается в проведении орхифунгулэктомии (ОФЭ), в комбинации лучевой терапии (ЛТ) с химиотерапией (ХТ) (при семиномах) или 2-х курсов ХТ по схеме ВЕР: блеомицин, этопозид, цисплатин (при несеминозных опухолях). С. Nord и соавт. и другие европейские исследователи подтверждают, что 50-80% больных подвергаются ХТ без показаний, при этом у них отмечаются снижение фертильности, проявляются нейро-, рено-, ото- и кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов [4]. Показатель общей выживаемости этих пациентов достигает 95%, но безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов с учетом степени риска опухоли, составляет 20% [4]. В свою очередь, рецидив опухоли требует повторных курсов агрессивной терапии.

Качество эякулята при ГОЯ постепенно снижается еще до установления диагноза, но ОФЭ, как первый этап лечения больных, и последующая адъювантная ХТ увеличивают риск азооспермии [5]. Также отмечается дисфункция клеток Лейдига и в контралатеральном яичке, что влияет на развитие гипогонадизма. Состав спермы претерпевает значительные изменения после проведения курсов химио- или лучевой терапии на область ретроперитонеальных лимфатических узлов [4]. После проведения ЛТ отмечаются необратимые изменения: при суммарной очаговой дозе (СОД) свыше 4 Гр – поражение герминогенных клеток, при СОД – 16-18 Гр (в случае карциномы in situ яичка) – стерильность, при СОД свыше 20 Гр – необратимое поражение клеток Лейдига [6].

Следует признать, что во многих российских клиниках курсы ХТ зачастую проводятся без учета динамики опухолевых маркеров и стадии опухолевого процесса. После удаления пораженного опухолью яичка в стационаре общего профиля больной оказывается у онколога спустя 1,5-2 месяца, что нарушает преемственность оказания специализированной помощи, меняя схему, сроки адъювантного лечения и, соответственно, ухудшая прогноз развития неоплазии. Российскими онкологами в ходе лечения не всегда учитывается динамика размеров забрюшинных лимфатических узлов и, «для надежности», при ГОЯ I стадии назначаются дополнительные (4 и более) курсы ХТ. Стремление продлить жизнь больному высокоагрессивным онкологическим заболеванием понятна, хотя подобное лечение не



входит в протокол стандартизированных клинических рекомендаций. Насколько при этом ведется учет сохранения фертильности пациента в ходе лечения, в соответствии с современными клиническими рекомендациями EAU?

Механизмы снижения фертильности при ГОЯ описаны N.J. van Casteele и соав. и включают в себя стресс, повышенную выработку бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ), нарушения метаболизма и питания (дефицит витаминов и микроэлементов), опухолевую интоксикацию, токсическое воздействие цитокинов на сперматогенез [7].

В 2007 г. группой авторов были подробно описаны прогностические факторы восстановления фертильности у больных ГОЯ, основанные на состоянии репродуктивной системы до начала лечения и зависящие от степени распространенности первичной опухоли [8]. По результатам исследования этих авторов, ни одного случая азооспермии не было отмечено после парааортальной ЛТ при семиноме I стадии, а у 64%-80% пациентов после лечения карбоплатином была констатирована нормозооспермия.

Эти положения скорректированы в 2015 г. E.J. Pietzak 3rd и соавт., L. Caroneschia и соавт и в 2016 г. J.M. Hotaling и соавт. сделаны следующие выводы: 1) все пациенты с ГОЯ, перенесшие ХТ, состоят в группе риска временного или постоянного бесплодия, что наиболее часто проявляется после карбоплатина (а именно после наиболее часто используемой схемы «Карбоплатин АУС 7»); 2) изменения общего числа спермиев у больных ГОЯ определяются возрастом и стадией опухоли (II или III, [9-11]).

Официально признанными вариантами возможности зачатия у больных ГОЯ, согласно Рекомендациям EAU-2015, являются: криоконсервация спермы пациента до начала лечения, криоконсервация + заместительная гормональная терапия после удаления обоих яичек (при 2-сторонних опухолях) [12]. В России процедура ЭКО у больных ГОЯ нормативно одобрена Приказом Министерства здравоохранения и социаль-

ного развития от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применению» [13]. Тем не менее, большинство врачей продолжают рекомендовать своим пациентам попытки зачатия естественным путем после завершения курса/ов ХТ или комбинированного лечения (ХЛТ) [14, 15].

«Возможен ли иной подход, помимо консервации сперматозоидов?» – задают вопрос ряд онкологов. Ведь далеко не всегда в случае запущенной опухоли яичка у лечащего врача возникает мысль о направлении пациента в банк спермы для сдачи эякулята, а не только для выполнения специализированного обследования. В соответствии с Рекомендациями EAU-2015, при проведении лечения больному ГОЯ, рекомендовано использование контрацепции в период проведения ХТ и в течение 6 месяцев после ее окончания [12].

Остается неизученным вопрос о воздействии ХТ на генетический материал сперматозоидов, формирующихся из герминогенных клеток после перенесенного лечения. Имеются сведения об увеличении после ХТ доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК, что может свидетельствовать не только о снижении их оплодотворяющей способности, но и предполагать наличие дефектов, способных оказать негативное влияние на развитие эмбриона, вероятность наступления и течения беременности и формирование органов и систем плода [16]. Кроме того, действие химиотерапевтических агентов может негативно сказаться на функции добавочных половых желез, что может препятствовать созданию условий для продвижения сперматозоидов [17].

Почему же сами мужчины редко обращаются к врачу для сохранения сперматозоидов перед началом лечения? Y. Novau и соавт. считают, что причина этой проблемы заключается в недостатке информации у пациентов, относительно молодом их возрасте (обеспокоенность и нежелание обсуждать вопросы фертильности), а также в связи с недостатком их сексуального опыта [18].

Впервые о возможности сохране-

ния подвижности сперматозоидов после их замораживания и оттаивания сообщил Spalancanni в 1776 г. В середине XIX в. сформировалась идея о хранении сперматозоидов для размножения скота. Примерно в тот же период времени широко обсуждалась идея о замораживании сперматозоидов солдат, чтобы в случае их гибели на войне жены могли родить от них детей.

Разработка методов криоконсервации сперматозоидов с позиций научного подхода началась в первой половине XX в., когда был внедрен первый криопротектор глицерин, способный защитить и сохранить функции сперматозоидов при их замораживании. Эту особенность глицерина обосновал в 1912 г. русский ученый-ботаник Н.А. Максимов, что послужило основой развитию науки, известной сегодня как «криобиология». В 1954 г. появилось первое сообщение об успешном оплодотворении и индукции беременности с помощью криоконсервированных сперматозоидов [19].

Сегодня известно, что в данном направлении остается много «белых пятен». После криоконсервации качественный состав эякулята претерпевает определенные изменения: число прогрессивно подвижных сперматозоидов снижается на 31%, сперматозоидов с нормальной морфологией – на 37%, а митохондриальная активность спермиев – на 36% [20]. Отчасти это объясняется тем, что используемые техники криоконсервации не являются совершенными.

Сперматозоиды хранятся в микросферах или помещаются в микроконтейнеры [21]. Разнообразные повреждения клеток отмечаются при их заготовке и хранении: при замораживании формирование кристаллов льда и клеточная дегидратация приводят к разрыву клеточных мембран [22] и при размораживании – изменение морфологии, снижение подвижности и уменьшение жизнеспособности сперматозоидов, повреждение их ДНК, контаминация микроорганизмами, высокая концентрация свободных радикалов [23, 24]. Тем не менее, именно криоконсервация остается наиболее



надежным и доказанным методом сохранения свойств спермы для пациента, больного ГОЯ.

Согласно данным P.M. Petersen и соавт. и K.D. Jacobsen и соавт., а также Рекомендациям EAU-2015, после выявления ГОЯ больных следует информировать о возможности криоконсервации спермы, которую предпочтительно провести до ОФЭ, но в любом случае до начала проведения ХТ [5, 25]. При двусторонней ОФЭ, а также при низком уровне общего тестостерона, после оказания специализированной онкологической помощи, необходима пожизненная тестостерон-заместительная терапия [26]. Необходимо помнить, что цель криоконсервации эякулята – его последующее использование в про-

грамме вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Рекомендации EAU-2015: уровень достоверности – 1b).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных наблюдений показывают, что криосохранение спермы перед началом лечения у мужчин, больных ГОЯ, применяется редко. Кроме того, использование криосохраненных образцов с репродуктивными целями минимизировано, а сами методики сохранения сперматозоидов далеки от совершенства. Необходимо улучшать деятельность банков спермы для сохранения репродуктивного потенциала пациентов с агрессивной опухолью.

Перед началом лечения пациентам репродуктивного возраста следует проводить оценку фертильной функции, включая уровни тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также качество спермограммы.

Опухоль яичка – грозное заболевание у пациентов репродуктивного возраста. Наилучшей профилактикой опухоли яичка остается онкологическая настороженность врачей, сопровождающаяся обучением пациентов самодиагностике; активная диагностика заболеваний органов мошонки у подростков и мужчин молодого возраста; внимательное следование рекомендациям EAU при выявлении ГОЯ. ■

## Резюме:

В статье представлено современное состояние проблемы сохранения репродуктивной функции у больных герминогенными опухолями яичка. Проведен анализ литературных источников, в которых освещаются вопросы сбора и хранения сперматозоидов в условиях современной клинической практики. Известно, что репродуктивная функция больных герминогенными опухолями яичка претерпевает значительные изменения после любого из этапов комплексного лечения. В исследованиях зарубежных авторов подчеркивается необходимость информирования пациентов с опухолями яичка о возможном нарушении фертильности после оказания им специализированной медицинской помощи. В соответствии с современными клиническими рекомендациями целесообразным является использование криоконсервации спермы до начала лечения, однако подобный путь предпочитают не более трети больных. В настоящее время методики сохранения сперматозоидов пока далеки от совершенства. Для сохранения репродуктивного потенциала больных с агрессивной опухолью яичка целесообразно улучшать деятельность банков спермы, сохранять онкологическую настороженность врачей и самих пациентов, а также неуклонно следовать европейским клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичка, фертильность, банк спермы, криоконсервация.

**Key words:** *germinogenic tumors, fertility, sperm bank, cryoconservation.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. // Hum Reprod. 2000. Vol. 15, N. 9. P. 1958-1961.
- Maase von der H, Giwercman A, Skakkebaek NE. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis. // Lancet. 1986. Vol. 15, N. 1. P. 624-625.
- Лопаткин Н.А., Пугачёв А.Г., Аполихин О.А. . Урология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 520 с.
- Nord C, Bjørø T, Ellingsen D. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. // Eur Urol. 2003. Vol. 44, N. 3. P. 322-328.
- Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. // Ann Oncol. 1999. Vol. 10, N. 12. P. 1475-1483.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? // Lancet Oncol. 2005. Vol. 6, N. 4. P. 209-218.
- Casteren van NJ, Linden van der GH, Hakvoort-Cammel FG. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. // Pediatr Blood Cancer. 2009. Vol. 52, N. 1. P. 108-112.
- Trottmann M, Becker AJ, Stadler T. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, N. 2. P. 355-367.
- Pietzak EJ 3rd, Tasian GE, Tasian SK. Histology of Testicular Biopsies Obtained for Experimental Fertility Preservation Protocol in Boys with Cancer. // J Urol. 2015. Vol. 194, N. 5. P. 1420-1424.
- Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. // Andrologia. 2015. doi: 10.1111/and.12451.
- Hotaling JM, Patel DP, Vendryes C. Predictors of sperm recovery after cryopreservation in testicular cancer // Asian J Androl. 2016. Vol. 18, N. 1. P. 35-38.
- EAU Guidelines on Testicular Cancer. URL <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer> (дата обращения: 08.01.2016).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» URL <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364/> (дата обращения: 08.01.2016).
- Casteren van NJ, Dohle GR, Romijn JC. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. // Fertil Steril. 2008. Vol. 90, N. 4. P. 1119-1125.
- Soda T, Okubo K, Ichioka K. Sperm cryopreservation for cancer patients: 5-year experience in a private hospital in Japan. // Hinyokika Kyo. 2009. Vol. 55, N. 1. P. 9-13.
- Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. // Hum Reprod. 2006. Vol. 21, N. 7. P. 1781-1786.
- Long CJ, Ginsberg JP, Kolon TF. Fertility Preservation in Children and Adolescents with Cancer. // Urology. 2016. doi: 10.1016/j.urol.2015.10.047.
- Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almogor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. // Fertil Steril. 2001. Vol. 75, N. 4. P. 811-813.
- Bunge RG, Sherman JK. Frozen human semen. // Fertil Steril. 1954. Vol. 5, N. 2. P. 193-194.
- Ochur SI, Kopeika EF, Suraj PF, Grishchenko VI. The influence of cryopreservation on parameters of energetic metabolism and motility of fowl spermatozoa. // Cryobiology. 1994. Vol. 31, N. 3. P. 239-244.
- Bahadur G, Ling KL, Hart R. Semen production in adolescent cancer patients. // Hum Reprod. 2002. Vol. 17, N. 10. P. 2654-2656.
- Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. // Fertil Steril. 2001. Vol. 76, N. 5. P. 892-900.
- Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. // BJU Int. 2005. Vol. 95, N. 4. P. 503-507.
- Desrosiers P, Légaré C, Leclerc P, Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. // Fertil Steril. 2006. Vol. 85, N. 6. P. 1744-1752.
- Jacobsen KD, Fosså SD, Bjørø TP. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. // Eur Urol. 2002. Vol. 42, N. 3. P. 229-238.
- Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. // Hum Reprod Update. 2004. Vol. 10, N. 5. P. 409-419.



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](http://www.UroEdu.ru)



# Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы)

Retrograde ejaculation and male infertility: literature review

A.G. Sirkasheva, O.I. Yazikova,  
E.K. Nodelman, N.P. Makarova,  
N.V. Dolgushina

Retrograde ejaculation is a retrograde propulsion of seminal fluid during expulsion and often a cause of male infertility. In this review we discuss the main therapeutic options for this problem, including the assisted reproductive technologies (AST) and their efficacy for pregnancy achievement and healthy birth in patients with retrograde ejaculation.

Drawing a conclusion, the uniform algorithm of treatment for patients with retrograde ejaculation (including the AST) is nowadays absent. The strict evidence for evaluation and comparison of existing techniques is lacking. Further studies are warranted in this clinical aspect of male infertility.

**А. Г. Сыркашева<sup>1</sup>, О. И. Языкова<sup>2</sup>, Е. К. Нодельман<sup>1</sup>,  
Н. П. Макарова<sup>1</sup>, Н. В. Долгушина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

## ПРИЧИНЫ РЕТРОГРАДНОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ

**Р**етроградная эякуляция (РЭ) – это заболевание, которое характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время эякуляции, следствием чего может быть развитие мужского бесплодия. В нормальном физиологическом состоянии шейка мочевого пузыря закрывается под воздействием создавшегося во время эякуляции высокого давления, способствуя антеградному прохождению семенной жидкости по мочеиспускательному каналу к отверстию уретры. При нарушении процесса закрытия шейки мочевого пузыря сперма движется ретроградно по пути наименьшего сопротивления в мочевой пузырь [1].

Ретроградная эякуляция является одним из наиболее распространенных типов эякуляторной дисфункции и распространенность данной патологии среди бесплодных мужчин составляет около 0,3-2% [2].

Предварительный диагноз РЭ часто ставится на основании тщательно собранного анамнеза, который включает сведения о наличии хронических заболеваний, постоянном приеме лекарственных средств и выполненных хирургических вмешательствах. У пациентов с РЭ часто обращает на себя внимание внешний мутный вид мочи после эякуляции. Наличие в постэякуляторной моче сперматозоидов, семенной жидкости или

фруктозы подтверждает предполагаемый диагноз [3, 4].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется вопросу определения «нормального» анализа мочи, исследуемого после эякуляции. Наличие семенной жидкости в моче является частой находкой у мужчин в общей популяции. Согласно исследованию А. Mehta и соавт. среднее содержание спермы в постэякуляторной моче фертильных мужчин составляло 24%, по сравнению с 46% в группе мужчин, страдающих бесплодием. При этом постэякуляторная моча бесплодных мужчин содержала большую часть от общего числа сперматозоидов [5]. В аналогичной работе М. Sigman и соавт. распространенность наличия сперматозоидов в постэякуляторной моче среди мужчин общей популяции сравнима с таковой среди бесплодных пациентов, что предполагает необходимость дальнейших исследований для рациональной интерпретации описанных находок у больных с бесплодием [6].

Факторы, влияющие на развитие РЭ, по этиологии можно разделить на следующие группы: фармакологические, нейрогенные, анатомические. Кроме того, в литературе описаны случаи идиопатической ретроградной эякуляции [7].

Фармакологически индуцированная РЭ в значительной степени зависит от приема психотропных препаратов и α-адреноблокаторов [8, 9]. Физиологически закрытие шейки мочевого пузыря находится под конт-



ролем симпатической нервной системы, поэтому лекарственные средства, которые ингибируют закрытие шейки мочевого пузыря, могут привести к обратимой РЭ.

Нейрогенные факторы развития включают повреждения спинного мозга (поясничная симпатэктомия, ретроперитонеальная лимфодиссекция, аортоподвздошная сосудистая хирургия, брюшно-промежностные экстирпации) и нейропатии (диабетическая нейропатия и рассеянный склероз) [1, 10].

Анатомические факторы можно разделить на врожденные (экстрофия мочевого пузыря, утрикулярные кисты) и приобретенные. Приобретенные факторы более распространены и чаще обусловлены механическим повреждением шейки мочевого пузыря [11]. Согласно исследованию В. Hill и соавт. симптомы РЭ в течение 5 лет появляются у 30% мужчин после трансуретральной вапоризации предстательной железы и у 40% мужчин – после трансуретральной резекции предстательной железы [12].

Несмотря на многочисленные этиологические факторы РЭ, около 80% случаев составляют пациенты с сахарным диабетом, а также пациенты после резекции предстательной железы, оперативных вмешательств на шейке мочевого пузыря или ретроперитонеальной лимфодиссекции в анамнезе [13].

## МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ И ОБРАБОТКИ ПОСТЭЯКУЛЯТОРНОЙ МОЧИ И СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

Кислая среда мочи вызывает иммобилизацию и повреждение сперма-

тозоидов. Морфологически это проявляется ультраструктурными изменениями, а также разрушением цитоплазматической мембраны [14].

Согласно рекомендациям ВОЗ, если фармакологическое лечение РЭ не приводит к восстановлению антеградной эякуляции, возможным становится применение методов получения сперматозоидов из предварительно подготовленной мочи, выделенной после эякуляции [15]. Подготовка постэякуляторной мочи может осуществляться двумя способами: 1) пациенту назначают препараты, которые повышают pH мочи, после чего мужчина вызывает эякуляцию, затем собирает постэякуляторную мочу. В лабораторных условиях из мочи выделяют сперматозоиды. 2) в случае гибели сперматозоидов в моче можно собирать сперму непосредственно в мочевом пузыре. Суть процедуры заключается в том, что через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь вводится тонкий катетер, удаляется моча. После промывания мочевого пузыря заполняется культуральной средой, необходимой для сохранения жизнеспособности сперматозоидов. Далее пациент вызывает эякуляцию, после чего опорожняет мочевой пузырь. Полученную различными способами мочу центрифугируют, затем осадок, содержащий сперматозоиды, помещают в культуральную среду с целью последующего использования для внутриматочной инсеминации (ВМИ) или экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) [16].

В 2012 году Y. Barazani и соавт. предложили клинический протокол по подготовке пациентов с ретроград-

ной эякуляцией к сбору постэякуляторной мочи. Данный протокол включал в себя прием симпатомиметиков, муколитиков, а также карбоната натрия в течение трех дней перед сбором мочи. В день процедуры проводилась катетеризация мочевого пузыря, удаление остаточной мочи и инстилляционная транспортная среда сперматозоидов, а затем как эякулят, так и постэякуляторная моча, собранная при помощи катетера, подвергаются спермиологическому анализу.

Следует отметить, что Т. Aust и соавт. было проведено экспериментальное исследование, целью которого было определение режима приема бикарбоната натрия, хлорида натрия и воды для оптимизации параметров pH и осмолярности мочи. Исследователи, проанализировав многочисленные источники литературы по данной проблеме, в качестве целевых значений постэякуляторной мочи выбрали осмолярность – 280-285 мОсм/л и кислотность (pH) – 7,35-7,45, поскольку при данных показателях наблюдается максимальная подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Авторами был предложен новый режим подготовки постэякуляторной мочи под названием «The Liverpool solution» (табл. 1). Метод включает в себя конкретный протокол приготовления раствора, а также алгоритм его приема (перорально в течение двух часов порциями по 250-500 мл). Достоинствами такой методики являются неинвазивность, невысокая стоимость и простота использования [17].

Другие исследователи считают, что инстилляционная стерильной культуральной среды в мочевой пузырь перед эякуляцией является более безопасной и эффективной методикой обеспечения и сохранения качества

Таблица 1. Алгоритм подготовки пациентов с ретроградной эякуляцией к сбору эякулята «The Liverpool solution»

Метод приготовления раствора для перорального приема	Инструкции
<ol style="list-style-type: none"> <li>125 мл раствора бикарбоната натрия 8,4% добавить в 2-л сосуд.</li> <li>Добавить в сосуд стерильную воду до 1000 мл.</li> <li>Отмерить и добавить 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия в сосуд.</li> <li>Равномерно смешать.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Рекомендован обычный завтрак, исключая кофеин (чай или кофе)</li> <li>Исключить физическую нагрузку утром в день проведения процедуры</li> <li>Выпить 500 мл воды за 1 час до старта подготовки</li> <li>Прием 500 мл раствора, затем по 250 мл каждые 30 минут (90 минут, 2000 мл)</li> </ol>

сперматозоидов у мужчин, страдающих ретроградной эякуляцией. J. Pegg и соавт. провели проспективное исследование с целью оценки подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, собранных из мочи двумя методами: 1) после перорального приема средств, корректирующих химические свойства мочи, в частности, осмолярность и pH; 2) после предварительной инстиляции в мочевого пузыря стерильной культуральной среды для сперматозоидов перед эякуляцией. Жизнеспособность и подвижность сперматозоидов улучшились в обоих случаях (в среднем на 56,7%). Кроме того, исследователи оценили устойчивость сперматозоидов к криоконсервации. У всех 8 пациентов, использующих первую методику, отмечался отрицательный тест на криотолерантность. У 7 пациентов из 8 пациентов, использующих вторую методику, отмечался положительный тест на криотолерантность, что свидетельствовало о сохранении возможности применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дальнейшем при использовании данной методики [18].

Предметом специального исследования является изучение влияния различных режимов центрифугирования на свойства сперматозоидов. S. Jarupoonpol и соавт. показали, что использование различных режимов центрифугирования (350g и 700g) значительно снижало процентное содержание сперматозоидов с измененной морфологией. Однако доля сперматозоидов с высокой подвижностью была значительно выше после использования режима 700g [19].

## МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЭ

Медикаментозное лечение ретроградной эякуляции может способствовать восстановлению антеградной эякуляции, тем не менее, частота наступления самопроизвольной бере-

менности на фоне приема альфа-адреномиметиков и холинолитиков остается низкой [20]. Для большинства пациентов с РЭ целью лечения является не просто достижение антеградной эякуляции, но и восстановление фертильности. Однако, несмотря на возобновление антеградной эякуляции, на фоне приема лекарственных средств частота наступления спонтанной беременности не превышает 11,5% [20]. В случае если пациент остается рефрактерен к проведению лекарственной терапии, следующим этапом лечения рекомендуется использование методов ВРТ [16, 20].

Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия у супружеских пар с ретроградной эякуляцией включает в себя проведение внутриматочной инсеминации или ЭКО/ИКСИ [21, 22]. На сегодняшний день в литературе отсутствуют результаты полномасштабных клинических исследований по изучению сравнительной эффективности различных методик подготовки эякулята в циклах ВРТ. Мы представляем описания клинических случаев, опубликованных различными авторами с применением разнообразных методик обработки постэякуляторной мочи и семенной жидкости.

Согласно данным литературы, все авторы предпочитают использовать методы защелачивания мочи в качестве подготовки к сбору сперматозоидов. Однако в дальнейшем тактика ведения пациентов и обработки спермы отличается.

R. Leiva и соавт. в 2007 году предложили наиболее простую методику, которая включает проведение внутриматочной инсеминации полученной смесью постэякуляторной мочи и семенной жидкости, исключая дополнительные процедуры. Авторы провели 3 цикла внутриматочной инсеминации, в результате которых наступило 2 беременности, которые завершились живорождением. Преимуществами данного метода являются невысокая стоимость и простота выполнения, не требующая наличия дополнительной аппаратуры [21].

Другие исследователи считают необходимым как использование процедур центрифугирования и последующего ресуспендирования во время подготовки эякулята для проведения как ВМИ, так и оплодотворения ооцитов *in vitro* методом ИКСИ [23, 24].

Многие авторы уделяют внимание персонализации лечебной тактики для каждой конкретной пары. Y. Zhao и соавт. рекомендуют выбирать метод лечения каждого пациента индивидуально, тем не менее, используя общий алгоритм использования ВМИ и ЭКО. Исследователями отмечено, что внутриматочная инсеминация является методом выбора на начальных этапах лечения из-за его простоты и низкой стоимости. Средством лечения второй линии авторами рекомендуется метод ЭКО/ИКСИ, как наиболее эффективный. Тем не менее, при сниженной фертильности женщины авторы рекомендуют на начальных этапах лечения использовать ЭКО/ИКСИ. Y. Zhao и соавт. провели 6 циклов ВМИ у молодых фертильных женщин (была получена 1 беременность, завершившаяся живорождением), а также 1 цикл ЭКО/ИКСИ у женщины старшего репродуктивного возраста (аспирировано 6 ооцитов, 2 эмбриона перенесено в полость матки, наступила одноплодная беременность, завершившаяся живорождением) [24].

Кроме того, показанием к применению ЭКО/ИКСИ является наличие сочетанной патологии. В частности, T. Ebner и соавт. описали клинический случай применения теофиллина в цикле ЭКО/ИКСИ у мужчины с сочетанием ретроградной эякуляции и абсолютной астенозооспермии [25]. При проведении овариальной стимуляции было получено 3 ооцита, которые были оплодотворены методом ИКСИ отобранными при проведении теста с теофилином сперматозоидами. После переноса одного морфологически нормального эмбриона наступила беременность и рождение живого ребенка.

B. Yakass и соавт. также опубликовали описание клинического случая применения ЭКО/ИКСИ у пары с ретроградной эякуляцией: в цикле было

получено 5 ооцитов, после переноса 3-х эмбрионов в полость матки наступила беременность дихориальной двойней, которая завершилась рождением двух живых детей.

Также, согласно результатам исследования N. Nikolettos и соавт., в котором участвовали 16 пар и было проведено 35 циклов ЭКО-ИКСИ, частота наступления беременности в группе супружеских пар с ретроградной эякуляцией у мужчин составила 51,2%. В исследовании использовались

различные методы подготовки сперматозоидов. Авторы отметили, что выбор метода обработки сперматозоидов не оказывал существенного влияния на их итоговые характеристики [23]. Следует отметить, что применение описанных методик дополнительно предполагает возможность криоконсервации сперматозоидов и последующего их использования, что может устранить необходимость проведения дальнейших травматических и инвазивных процедур, в случае, если

пациент планирует в будущем повторное лечение.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе результатов исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия. ■

## Резюме:

Ретроградная эякуляция (РЭ) характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время экспульсии, и часто становится причиной развития мужского бесплодия.

В данном обзоре литературы рассмотрены основные методы терапии данной патологии, в том числе особенности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Приведены данные об эффективности различных методик ВРТ для достижения беременности и живорождения у супружеских пар с ретроградной эякуляцией.

Сделаны выводы, что на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе данных исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия.

**Ключевые слова:** ретроградная эякуляция, мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочная инсеминация, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

**Key words:** retrograde ejaculation, male infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, introceterine insemination, intracytoplasmic sperm injection.

## ЛИТЕРАТУРА

- Barazani Y, Stahl P J, Nagler H M, Stember D S. Management of ejaculatory disorders in infertile men. // Asian J Androl. 2012. Vol. 14, N 4. P. 525-529.
- Холодный В. А. Симптоматические сексуальные дисфункции в практике врача-уролога. // Экспериментальная и практическая урология. 2013. N 4. С. 58-64.
- Rowland D, McMahon C G, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn T Y. Disorders of orgasm and ejaculation in men. // J Sex Med. 2010. Vol. 7, N 4. P. 1668-1686.
- Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomeroy J, Papp G, Hargreave T, Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. // Eur Urol. 2004. Vol. 46, N 5. P. 555-558.
- Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. // Fertil Steril. 2015. Vol. 104, N 5. P. 1074-1081.
- Sigman M, Boyle K, Jarow JP. Prevalence of sperm in the post-ejaculatory urine of fertile and subfertile Men. // Urology. 2008. Vol. 71, N 1. P. 110-112.
- Sandler B. Idiopathic retrograde ejaculation. // Fertil Steril. 1979. Vol. 32, N 4. P. 474-475.
- Kaplan SA. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. // Rev Urol. 2009. Vol. 11, N. Suppl 1. P. S14-S18.
- Michel. Фармакологический профиль антагониста 1A-адренорецепторов силдозинола. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 1. С. 36-40.
- Fedder J, Kaspersen M D, Brandslund I, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: A prospective, controlled study. // Andrology. 2013. Vol. 1, N 4. P. 602-606.
- Мартов А. Г., Андронов А. С., Дутов С. В., Байков Н. А.. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы. // Урология. 2014. N 4. С. 69-75.
- Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. // J Urol. 2004. Vol. 171, N 6. P. 2336-2340.
- Kamisckhe A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. // Inter J Androl. 2002. Vol. 25, N 6. P. 333-344.
- Vijayakumar R, Ndubisi B, Prien S, De Leon F, Heine W. Quantitative ultramorphological evaluation of swim-up spermatozoa used in human in vitro fertilization and transcervical intrauterine insemination. // Arch Androl. 1986. Vol. 17, N 3. P. 223-230.
- Edition F Examination and processing of human semen. // World Health. 2010. Vol. Edition F, N 10. P. 286.
- Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: A systematic review and update. // Fertil Steril. 2012. Vol. 97, N 2. P. 306-312.
- Aust TR, Brookes S, Troup SA, Fraser WD, Lewis-Jones DI. Development and in vitro testing of a new method of urine preparation for retrograde ejaculation; the Liverpool solution. // Fertil Steril. 2008. Vol. 89, N4. P. 885-891.
- Perrin J, Saïas-Magnan J, Lanteaume A, Thiry-Escudé I, Serment G, Bladou F, Gannerre M, Grillo JM, Karsenty G. Initial results of a novel technique for sperm retrieval in male infertility due to refractory retrograde ejaculation. // Prog Urol. 2011. Vol. 21, N 2. P. 134-138.
- Jarupoonpol S, Choktanasiri W, Wongkularb A, Rattanasiri S, Sukprasert M. Sperm motility and DNA integrity affected by different g-forces in the preparation of sperm in urine specimens. // Andrologia. 2014. Vol. 46, N 4. P. 391-398.
- Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. // J Sex Med. 2008. Vol. 5, N 1. P. 194-198.
- Leiva R. Retrograde ejaculation: simpler treatment. // Fertil Steril. 2007. Vol. 88, N 1. P. 2006-2007.
- Yakass MB, Woodward B, Otoo MA, Hiadzi EK. Live birth with retrograde ejaculation case report : a healthy live birth following ICSI with retrograde ejaculated sperm. // Afr J Reprod Heal. 2014. Vol. 18. P. 123-125.
- Nikolettos N, Al-Hasani S, Baukloh V, Schöpper B, Demirel LC, Baban N, Sturm R, Rudolf K, Tomalak K, Tinneberg HR, Diedrich K. The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation. // Hum Reprod. 1999. Vol. 14, N 9. P. 2293-2296.
- Zhao Y, Garcia J, Jarow JP, Wallach EE. Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases. // Syst Biol Reprod Med. 2004. Vol. 50, N 6. P. 391-394.
- Ebner T, Shebl O, Mayer RB, Moser M, Costamoling W, Oppelt P. Healthy live birth using theophylline in a case of retrograde ejaculation and absolute asthenozoospermia. // Fertil Steril. 2014. Vol. 101, N 2. P. 340-343.



# Ожирение - эффективность лечения с применением андроген-заместительной терапии

## Obesity – efficacy of treatment using androgen-replacement therapy

A.C. Usupbaev,  
Z.S. Khakimkhodjaev

It is known the obesity is the chronic metabolic disease characterized by excessive development of adipose tissue. Obesity leads to a reduced quality of life, including such factors as the physical and psychosocial activities. The literature data suggests that deterioration in the quality of life in overweight men associated with erectile dysfunction (ED), low sexual satisfaction, decreased libido. A limited number of studies sexual function in men with obesity indicate the need for further research in this area.

The aim of this study was to evaluate: 1) the changes in sex hormone levels in patients with obesity; 2) the link between the quality of sexual function and body-mass index; 3) the efficacy of the androgen-replacement therapy as additional method of obesity treatment. We have shown, that men with obesity often have reduced level of testosterone in blood, at that, the levels of other sex hormones (luteinizing hormone, prolactin, sex hormone binding protein and estradiol) were physiological. Erectile dysfunction in men with obesity is widely present and is related to secondary hypogonadism as well as to the dysmorphophobia. The severity of the erectile dysfunction correlated with the severity of the obesity. Complementary treatment with Androgel contributed to the improvement of the erectile function and was effective adjuvant option for obesity treatment.

**А.Ч. Усупбаев, З.Ш. Хакимходжаев**

*Кыргызская государственной медицинской академии, кафедра урологии и андрологии, Бишкек, Кыргызстан*

**П**од ожирением понимают хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся чрезмерным развитием жировой ткани [1]. Эта патология увеличивает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, заболеваний суставов (остеоартрозы), злокачественных новообразований различной локализации (рак почек, толстой кишки, легких, молочной железы и женской половой сферы) [2-5]. В дополнение к последствиям, связанным с общим здоровьем, ожирение приводит к снижению качества жизни, включая такие показатели, как физическая и психосоциальная активности, а также существенно влияет на среднюю продолжительность жизни и увеличивает общий показатель смертности [3-5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что ухудшение качества жизни у мужчин с избыточным весом также связано с расстройством сексуальной функции в виде эректильной дисфункции, низкой сексуальной удовлетворенности, снижения либидо [6-9]. Ограниченное количество исследований сексуальной функции у мужчин с ожирением указывают на необходимость дальнейших исследований в этой области.

### Цель работы:

- изучить изменения уровня половых гормонов у пациентов с избыточной массой тела;
- исследовать связь между качеством сексуальной жизни и индексом массы тела (ИМТ);
- оценить эффективность андроген-заместительной терапии как дополнительного метода лечения ожирения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – мужчины, обратившиеся к врачу-диетологу по поводу избыточного веса.

В период с января по июнь 2012 г. под нашим наблюдением находилось 30 мужчин в возрасте от 37 до 54 лет (средний возраст 45 лет), с различной степенью ожирения. У 10 мужчин выявили низкий уровень тестостерона в крови ( $< 12$  ммоль/л). Они вошли в исследуемую группу. В контрольную группу вошли 20 мужчин с нормальным уровнем тестостерона.

Все пациенты проходили следующие обследования:

- определение ИМТ;
- измерение окружности талии (ОТ);
- определение уровня пяти половых гормонов: тестостерон (Тст), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, секс-стероид связывающий глобулин (СССГ) и эстрадиол;
- оценка эректильной функции по шкале IIEF-5.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ОТ, объему бедер (ОБ), % жировой ткани.

В качестве андроген-заместительной терапии пациенты применяли гель тестостерона 1% – препарат «Андрогель».

Степень достоверности различия ( $p$ ) определяли по таблице Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверным, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результату измерения ИМТ большинство пациентов обеих групп до лечения имели II ст. ожирения

(ИМТ 35 - 39,9 кг/м<sup>2</sup>), распределение жировой ткани было по «мужскому типу», т.е. в области живота, при этом ОТ у всех пациентов была больше 100 см, что является одним из косвенных признаков расстройства гипоталамической функции.

Отмечено, что у пациентов исследуемой группы с более высоким ИМТ, показатели тестостерона были более низкими. Несмотря на низкий уровень тестостерона в крови утром, остальные исследуемые гормоны (ЛГ, пролактин, СССГ и эстрадиол) были в пределах физиологической нормы. При изучении эректильной функции у пациентов средний балл по шкале IIEF составил 14,2±5,0 (табл. 1).

С целью восстановления и поддержания физиологического уровня

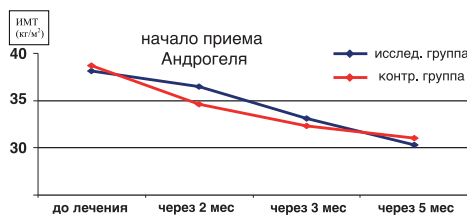


Рис. 1. Динамика снижения индекса массы тела при приеме Андрогеля

тестостерона в крови пациенты исследуемой группы получали препарат «Андрогель»-гель тестостерона 1% , в дозе 50мг в сутки, в течение трех месяцев. После начала применения «Андрогеля» у пациентов исследуемой группы наблюдалось повышение темпов похудения, к 5-у месяцу терапии были достигнуты одинаковые с контрольной группой результаты.

При этом у пациентов исследуемой группы наблюдались более замедленные темпы снижения массы в

процессе похудения по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона (рис. 1).

При оценке сексуальной функции через 5 месяцев лечения средний балл по шкале IIEF-5 в исследуемой группе, получавшей андрогензаместительную терапию, превышал показатели контрольной группы (20,2±4,7 против 18,2 ± 5,5,  $p<0,05$ ).

Таким образом, у мужчин с ожирением часто наблюдается снижение уровня тестостерона крови, при этом, несмотря на дефицит тестостерона, уровень других половых гормонов (ЛГ, пролактин, СССГ и эстрадиол) оставался в пределах физиологической нормы. У мужчин с ожирением наблюдается значительная распространенность ЭД, связанная, как с вторичным гипогонадизмом, так и с явлениями дисморфофобии. Выраженность ЭД также коррелировала со степенью ожирения. Дополнительное назначение гелиевого препарата тестостерона «Андрогель» способствовало значительному улучшению качества эректильной функции пациентов и эффективным вспомогательным средством к основному лечению ожирения у мужчин. ■

Таблица 1. Результаты исследования пациентов основной группы

	До лечения	Через 5 месяцев после лечения
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	38,2 ± 5,7*	30,2 ± 2,6
Окружность талии (см)	127,4 ± 19,7*	103,4 ± 9,4
% жировой ткани	37,7 ± 11,7*	25,8 ± 7,3
IIEF-5	14,2 ± 5,0	20,2 ± 4,7*
Тст (ммоль/л)	9,3 ± 2,1	18,3 ± 5,7*
Пролактин (мМЕ/л)	270 ± 49,7*	240 ± 40,9
ЛГ (МЕ/л)	3,4 ± 1,7*	2,1 ± 1,1
СССГ (нмоль/л)	45,2 ± 6,3	43,1 ± 5,9
Эстрадиол (пмоль/л)	63,2 ± 15,7*	51,1 ± 12,5

\*Статистически значимое различие до и после лечения,  $p<0,05$

## Резюме:

Под ожирением понимают хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся чрезмерным развитием жировой ткани. Ожирение приводит к снижению качества жизни, включая такие показатели, как физическая и психосоциальная активности. Данные литературы свидетельствуют о том, что ухудшение качества жизни у мужчин с избыточным весом связано с расстройством сексуальной функции в виде эректильной дисфункции (ЭД), низкой сексуальной удовлетворенности, снижения либидо. Ограниченное количество исследований сексуальной функции у мужчин с ожирением указывают на необходимость дальнейших исследований в этой области.

Целью данного исследования было: 1) исследовать изменения уровня половых гормонов у пациентов с избыточной массой тела; 2) исследовать связь между качеством сексуальной функции и индексом массы тела (ИМТ); 3) оценить эффективность андроген-заместительной терапии как дополнительного метода лечения ожирения. В результате исследования установлено, что у мужчин с ожирением часто наблюдается снижение уровня тестостерона крови, при этом, несмотря на дефицит тестостерона, уровень других половых гормонов (ЛГ, пролактин, СССГ и эстрадиол) оставался в пределах физиологической нормы. У мужчин с ожирением наблюдается значительная распространенность эректильной дисфункции, связанная, как с вторичным гипогонадизмом, так и с явлениями дисморфофобии. Выраженность ЭД также коррелировала со степенью ожирения. Дополнительное назначение препарата тестостерона «Андрогель», способствовало значительному улучшению качества эректильной функции пациентов и являлось эффективным вспомогательным средством основного лечения ожирения.

**Ключевые слова:** ожирение, гипогонадизм, андрогензаместительная терапия, эректильная дисфункция.

**Key words:** obesity, hypogonadism, androgen replacement therapy, erectile dysfunction.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization, 2002. // URL: <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
2. Tritos N, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. // Diabetologia. 1997. Vol. 40. P. 1371-1379.
3. Jeguer E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. // Physiol Rev. 1999. Vol. 79, N 2. P. 451-475.
4. Baile CA, Delle-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. // Ann Rev Nutr. 2000. Vol. 20. P. 105-127.
5. Morales A, Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM. // Aging Male. 2001. Vol. 4, N 3. P. 151-162.
6. Morales A, Heaton JPW. Hormonal erectile dysfunction: evaluation and management. // Urol Clin North Amer. 2001. Vol. 28, N 2. P. 279-288/
7. Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M. Androgen behavior correlations in hypogonadal and eugonadal men: cognitive abilities. // Hormon Behav. 1998. Vol. 33, N 2. P. 85-94.
8. Urban RJ, Bodenbun Gilkison C, Foworth J, Coggan AR, Wolfe RR. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. // Am J Physiol. 1995. Vol. 269, N 5. P. 820-826.
9. Morales A, Johnston B, Heaton JWP, Lundie M. Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. // J Urol. 1997. Vol. 157, N 3. P. 849-854

# Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы)

**Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review)**

**M.S. Rasin**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is an important problem in elder men. BPH was shown to be linked to many other diseases: obesity, arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, psoriasis, non-alcoholic fat liver disease and many others. The common for all those diseases is a chronic indolent inflammation (low grade inflammation, LGI) and inflammation-induced insulin resistance (IR). Features of LGI and IR are present in patients with BPH, and anti-inflammatory medications ameliorate the BPH symptoms. In all described conditions anti-inflammatory cytokines and IR markers were shown to be increased: C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and others. The apprehension of the LGI and IR role in development of many diseases (including BPH) is a major step forward in the last 10 years. This could empirically clarify the fact of BPH regression with regular physical activity, diet with low content of saturated and oxidized fatty acids, control of carbohydrates metabolism, restriction of the emotional stress and open new possibilities for the search of effective pharmaceuticals, which should suppress LGI and IR. Specific inhibition of the LGI and IR is a new strategy in BPH treatment. Those medications are metformin and pioglitazone. This warrants further studies investigating suppression of the systemic inflammation.

**М.С. Расин**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является важной проблемой мужчин пожилого и старческого возраста [1]. ДГПЖ страдает 40-50% мужчин в возрасте 50 лет и около 80% – в возрасте 70 лет. Адреноблокаторы и ингибиторы 5α-редуктазы, как правило, начинают применяться через длительное время после появления первых симптомов нижних мочевых путей, серьезно отражающихся на качестве жизни пациентов, ведущих к депрессии, часто требующих оперативного вмешательства, увеличивающих смертность и экономические потери общества [2]. Профилактика ДГПЖ практически не ведется, так как этиология и патогенез этого заболевания изучены недостаточно. Имеются данные, проанализированные в обзоре И.А. Тюзикова, о связи ДГПЖ с андрогенным дефицитом и ишемией тазовых органов, что патогенетически связано с хроническим воспалением [1]. Накоплено множество данных об ассоциации ДГПЖ со многими другими заболеваниями: ожирением, артериальной гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа (СД2), псориазом, неалкогольной жировой болезнью печени и другими [3-8]. Общим для всех указанных заболеваний, с которыми имеется ассоциа-

ция у ДГПЖ, является состояние хронического системного вялотекущего воспаления низкой интенсивности (СВ, low grade inflammation) и индуцируемой воспалением инсулинорезистентности (ИР) [9]. Признаки СВ и ИР имеются у больных ДГПЖ и противовоспалительные средства оказывают позитивный эффект на симптомы ДГПЖ [10]. При указанных состояниях отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров СВ: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и других [11]. Следует подчеркнуть, что речь идет не о локальном воспалении (простатите), а о системном процессе, сущность которого будет рассмотрена ниже. Признание ведущей роли СВ и ИР, как модифицируемых факторов риска развития ДГПЖ, является новой парадигмой для профилактики и открывает новые возможности в поисках терапевтических средств [2]. В связи с этим, специалистам в области урологии важно иметь четкое представление о системном воспалении (СВ), инсулинорезистентности (ИР), механизма их связи с развитием ДГПЖ и возможностью применения специфических средств, снижающих активность СВ и ИР, с целью профилактики и лечения ДГПЖ. Эти вопросы обсуждаются в данной статье на основе анализа литературных данных.



**СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ  
(СИСТЕМНОЕ ВЯЛОТЕКУЩЕЕ  
ВОСПАЛЕНИЕ, СИСТЕМНОЕ  
ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ  
ИНТЕНСИВНОСТИ,  
LOW GRADE INFLAMMATION)**

Системное воспаление – реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы. В этиологии СВ основное место занимают: 1) хронический стресс, в том числе, психосоциальный [12], 2) избыточное по калорийности и содержанию липидов питание, ведущее к ожирению, 3) гипокинезия, 4) хронические бактериальные и вирусные инфекции. В развитии СВ большую роль играют генетические особенности как иммунной системы, так и физиологических систем, реагирующих на внешние стимулы.

При СВ активируются сигнальные пути провоспалительных ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ): каппа В (NFκB), AT-1, MAP-киназного и других и противовоспалительных – рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (РАПП), в клетках крови и тканях, в макрофагах и их аналогах, лимфоцитах, адипоцитах. Выделяются цитокины: Интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), что ведет к продукции острофазных протеинов: фибриногена, сиаловых кислот, С-реактивного белка (СРБ). Персистирование повреждающих факторов ведет к постоянно повышенному уровню цитокинов. Клинически СВ определяется как повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в 2-4 раза, в отличие от острого локального воспалительного процесса, при котором наблюдается повышение цитокинов в десятки и сотни раз [9]. Острое воспаление либо заканчивается нормализацией показателей, либо остается в форме СВ, которое в эндотелии сосудов, мышечной и жировой ткани имеет особое значение [13]. Молекулярные механизмы, связывающие этиологические факторы с активацией внутриклеточных сигнальных

путей воспаления, изучены и представлены в ряде обзоров и экспериментальных работ [14].

Известно, что одним из важных факторов возникновения и развития хронических заболеваний внутренних органов является хронический стресс [15]. Со времен Г. Селье влияние стресса на организм человека связывают с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), конкретно, с выделением гипоталамусом кортиколиберина, гипофизом – кортикотропина и надпочечниками – кортизола. Вместе с симпатoadреналовой системой (САС) ГГАС способствует энергетической и функциональной подготовке к преодолению стресса. Эта неспецифическая реакция (общий адаптационный синдром) практически идентична для многих видов стресса. До недавнего времени существовало кажущееся противоречие между известной мощной противовоспалительной активностью продуктов ГГАС, прежде всего, глюкокортикоидов, и провоспалительной ролью хронического стресса. Эта проблема проанализирована в обзоре Rui Tian и соавт. [10]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что при длительных стрессорных ситуациях, таких как, «производственные», «жизненные трагедии», «связанные с уходом за тяжело больными детьми», «низким социально-экономическим статусом», «отсутствием социальной поддержки» и т.д., наблюдается не снижение уровня цитокинов воспаления, как при остром стрессорном эпизоде, а повышение, то есть, возникает состояние СВ. Это связано, по мнению ряда исследователей, с развитием резистентности ГГАС, уменьшением количества глюкокортикоидных рецепторов, являющихся факторами транскрипции, и снижением их транскрипционной активности, которая в норме путем трансрепрессии подавляет провоспалительные факторы: NFκB и AT-1 [16].

Повреждающее влияние гипокинезии обусловлено не только раз-

вивающимся ожирением, но и тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие функции иммунной системы и противодействующие СВ [17], а также влияющие на состояние эндотелия, жировой ткани и метаболизм в печени [18].

Диета «западного типа», богатая насыщенными жирами, с малым количеством пищевых волокон провоцирует СВ [19]. Насыщенные углеводами продукты повышают уровень СРБ независимо от массы тела и общей калорийности пищи, а также увеличивает риск развития СД2 в 2,5 раза [20].

Висцеральное ожирение сопровождается повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, и адипокинов: лептина, резистина, а также снижением противовоспалительного цитокина – адипонектина. Лица с висцеральным ожирением находятся постоянно в состоянии СВ [21].

Нарушения обмена липидов: избыток свободных жирных кислот (ЖК) в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах является фактором риска развития СВ. Липидные медиаторы осуществляют регуляцию метаболизма и воспаления через семейство из 7 трансмембранных рецепторов, ассоциированных с G-протеином (GPCR), и Толл-подобные рецепторы (ТПР), которые активируют провоспалительные ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ): активирующий протеин-1 (AP-1) и ядерный фактор каппа В (NFκB). Активируются липидами и противовоспалительные ЯТФ – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (РАПП). Причем, некоторые липиды действуют одновременно на оба типа рецепторов, осуществляя тонкую регуляцию этих процессов [22].

Связующими звеньями между СВ и болезнями внутренних органов являются как прямое повреждающее органы и системы влияние активированных клеток и цитокинов

иммунной системы, так и индуцируемая СВ инсулинорезистентность.

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инсулинорезистентность – это патологическое состояние, при котором взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулин-чувствительных тканях: печени, скелетных мышцах и жировой ткани, не обеспечивает физиологические эффекты инсулина. Молекулярный механизм ИР заключается в частичной блокаде сигнального пути инсулина в клетке. Благодаря полной расшифровке инсулинового сигнального каскада, стало известно, что цитокины СВ действуют пострецепторно, на уровне передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстрату (ИРС-1 и -2) и далее к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), что прерывает, так называемый, «PI3K-Akt» сигнальный путь, проводящий основные метаболические (анаболические) эффекты инсулина. Снижается поглощение глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, синтез гликогена и триглицеридов в печени, активируется гликолиз, липолиз и неогликогенез. Увеличивается циркуляция и окисление свободных жирных кислот (ЖК), что вызывает повреждение тканей, в том числе, гепатоцитов (липотоксичность). ИР создает постоянную тенденцию к развитию гипергликемии. Гипергликемия длительное время (иногда десятилетия) компенсируется повышенной продукцией инсулина – компенсаторной гиперинсулинемией. В периоде нормогликемии ИР может быть диагностирована по повышенному уровню инсулина натощак, в, так называемой, гомеостатической модели (НОМА), или в тесте «эугликемический гиперинсулинемический клэмп» по пониженному клиренсу глюкозы крови после внутривенного введения инсулина [23].

Ключевым фактором развития разнообразной патологии внутренних органов в условиях ИР является

то, что второй сигнальный путь инсулина: через митогенактивируемые протеинкиназы (МАПК), опосредующий эффекты инсулина, то есть, как фактора роста, стимулирующий пролиферацию, дифференциацию клеток и воспаление, не блокируется. В сочетании с гиперинсулинемией это приводит к дальнейшему усилению воспаления и гиперпролиферативным процессам, в том числе и в предстательной железе с развитием ДГПЖ и рака предстательной железы (РПЖ) [24].

## СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДГПЖ

Хроническое воспаление признается ведущим фактором развития ДГПЖ [2]. Гистологическими признаками СВ при ДГПЖ и РПЖ являются воспалительные инфильтраты в предстательной железе, состоящие из Т-лимфоцитов (CD 3+), 70-80% из них составляют Т-хелперы (CD 4+) и В-лимфоциты (CD 19, 20+) и 15% – макрофаги [25]. Данные клинического исследования Medical therapy of prostatic symptoms (MTOPS) свидетельствуют о наличии инфильтратов в биоптате ПЖ в начале исследования у 40% пациентов с ДГПЖ, особенно у лиц, имеющих высокий уровень специфического простатического антигена. Пациенты с явлениями СВ имели более высокий риск прогрессии ДГПЖ и развития задержки мочи [2]. В клиническом исследовании REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) только 22,6% пациентов не имели при биопсии предстательной железы признаков СВ, степень которого коррелировала с объемом аденоматозных узлов предстательной железы и индексом IPSS [26]. По данным ряда авторов цитокины воспаления, продуцируемые иммунными клетками, участвуют в развитии ДГПЖ [2-7]. Роль цитокинов воспаления в развитии ДГПЖ и РПЖ подробно описана в обзоре С. De Nunzio и соавт., которые на основании анализа литератур-

ных данных, считают хроническое воспаление основным фактором развития как ДГПЖ так и РПЖ, хотя авторы не делают различия между локальным воспалением (простатитом) и системным процессом [24]. Важные данные получены в проспективном исследовании J.M. Shenk и соавт., в котором установлена связь между высоким уровнем СРБ, интерлейкина-6 и низким уровнем рецепторов ФНА-а 1 и 2 типа и повышенным риском развития ДГПЖ [27]. В это исследование включались лица, не имеющие признаков ДГПЖ, с различными уровнями цитокинов в крови и в дальнейшем регистрировалась динамика развития симптомов нижних мочевых путей в зависимости от уровня цитокинов воспаления. Лица, систематически принимающие нестероидные противовоспалительные средства, имели меньший риск развития ДГПЖ. В трех исследованиях установлена связь между СВ и ДГПЖ: высокий уровень интерлейкина-6 [28].

Лица с ожирением, как известно, постоянно находятся в состоянии СВ и ИР [8, 12]. Установлена связь между ожирением, метаболическим синдромом и риском развития ДГПЖ [29]. СВ является связующим звеном между ДГПЖ и РПЖ [30]. Повышенный уровень цитокинов воспаления в крови влияет на развитие обоих заболеваний [31]. Метаболический синдром и СД2 также тесно ассоциированы с ДГПЖ. СД2 является конечной стадией развития ИР, которая за много лет до манифестации гипергликемии натощак (собственно, СД2) проявляется гиперинсулинемией [32]. Увеличенный уровень инсулина, действующего, как фактор роста, приводит к гиперплазии клеток предстательной железы [33]. Инфузия фактора, связывающего инсулиноподобный фактор роста ИФР-1, мышам приводила к уменьшению массы предстательной железы. В эксперименте, описанном N.U. Rahman и соавт., показано, что повышенный уровень липидов (холестерин, липопротеины низкой плот-

ности (ЛПНП)) вызывает увеличение предстательной железы [34].

Локальное и системное воспаление являются объектами терапии и профилактики ДГПЖ и РПЖ [35]. Предполагается, что наиболее рациональным методом профилактики ДГПЖ является соблюдение здорового образа жизни [1, 7]. Для вторичной профилактики предлагаются различные методы неспецифической противовоспалительной терапии, начиная от фитотерапии и заканчивая современными коксибами и антителами против фактора некроза опухолей-альфа [36]. Средства, специфически снижающие СВ и ИР, являются новой стратегией лечения ДГПЖ [37]. К таким средствам относятся метформин и пиоглитазон.

### МЕТФОРМИН И ПИОГЛИТАЗОН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ДГПЖ

Согласно обобщенным данным, пероральное антидиабетическое средство из класса бигуанидов – метформин (МФ), помимо гипогликемизирующего эффекта, снижает СВ и ИР, корригирует атерогенную дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, свойственные больным СД2 и лицам с ожирением, имеет выраженный антиоксидантный эффект, обладает противоопухолевой активностью [38]. Установлен терапевтический эффект МФ при атеро-

склерозе, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, неалкогольном стеатогепатите, диабетической нефропатии, псориазе, то есть при всех заболеваниях, ассоциированных с ДГПЖ. МФ считается наиболее безопасным, из всех применяемых для лечения СД2 медикаментов [38]. Имеются данные о торможении МФ пролиферации эпителия предстательной железы путем ингибции инсулиноподобного фактора роста ИФР-1 [39]. МФ предохраняет больных СД2 с ДГПЖ от развития РПЖ [40]. Очевидна целесообразность применения МФ в качестве средства первичной и вторичной профилактики ДГПЖ. К сожалению, соответствующие клинические исследования не проводились.

### ПИОГЛИТАЗОН

Пиоглитазон (ПГ) – агонист ядерных транскрипционных факторов, рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-гамма (РАПП-г), также, как МФ, обладает противовоспалительным действием и оказывает терапевтический эффект при всех вышеперечисленных заболеваниях, связанных с СВ и тесно ассоциированных с ДГПЖ. Также доказана безопасность применения ПГ [41]. ПГ снижает увеличение предстательной железы у крыс с ИР, вызванной богатой жиром диетой [42].

Тиазолидиноны (розиглитазон) и метформин, используемые в

терапии СД2, не увеличивают число новых случаев ДГПЖ, по сравнению, с препаратами сульфаниламочевин у больных СД2 [43]. Клинические исследования влияния МФ и ПГ при ДГП не проводились.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Достижением последнего десятилетия следует считать внедрение концепции роли СВ и ИР, как факторов развития многих заболеваний, в частности, ДГПЖ [2]. Она объединяет эмпирически найденные факты позитивного влияния на развитие и регресс ДГПЖ регулярной физической нагрузки [7], диеты с низким содержанием насыщенных и окисленных жирных кислот [44], контроля углеводного обмена [45], борьбы с эмоциональным стрессом [46] и открывает новые возможности поиска эффективных фармакологических средств, подавляющих СВ и ИР. Анализируя патофизиологические представления о ДГПЖ, как следствия андрогенного дефицита, И.А. Тюзиков указывает на связь этого процесса с общим дисгормональным состоянием и воспалением [47]. В этом плане следует продолжить немногочисленные пока попытки изучения эффекта мероприятий, направленных на подавление системного воспаления. ■

#### Резюме:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является важной проблемой мужчин пожилого и старческого возраста. Накоплено множество данных об ассоциации ДГПЖ со многими другими заболеваниями: ожирением, артериальной гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа, псориазом, неалкогольной жировой болезнью печени и другими. Общим для всех указанных заболеваний является состояние хронического вялотекущего воспаления низкой интенсивности (СВ, low grade inflammation) и индуцируемой воспалением инсулинорезистентности (ИР). Признаки СВ и ИР имеются у больных ДГПЖ и противовоспалительные средства оказывают позитивный эффект на ее симптомы. При всех указанных состояниях отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров СВ: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и других. Достижением последнего десятилетия следует считать внедрение концепции роли СВ и ИР, как факторов развития многих заболеваний, в частности, ДГПЖ. Она объединяет эмпирически найденные факты влияния на регресс ДГПЖ регулярной физической нагрузки, диеты с низким содержанием насыщенных и окисленных жирных кислот, контроля углеводного обмена, борьбы с эмоциональным стрессом и открывает новые возможности поиска эффективных фармакологических средств, подавляющих СВ и ИР. Средства, специфически снижающие СВ и ИР являются новой стратегией лечения ДГПЖ. К таким средствам относятся метформин и пиоглитазон. В этом плане, следует продолжить немногочисленные пока попытки изучения эффекта, мероприятий, направленных на подавление системного воспаления.



**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, системное воспаление, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон.

**Key words:** low grade inflammation, benign prostatic hyperplasia, insulin resistance, treatment..

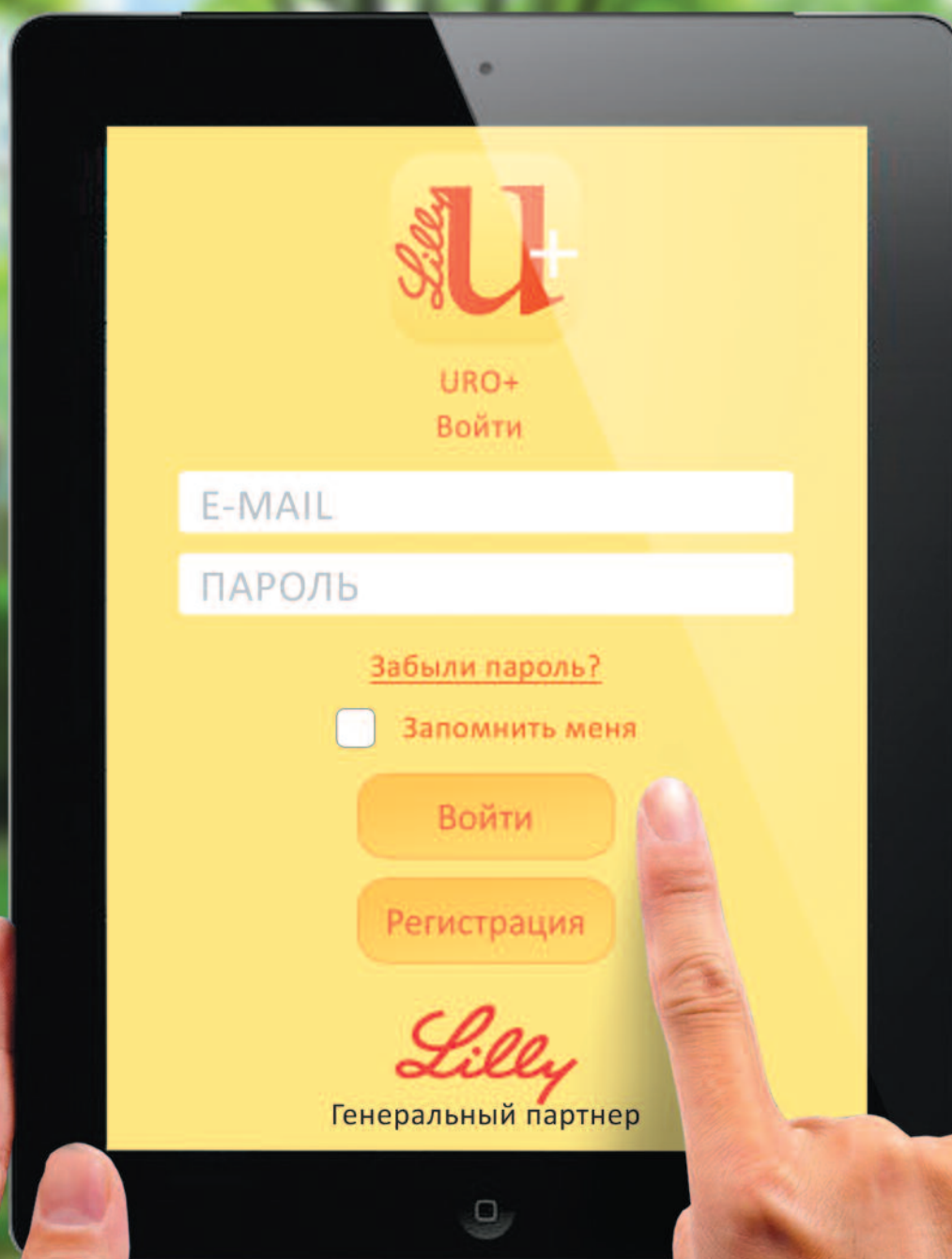
## ЛИТЕРАТУРА

1. Тюзиков И.А. Патогенетические корреляции андрогенного дефицита и урологических заболеваний почек у мужчин (литературный обзор). // Урология и генитальная хирургия 2012, №4, С. 3-12.
2. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. // Indian J Urol. 2014. Vol. 30, N 2, P.170-176.
3. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: Clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. // J Urol. 2013. Vol. 189, N 1, Supplement. P. 102-106.
4. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. // Eur Urol 2012. Vol. 61, N 3. P. 560-70.
5. Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms – What do we know? // J Urol 2009, Vol. 182, N 6, Supplement. P. 32-37.
6. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. // Am J Epidemiol 2003, Vol. 157. P. 906-14.
7. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. // Eur Urol. 2008. Vol. 53. P. 1228-1235.
8. Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии. Новый взгляд на старые проблемы. // Укр мед журнал. 2014. N 1(99).
9. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Prostate. 2005. Vol. 62, N1. P. 27-33.
10. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. // Scientific World Journal. 2014. Vol. 2014, Article ID 780616.
11. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. // Psychosom Med. 2014. Vol. 76, N 3, P.181-189.
12. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. // Международный эндокринологический журнал. 2011. Т.3, N 35, С. 35-40.
13. Miller G E, Chen E, Sze J. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-κB signaling. // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 64, N 4. P. 266–272.
14. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. // Trends Pharmacol Sci. 2013, Vol. 34, N 9. P. 518–530.
15. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance. // Endocr Dev. 2013. Vol. 24, N 41. P. 56-64.
16. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. // Ann N Y Acad Sci. 2006. N 1069. P. 62–76.
17. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. // J leukocyte biol. 2005. Vol. 78, N 4. P. 819-35.
18. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? // Exerc Sport Sci Rev. 2005. Vol. 33, N 3. P. 114-119.
19. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? // Br J Nutr. 2002. Vol. 88, Suppl. 2. P. 165-177.
20. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. // JAMA. 1997. Vol. 277, N 6. P. 472-477.
21. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Claire Lagathu, Min Ji Kim, Martine Caron, Hubert Vidal, Jacqueline Capeau, Bruno Feve. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. // Eur Cytokine Netw. 2006. Vol. 17, N 1. P. 4-12.
22. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. // Trends Endocrinol Metab. 2012. Vol. 23, N 7. P. 351-363.
23. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. // Am J Physiol. 1979, Vol. 237, N 3. P. 214-223.
24. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, Sciarra A, Tubaro A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. // Eur Urol. 2011. Vol. 60. P. 106-117.
25. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 1. P. 84–87.
26. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. // Curr Opin Urol. 2005. Vol. 15, N 1. P. 35–38.
27. Shenk J.M., Kristal A.P., Neuhauser M.L., Catherine M Tängen, Emily White, Daniel W Lin. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. // Am J Epidemiol. 2010. Vol. 171, N 5. P. 571–82.
28. Jennifer L. St. Sauver, Aruna V. Sarma, Debra J. Jacobson, Michaela E. McGree, Michael M. Lieber, Cynthia J. Girman, Ajay Nehra, and Steven J. Jacobsen. Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. // Am J Epidemiol. 2009. Vol.169, N 11. P. 1281-1290.
29. Kristal AR, Arnold KB, Henk JM. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. // J Urol. 2007. Vol.177, N 4. P.1395-1400.
30. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, Sciarra A, Tubaro A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, N 1. P. 106-117.
31. Ganpule AP, Desai MR, Desai MM. Natural history of lower urinary tract symptoms: Preliminary report from a community-based Indian study. // BJU Int. 2004. Vol. 94. P. 332–334.
32. Stamatou K, Lardas M, Kostakos E, Koutsonasios V, Michael E. The impact of diabetes type 2 in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // Adv Urol. 2009. Article ID 818965..
33. Kleinberg DL, Ruan W, Yee D, Kovacs KT, Vidal S. Insulin-like growth factor (IGF)-I controls prostate fibromuscular development: IGF-I inhibition prevents both fibromuscular and glandular development in eugonadal mice. // Endocrinol. 2007. Vol.148, N 3. P. 1080-1088.
34. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Rafael E. Carrion, Lora Nunes and Tom F. Lue. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: The hyperlipidaemic rat. // BJU Int. 2007. Vol. 100, N 3, P. 658–663.
35. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. // BJU Int. 1999. Vol. 84, N 9. P.976–981.
36. Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FP, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: The Krimpen study. // J Urol. 2009. Vol. 181, N 2. P. 710–716.
37. Astrup A. Book Review. The Metabolic Syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanisms. // New Engl J Med. 2008. Vol. 359, N 3. P. 322-25.
38. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. // Clin Sci (Lond). 2012. Vol. 122, N 6. P. 253-270.
39. Xiao, Xingyuan, Wang, Zongwei; Olumi, Aria F. Metformin regulates the proliferation of prostate epithelial cells inhibition of Insulin-like growth factor 1 receptor. // AUA University. Session Title: Benign Prostatic Hyperplasia: Basic Research. 2012. Poster Abstract: 1567 URL: [https://www.auanet.org/University/abstract\\_detail.cfm?id=1567&meetingID=12ATL](https://www.auanet.org/University/abstract_detail.cfm?id=1567&meetingID=12ATL)
40. Chin-Hsiao Tseng. Benign prostatic hyperplasia is a significant risk factor for bladder cancer in diabetic patients: a population-based cohort study using the National Health Insurance in Taiwan. Tseng // BMC Cancer. 2013 Vol.13. P.7.
41. Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AH, Liu X, Griffin MR. Thiazolidinedione and Metformin use and the risk of benign prostate hyperplasia in veterans with diabetes mellitus. // J Mens Health. 2014. Vol. 11, N 4. P.157-162.
42. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Pioglitazone attenuates prostatic enlargement in diet-induced insulin-resistant rats by altering lipid distribution and hyperinsulinaemia. // Br J Pharmacol. 2010 Vol.161, N 8. P.1708–1721.
43. Scherthaner G, Currie CJ, Scherthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, Suppl. 2. P.155-161.
44. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, Thompson IM. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. // Am J Epidemiol. 2008. Vol.167, N 8. P. 925-934.
45. Sarma AV, St Sauver JL, Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, Lieber MM, Jacobsen SJ. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men. // Urology. 2012. Vol.79, N 1. P.102-107.
46. Ullrich PM, Lutgendorf SK, Leserman J, Turesky DG, Kreder KJ. Stress, hostility, and disease parameters of benign prostatic hyperplasia. // Psychosom Med. 2005. Vol. 67, N3. P.476–482.
47. Тюзиков И.А., Заболевания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин. Лекция.ООО«Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс», г.Ярославль. 30 марта 2013 года. // URL: [http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/tyuzikov\\_v13.htm](http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/tyuzikov_v13.htm)



Мобильное приложение  
для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



App Store



Google play



# Цитокиновый статус больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей

## Cytokine status in patients with recurrent urinary tract infection

E. V. Volkova, V. G. Khomenkov, E. A. Akhmatova, E. L. Chalaya, E. V. Sorokina, N. K. Akhmatova, T. S. Perepanova

**The goal:** to study the influence of the drug the "Uro-Vaksom" on cytokine status of patients with recurrent bacterial cystitis.

**Materials and methods:** 66 women, including 40 women with recurrent infections of the lower urinary tract at the age of 18 to 68 years. Patients underwent monotherapy Uro-Vaksom® (URO-VAXOM®), (Astellas Pharma Europe BV, Netherlands), which is a freeze-dried bacterial lysate 18 strains of *Escherichia coli*, according to the scheme into one capsule daily (6 mg) for 90 consecutive days (3 months). Prior to treatment, at 1, 3, and at 6 months for all patients was conducted bacteriological analysis urine levels were studied in serum and urinary tract mucous pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1b, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12p70, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-9, IL-17a, IL-22 was determined by flow cytometry (Sytomix FC-500, Beckman Coulter, USA) с using the test system Multiplex-13 (Bender MedSystems, Austria). Analysis of the results was performed using Statistica program 10.

**Results:** to recurrent infections of the lower urinary tract characterized by low levels of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12p70 in the serum and increased concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . Use of the drug Uro-Vaksom immunocorrecting has little effect on Th1 / Th2 type cytokines and substantially corrects the balance of the system Th9, Th17 and Th22 types of cytokines in patients with recurrent infections of the lower urinary tract.

Е.В. Волкова<sup>1</sup>, В.Г. Хоменков<sup>2</sup>, Э.А. Ахматова<sup>2</sup>, Е.Л. Чалая<sup>3</sup>, Е.В. Сорокина<sup>2</sup>, Н.К. Ахматова<sup>2</sup>, Т.С. Перепанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ Медицинский институт усовершенствования врачей высшего профессионального образования Московский Государственный Университет пищевых производств, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Москва

Ведение пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (ИМП) представляет большую проблему. Несмотря на различные методы лечения обострений ИМП и их профилактики, цистит продолжает рецидивировать. Основным возбудителем неосложненной ИМП является уропатогенная *E. coli* (от 75 до 90% случаев); в 5–20% случаев этиологически значимыми возбудителями являются *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus spp.* [1]. На сегодняшний день стандартизированного подхода к лечению рецидивирующей ИМП не выработано. Для профилактики рецидивирующей ИМП предлагается длительный прием антибактериальных лекарственных средств в низких (субингибирующих) дозах [2, 3], в тоже время длительный прием противомикробных препаратов приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, развитию аллергических реакций и, более того, после прекращения такого поддерживающего лечения, примерно у 60% женщин в течение 3-4 месяцев отмечается рецидив ИМП. Альтернативным методом ведения этих пациенток служит посткоитальная антимикробная профилактика при наличии четкой взаимосвязи между обострением ИМП и половым актом или лечение обострений ИМП полными курсовы-

ми дозами антимикробных лекарственных средств [2]. Учитывая невысокую эффективность антибактериального лечения рецидивирующей ИМП, большое значение приобретают альтернативные методики, в частности – иммунопрофилактика рецидивов заболевания.

Чувствительность пациента к ИМП определяются генетическими механизмами, которые контролируют врожденный иммунный ответ слизистых оболочек. Ответная воспалительная реакция запускается уропатогенной *E. coli* через факторы вирулентности, включая фимбрии Р и фимбрии 1-го типа, которые служат посредниками адгезии к уротелию. Хемокиновые рецепторы на уротелии вовлекаются для распознавания бактериальных факторов вирулентности, а активация тол-подобных рецепторов (TLR) слизистой оболочки мочевого пузыря стимулирует внутриклеточные сигнальные пути. Нейтрофилы для борьбы с возбудителем *E. coli* привлекаются и активизируются хемокинами и их рецепторами [4-6]. Дисфункция этих рецепторов оказывает большое влияние на индивидуальную чувствительность к ИМП. В ответ на сигналы TLR активизируется провоспалительный ответ, контролирующей местную активацию клеток в месте инфицирования. Клетки воспаления привлекаются к инфицированным тканям также посредством секреции цитокинов, интерферонов



и хемокинов. Таким образом, TLR-рецепторы контролируют выраженность и активность воспалительной реакции. Дисфункция TLR4 может иметь защитное действие вследствие подавления воспаления и симптомов заболевания [7].

Макрофаги, дендритные и эпителиальные клетки также имеют разные образ-распознающие рецепторы (PRR), например, такие как TLR-рецепторы, которые играют ключевую роль в активизации врожденного иммунитета. Эти рецепторы распознают вирулентные компоненты патогенных микроорганизмов, включая компоненты, содержащиеся в препарате Уро-Ваксом, и инициируют иммунный ответ, направленный на их разрушение.

Доказано, что у больных с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей имеются изменения местного иммунного ответа в виде нарушения отдельных функций нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, бактерицидная функция), снижения активности IL-2 и уровня IL-8 в моче, способствующих миграции нейтрофилов в просвет мочевого пузыря, а также секреторного IgA, который блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам [8].

Исследования *in vitro* показали, что Уро-Ваксом стимулирует активность макрофагов и нейтрофилов, активизирует созревание дендритных клеток и увеличивает экспрессию адгезивных молекул нейтрофилами [9, 10, 11]. Кроме того, исследования на мышах показали, что Уро-Ваксом повышает активность лейкоцитов в крови и секрецию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) перитонеальными клетками, а также иммуноглобулина G (IgG) в культуре клеток селезенки [12, 13]. Молекулярный механизм, посредством которого Уро-Ваксом стимулирует клетки врожденного иммунитета, вероятно, связан с его способностью активировать PRR, такие как TLR2 и TLR4 [12].

Т-хелперы, играя ключевую

роль в воспалительных реакциях, являются индукторами развития адаптивного ответа. Дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов может способствовать развитию хронических воспалительных заболеваний, в том числе и заболеваний мочеполовой системы. Кроме того, баланс этих клеток в воспалительный период определяет последующую форму иммунного ответа с поляризацией его преимущественно по клеточному или гуморальному типу [14]. Изменение спектра различных цитокинов в плазме крови позволяет оценить развитие системной воспалительной реакции и функционирование иммунной системы в целом. В то же время скрининг Th-цитокинов может выявить нарушения ключевых иммунных процессов и помочь подобрать оптимальную терапию, а также определить эффективность применяемых препаратов [15, 16].

*Цель работы* – изучение влияния препарата Уро-Ваксом на цитокиновый статус пациенток с рецидивирующим бактериальным циститом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «ФГБУ НМИРЦ» Минздрава России и ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова с 2011 по 2014 гг. Всего в исследование включено 66 женщин, из них 40 женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей в возрасте от 18 до 68 лет. Средняя продолжительность заболевания – 3,8 лет. В контрольную группу вошли 26 практически здоровых женщин.

В исследование не включали пациенток с циститом, имеющих сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, инфекции, передаваемые половым путем (хламидии, микоплазмы, гонорея, трихомонады, папилломовирусная

инфекция), а также беременных женщин. Все исследования выполнены после получения информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2006). Оценка клинических и лабораторных данных, помимо клинических анализов мочи и крови включала бактериологический анализ мочи и показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа в сыворотке крови и в слизистых мочевых путях до включения в исследование (исходный), через 1 мес. после начала лечения, через 3 мес. после начала лечения и через 6 мес. после начала лечения (по окончании исследования). Бактериологические исследования проводились в микробиологической лаборатории Национального агентства по клинической фармакологии.

Ранее все пациентки получали антимикробную терапию. В основном, в качестве монотерапии пациентки использовали фосфомицина трометамол, норфлоксацин, фуразидин и ципрофлоксацин. Мы проводили монотерапию препаратом Уро-Ваксом, который представляет собой лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *Escherichia coli*. Уро-Ваксом назначали утром натощак по одной капсуле в день (6 мг) в течение 90 дней (3 месяца), в соответствии со стандартной схемой приема, одобренной в Российской Федерации. Забор крови для иммунологических исследований осуществляли натощак в утренние часы. Полученную сыворотку крови хранили при температуре минус 70°C до проведения анализа. Цитокиновый профиль оценивали по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-2, TNF-α, IFN-γ, IL-12p70, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-9, IL-17a, IL-22.

Уровень цитокинов определяли методом проточной цитометрии (Cytomix FC-500, Beckman Coulter, USA) с помощью тест-системы Multiplex-13 (Bender MedSystems, Austria). Анализ

результатов проводили с использованием программы Statistica 10 [17]. Статистическая значимость различий уровня цитокинов между группами оценивали непараметрическими методами исследования с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия при значениях ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика Th1-цитокинов представлена на рисунке 1. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей до лечения (0 точка, 106,9 пг/мл) был повышен в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой (условно здоровые, 51,1 пг/мл). Применение Уро-Ваксома способствовало снижению уровня TNF- $\alpha$  в 1,3-1,7 раз в течение 6 месяцев (62,9-

82,5 пг/мл,  $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами до лечения. Однако, несмотря на динамику снижения этого показателя во все сроки наблюдения, уровень TNF- $\alpha$  оставался повышенным ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами.

IL-1 $\beta$  у больных до лечения составил 70,5 пг/мл (выше нормы в 2,5 раза). После применения препарата уровень его начал активно снижаться до нормы, достигнув своего минимума на 2-м месяце лечения – 35,1 пг/мл (ниже в 1,6 раза по сравнению с 0 точкой). Но по истечении этого периода происходило постепенное его увеличение до 53,5 пг/мл на 6-м месяце (повышение в 1,8 раз по сравнению с нормой и снижение в 1,3 раза по сравнению с 0 точкой,  $p < 0,05$ ).

Изначально концентрация IL-2, обеспечивающего пролиферацию и дифференцировку Th1-клеток, была снижена в 1,3 раза (317,7 пг/мл против

414 пг/мл – у здоровых). Использование препарата Уро-Ваксом приводило к резкому повышению этого показателя у пациентов уже через месяц лечения (до 428 пг/мл) и содержание IL-2 в сыворотке на нормальном уровне сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

В начальные сроки наблюдения (1 мес.) уровень IFN- $\gamma$  резко повышался под воздействием препарата Уро-Ваксома (с 26,4 до 75,6 пг/мл), превышая нормативные (55 пг/мл) показатели в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). После чего происходило его постепенное снижение в течение последующих двух месяцев до нормальных значений (56,9-55,2 пг/мл). Начиная с 4-го месяца наблюдения уровень IFN- $\gamma$  еще сильнее снижался, хотя статистически значимо был выше его уровня в острый период заболевания до начала лечения.

Концентрации IL-12 у больных в остром периоде заболевания находились ниже ( $p < 0,05$ ) уровня нормы в 1,4 раза (64,3 против 82,7 пг/мл). Лечение Уро-Ваксомом повышало этот показатель до нормы на протяжении всего периода наблюдения (6 мес.).

Таким образом, среди Th1 цитокинов уровень TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у больных в острый период был резко повышен. Под влиянием препарата отмечалась тенденция к их снижению, но изменения показателей до нормальных значений не отмечалось (за исключением IL-1 через 1 мес. после применения препарата Уро-Ваксом). Противоположная картина отмечалась в отношении других Th1 цитокинов: IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12p70. Изначально их уровни были существенно ниже нормальных значений. Под действием препарата происходила нормализация уровней IL-2, IFN- $\gamma$  и IL-12 на протяжении всего периода, за исключением IFN- $\gamma$ , показатели которого снова начинали снижаться ниже контрольных значений через 4 месяца после начала лечения.

Динамика Th2 цитокинов в процессе лечения Уро-Ваксомом

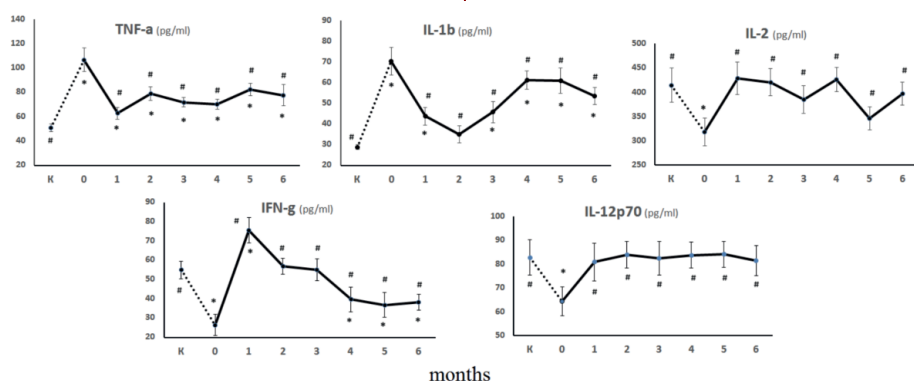


Рис. 1. Динамика Th1 цитокинов в сыворотках больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей под воздействием препарата Уро-Ваксом®. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. \* – достоверность различий по сравнению с контролем; # – между группами до и после лечения,  $p < 0,05$ . Тест Манна-Уитни для независимых выборок.

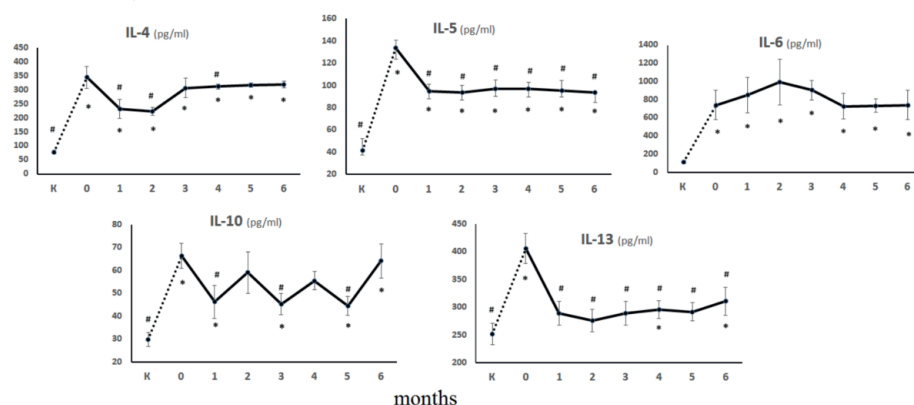


Рис. 2. Динамика Th2 цитокинов в сыворотках больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей под воздействием препарата Уро-Ваксом®. К (контроль) – показатели в норме. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. \* – достоверность различий по сравнению с контролем; # – между группами до и после лечения,  $p < 0,05$ . Тест Манна-Уитни для независимых выборок.

представлена на рисунке 2. Уровни IL-4, IL-5 и IL-13 у больных до лечения значимо (соответственно в 4,4, 3,1 и 1,6 раз) повышены по сравнению со здоровыми (соответственно 345 пг/мл, 133,8 пг/мл и 406 пг/мл против 78 пг/мл, 41,5 пг/мл и 252 пг/мл). Лечение с помощью препарата Уро-Ваксом приводит к кратковременному снижению уровня IL-4 в 1,5-1,12 раза (соответственно через 1 и 3 мес.) по сравнению с пациентами в фазе обострения заболевания. Аналогичная картина наблюдается и по отношению к IL-5, когда его уровень снижается приблизительно в 3,5 раз и сохраняет

стабильность в течение 6 мес. Однако нормализации значений как IL-4, так и IL-5 не наблюдается. IL-13 через 1 мес. после применения Уро-Ваксом®а снижается в 1,6 раза (до 289,6 пг/мл) и сохраняется на уровне нормальных значений в течение 5 мес.

У здоровых лиц уровни IL-6 находятся в пределах 116,4 пг/мл, что в 6,4 раза ниже показателей у пациентов в фазе обострения заболевания (742 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Существенного влияния на данный показатель при терапии женщин препаратом Уро-Ваксом не выявлено, так как значения IL-6 стабильно остава-

лись высокими (730,6-997 пг/мл).

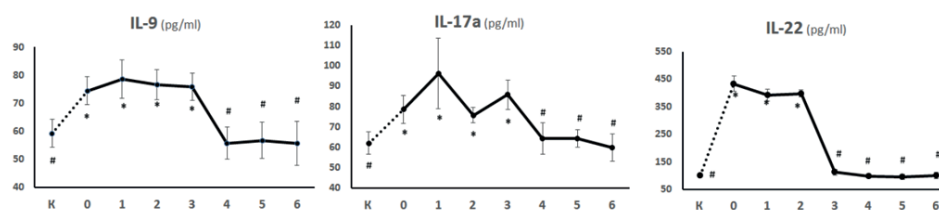
Исходно у больных отмечался высокий уровень IL-10 (66,5 пг/мл), что превышало нормальные показатели в 2,2 раза (29,9 пг/мл). В процессе терапии отмечался волнообразный характер синтеза этого цитокина в крови: через 1 мес. он снижался до 46,3 пг/мл (в 1,4 раза), затем были отмечены периоды его повторного повышения с последующим снижением. Несмотря на то, что уменьшение уровней IL-10 на 1, 3 и 5 месяце наблюдения значимо отличались от исходных показателей в период обострения, они также превышали показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в отношении Th2 цитокинов IL-4, IL-6 и IL-10 достоверного снижения их уровней по сравнению с начальными показателями не происходило, при этом концентрации IL-5 статистически значимо снижались, но не достигали уровня контрольных значений здоровых лиц. Значимое уменьшение концентраций наблюдалось только в отношении IL-13. То есть, в случае Th2 цитокинов наблюдалась относительная корреляция иммунного ответа.

У больных до начала лечения уровни IL-9 и IL-22 превышали нормальные значения соответственно в 1,25 и 4,3 раз, после проведения терапии данные показатели практически не менялись в течение второго (IL-9) и третьего (IL-22) месяцев, после чего происходило резкое снижение показателей до нормальных значений, которое стабильно держалось в последующие сроки наблюдения (рис. 3).

Был отмечен повышенный уровень IL-17 у больных в остром периоде (в 1,26 раз, 78,7 пг/мл против 62,2 пг/мл в контроле), который кратковременно (через 1 мес., 96,3 пг/мл) повышался после проведения терапии Уро-Ваксомом, затем происходило постепенное его снижение до уровня нормальных значений к четвертому месяцу наблюдения.

По полученным данным были рассчитаны коэффициенты баланса



months

Рис. 3. Динамика Th9/Th17/Th22 цитокинов в сыворотках больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей под воздействием препарата Уро-Ваксом®. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — между группами до и после лечения,  $p < 0,05$ . Тест Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 1. Коэффициенты баланса Th1/Th2, Th1/Th9, Th1/Th17 и Th1/Th22 у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей

	IL-1b/IL-4	IL-1b/IL-5	IL-1b/IL-6	IL-1b/IL-10	IL-1b/IL-13	IL-1b/IL-17a	IL-1b/IL-22	IL-1b/IL-9
Контроль	0,37	0,7	0,25	0,96	0,11	0,46	0,28	0,38
До лечения	0,2	0,52	0,1	1,06	0,17 ↑	0,89 ↑	0,16	1,18 ↑
1 мес	0,19	0,46	0,05	0,95	0,15 ↑	0,45	0,11	0,55 ↑
3 мес	0,15	0,47	0,05	1,01	0,16 ↑	0,53 ↑	0,40 ↑	0,60 ↑
6 мес	0,16	0,57	0,07	0,83	0,17 ↑	0,89 ↑	0,52 ↑	0,8 ↑
	IL-2/IL-4	IL-2/IL-5	IL-2/IL-6	IL-2/IL-10	IL-2/IL-13	IL-2/IL-17a	IL-2/IL-22	IL-2/IL-9
Контроль	5,3	9,9	3,5	13,8	1,6	6,6	4,1	5,5
До лечения	0,9	2,3	0,4	4,7	0,8	4,0	0,7	5,3
1 мес	1,8	4,5	0,5	9,2	1,5	4,4	1,1	5,4
3 мес	1,2	3,9	0,4	8,5	1,3	4,5	3,4	5,1
6 мес	1,2	4,2	0,5	6,2	1,3	6,6	3,9	5,9 ↑
	IL-4/TNF-a	IL-4/IL-5	IL-4/IL-6	IL-4/IL-10	IL-4/IL-13	IL-4/IL-17a	IL-4/IL-22	IL-4/IL-9
Контроль	0,6	1,2	0,4	1,7	0,2	0,8	0,5	0,6
До лечения	0,3	0,8	0,1	1,6	0,3	1,3 ↑	0,2	1,8 ↑
1 мес	0,3	0,6	0,07	1,3	0,2	0,6	0,1	0,8 ↑
3 мес	0,2	0,7	0,08	1,6	0,2	0,8	0,6 ↑	0,9 ↑
6 мес	0,2	0,8	0,1	1,2	0,2	1,3 ↑	0,7 ↑	1,1 ↑
	IFN-g/IL-4	IFN-g/IL-5	IFN-g/IL-6	IFN-g/IL-10	IFN-g/IL-13	IFN-g/IL-17a	IFN-g/IL-22	IFN-g/IL-9
Контроль	0,7	1,3	0,5	1,8	0,2	0,9	0,5	0,7
До лечения	0,07	0,2	0,03	0,4	0,06	0,3	0,06	0,4
1 мес	0,3	0,8	0,09	1,6	0,3	0,8	0,2	0,9 ↑
3 мес	0,2	0,6	0,07	1,2	0,2	0,6	0,5	0,7 ↑
6 мес	0,1	0,4	0,05	0,6	0,1	0,6	0,4	0,6
	IL-12p70/IL-4	IL-12p70/IL-5	IL-12p70/IL-6	IL-12p70/IL-10	IL-12p70/IL-13	IL-12p70/IL-17a	IL-12p70/IL-22	IL-12p70/IL-9
Контроль	1,1	2,0	0,7	2,7	0,3	1,3	0,8	1,0
До лечения	0,2	0,5	0,1	0,9	0,1	0,8	0,1	1,1
1 мес	0,3	0,8	0,1	1,7	0,3	0,8	0,2	1,0
3 мес	0,2	0,8	0,1	1,8	0,3	0,9	0,7	1,1 ↑
6 мес	0,2	0,9	0,1	1,3	0,3	1,3	0,8	1,2 ↑

Примечание. ↑ — повышение коэффициента баланса Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 цитокинов по сравнению с контролем



Коэффициенты рассчитывались как отношения концентраций Th1 и Th2, Th1 и Th9, Th1 и Th17, Th1 и Th22, а также Th2 и Th9, Th2 и Th17, Th2 и Th22 цитокинов, являющихся агонистами: IL-1b/IL-4, IL-1b/IL-5, IL-1b/IL-6, IL-1b/IL-10, IL-1b/IL-13, IL-1b/IL-17a, IL-1b/IL-22, IL-1b/L-9, IL-4/IL-17a, IL-4/IL-22, IL-4/IL-9, IL-5/IL-17a, IL-5/IL-22, IL-5/IL-9, IL-6/IL-17a, IL-6/IL-22, IL-6/IL-9, IL-10/IL-17a, IL-10/IL-22, IL-10/IL-9, IL-13/IL-17a, IL-13/IL-22, IL-13/IL-9 (табл. 1, 2).

Как видно из таблиц 1 и 2, был выявлен дисбаланс соотношения пяти типов Т-хелперных клеток. Из таблицы 1 видно, что значения коэффициентов баланса Th1 и Th2 типов цитокинов при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин снижаются (за исключением IL-1b/IL-13) в сравнении с контрольной группой, а соотношение Th1/Th9/Th17/Th22 цитокинов меняются разнонаправленно. При этом соотношение Th2/Th9/Th17/Th22 преимущественно повышается. Этот факт может свидетельствовать о смещении ба-

ланса цитокиновой системы в сторону Th2 хелперных клеток. Применение препарата Уро-Ваксом® в некоторой степени корректирует данный показатель, снижая уровень коэффициентов, но перевешивание баланса Th2 типа все же сохраняется.

Полученные результаты свидетельствуют о смещении цитокинового баланса в сторону противовоспалительных цитокинов. Поддержание эффективного иммунного ответа в такой ситуации становится невозможным. Увеличение концентраций провоспалительных цитокинов в крови пациенток служит основой для развития воспалительной реакции при рецидивирующих инфекциях мочевых путей. Это может привести к расширению очага воспаления и повреждению тканей, усилению перекисного окисления липидов и белков, накоплению свободных радикалов, стимуляции апоптоза. Преобладание Th2 цитокинов приводит к поляризации иммунного ответа преимущественно по гуморальному типу.

**Таблица 2. Коэффициенты баланса Th2/Th9, Th2/Th17 и Th2/Th22 у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей**

	IL-4/IL-17a	IL-4/IL-22	IL-4/IL-9
Контроль	1,2	0,8	1,03
До лечения	4,4 ↑	0,8	5,8 ↑
1 мес	2,4 ↑	0,6	2,9 ↑
3 мес	3,6 ↑	2,7 ↑	4,05 ↑
6 мес	5,3 ↑	3,1 ↑	4,7 ↑
	IL-5/IL-17a	IL-5/IL-5	IL-5/IL-9
Контроль	0,7	0,4	0,5
До лечения	1,7 ↑	0,3	2,2 ↑
1 мес	1,0 ↑	0,2	1,2 ↑
3 мес	1,1 ↑	0,8 ↑	1,3 ↑
6 мес	1,5 ↑	0,9 ↑	1,4 ↑
	IL-6/IL-17a	IL-6/IL-22	IL-6/IL-9
Контроль	1,9	1,1	1,5
До лечения	9,4 ↑	1,7 ↑	12,5 ↑
1 мес	8,8 ↑	2,1 ↑	10,8 ↑
3 мес	10,5 ↑	7,9 ↑	11,9 ↑
6 мес	12,4 ↑	7,2 ↑	11,1 ↑
	IL-10/IL-17a	IL-13/IL-22	IL-13/IL-9
Контроль	0,5	0,3	0,4
До лечения	0,8 ↑	0,1	1,1 ↑
1 мес	0,5	0,1	0,6 ↑
3 мес	0,5	0,4 ↑	0,6 ↑
6 мес	1,0 ↑	0,6 ↑	0,9 ↑
	IL-13/IL-17a	IL-13/IL-22	IL-13/IL-9
Контроль	4,0	2,5	3,3
До лечения	5,1 ↑	0,9	6,8 ↑
1 мес	3,0	0,7	3,7 ↑
3 мес	3,4	2,5	3,8 ↑
6 мес	5,2 ↑	3,0 ↑	4,6 ↑

Примечание. ↑ – повышение коэффициента баланса Th2/Th9, Th2/Th17 и Th2/Th22 цитокинов по сравнению с контролем

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

CD4 Т хелперы – важные медиаторы клеточного иммунного ответа. Предполагается, что эти популяции существуют как дихотомические линии так называемых Th1 и Th2 хелперных клеток. Тип-1 цитокинов включает IL-2, IFN-γ, IL-12 и TNF, в то время как тип 2 – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. В настоящее время обнаружены и охарактеризованы также и другие субпопуляции эффекторных Т-клеток-хелперов: Th17, Th9 и Th22 [18].

Как показывают наши исследования, у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей наблюдается дисбаланс Th1, Th2, Th9 и Th17 и Th22 цитокиновой системы. До начала терапии в спектре Th1 цитокинов отмечались повышенные концентрации TNF-α и IL-1β, которые являются ключевыми провоспалительными составляющими иммунного ответа. TNF-α, синтезируемый преимущественно клетками миеломоноцитарного ряда и играющий важную роль при метаболическом синдроме, оказывает влияние на функционирование эндотелия, продукцию IL-1, IL-6, IL-8, IFN-γ и активацию лимфоцитов. IL-1β, обеспечивая резистентность к патогенам, также может усугублять повреждение тканей при хронических заболеваниях и острой травме [19].

Однако, уровни других провоспалительных цитокинов IL-2, IFN-γ, IL-12p70 у женщин, страдающих рецидивирующим бактериальным циститом, находились ниже нормальных значений, что может свидетельствовать о нарушении механизмов функционирования в системе Th1 медиаторов воспаления.

IL-2, оказывая непосредственное воздействие на лимфоциты, приводит к дифференциации некоторых незрелых Т-клеток в регуляторные Т-клетки, которые подавляют аутореактивные клоны. Также под воздействием IL-2 Т-клетки дифференцируются в эффекторные и клетки памяти, тем самым обеспечивая быстрое реагирование иммунной си-

стемы на повторное вторжение патогенов [20]. При этом IFN- $\gamma$ , являясь активатором макрофагов, может вызывать как защитные, так и патологические эффекты. Этот интерферон индуцирует дифференцировку миелоидных клеток костного мозга, в результате которой они приобретают высокоаффинные Fc $\gamma$ -рецепторы для связывания мономерной формы IgG. IFN- $\gamma$  активирует и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) осуществляемую зрелыми гранулоцитами [21].

Очень важным цитокином врожденного иммунного ответа является IL-12p70, который участвует в дифференцировке наивных Т-клеток в Th1-клетки и стимулирует рост и функцию Т-клеток. IL-12p70 индуцирует синтез IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  Т- и NK-клетками, а также снижает IL-4 опосредованную супрессию IFN- $\gamma$  [22, 23].

Применение Уро-Ваксома приводило к незначительному снижению изначально повышенных концентраций TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и повышению уровней других Th1 цитокинов: IL-2, IFN- $\gamma$  и IL-12, что может свидетельствовать о частичной коррекции воспалительного ответа у больных в исследуемые сроки наблюдения.

У больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей изначально уровни противовоспалительных цитокинов были повышены относительно нормальных значений, что, может оказывать супрессирующее влияние на эффекторы иммунитета не только на системном, но и локальном уровнях.

Важными медиаторами иммунного ответа являются цитокины Th2-типа, включающие IL-4, IL-5 и IL-13, которые ассоциируются с индукцией IgE и эозинофильных ответов при атопии, а также IL-10, который характеризуется большей способностью индуцировать противовоспалительный ответ [24]. IL-10, продуцируемый моноцитами/ макрофагами, активированными В-клет-

ками и Th1 и Th2 клетками, подавляет синтез Th1 цитокинов, включая IFN- $\gamma$ , IL-2, и TNF- $\alpha$  с Th1 клетками и IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и GM-CSF моноцитами/макрофагами. В избытке, Th2-ответ противодействует Th1-опосредованному бактерицидному действию [25]. Поэтому, для поддержания адекватного иммунного ответа важен баланс ответа Т хелперов Th1/Th2/Th9/Th17/Th22. Как видно из наших исследований, уровень Th2 цитокинов оставался достаточно высоким по сравнению с группой здоровых лиц, хотя имел тенденцию к снижению при использовании препарата Уро-Ваксом®. При этом на проводимую терапию лучше отвечал IL-13, так как он давал лучшие результаты снижения сывороточных концентраций у больных циститами.

В целом, в наших исследованиях в группе больных происходило корригирование изначально повышенных уровней Th9/Th17/Th22 цитокинов. Известно, что IL-17A продуцируется уникальной субпопуляцией Т-хелперных клеток независимо от Th1/Th2 клеточного развития. Th17-клетки играют роль в защите организма от внеклеточных патогенов посредством рекрутирования нейтрофилов и макрофагов в инфицированные ткани. Кроме того, становится очевидным, что aberrантная регуляция Th17-клеток может играть значительную роль в патогенезе многочисленных воспалительных и аутоиммунных нарушений [13].

Th17-клетки продуцируют IL-17, IL-17F и IL-22, тем самым вызывая массовую реакцию тканей вследствие широкого распространения IL-17 и IL-22 рецепторов. Через секрецию IL-21 Th17 клетки могут взаимодействовать с клетками иммунной системы. Недавно были идентифицированы дифференцировочные факторы (TGF- $\beta$  плюс IL-6 или IL-21), факторы роста и стабилизации (IL-23), а также транскрипционные факторы (STAT3, ROR $\gamma$ t и ROR $\alpha$ ), участвующие в развитии Th17 клеток. Участие

TGF- $\beta$  в дифференциации Th17 клеток проводит тесную параллель между Th17 и CD4+/CD25+/Foxp3+ регуляторными Т-клетками (T-reg) [26].

В наших исследованиях повышенный уровень IL-17 у больных в остром периоде после применения Уро-Ваксом®а еще больше стимулировал синтез данного цитокина через 1 мес. Вероятно, это связано с распознаванием патоген-ассоциированных молекулярных структур, входящих в состав вакцины, которые могут запускать каскад внутриклеточных сигналов, активирующих ядерный транскрипционный фактор NF-kB.

Недавно открыта субпопуляция Т хелперных клеток – Th9, TGF- $\beta$ , который является критически важным в дифференцировке Th17-клеток, индуцирует реорганизацию Th2 клеток в Th9, которые характеризуются секрецией IL-9. Th9-клетки могут также быть дериватами наивных CD4+ Т-клеток, продуцирующих TGF- $\beta$  и IL-4. IL-9 является членом общего цитокинового рецептора  $\gamma$  цепь-зависимого семейства цитокинов, которые также включают IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 и IL-21. Благодаря плеiotропным эффектам в отношении Th2-лимфоцитов, В-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов, а также эпителиальных клеток кишечника и респираторного тракта Th9 вовлекаются в патогенез астмы и других аллергических заболеваний [27].

IL-22 – член IL-10 цитокинового семейства, которые преимущественно секретируются Th17-клетками. IL-23 и IL-6 могут непосредственно стимулировать наивные Т-клетки к продукции IL-22. Также IL-22 способен защитить от бактериальной инфекции в легких и кишечнике. Недавно была открыта собственная Т-клеточная популяция, называемая Th22. Эти клетки инфильтрируют эпидермис у индивидов с воспалительными нарушениями кожи и характеризуются секрецией IL-22 и TNF- $\alpha$ , но не IFN- $\gamma$ , IL-4 или IL-17 [28].

На тканевом уровне Th-цитокины отвечают за развитие воспаления ■

и за регенерацию тканей. При развитии системной воспалительной реакции цитокины влияют практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции гомеостаза. Попадание цитокинов в кровяное русло, безусловно, означает, что местная защита не справилась с патогеном и требуется включение системной воспалительной реакции для предотвращения распространения патогена и противодействия развитию сепсиса. Регуляция защитных реакций организма цитокинами происходит не только в рамках иммунной системы, но и на уровне целостного организма, где цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат

для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей отмечаются низкие уровни сыровороточных провоспалительных цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12p70 и повышенные концентрации TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что может свидетельствовать о нарушении механизмов функционирования в системе Th1 медиаторов воспаления.

2. Повышенные концентрации противовоспалительных цитокинов в крови больных с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей

свидетельствуют об активации механизмов иммуносупрессирующего действия Th2 цитокинов (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 IL-13) в отношении эффекторов иммунитета на системном уровне.

3. У больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей наблюдается дисбаланс Th1, Th2, Th9, Th17 и Th22 цитокиновой системы с поляризацией иммунного ответа преимущественно по гуморальному (Th2) типу.

4. Использование препарата Уро-Ваксом оказывает слабое иммунокорректирующее влияние на Th1/Th2 тип цитокинов и существенно корректирует баланс в системе Th9, Th17 и Th22 типов цитокинов у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. ■

### Резюме:

**Цель:** изучение влияния препарата Уро-Ваксом на цитокиновый статус пациенток с рецидивирующим бактериальным циститом.

**Материалы и методы:** обследовано 66 женщин, в том числе 40 женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей в возрасте от 18 до 68 лет. Больным проведена монотерапия препаратом Уро-Ваксом (URO-VAXOM®), (Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды), который представляет собой лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *Escherichia coli*, по схеме: внутрь по одной капсуле в день (6 мг) в течение 90 последовательных дней (3 месяца). До начала терапии и через 1, 3 и 6 месяцев после начала курса лечения всем больным был проведен анализ уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12p70, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-9, IL-17a, IL-22 определяли методом проточной цитометрии (Cytomix FC-500, Beckman Coulter, USA) с помощью тест-системы Multiplex-13 (Bender MedSystems, Austria). Анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10.

**Результаты:** для рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей характерны низкие уровни IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12p70 в сыворотке крови и повышенные концентрации TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Применение препарата Уро-Ваксом оказывает слабое иммунокорректирующее влияние на Th1/Th2 тип цитокинов и существенно корректирует баланс в системе Th9, Th17 и Th22 типов цитокинов у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий цистит у женщин, цитокиновый статус, лечение, Уро-Ваксом®.

**Key words:** chronic recurrent cystitis in women, cytokine status, treatment, Uro-Vaxom®.

### ЛИТЕРАТУРА

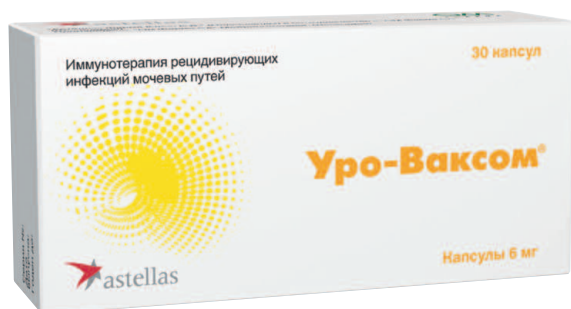
1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевых путей. // Урология. 2012. № 2. С. 4-8.
2. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» / под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря, А.А. Камалова, Т.С. Перепановой. М., 2014. С. 33.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerkedal Johansen TE, Cek M, Koves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. // European Association of Urology. 2015. P.19-20.
4. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosa interface. // Ann. Rev. Immunol. 2011. Vol. 29. P. 273-293.
5. Nieblubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. // Nat. Rev. Urol. 2010. Vol. 7. № 8. P. 430-441.
6. Song J, Abraham SN. TLR-mediated immune responses in the urinary tract. // Curr. Opin. Microbiol. 2008. Vol. 11. № 1. P. 66-73.
7. Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Волкова Е.М., Эгамбердиев Д.К. Возможности вакцинации при рецидивирующей инфекции мочевых путей. // Журнал Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 4. С. 24-31.
8. Симбарская М.Л. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста. Дис., Санкт-Петербург, 2015. С. 23-31.
9. Bessler WG, vor dem Esche U, Zgaga-Griesz A, Ataulakhanov R. Immunostimulatory properties of the bacterial extract OM-89 in vitro and in vivo. // Arzneimittelforschung. 2010. Vol. 60. № 6. P. 324-329.
10. Schmidhammer S, Ramoner R, Holt L. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. // Urology. 2002. Vol. 60. № 3. P. 521-526.
11. Marchant A, Duchow J, Goldman M. Adhesion molecules in antibacterial defenses: effects of bacterial extracts. // Respiration. 1992. Vol. 59. Suppl. 3. P. 24-27.
12. Bessler WG, Puce K, vor dem Esche U. Immunomodulating effect of OM-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes // Arzneimittelforschung. 2009. Vol. 59. № 11. P. 571-577.
13. Hasan M, Neumann B, Hauptshofer S, Stahlke S. Activation of TGF- $\beta$ -induced non-Smad signaling pathways during Th17 differentiation. // Immunol Cell Biol. 2015. N. 3. P. 216-223.
14. Kidd PM. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. // Alternative medicine review. 2003. Vol. 8. N 3. P. 223-246.
15. Национальное руководство «Аллергология и иммунология» под ред. Хаитова Р.М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009. С. 47-48.
16. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. Медицинская иммунология 2011. Т. 13, № 6. С. 557-568 © 2011, СПб РО РААКИ.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002. С. 312.
18. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. // Nat. Med. 2007. Vol. 13, N 2. P. 139-145.
19. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. // Cytokine Growth Factor Rev. 2011. Vol. 22, N 4. P. 189-195.
20. Balkhi MY, Ma Q, Ahmad S, Junghans RP. T cell exhaustion and Interleukin 2 downregulation. // Cytokine. 2015. Vol. 71, N 2. P. 339-47.
21. Hoeksema MA, Scicluna BP, Boshuizen MC. IFN- $\gamma$  Priming of Macrophages Represses a Part of the Inflammatory Program and Attenuates Neutrophil Recruitment. // J Immunol. 2015. Vol. 3, N. 2. P. 329-335.
22. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Pillars article: development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages. // J Immunol. 2008. Vol. 181, N 7. P. 4437-4439.
23. Espinosa V, Rivera A. Cytokines and the regulation of fungus-specific CD4 T cell differentiation. // Cytokine. 2012. Vol. 58, N. 1. P. 100-106.
24. Redpath SA, Heieis G, Perona-Wright G. Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo. // Cytokine. 2015. Vol. 4, N 1. P. 112-116.
25. Murraille E, Leo O, Moser M. TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? // Front Immunol. 2014. N. 5. P. 603.
26. Rodriguez-Reyna TS, Furuzawa-Carballo J, Cabiedes J. Th17 peripheral cells are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis compared with limited illness: a cross-sectional study. // Rheumatol Int. 2012. Vol. 32, N 9. P. 2653-2660.
27. Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskienė S, Bajoriūnienė I. Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients. // Medicina. 2015. Vol. 51, N. 1. P. 10-17.
28. Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells. // Adv Exp Med Biol. 2014. Vol. 841. P. 209-230.





# Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг



## Иммунотерапия инфекций мочевыводящих путей

Представительство компании  
«Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.  
Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

# Эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения покрытых серебром уретральных силиконовых катетеров в отношении инфекций мочевыводящих путей

Epidemiological and microbiological assessment of prophylactic efficacy of silicone urethral catheters with silver coating for urinary tract infections

V.I. Sergevnin, N.M. Kluchareva, D.P. Antipin, E.N. Larycheva, M.V. Kuznetsova

This study included 57 adult female patients from intensive care unit, which were catheterized using silver coated silicone catheter, and 57 patients, who received normal catheter. Clinical and asymptomatic urinary tract infections (UTI) were ruled out. During the 14 days of catheterization silver coated silicone catheters were shown to have a prophylactic role with regard to development of clinically manifested and subclinical UTIs. However, the significant differences in the hydrophobicity level, non-specific adhesion and biofilm formation of *P. aeruginosa* species, cultured from the urine, between the two groups during the catheterization period were absent. *P. aeruginosa* species, isolated from the patients, in whom silver-coated catheters were used, produced significantly less quantities of pyocyanin.

**В.И. Сергеевнин<sup>1</sup>, Н.М. Ключарева<sup>2</sup>, Д.П. Антипин<sup>2</sup>,  
Е.Н. Ларичева<sup>2</sup>, М.В. Кузнецова<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ Пермского края «Березниковская городская больница имени академика Е.Н. Вагнера»

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УРО РАН

В структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, лидируют инфекции мочевыводящих путей (ИМП). При этом от 80 до 90% общего количества внутрибольничных ИМП связаны с катетеризацией мочевого пузыря [1]. С целью снижения вероятности возникновения катетер-ассоциированных ИМП были разработаны уретральные катетеры с серебряным покрытием. Между тем данные относительно эпидемиологической эффективности применения катетеров, покрытых серебром (КПС), и катетеров без покрытия (КБП), остаются противоречивыми. По результатам проведенного в Великобритании многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке применения уретральных катетеров, покрытых антимикробными препаратами, сделан вывод, что все еще существует значительная неопределенность в отношении их применения для снижения ИМП [1]. Противоречивы сведения и относительно самого бактерицидного действия серебряного покрытия катетеров. Так, в работе D.G. Ahearn и соавт. [2] представлены результаты экспериментов, проведенных in vitro, по влиянию серебряного по-

крытия катетера на адгезию различных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Было установлено, что адгезия на этих катетерах микроорганизмов, наиболее часто вызывающих катетер-ассоциированные ИМП, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, была существенно ниже, чем на силиконовых катетерах в контрольной группе. Более поздние исследования, проведенные D.G. Desai и соавт. [3], показали, что серебряное покрытие катетера не влияет на степень бактериальной адгезии.

Цель работы – эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения уретральных силиконовых катетеров покрытых серебром в отношении инфекций мочевыводящих путей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больницы хирургического профиля для взрослых. Под наблюдением находились 114 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет, катетеризированных уретральными силиконовыми катетерами Фолея. У 57 пациенток были использованы КПС (катетеры, покрытые серебром силиконовые Фолея, 2-х ходовые,



Covidien LLC, Мексика), у 57 – КБП (Alba Healthcare LLC, США). Во всех случаях применяли катетеры с закрытой дренажной системой. В исследование были включены пациенты с травмами (черепно-мозговая, живота, сочетанная, переломы), находящиеся в сознании, не получавшие антибактериальную терапию до постановки мочевого катетера, не имеющие клинических симптомов ИМП и бактериурии. Средний возраст пациенток в группе наблюдения составил  $45,6 \pm 2,2$  года, в группе сравнения –  $49,1 \pm 2,4$  года. Установка катетера во всех случаях производилась в день поступления пациентов в ОРИТ в соответствии с методикой, предложенной В.И. Сергеевным и соавт. [4].

В процессе катетеризации у каждой пациентки проводили микробиологическое исследование мочи в следующие сроки: непосредственно после установки катетера, 4, 7, 10, 14 дни (всего 570 проб). Параллельно на наличие условно-патогенных бактерий исследовали смывы (всего 1710 проб) с объектов внешней среды (руки медсестры в перчатках, поверхность катетера в периферической зоне, место соединения дренажной трубки и катетера).

Манифестную ИМП и бессимптомную бактериурию в ходе катетеризации определяли с учетом рекомендаций [5]. Рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости манифестными ИМП и частоты бессимптомной бактериурии на 1000 катетеризированных пациенток.

Проведена оценка биологических свойств штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из мочи больных на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью КПС (10 штаммов) и КБП (10 штаммов).

Гидрофобность поверхности бактериальных клеток оценивали по их относительному распределению между водной фазой и фазой органического растворителя гексадекана (ВАТН-тест) [6]. Регистрировали изменение оптической плотности (ОП) в водной фазе при 590 нм. Расчет осу-

ществляли по формуле:  $\% \text{ гидрофобности } \Gamma = (A_c - A_r) / A_c \times 100$ , где  $A_c$  – ОП590 суспензии до обработки гексадеканом,  $A_r$  – ОП590 суспензии после обработки гексадеканом.

Определение уровня неспецифической адгезии осуществляли в пенициллиновых флаконах (гидрофильная поверхность) и в полистироловых 96-ти луночных плоскостных планшетах (гидрофобная поверхность) [7]. Измерения оптической плотности (ОП580) проводили на микропланшетном ридере Infiniti M200 (Тесап, Австрия). Под величиной адгезии понимали количество клеток, прилипших на стенки флакона/планшета, выраженное в процентах от их исходного количества.

Образование биопленок изучали на поверхности 96-луночной полистироловой панели [8]. Биомассу пленки оценивали по уровню экстракции 0,1 % раствора генцианвиолета этанолом, который измеряли при длине волны 580 нм в единицах оптической плотности (Ед, ОП580).

Продукцию пиоцианина определяли в супернатантах 24-часовых культур спектрофотометрическим методом [9]. Количество пиоцианина измеряли по оптической плотности при длине волны 375/695 нм в единицах оптической плотности (ОЕ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета компьютерной программы Microsoft Office XP Excel и «Statistica 6». Оценку достоверности

различий показателей проводили с использованием критерия соответствия ( $\chi^2$ ). При анализе показателей, характеризующих биологические свойства *P. aeruginosa*, вычисляли медиану (Me), квартили (Q1-Q3), достоверность отличий в двух независимых группах определяли согласно коэффициенту Манна-Уитни (M-WU-тест).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке частоты возникновения ИМП у катетеризированных пациенток было отмечено увеличение заболеваемости манифестными ИМП и количества случаев бессимптомной бактериурии по мере увеличения длительности процедуры (рис. 1). При этом начиная с 7-го дня ИМП при использовании КПС регистрировались достоверно реже, чем при применении КБП. Так, на 7-й день при использовании КПС, по сравнению с КБП, достоверно более низким оказался уровень заболеваемости манифестными ИМП ( $35,1 \pm 4,3$  против  $210,5 \pm 53,9$ ) и суммированный показатель частоты манифестных ИМП и случаев бессимптомной бактериурии ( $52,6 \pm 29,4$  против  $245,6 \pm 56,9$ ) ( $\chi^2 = 8,1$  и  $8,3$ ,  $p = 0,005$  в обоих случаях). На 10-й день в случае применения КПС более низкой оказалась заболеваемость суммой ИМП ( $333,3 \pm 62,4$  против  $508,8 \pm 66,2$ ) ( $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,03$ ). В итоге на 14-й день катетеризации при использовании

Продолжительность катетеризации в днях

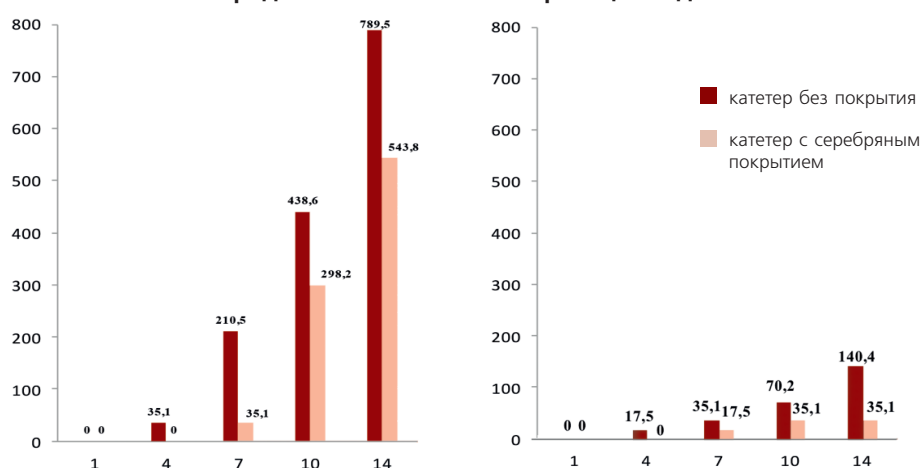


Рис. 1. Частота заболеваемости манифестными инфекциями мочевыводящих путей (слева) и частота бессимптомной бактериурии (справа) (на 1000 катетеризированных) в зависимости от длительности катетеризации.



КПС заболеваемость клинически выраженными и инапарантными ИМП ( $543,8 \pm 65,4$  и  $35,1 \pm 24,3$ ), по сравнению с катетеризированными КБП ( $789,5 \pm 54,0$  и  $140,4 \pm 45,9$ ), оказалась – в 1,5 и 4 раз ниже ( $\chi^2 - 7,7$  и  $3,9$ ,  $p - 0,005$  и  $0,05$  соответственно). Суммированный показатель частоты манифестных ИМП и случаев бессимптомной бактериурии к концу периода наблюдения (14 дней) составил при использовании КПС  $578,9 \pm 65,4$ , КБП –  $929,8 \pm 33,8$  ( $\chi^2 - 18,9$ ,  $p - 0,0001$ ). Стратифицированные показатели заболеваемости манифестными ИМП и частоты бессимптомной бактериурии при применении КПС составили соответственно 11,5 и 0,7 на 1000 пациенто-дней (в сумме 12,2), при использовании КБП – 16,7 и 2,9 на 1000 пациенто-дней (в сумме 19,6) ( $p < 0,05$  во всех случаях).

При катетеризации с помощью КПС и КБП из мочи пациентов с манифестными ИМП и бактериурией в основном выделялись энтерококки (*Enterococcus faecium* и *E. faecalis*) ( $50,9 \pm 6,9$  и  $27,4 \pm 4,6\%$  всех микроорганизмов), *P. aeruginosa* ( $28,3 \pm 6,2$  и  $32,9 \pm 4,9\%$ ) и *Acinetobacter baumannii* ( $20,8 \pm 5,5$  и  $18,8 \pm 4,1\%$ ). При этом в случае применения КПС из мочи пациенток было выделено только 53 штамма микроорганизмов трех видов, тогда как при использовании КБП был обнаружен 91 штамм возбудителей пяти видов.

В смывах с объектов внешней среды при использовании КСП возбудители ИМП были выделены в  $4,3 \pm 1,2\%$  случаев, тогда как при применении КБП – в  $9,4 \pm 1,8$  ( $\chi^2 - 16,9$ ,  $p - 0,0006$ ) (табл.1). Причем разница эта определялась за счет того, что при использовании КПС достоверно ниже

была частота обнаружения микроорганизмов в смывах с периуретральной области катетера – в  $6,7 \pm 1,5\%$  против  $19,6 \pm 2,4\%$  при использовании КБП ( $\chi^2 - 16,9$ ,  $p - 0,0001$ ), тогда как достоверных различий в частоте выделения возбудителей ИМП при катетеризации КПС и КБП в смывах с рук ( $2,1 \pm 0,8$  и  $3,9 \pm 1,2\%$ ) и с места соединения дренажной трубки и катетера ( $4,2 \pm 1,2$  и  $4,6 \pm 1,2\%$ ) не выявлено ( $p > 0,05$ ). В случае применения КПС количество положительных смывов с катетера было выше, чем с рук, лишь в 3,2 раз ( $\chi^2 - 7,0$ ,  $p - 0,05$ ), и не отличалось от количества находок в смывах с дренажной трубки ( $p > 0,05$ ). В то же время при использовании КБП частота выделения возбудителей ИМП в смывах с катетера была выше, чем с рук и с места соединения дренажной трубки с катетером, в 5,0 и 4,2 раз ( $\chi^2 - 34,2$  и  $31,9$ ,  $p - 0,0001$  в обоих случаях).

Структура микроорганизмов в смывах с объектов внешней среды при обоих видах катетеризации принципиально не различалась. С КПС и КБП преимущественно выделялись *Enterococcus spp.* ( $21,1 \pm 6,7$  и  $35,0 \pm 5,3\%$  всех штаммов микроорганизмов) и *P. aeruginosa* ( $29,7 \pm 7,5$  и  $25,0 \pm 4,8\%$ ). Однако при катетеризации с помощью КБП в смывах с внешней среды было изолировано 80 штаммов микроорганизмов шести видов, тогда как при использовании КПС – лишь 37 штаммов шести видов за счет более редкого выделения бактерий с поверхности катетера.

Результаты изучения биологических свойств *P. aeruginosa* показали, что показатель гидрофобности клеточной поверхности псевдомонад не превышал 30%. При этом разброс данного показателя был более выражен для штаммов *P. aeruginosa*, изолированных

с КБП, но между группами он статистически значимо не различался (M-WU-тест;  $p > 0,05$ ). Анализ неспецифической адгезии выявил, что для штаммов, выделенных с КПС, доля адгезированных к гидрофобной и гидрофильной поверхностям клеток не превышала 12%, тогда как для штаммов, изолированных с КБП, она составила 16,4 и 29,5% соответственно. Тем не менее, статистически значимой разницы между сравниваемыми группами по показателям адгезии как к гидрофильной ( $p = 0,875$ ), так и к гидрофобной ( $p = 0,887$ ) поверхностям не обнаружено. Оценка биопленкообразования у штаммов с учетом материала катетера показала, что штаммы, полученные с КБП, чаще формировали более массивную биопленку ( $Me = 0,36$ ; Q1-Q3 =  $0,34-0,5$  против  $Me = 0,36$ ; Q1-Q3 =  $0,22-0,4$ ), но ее уровень в двух группах также статистически значимо не различался ( $p = 0,225$ ).

Известно, что гидрофобность клеточной стенки бактерий прямо коррелирует с их прикреплением и биопленкообразующей способностью.

Обнаружена достоверная умеренная положительная связь между показателями гидрофобности и адгезии к гидрофобной ( $R = 0,6578$ ;  $p = 0,0386$ ) и гидрофильной ( $R = 0,5391$ ;  $p = 0,0141$ ) абиотическим поверхностям. Тем не менее, корреляционной зависимости между биопленкообразованием и уровнем адгезии клеток к разным типам поверхности не выявлено.

При определении содержания пиоцианина в супернатантах суточных культур *P. aeruginosa* выявлено, что штаммы, изолированные с КПС, продуцировали достоверно меньше пиоцианина ( $Me = 0,7$ ; Q1-Q3 =  $0,67-0,7$ ), чем штаммы с КБП ( $Me = 0,8$ ;

Таблица 1. Частота обнаружения возбудителей ИМП в смывах с объектов внешней среды при катетеризации с применением уретрального силиконового катетера без покрытия и покрытого серебром

Объект исследования	Катетеризированные с помощью КБП (n 57)			Катетеризированные с помощью КПС (n 57)			Р между группами
	кол-во проб	кол-во проб, содержащих возбудители		кол-во проб	кол-во проб, содержащих возбудители		
		абс.	% ± m		абс.	% ± m	
Руки медсестры в перчатках	285	11	3,9±1,2	285	6	2,1±0,8	>00,5
Смыв с периуретральной области катетера	285	56	19,6±2,4	285	19	6,7±1,5	0,0001
Смыв с места соединения дренажной трубки и катетера	285	13	4,6±1,2	285	12	4,2±1,2	>00,5
Всего	855	80	9,4±1,8	855	37	4,3±1,2	0,0006

Q1-Q3 = 0,71-0,9) (M-WU-тест,  $p = 0,032$ ) (рис. 2). У последних уровень пиоцианинообразования варьировал от 0,57 до 0,9 ОЕ (против 0,66 до 0,71 ОЕ у штаммов КПС).

Таким образом, в течение 14-дневной катетеризации пациентов ОРИТ при использовании КПС по сравнению с КБП отмечено достоверно более низкие показатели заболеваемости ИМП и частоты бактериурии, а также менее частое обнаружение мик-

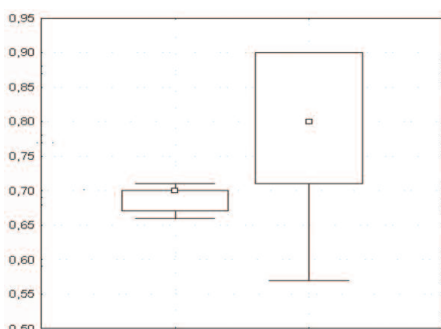


Рис. 2. Диапазон показателей продукции пиоцианина штаммов *P. aeruginosa*, изолированных с КПС (слева) и КБП (справа).

роорганизмов на поверхности катетеров. Следовательно, уретральные силиконовые КПС по сравнению с обычными силиконовыми катетерами обладают профилактическим действием в отношении возникновения у пациентов манифестных и субклинических форм ИМП. Вероятно, силиконовые КПС предупреждают развитие ИМП вследствие способности ионов серебра оказывать бактериостатический, а возможно и бактерицидный эффект. Сравнительный анализ некоторых биологических свойств штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи больных, катетеризированных КПС и КБП показал, что штаммы *P. aeruginosa*, изолированные с КПС, продуцировали достоверно меньше пиоцианина, чем штаммы с КБП, что может указывать на снижение экспрессии генов, ответственных за продукцию пигмента у бактерий, после их контакта с серебряным покрытием уретрального катетера.

## Выводы

1. При 14-дневной катетеризации мочевого пузыря взрослых пациенток отделения реанимации и интенсивной терапии выявлено профилактическое действие уретральных силиконовых катетеров с серебряным покрытием в отношении манифестных инфекций мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурии.

2. Достоверных различий в уровне гидрофобности, неспецифической адгезии и биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи пациентов на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью катетеров, покрытых серебром, и катетеров без покрытия, не выявлено. Штаммы *P. aeruginosa*, изолированные от пациентов при катетеризации с применением катетеров, покрытых серебром, продуцировали достоверно меньше пиоцианина. ■

## Резюме:

В структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, лидируют инфекции мочевыводящих путей (ИМП). При этом от 80 до 90% общего количества внутрибольничных ИМП связаны с катетеризацией мочевого пузыря. С целью снижения вероятности возникновения катетер-ассоциированных ИМП были разработаны уретральные катетеры с серебряным покрытием, однако данные относительно эпидемиологической эффективности применения катетеров, покрытых серебром (КПС), и катетеров без покрытия (КБП), остаются противоречивыми.

**Цель работы** – эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения уретральных силиконовых катетеров, покрытых серебром, в отношении инфекций мочевыводящих путей.

Под наблюдением находились 57 взрослых пациенток отделения реанимации, у которых была проведена катетеризация мочевого пузыря с применением силиконового катетера, покрытого серебром, и 57 пациенток, катетеризированных катетером без покрытия. При 14-дневной катетеризации мочевого пузыря выявлено профилактическое действие уретральных силиконовых катетеров с серебряным покрытием в отношении возникновения манифестной инфекции мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурии. Достоверных различий в уровне гидрофобности, неспецифической адгезии и биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи пациентов на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью катетера с серебряным покрытием и катетера без покрытия, не выявлено. Штаммы *P. aeruginosa*, изолированные от пациентов при катетеризации с применением катетера, покрытого серебром, продуцировали достоверно меньше пиоцианина.

**Ключевые слова:** катетеризация мочевого пузыря, силиконовые катетеры без покрытия, катетеры, покрытые серебром, инфекции мочевыводящих путей, биологические свойства возбудителей.

**Key words:** bladder catheterization, uncoated silicone catheters, silver impregnate catheters, urinary tract infection, biological properties of pathogens.

## ЛИТЕРАТУРА

- Pickard RI, Lam T, MacLennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, Gillies K, McDonald A, Walton K, Buckley B, Glazener C, Boachie C, Burr J, Norrie J, Vale L, Grant A, N'dow J. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). // Health Technol Assess. 2012. Vol. 16, N 47. P. 1-197.
- Ahearn DG, Grace DT. Effects of hydrogel/silver coatings on in vitro adhesion to catheters of bacteria associated with urinary tract infections. // Curr. Microbiol. 2000. Vol. 41, N 2. P. 120-125.
- Desai DG, Liao KS, Cevallos ME, Trautner BW. Silver or nitrofurazone impregnation of urinary catheters has a minimal effect on uropathogen adherence. // J Urol. 2010. Vol. 184, N 6. P. 2565-71.
- Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Эпидемиологически безопасный порядок катетеризации мочевого пузыря. // Медицинская сестра. 2014. N 6. С. 41 – 44.
- Основы инфекционного контроля. Практическое руководство. Американский международный союз здравоохранения. [Пер. с англ.], 2-е изд. М.: Альпина Паблишер, 2003. 278 с.
- Rosenberg M, Gutnik D, Rosenberg E. Adherence of bacteria to hydrocarbons: A simple method for measuring cell surface hydrophobicity. // FEMS Microbiol. Lett. 1980, Vol. 9, N 1. P. 29-33.
- Николаев Ю.А. Регуляция адгезии у бактерий *Pseudomonas fluorescens* под влиянием дистантных межклеточных взаимодействий. // Микробиология. 2000. N 3. С. 356-361.
- O'Toole GF, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. // Ann Rev Microbiol. 2000. N 54. P. 49-79.
- Deziel E, Comeau Y, Villemur R. Initiation of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* 57RP correlates with emergence of hyperpilated and highly adherent phenotypic variants deficient in swimming, swarming, and twitching motilities. // J Bacteriol. 2001. Vol. 183, N 4. P. 1195-1204.

# Наш опыт ретроперитонеоскопического лечения гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства

## Our experience with retroperitoneoscopy for pyoinflammatory diseases of kidneys and retroperitoneum

Z.A. Kadyrov, V.V. Ribun,  
A.Y. Odylov

We have performed a comparison of the efficacy for retroperitoneoscopic and open surgical operative treatment in patients with pyoinflammatory diseases of kidneys and retroperitoneum and carried out the analysis of complications.

Sixty six patients were included with pyoinflammatory diseases of kidneys and retroperitoneum. In 33 patients (50%) treatment was retroperitoneoscopic, in other 33 patients (50%) - open surgical. Comparison of these groups allowed us to make a conclusion of high efficacy of endoscopic technique together with its minimal traumatization. Minimal operative trauma, early mobilization, low level of complications, absence of recurrences, cosmetic effects significantly improve the quality of life of the patients in early and late postoperative periods.

From the surgical point of view retroperitoneal access allows exclusion of infection and manipulations in the peritoneum, which decreases the risk of paresis postoperatively, as well that of iatrogenic injury.

Drawing a conclusion, retroperitoneoscopy could be used widely in urological practice as method alternative to open surgery, given the good visualization, minimal operation trauma, possibility of adequate drainage of pyogenic foci in hardly accessed regions, minimization of the opioid analgesia and quick rehabilitation of patients.

**З.А. Кадыров, В.В. Рибун, А.Ю. Одилов**

Медицинский институт РУДН, кафедра эндоскопической урологии  
факультета повышения квалификации медицинских работников,  
городская клиническая больница С.С.Юдина, г. Москвы

**П**од гнойно-воспалительными поражениями почек и забрюшинного пространства принято понимать состояния, характеризующиеся развитием в очаге воспаления (почке или паранефральной клетчатке) гнойно-деструктивного процесса, сопровождающегося клиническими и лабораторными проявлениями, имеющими место при гнойных инфекциях [1, 2]. В эту группу входят все формы гнойного пиелонефрита (апостематозный пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки), нагноившиеся почечные кисты и гематомы, пионефрозы, паранефриты и абсцессы поясничной мышцы [3].

Острый пиелонефрит по данным различных авторов составляет до 14% от всех болезней почек, причем формы гнойного пиелонефрита (апостематозный, карбункул, абсцесс) развиваются у одной трети больных и при этом отмечается увеличение удельного веса данных нозологий в структуре почечных патологий [4-6]. Несмотря на то, что механизм возникновения и методы лечения различных форм пиелонефрита достаточно хорошо изучены, проблема ранней диагностики и лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства сохраняет свою актуальность.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства остается сложной проблемой, в частности проблемой выбора метода лечения и своевре-

менного его оказания. Учитывая высокую опасность для жизни пациента, частота нефрэктомий по поводу гнойного пиелонефрита достигает 34,6%. При осложненном течении заболевания, когда на фоне гнойного пиелонефрита развивается уросепсис, летальность достигает 28,4–80% [5]. Экстренное оперативное вмешательство – единственный оправданный метод лечения, позволяющий выполнить ревизию почки и эвакуировать гнойную полость [1, 3]. В настоящее время все более широкое распространение получают эндоскопические методы лечения. Чрескожная пункция и дренирование почки, гнойных очагов является минимально инвазивным методом и применяется как альтернатива открытой операции, особенно у больных, находящихся в тяжелом состоянии. Однако этот метод не всегда обеспечивают адекватный отток гноя в связи с анатомическим расположением гнойного очага и объемом гнойной полости [5, 7].

Одним из перспективных малоинвазивных методов хирургии почки и забрюшинного пространства является ретроперитонеоскопия, успешно зарекомендовавшая себя в клинической практике [8, 9]. Ретроперитонеоскопические вмешательства основаны на технике типичных урологических операций, но выполняются по принципу малоинвазивной эндохирургии в забрюшинном пространстве. Последнее время метод ретроперитонеоскопии все чаще используется в неотложной урологии [10, 11].



Цель работы – изучение результатов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства с использованием малоинвазивных методов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах клинической диагностики и лечения 66 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства, госпитализированных с 2008 по 2015 год в урологические отделения городской клинической больницы им. С.С. Юдина. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от метода оперативного лечения. Основную (I) группу составили 33 (50%) пациента, которым выполнены ретроперитонеоскопические операции, в контрольную (II) группу вошли 33 (50%) пациента, оперированные традиционным открытым методом (данная группа набрана ретроспективно).

Возраст больных в обеих группах варьировал от 17 до 87 лет. Средний возраст составил  $57,3 \pm 5,6$  года.

Распределение больных по возрасту в зависимости от выбора метода оперативного лечения представлено на рисунке 1 ( $p \leq 0,05$ ).

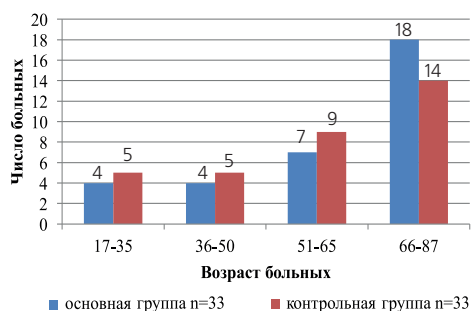


Рис. 1. Распределение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства по возрасту при различных методах оперативного лечения

Пациенты с гнойно-воспалительными процессами почек и забрюшинной клетчатки являются группой высокого риска в отношении системного воспалительного ответа (бактериотоксического шока), так как почти всегда они поступают в стационар

в экстренном порядке, в тяжелом состоянии, с выраженными симптомами интоксикации на фоне сниженного иммунитета. Нередко такие больные нуждаются в экстренных реанимационных мероприятиях. Поэтому этап диагностического обследования должен быть выполнен в максимально короткие сроки и при необходимости включать выполнение компьютерной томографии с контрастированием (при неизмененных азотемических показателях) в условиях приемно-диагностического отделения. Тактика лечения должна определяться сразу после постановки диагноза, в связи с этим информативность методов обследования должна быть достаточно высокой для правильного определения тяжести состояния.

Помимо сбора анамнеза и жалоб пациента, физикального и общеклинического обследования (ЭКГ, лабораторное обследование) пациентам проводилось комплексное инструментальное урологическое обследование. Оно включало в себя рентгенологические методы исследования (обзорная, экскреторная урография), ультразвуковые исследования почек и мочевыводящих путей, при необходимости выполняли компьютерную томографию органов забрюшинного пространства.

Чаще всего причинами возникновения гнойного процесса как в основной группе, так и в контрольной группе были: мочекаменная бо-

лезнь, нагноившиеся кисты, аномалии развития мочевыводящих путей и гематогенные факторы.

Распределение больных по причинам развития гнойно-воспалительного процесса представлено в таблице 1.

Распределение пациентов по причинам возникновения гнойно-воспалительного процесса в зависимости от различных методов оперативного лечения представлено на рисунке 2 ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что в группу пациентов с абсцессами почек вошли пациенты с множественными абсцессами почек, или единичным абсцессом почки более 3 см.

Количество больных в двух группах достоверно не отличалось по причинам гнойного процесса, что позволило сравнить результаты методов оперативного лечения и оценивать и ближайшие и отдаленные результаты лечения. ■

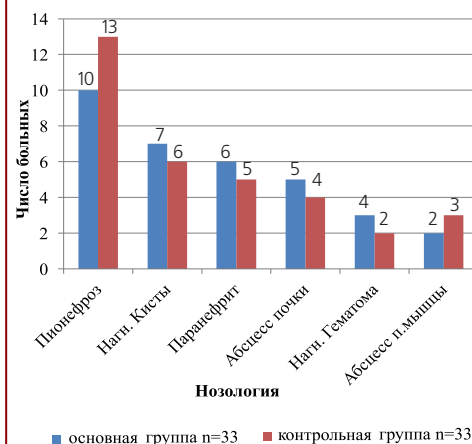


Рис. 2. Распределение пациентов по причинам возникновения гнойно-воспалительного процесса при различных методах оперативного лечения

Таблица 1. Причины возникновения гнойно-воспалительного процесса почек и забрюшинного пространства

Причины гнойного процесса	I группа больных n (%)	II группа больных n (%)
Мочекаменная болезнь	8 (24,3)	9 (27,3)
Нагноившиеся кисты	7 (21,2)	6 (18,2)
Аномалии развития почек и мочевых путей	6 (18,2)	6 (18,2)
Гематогенные инфекции мочевых путей	5 (15,2)	5 (15,2)
Нагноившиеся гематомы	3 (9,1)	2 (6)
Инфравезикальная обструкция	2 (6)	3 (9,1)
Стриктуры ЛМС	2 (6)	2 (6)

$p > 0,05$  для всех признаков

У 29 (43,9%) больных, в виду тяжелого состояния при поступлении и непереносимости оперативного лечения первым этапом выполнялось чрескожное пункционное дренирование гнойных полостей. Пункционное дренирование в зависимости от клинической ситуации может в себя включать пункцию и установку дренажей в полость абсцесса, паранефрия, инфицированную кисту или гематому, чашечно-лоханочную систему почки.

Частота выполнения предварительного пункционного дренирования при различных методах хирургического лечения представлено в таблице 2.

Предварительное пункционное дренирование было выполнено 23(100%) пациентам с пионефрозами, 4 (36,3%) пациентам – с паранефритами и 2 (40%) пациентам – с нагноившимися гематомами почек (во всех случаях из-за высокого риск полноценного оперативного лечения, учитывая тяжесть состояния пациента). По стабилизации состояния больным выполнялась открытая или ретроперитонеоскопическая операция. В остальных случаях общее состояние пациентов позволяло провести оперативное лечение одномоментно.

Учитывая тотальную гибель паренхимы почки, всем пациентам с пионефрозами выполнены нефрэктомии. Частота выполнения оргоуносящих операций в зависимости от метода оперативного лечения представлена в таблице 3.

При открытых операциях вы-

полняли люмботомию по Федорову косопоперечным подреберным разрезом с послойным доступом в забрюшинное пространство и пересечением косых и поперечной мышцы живота. В положении больного на здоровом боку создали излом с помощью стола или валика поясничной областью кверху, и небольшим углом для смещения органов брюшной полости кпереди. Выполняли ревизию забрюшинного пространства, почки, декапсуляцию, рассечение или иссечение карбункулов, вскрытие и дренирование абсцессов, нефростомию.

При выполнении ретроперитонеоскопических операций больным с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства нами были выделены технические особенности в зависимости от локализации и объема гнойных полостей.

В зависимости от технических особенностей проводимых операций выделено 4 группы пациентов:

- абсцесс, нагноившаяся киста и гематома почки, (гнойный процесс ограничен почкой и околопочечной клетчаткой);
- пионефроз (выполнялась нефрэктомия);
- паранефрит (гнойно-некротические изменения первично локализованы в паранефральной клетчатке)
- абсцесс подвздошно-поясничной мышцы.

Ретроперитонеоскопические операции **при абсцессах, нагноив-**

**шихся кистах и гематомах почек** состояли из следующих этапов: создание рабочего пространства, установка троакаров, визуализация поясничной мышцы, мобилизация и ревизия почки, вскрытие гнойных участков и эвакуация гноя, санация и дренирование пиогенных зон (рис. 3-8).



Рис. 3. Укладка больного на операционном столе

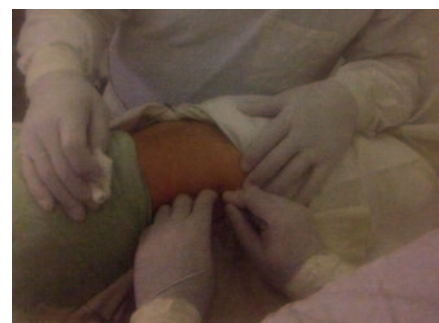


Рис. 4. Обработка операционного поля



Рис. 5-6. Создание рабочей полости с помощью указательного пальца

Таблица 2. Частота выполнения предварительного пункционного дренирования в различных группах больных

Характер хирургического вмешательства	Предварительное пункционное дренирование (n, %)
Ретроперитонеоскопические операции	13 (27,2)
Традиционные (открытые) операции	16 (33,3)

Таблица 3. Частота выполнения оргоуносящих операций в различных группах больных

Характер хирургического вмешательства	Нефрэктомия (n, %)
Ретроперитонеоскопические операции	10 (30,3)
Традиционные (открытые) операции	13 (39,3)

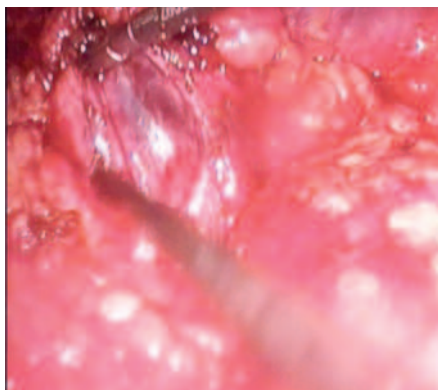


Рис. 7. Мобилизация и ревизия

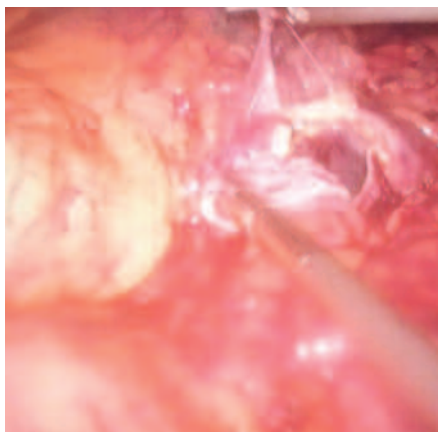


Рис. 8. Вскрытие гнойного участка

При **гнойном паранефрите**, этапы выполнения оперативного лечения имели следующие особенности (рис. 9, 10):

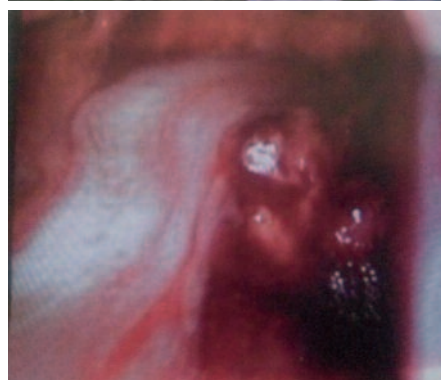


Рис. 9-10. Введение первого троакара, эвакуация гноя из паранефральной клетчатки для создания рабочего пространства

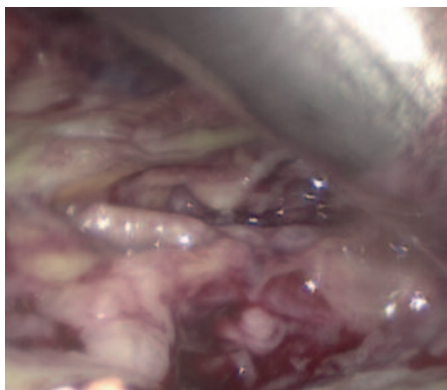


Рис. 11-12. Мобилизация почки с паранефральной клетчаткой

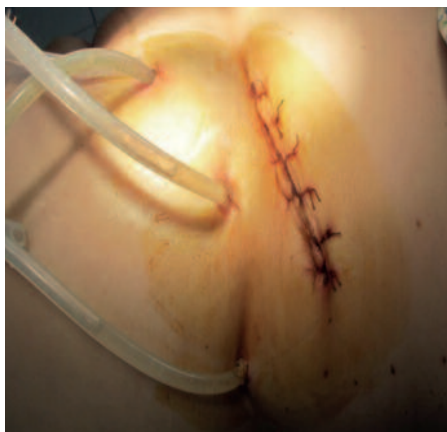
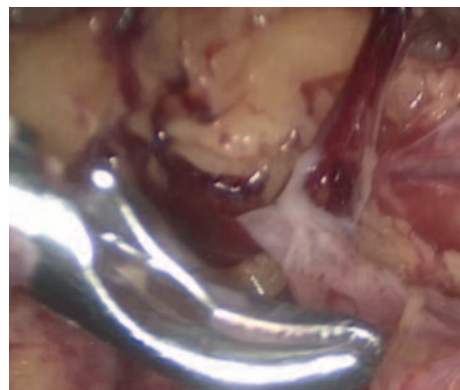


Рис. 13-14. Вид послеоперационной раны



- после введения первого троакара, с помощью электроотсоса выполнялась эвакуация гноя из паранефральной клетчатки для создания рабочего пространства;

- под контролем оптики вводился второй троакар и выполнялось санирование гнойной полости;

- этап ревизии забрюшинного пространства под оптическим контролем, эвакуация неопорожненных гнойных полостей;

- санация и дренирование забрюшинного пространства.

При **пионефрозах** последовательность ретроперитонеоскопических операций состояла из следующих этапов: создание рабочего пространства; установка троакаров; визуализация поясничной мышцы; выделение и пересечение сосудов почечной ножки; мобилизация почки с паранефральной клетчаткой; выделение и пересечение мочеточника; удаление почки с паранефральной клетчаткой единым блоком из минидоступа; санация и дрени-

рование забрюшинного пространства (рис. 11-14).

Особенностью ретроперитонеоскопических операции при **абсцессе поясничной мышцы** являлось мобилизация поясничной мышцы и вскрытие ее фасции, выявление инфильтрированного участка поясничной мышцы, далее выполнялись стандартные этапы вскрытия, эвакуации, санации и дренирования гнойной полости (рис. 15).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность операции, выполненной традиционным методом (открытая люмботомия), колебалась от 69 до 178 минут (в среднем 121 минута), ретроперитонеоскопическим методом – от 73 до 193 минуты (в среднем 115 минут) (рис.16).

Всем больным, оперированным традиционным методом потребовалось введение наркотических анальгетиков в раннем



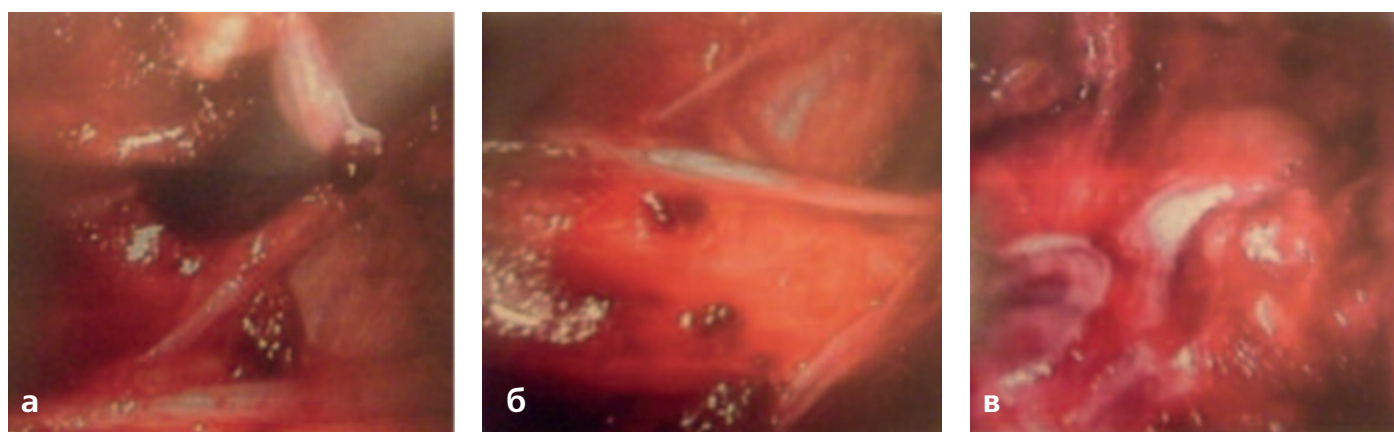


Рис. 15. Мобилизация и вскрытие фасции поясничной мышцы (а), определение инфильтрированного участка поясничной мышцы (б), вскрытие абсцесса поясничной мышцы (в).

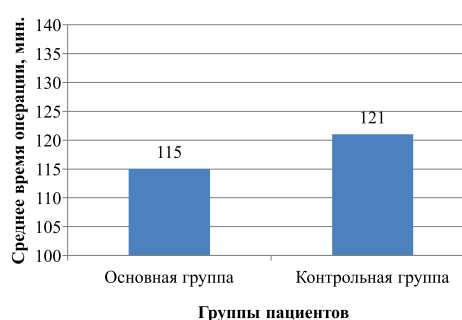


Рис. 16 Среднее время операции больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства в зависимости от метода оперативного лечения

послеоперационном периоде. Больным после традиционной люмботомии наркотические анальгетики вводили в течение первых 1-3 дней после операции. У 16 (48,5%) больных наркотические анальгетики вводили однократно, 10 (30,3%) пациентам – дважды и 7 (21,2%) пациентам – трижды. У 6 пациентов, перенесших ретроперитонеоскопические нефрэктомии, проводилось однократное обезболивание наркотическими анальгетиками в первые сутки после оперативного лечения ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 4. Частота операционных и послеоперационных осложнений при выполнении операций у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства**

Осложнения	I группа (n, %)	II группа (n, %)
Интраоперационное кровотечение	–	2 (6,1)
Подкожные кровоизлияния и эмфизема	8 (24,2)	–
Парез кишечника	–	4 (12,1)
Повреждение брюшины	–	3 (9,1)
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	–	1 (3)
Нагноение раны	–	5 (15,1)
Послеоперационная грыжа	–	7 (21,2)

Остальным пациентам назначали ненаркотические анальгетики, или НПВС. Таким образом, использование наркотических обезболивающих препаратов в группе ретроперитонеоскопических операций была ниже в 6 раз.

Интенсивность болевых ощущений была более выражена у пациентов после традиционной люмботомии, что было обусловлено большей травмой тканей. После ретроперитонеоскопических операций болевые ощущения были более выраженными у пациентов, перенесших нефрэктомию, так же в связи с большей интраоперационной травмой при эвакуации почки.

Интра- и послеоперационные осложнения, возникшие при традиционных и ретроперитонеоскопических операциях у 66 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства представлены в таблице 4.

Парез кишечника в раннем

послеоперационном периоде проявляющийся вздутием и болями в животе, отсутствием или частичным отхождением газов зафиксирован у 4 (12,1%) пациентов после открытой операции и не отмечен у больных, которым выполнена ретроперитонеоскопическая операция. Диагноз был установлен на основании клинических данных, осмотра, УЗИ и обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Во всех случаях парез кишечника был разрешен консервативно, с применением стимулирующей терапией, очистительных клизм.

У 3 (9,1%) пациентов при выполнении люмботомии и ревизии почки отмечено повреждение брюшины, целостность которой была восстановлена. Повреждения брюшины при ретроперитонеоскопических операциях не выявлено.

Подкожная эмфизема разной степени выраженности в раннем послеоперационном периоде после ретроперитонеоскопических операций была выявлена у 8 (24,2%) пациентов и не была отмечена у пациентов перенесших открытое оперативное лечение. Ее возникновение обусловлено, как правило, небольшой толщиной подкожно-жировой клетчатки и являлась не осложнением, а проявлением перенесенной операции. Уровень дискомфорта был не выражен и исчезал, значимо не влияя на общее состояние пациента и койко-день.

Нагноение послеоперационной раны отмечено у 5 (15,1%) пациентов в группе открытых операций и возникло на фоне сахарного диабета и анемии. В группе ретроперитонеоскопических операций случаев нагноения послеоперационной раны отмечено не было.

В отдаленном послеоперационном периоде у 7 (21%) пациентов после традиционной операции зафиксирована послеоперационная грыжа, у всех больных отмечено нарушение чувствительности в области послеоперационного рубца. В основной группе осложнений послеоперационных ран и нарушения чувствительности кожных покровов не отмечено ни у одного из опрошенных больных. Отмечались малозаметные рубцы на коже поясничной области, которые не вызывали каких-либо неудобств, за исключением пациентов, которым выполнена нефрэктомия из мини-доступа. В целом был достигнут хороший косметический эффект от проведенного видеоэндоскопического вмешательства, что подтверждает большинство пациентов.

Срок возвращения к обычной жизни (в том числе срок временной нетрудоспособности) – важный показатель у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства. После ретроперитонеоскопических операций срок временной нетрудоспособности после выписки из стационара колебался от 5 до 11 дней, после чего пациенты выходили на работу и возвращались к полноценной жизни, то есть период реабилитации и возвращения к обычной жизни после ретроперитонеоскопических операций составлял в среднем  $8,4 \pm 3,1$  суток. После традиционной люмботомии сроки временной нетрудоспособности с момента выписки из стационара были от 10 до 18 дней, при этом 18 (54,5%) пациентов даже после 30 дней наблюдения отмечали тупую боль в области послеоперационного рубца, что ограничивало их физическую активность и таким образом, период ре-

билитации и возвращение к обычной жизни после открытых операций в среднем  $13 \pm 5,8$  дней ( $p \leq 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время общепринятым методом лечения гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства является хирургический – открытая операция: ревизия почки, нефростомия, декапсуляция, рассечение или иссечение карбункулов или абсцессов, а также нефрэктомия. Недостатком данных операций является их травматичность, длительность и тяжесть послеоперационного периода и реабилитации, возможность вторичного заживления раны. Выполнение декапсуляции почки приводит к ограничению ее подвижности, фиброзу и вторичному сморщиванию почки при сроках наблюдения 5-7 лет [2, 3].

Современной тенденцией мировой практики в лечении больных с осложненными инфекциями мочевых путей является чрескожное дренирование почек, гнойных очагов и паранефрия, что ведет к резкому сокращению числа открытых оперативных вмешательств. Тем не менее, не всегда удается выполнить полное и адекватное дренирование всех гнойных очагов при выраженной деструкции, что обуславливает выполнение повторных вмешательств с целью радикального лечения. К выбору тактики хирургического лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства необходимо подходить дифференцированно, с максимальным использованием малоинвазивных, внебрюшинных вмешательств, в том числе и ретроперитонеоскопического.

Сравнительные результаты лечения пациентов после традиционной и ретроперитонеоскопической операции подтверждают высокую эффективность и минимальную травматичность видеоэндоскопического метода.

Минимальная операционная травма, оказываемая при данной операции, меньшая интенсивность болевых ощущений после операции, более ранние сроки восстановления трудоспособности, косметичность позволяют широко использовать этот метод для лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства.

Ценность ретроперитонеоскопического метода лечения возрастает у больных с тяжелой соматической патологией [10, 12].

С позиции хирургии внебрюшинный доступ позволяет избежать инфицирования и манипуляций на органах брюшной полости, что снижает риск пареза кишечника в послеоперационном периоде и органной ятрогенной травмы.

Наши результаты свидетельствуют о том, что показаниями к выполнению ретроперитонеоскопической операции являются гнойно-воспалительные заболевания почек и забрюшинного пространства: множественные абсцессы почек, нагноившиеся кисты и гематомы почек, пионефроз, паранефрит, абсцесс поясничной мышцы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства позволили сделать вывод о возможности более широкого использования в урологической практике ретроперитонеоскопии.

Принимая во внимание минимальную травматичность, хорошую визуализацию, возможность адекватного дренирования пиогенных очагов труднодоступной локализации, минимальное количество использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде и ранние сроки реабилитации пациентов, считаем оправданным использование видеоэндоскопических пособий из забрюшинного доступа, как альтернативу традиционным открытым операциям. ■

**Резюме:**

В работе выполнено сравнение эффективности ретроперитонеоскопического и открытого метода оперативного лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства, а также проанализированы осложнения.

Исследование основано на результатах клинической диагностики и лечения 66 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства, 33 (50%) пациентам выполнены ретроперитонеоскопические операции и 33 (50%) пациента были оперированы традиционным открытым методом. Сравнительные результаты лечения пациентов после традиционной и ретроперитонеоскопической операции подтверждают высокую эффективность и минимальную травматичность видеоэндоскопического метода. Минимальная операционная травма, ранняя активизация, низкий процент осложнений, отсутствие рецидивов заболевания, косметичность значительно улучшают качество жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

С позиции хирургии внебрюшинный доступ позволяет избежать инфицирования и манипуляций на органах брюшной полости, что снижает риск пареза в послеоперационном периоде. органной ятрогенной травмы.

Результаты лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек и забрюшинного пространства позволили сделать вывод о возможности более широкого использования в урологической практике ретроперитонеоскопии.

Принимая во внимание минимальную травматичность, хорошую визуализацию, возможность адекватного дренирования пиогенных очагов труднодоступной локализации, минимальное количество использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде и ранние сроки реабилитации пациентов, считаем оправданным использование видеоэндоскопических пособий из забрюшинного доступа, как альтернативу традиционным открытым операциям.

**Ключевые слова:** *гнойно-воспалительные заболевания почек, ретроперитонеоскопия, чрескожная нефростомия, традиционные операции.*

**Key words:** *kidney pyoinflammatory diseases, retroperitoneoscopy, percutaneous nephrostomy, traditional surgery.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Урология: Национальное руководство [под ред. Лопаткин Н.А.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
2. Синякова Л.А., Берников Е.В. Современные подходы к лечению гнойно-воспалительных заболеваний почек. // Тезисы конф. «Современные аспекты урологии, онкоурологии». Красноярск, 2010. С. 201-202.
3. Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Острые заболевания почек и мочевых путей. М.: Наука, 1985. С. 95-106.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 4-12
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология М.: ИД «Мед-форум», 2012. 352 с
6. Братчиков О.И., Охотников А.И., Озеров А.А., Чаплыгина С.В. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2012. N 1. С.43-50.
7. Hung CH, Liou JD, Yan MY, Chang CC. Immediate percutaneous drainage compared with surgical drainage of renal abscess. // Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39, N1. P. 51-55.
8. Kumar R, Hemal AK. Retroperitoneal renal laparoscopy. // Int Urol Nephrol. 2012. Vol. 44, N 1. P. 81-89.
9. Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Галлямов Э.А. Применение ретроперитонеоскопических оперативных методов лечения в урологии. // Материалы XI съезда урологов России. Москва 2007. С. 608-609.
10. Рублевский Б. В. Ретроперитонеоскопия в лечении мочекаменной болезни и острого гнойного пиелонефрита, лечебные возможности и осложнения: Авторефер. дис. ... канд. мед наук. Саратов 2010. 28 с.
11. Кадыров З.А. Лапароскопические ретроперитонеальные операции в урологии М.: Бином. 2012. С. 164-167.
12. Неймарк А.И. Ретроперитонеоскопия в хирургии органов забрюшинного пространства: диагностические, лечебные возможности и осложнения ретроперитонеоскопии // Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 24, N 4. С. 84-87.



# 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)



# Гангрена Фурнье. Клинико-лабораторная картина (обзор литературы)

**Fournier's gangrene. Clinical and laboratory picture (literature review)**

**A. V. Prokhorov**

In the literature review the systematization of clinical and laboratory data pattern lightning scrotum gangrene – Fournier's gangrene (FG) is showed, expands upon the course and stage of disease are discussed. The clinical course of FG has four successive stages of the disease: prodromal phase, of 1 – 12 days (mean, 1 – 2 days), early phase (the first 10 – 12 hours and up to 4 days), late phase (more than 12 – 14 hours and up to 4 – 12 days) and reparative phase (over 12 – 14 days). The clinical manifestations of FG are classified into local and general, local signs of the disease – on the non-specific and specific. The early (non-specific) symptoms of FG include pain, swelling and erythema of the external genitalia; to late (specific) features – necrosis, subcutaneous crepitus and purulent soft tissue rejection. Common clinical and laboratory manifestations of FG are non-specific, they are characterized by sepsis, septic shock and intoxication. By the permanent laboratory parameters are hyperleukocytosis GF (over  $14 \times 10^3$  / ml) and hypercreatininemia (over 150 mg / dL). FG is characterized by acute onset and rapidly progressive course. The defeat of the scrotum, perineum and the penis is almost 90% of all the FG. More than half of the microflora in the FG shows microbial associations. The composition of microbial associations in the lead *E. coli*: 44.4% of the cases (18.9 – 62.5%). In the pathomorphological picture of early phase of FG is dominated by purulent-necrotic lesions of the superficial fascia and subcutaneous tissue of the perineum and external genital organs, thrombosis of arterioles and venules of the skin and subcutaneous tissue; late phase of the disease is characterized by necrotic changes in all layers of the skin, subcutaneous tissue, superficial and deep fascia.

**А.В. Прохоров**

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

**М**олниеносная гангрена мошонки или гангрена Фурнье (ГФ) является острым инфекционным некротизирующим фасциитом с преимущественным поражением наружных половых органов и промежности [1, 2]. Заболевание впервые описано французским дерматовенерологом Жаном Альфредом Фурнье в 1883 году [3, 4]. В патогенезе ГФ придается особое значение различным предшествующим гнойно-воспалительным заболеваниям и травмам наружных половых органов, промежности и органов малого таза, синергичному действию высоковирулентной аэробной и анаэробной инфекции, острому нарушению кровообращения в мягких тканях аногенитальной области, снижению иммунной реактивности организма [1, 5].

ГФ является редким заболеванием. Она чаще всего встречается у мужчин среднего и пожилого возраста с неблагоприятным коморбидным фоном, страдающих сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, ожирением [2, 6-8]. За последнее десятилетие заболеваемость ГФ выросла, по разным оценкам, в 2,2 – 6,4 раза, что связано с увеличением количества иммунокомпрометированных пациентов в популяции [8, 9].

Течение ГФ сопровождается высокой летальностью, которая варьирует от 24% до 88% [10, 11]. Благоприятный прогноз при ГФ зависит от своевременной диагностики и неотложного хирургического вмешательства [5].

Клинико-лабораторная картина ГФ в целом хорошо изучена. Тем не менее, ввиду редкости заболевания и недостаточной информированности врачей, основные клинико-лабораторные проявления ГФ малознакомы широкому кругу врачей, особенно нехирургического профиля [5, 12, 13]. Обращает на себя внимание тот факт, во многих крупных отечественных и зарубежных руководствах по хирургии и урологии, современных периодических изданиях клинико-лабораторная картина ГФ нередко представлена либо слишком кратко, либо не отражена совсем; не всегда присутствует систематизированный подход в изложении клинической семиотики заболевания.

*Цель работы* – систематизация литературных сведений о клинико-лабораторной картине ГФ, освещение особенностей течения и стадии заболевания.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ В КЛАССИЧЕСКОМ ПРЕДСТАВЛЕНИИ**

Обобщая данные литературы, в течение ГФ можно условно выделить четыре последовательных стадии заболевания: продромальную, раннюю, позднюю и репаративную (рис. 1, 2).

Продромальная стадия является факультативной [13-16]. Она проявляется рядом неспецифических симптомов: зудом, дискомфортом в наружных половых органах, лихорадкой, главным и постоянным из которых является лихорадка [13, 16].

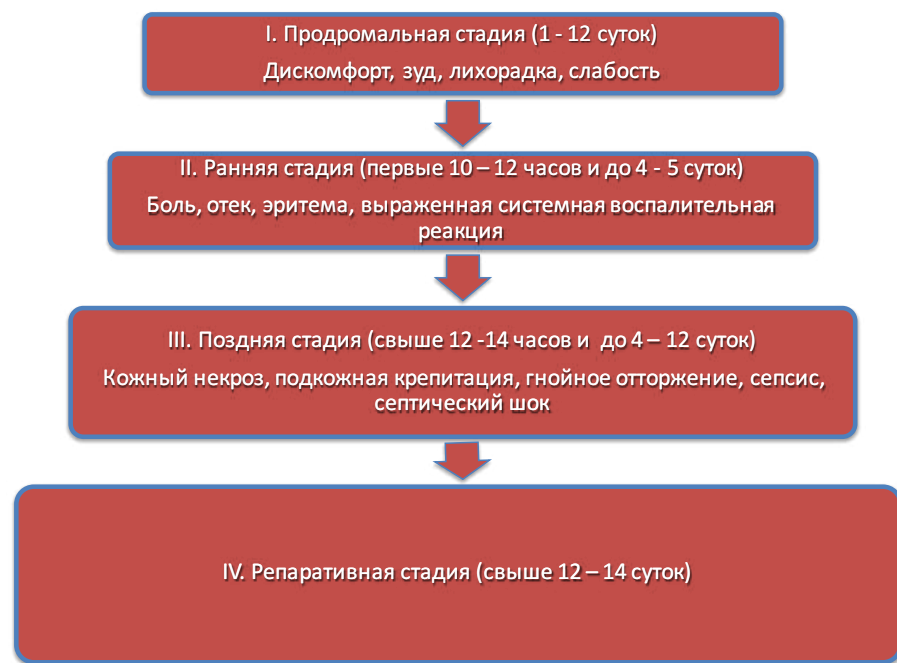


Рис. 1. Клинические стадии ГФ



Рис. 2. Динамика местных клинических симптомов ГФ [цитировано по 12, 22, 34, 23]

Диагностика ГФ в продромальной стадии, как правило, невозможна [2, 10, 13]. В этот период пациенты свои жалобы обычно связывают с наличием аденомы предстательной железы, геморроя, фурункула или гематомы мошонки и, как правило, за медицинской помощью не обращаются [13]. Продолжительность продромальной стадии составляет, как правило, 1-2 суток, редко – до 12 суток [3-4, 13-17].

Ранняя стадия заболевания (или прегангренозная по [10]), продолжительностью от 10 – 12 часов до 4 суток, развивается стремительно. Она начинается остро с отека и эритемы мошонки и полового члена, чуть позже присоединяются интенсивные боли в зоне входных ворот инфекции (периаанальной области, промежности, мошонки) [18, 19]. Боль при ГФ имеет свои особенности, которые отличают ее от болей при других острых заболеваниях аногенитальной зоны

[20]. Болевой синдром является очень выраженным, по интенсивности несоизмеримый с площадью поражения; боль распространяется за пределы аногенитальной зоны и, как правило, она не купируется обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами [21, 22]. Отек наружных половых органов и промежности имеет разлитой характер, быстро нарастает, при этом мошонка и половой член значительно увеличиваются в размерах. Максимальные размеры мошонки и полового члена достигают на 2-3-и сутки заболевания. Кожа наружных половых органов в течение первых 12 – 14 часов приобретает бронзовую окраску, становится влажной и резко болезненной при пальпации. В 50% случаев обнаруживается индурация кожи мошонки в виде «деревянистой» плотности [5, 21, 22]. В 41-78,6% случаев при ГФ в ранней

стадии на коже мошонки и полового члена образуются пузыри (буллы), которые быстро некротизируются и лопаются с выделением серозно-геморрагического секрета с крайне неприятным запахом [23 – 25].

К особенностям развития ГФ в ранней стадии относятся следующие. Во-первых, заболевания начинается с преимущественного поражения поверхностной фасции мошонки и промежности в виде диффузного некротизирующего фасциита; во-вторых, ГФ стремительно, со скоростью 2-3 см в час, распространяется вдоль фасциальных футляров на близлежащие анатомические регионы – переднюю брюшную стенку, бедра, ягодицы [9, 10, 14]. Эти особенности ГФ проявляются разлитым, не имеющим четких границ, отеком, эритемой и выраженными болями вначале заболевания. Некроз распространяется из глубины тканей наружу и в дальнейшем приводит к развитию некротизирующего целлюлита и дерматита, характерных уже для поздней стадии заболевания [15, 19].

Диагностика ГФ в ранней стадии обычно затруднена из-за неспецифического характера клинко-лабораторных симптомов, которые имитируют различные кожные, венерологические, хирургические, урологические и инфекционные заболевания аногенитальной зоны; при этом с первыми проявлениями ГФ могут встретиться врачи различных специальностей. Среди клинических признаков ранней стадии ГФ, имеющих дифференциально-диагностическое значение, можно выделить два надежных критерия: выраженный болевой синдром, несопоставимый по интенсивности с площадью поражения и не купирующийся обычными анальгетиками; септическое быстро прогрессирующее течение, переходящее в инфекционно-токсический шок, несмотря на проводимую активную антибактериальную и противовоспалительную терапию [2, 5, 7, 10, 15-17]. ■



Через 12-14 часов от начала заболевания на коже мошонки или полового члена появляются пятна темно-синего или черного цвета, указывающие на развитие некроза [23, 25] (рис. 3). ГФ переходит в развернутую или позднюю (гангренозную по Нибберт J. и соавт. [10]) стадию заболевания продолжительностью 4-12 суток [10, 18, 19]. Состояние больного при этом прогрессивно ухудшается, появляются симптомы сепсиса. Боль-

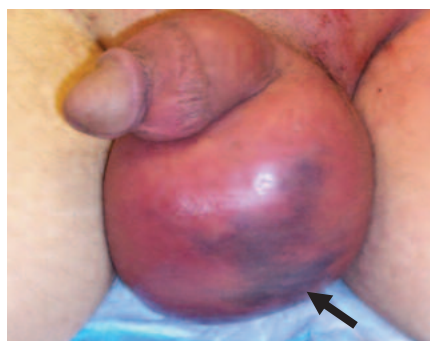


Рис. 3. Внешний вид наружных половых органов при ГФ в ранней стадии (переходная фаза). Отек и эритема мошонки, намечается зона некроза в левой половине мошонки (стрелка) [цитировано по 40]

ные жалуются на головную боль, высокую температуру тела, часто повторяющиеся ознобы, одышку и сердцебиение [26-28]. Симптомы интоксикации, как правило, выраженные. Возникает адинамия, нарушается ориентация, возможно помутнение сознания [28]. Септические проявления ГФ, несмотря на активную антибактериальную терапию, развиваются стремительно. Эта особенность, как уже указывалось, является одним из отличительных признаков ГФ и имеет дифференциально-диагностическое значение [14, 15]. Быстро развивается инфекционно-токсический шок [26]. Клинические проявления поздней стадии ГФ наиболее выражены на 4-е – 5-е сутки заболевания [18, 19]. Они характеризуются развернутой картиной прогрессирующего некроза кожи, подкожной жировой клетчатки и фасциальных структур наружных половых органов (рис. 4, 5). Некротический процесс при ГФ характеризуется тем, что участок некроза под-



Рис. 4. Внешний вид наружных половых органов при гангрене Фурье в развернутой стадии. Отек полового члена и мошонки, некроз мошонки [цитировано по 23]



Рис. 5. Внешний вид наружных половых органов при гангрене Фурье в развернутой стадии. Отек и некроз кожи полового члена [цитировано по 23]

значительно больше, чем зона некроза кожи (феномен «верхушки айсберга») [1, 5, 13, 16]. Развитию некроза предшествует подкожная крепитация, которая появляется к концу первых суток заболевания и свидетельствует о наличии эмфиземы мягких тканей [1, 2, 4, 11]. К этому времени в воспалительный процесс могут вовлекаться промежность, медиальные поверхности бедер и органы малого таза (рис. 6). Зона поражения резко увеличивается в размерах за счет прогрессирования заболевания и вторичной инфекции [23]. Бурное течение ГФ, сопровождающееся резким отеком полового члена и мошонки, может вызвать затрудненное мочеиспускание и даже у 5% больных привести к острой задержке мочи [29]. В некоторых случаях возможно образование наружного мочевого свища на промежности, полное

или частичное обнажение яичек после гнойного отторжения некротически измененных тканей мошонки [17, 23].

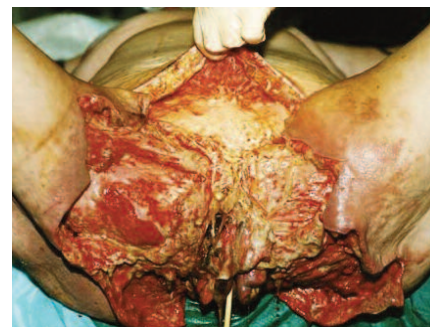


Рис. 6. Внешний вид наружных половых органов при обширной гангрене Фурье (после некрэктомии) у женщины (летальный случай). Некроз мягких тканей наружных половых органов, промежности, ягодиц и передней брюшной стенки [цитировано по 53]

К особенностям развития ГФ в поздней стадии относится доминирующая роль анаэробной флоры (в отличие от ранней стадии ГФ, для которой характерно преобладание аэробной микрофлоры) [6, 7, 19]. Присутствие анаэробной микрофлоры вызывает некроз мягких тканей наружных половых органов и промежности, сопровождающийся интенсивным газообразованием [2, 17, 20]. Газообразование и отек мягких тканей в замкнутом тканевом пространстве еще больше ухудшают местное кровообращение и тем самым способствуют прогрессированию гнойно-некротических изменений, образуя порочный круг [1, 3, 5].

С развитием кожного некроза появляются зоны кожной анестезии, интенсивность болевого синдрома, вследствие деструкции болевых кожных нервных окончаний, уменьшается [14, 15]. Диагностика ГФ в стадии развернутой клинической картины становится нетрудной [7, 12, 13]. Некроз и подкожная эмфизема являются абсолютными показаниями к операции – ревизии пораженных мягких тканей, санационной некрэктомии [13].

К концу 7 – 8 суток заболевания вокруг зон некроза появляется демаркационная линия [10, 17, 22]. Начинается процесс отторжения омертвевших участков мошонки, который сопровождается образова-

нием большого количества гнойного отделяемого с пузырьками газа. Гной имеет грязновато-серый цвет и зловонный запах [21, 22]. Процесс расплавления и полного отторжения чаще всего заканчивается к 10 – 12 суткам заболевания [22, 30]. Яички полностью лишаются кожи, имеют ярко-красный цвет и как-бы «подвешены» на семенных канатиках [22, 31] (рис. 7). По причине отдельного от мошонки кровоснабжения структура яичек и семенных канатиков остается интактной у большинства (70 – 90%) пациентов [11, 12].



Рис. 7. Внешний вид наружных половых органов при обширной гангрене Фурнье (после некрэктомии). Некроз мягких тканей мошонки (с обнажением яичек), полового члена, промежности, ягодиц и передней брюшной стенки [цитировано по 7]

При благоприятном течении к 12 – 14 суткам заболевания самочув-

ствие больного ГФ за счет уменьшения интоксикации значительно улучшается. Начинается репаративная стадия заболевания [10, 17, 22]. Боли и ознобы исчезают, температура, клеточный состав крови нормализуются. На фоне общего удовлетворительного состояния происходят регенерация и развитие грануляционной ткани. При поверхностном некрозе кожа мошонки восстанавливается и приобретает нормальный вид. При глубоком некрозе на месте отторгнувшихся тканей остаются рубцы, происходит деформация наружных половых органов [16, 22, 26]. Продолжительность репаративной стадии варьирует от 2-3 недель до нескольких месяцев и определяется многими факторами, главными из которых, являются объем и характер поражения мягких тканей. После выписки из стационара около 30% пациентов нуждаются в постоянном постороннем уходе, примерно 50% больным, перенесшим во время лечения неоднократные санационные некрэктомии, требуется реконструктивная пластическая операция [13, 16].

В целом, такое классическое благоприятное для жизни развитие

заболевания является, скорее, исключением из правил [16, 27, 28]. Значительно чаще, в случае поздней диагностики или отсутствия адекватного лечения, общее состояние больного с самого начала стремительно ухудшается: появляется озноб с лихорадкой гектического типа, нарастает токсическая энцефалопатия, возникает помутнение сознания [26-28]. Прогрессирует тахикардия (в запущенных случаях ЧСС достигает 130 – 150 в минуту), систолическое АД снижается до 60 – 90 мм. рт. ст., частота дыхательных движений достигает 28 – 40 в минуту. Развивается олигурия. Распространенные некрозы кожи и подкожной клетчатки обуславливают развитие сепсиса, без адекватной терапии часто приводящего к летальному исходу [27, 28].

## СЕМИОТИКА ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ

Клинические проявления ГФ можно условно разделить на местные и общие. В свою очередь местные признаки заболевания классифицируются на ранние (неспецифические) и поздние (специфические) симптомы (рис. 8). Семиотика ГФ изучена на основе анализа 553 случаев ГФ, представленных в семи крупных сериях наблюдений за последние десять лет, и отражена в таблице 1 [29, 32 – 37]. Как следует из таблицы 1, местная семиотика ГФ включает две диагностические триады основных клинических признаков. Триада ранних (неспецифических) признаков ГФ (в порядке убывания частоты) состоит из отека наружных половых органов, который наблюдается у 92,6% (83,8 – 100%) больных, боли в наружных половых органах, промежности и прямой кишке – у 86,8% (52,5 – 88,2%) и эритемы наружных половых органов и промежности – у 75,4% (26,3 – 100%). Триада поздних (специфических) симптомов ГФ объединяет (в порядке первоочередности возникновения) некроз мягких тканей мошонки, полового члена и



Рис. 8. Классификация клинических симптомов ГФ

промежности, который встречается в 45,7% (18,6 – 92%) случаев, подкожную крепитацию – в 44% (35 – 52,9%) и гнойное отторжение некротических участков кожи со специфичным зловонным запахом – в 44,1% (20 – 85%).

Общие клинико-лабораторные признаки ГФ являются неспецифиче-

скими и имеют значительную вариабельность: от легкого недомогания до септического шока [16]. В большинстве случаев, они характеризуются выраженной системной воспалительной реакцией, сепсисом, переходящим в инфекционно-токсический шок, интоксикацией [13, 16, 32]. Для характеристики системной воспали-

тельной реакции, сепсиса и септического шока при ГФ широко используются критерии, предложенные согласительной конференцией Американской коллегии пульмонологов и общества медицины критических состояний в 1992 году (табл. 2) [8, 26, 38]. Результаты анализа системного воспалительного ответа при ГФ отра-

Таблица 1. Частота местных клинических признаков ГФ (n = 553)

Клинические признаки ГФ	Ngugi P. et al (2014) [32] n= 146	Eskitaşcıoğlu T. et al. (2014) [29] n= 80	Benjelloun E.B. et al. (2013) [35] n= 50	Verma S. et al. (2012) [33] n= 95	Sallami S. et al. (2012) [36] n= 40	Ghnnam W.M. (2008) [34] n= 74	Unalp H.R. et al. (2008) [37] n= 68	M (min – max)
<b>Ранние признаки ГФ</b>								
Отек	95%	92,5%	-	84%	100%	100%	83,8%	92,6% (83,8 – 100%)
Эритема	-	26,3%	-	-	100%	100%	-	75,4% (26,3 – 100%)
Боль	79,5%	52,5%	76%	71%	77,5%	-	88,2%	74,1% (52,5 – 88,2%)
<b>Поздние признаки ГФ</b>								
Кожный некроз	52,2%	18,6%	92%	-	20%	+	-	45,7% (18,6 – 92%)
Подкожная крепитация	-	-	-	-	35%	+	52,9%	44% (35 – 52,9%)
Гнойное отторжение мягких тканей	52,2%	22,5%	-	-	90%	+	75%	60% (22,5 – 90%)
Примечания: «-» - нет информации, «+» - присутствует, M – среднее арифметическое, min – минимум, max - максимум								

Таблица 2. Критерии системной воспалительной реакции, сепсиса и септического шока [8, 26, 38]

<b>Системная воспалительная реакция (СВР)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>температура тела &gt; 38 °C или &lt; 36 °C</li> <li>ЧСС &gt; 100 уд. в 1 мин</li> <li>ЧДД &gt; 20 дыханий в 1 мин или РаСО<sub>2</sub> &lt; 32 мм рт ст</li> <li>количество лейкоцитов крови &gt; 12 x 10<sup>9</sup>/л или &lt; 4 x 10<sup>9</sup>/л</li> <li>наличие юных форм &gt; 10%</li> </ul>	
Примечания: сочетание 2-х признаков – СВР легкой степени тяжести, 3-х признаков – СВР средней степени тяжести, 4-х и более признаков – сепсис	
<b>Сепсис (СВР + следующие критерии)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>наличие входных ворот для инфекции (гнойного очага)</li> <li>наличие инфекционно-индуцированной полиорганной дисфункции</li> <li>наличие вторичных гнойных очагов в органах</li> <li>положительные посев крови на микрофлору* и прокальцитониновый тест (прокальцитонин &gt; 2 нгмл)</li> <li>неуправляемая артериальная гипотензия (АД &lt; 90 мм. рт. ст. или снижение АД на 20 мм рт. ст. от базового уровня)**</li> </ul>	
Примечания: * - необязательный критерий, ** - переход сепсиса в инфекционно-токсический шок	



Таблица 3. Частота общих клинических признаков ГФ (n = 553)

Клинические признаки ГФ	Ngugi P. et al (2014) [32] n= 146	Eskitaşcıoğlu T. et al. (2014) [29] n= 80	Benjelloun E.B. et al. (2013) [35] n = 50	Verma S. et al. (2012) [33] n = 95	Sallami S. et al. (2012) [36] n = 40	Ghnnam W.M. (2008) [34] n= 74	Unalp H.R. et al. (2008) [37] n = 68	M (min – max)
Сепсис с лихорадкой выше 38°C	79,5%	20%	60%	85%	45%	43,2%	55,8	44,1% (20 – 85%)
Септический шок	-	-	22%	-	32%	-	22,1%	25,4% (22 – 32%)
Примечания: «-» - нет информации, M – среднее арифметическое, min – минимум, max – максимум								

жены в таблице 3. Многие авторы отмечают, что сепсис и септический шок встречаются при ГФ почти в 70% случаев. В остальных – 30% случаях ГФ протекает с нормальной или пониженной температурной реакцией, что характерно для пациентов с резко угнетенным иммунным статусом (ВИЧ инфицированных, наркоманов и др.) [33, 35, 37]. Схожие результаты были получены T. Goh и соавт. в результате систематического анализа 1463 пациентов с некротизирующим фасциитом разной локализации [39]. По данным авторов, отсутствие лихорадки наблюдалось почти у 40% пациентов. При этом авторы допускают наличие маскирующего (антипиретического) эффекта нестероидных противовоспалительных средств, стероидов и наркотических анальгетиков и обращают внимание на тот факт, что отсутствие лихорадки при выраженных местных признаках ГФ не исключают это заболевание [39].

Сепсис и септический шок могут развиваться как в ранней стадии, так и в поздней стадии заболевания [32, 37, 39]. Эти два состояния имеют прогностическое значение: их наличие связано с высокой вероятностью летального исхода [33, 39].

## ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ


В литературе рассматриваются три различных варианта течения заболевания [2, 4, 11, 14, 15, 17, 21, 22]. Первый вариант, наиболее характерный для ГФ, включает острое бурное начало заболевания с выраженными местными и общими проявлениями,

со стремительно прогрессирующим септическим течением, переходящим в инфекционно-токсический шок [2, 17, 21, 22]. Для второго варианта характерно подострое начало заболевания с невыраженным болевым синдромом, отсутствием системной воспалительной реакции в ранней стадии заболевания и медленно прогрессирующим течением; при достижении развернутой стадии течение ГФ приобретает молниеносный септический характер [39 – 41]. По данным Европейской ассоциации урологов (2015), второй вариант наблюдается почти в 40% случаев ГФ, преимущественно, у лиц с ожирением и сахарным диабетом [41]. При третьем варианте течения, встречающемся крайне редко, начало заболевания характеризуется симптомами сепсиса без выраженных местных проявлений; течение ГФ в этом случае с самого начала молниеносное и, как правило, заканчивается летальным исходом [9, 40, 42]. Второй и третий варианты течения ГФ представляют серьезные диагностические трудности [14-17].

## КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ КЛАССИФИКАЦИЙ И СТАДИЙ ТЕЧЕНИЯ ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ

В настоящее время единой официально признанной клинической классификации ГФ не существует. Существуют различные клинические классификации и стадии течения ГФ, несколько отличающиеся от стадий заболевания, приведенных выше. Как

уже было отмечено, ГФ в своем развитии проходит несколько последовательных фаз или стадий [13, 16, 19, 43 – 45]. Н.А. Ефименко и В.В. Привольнев выделяют следующие фазы заболевания: 1) продромальный период длительностью 2-7 дней, включающий наличие лихорадки и слабости без видимых местных симптомов; 2) боль и отек в области гениталий; 3) интенсивная боль в области гениталий, прогрессирующая эритема кожи гениталий, возможно крепитация; 4) гангрена части мягких тканей гениталий, гнойное отделяемое и 5) быстро прогрессирующая гангрена, тяжелая интоксикация [16]. В данной классификации авторы попытались систематизировать клинические проявления ГФ и отразить их в динамике. Однако, эта классификация недостаточно конкретна, она не отражает четких временных параметров стадий заболевания и, несомненно, нуждается в дальнейшем усовершенствовании. В более поздней публикации В.В. Привольнев ссылается уже на более упрощенную классификацию ГФ, в которой выделяется всего лишь 2 стадии: продромальную, длительностью 1-5 суток (в среднем, 1-2 суток) и развернутую; при этом в развернутую стадию автор включил ранние проявления заболевания [13].

Т.Д. Датуашвили и А.Я. Пилипенко в клиническом течении ГФ выделяют 3 стадии: 1) стадию локального некроза мошонки (процесс ограничен поражением участка мошонки); 2) стадию распространенного некроза (в процесс вовлечены половой член, промежность, 

Распределение ГФ по анатомическим зонам (А, В, С, D)	Ngugi P. et al (2014) [32] n= 146	Eskitaşcıoğlu T. et al. (2014) [29] n= 75	Göktas C et al. (2012) [50] n = 36	Benjelloun E.B. et al. (2013) [35] n = 50	Khandelwall R. et al. (2013) [51] n = 54	Carvalho J.P. et al. (2009) [48] n = 67	M (min – max)
Мошонка (A)	26,7%	0	36%	70%	0	65,6%	33,0% (0 - 70%)
Мошонка + половой член (B)	26,7%	22,5%	38%	0	0	14,9%	17,0% (0 – 38%)
Мошонка + промежность (C)	56,2%	43,8%	26%	10%	70%	17,9%	37,3% (10 – 70%)
Мошонка + передняя брюшная стенка (D)	23,9%	15,1%	0	18%	18%	1,4%	12,7% (0 – 23,9%)
Прочие (бедро, ягодицы, крестец, промежность, грудная клетка)	8,9%	18,6%	0	2%	12%	0	6,9% (0 – 18,6%)
Примечания: М – среднее арифметическое, min – минимум, max - максимум							

## ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ

Гнойно-некротический процесс при ГФ, возникнув чаще всего в перианальной области, стремительно распространяется вдоль поверхностной фасции на промежность, мошонку, половой член, переднюю брюшную стенку, поднимаясь вверх до ключиц и подмышечных впадин, а также на ягодицы и бедра [5, 9, 20]. Для оценки распространенности ГФ принято использовать анатомический принцип, предложенный E. Laor и соавт. [47]. В основе метода лежит визуальная оценка локализации ГФ по анатомическим зонам. Согласно этой классификации, выделяется 4 анатомических зоны (А, В, С, D) распространения ГФ: зона А – гангрена мошонки, зона В – гангрена мошонки и полового члена, зона С – гангрена мошонки и промежности, зона D – гангрена мошонки с переходом на переднюю брюшную стенку [47, 48]. Несомненным достоинством этой

классификации является унифицированный подход к оценке степени распространения ГФ. Классификация приемлема также и для пациентов женского пола, при этом вместо мошонки и полового члена учитывается распространение ГФ на большие и малые половые губы, соответственно. Другим, не менее популярным среди клиницистов, подходом к оценке распространенности ГФ является расчет отношения площади поражения к общей площади поверхности тела в процентах, подобно расчетам площади поражения кожи при ожогах [16, 49]. При этом допускается, что на мошонку, промежность и половой член в отдельности приходится по 1% поражения от общей площади поверхности тела; на каждую ишиоректальную ямку – по 2,5% [49]. Достоинством этой классификации является простота подсчета площади распространения ГФ, поражающей сразу несколько анатомических регионов; метод позволяет быстро оценить площадь поражения,

определить соответствующую тактику лечения и оценить прогноз заболевания.

Распределение ГФ по анатомическим зонам приведено в таблице 4, отражающей локализацию ГФ у 428 пациентов по данным 6 крупных исследований последних 5 лет [29, 32, 35, 48, 50, 51]. Как следует из таблицы 4, поражение мошонки, промежности и полового члена (зоны А, В, С) составляет почти 90% всех случаев ГФ. Лидирующее место по локализации принадлежит мошонке и промежности (зона С) и мошонке (зона А): 37,3% и 33%, соответственно. Вовлечение передней брюшной стенки (стадия D) при ГФ наблюдается редко – около 13% случаев и, по данным T. Eskitaşcıoğlu и соавт., более характерно для женщин, чем для мужчин [29].

Площадь поражения мягких тканей при ГФ тесно коррелирует со степенью выраженности системной воспалительной реакции, а по данным ряда авторов, также определяет

Таблица 5. Значения и прогностическая ценность некоторых лабораторных показателей крови у пациентов с ГФ (n = 110)

Лабораторные показатели крови (ед. измерения) [норма]	Sarvestani A.S. et al. (2013) [54] n = 28 (M ± sd)		Altarac S. et al. (2012) [49] n = 41 [M (95% ДИ)]		Barreda J.T. et al. (2010) [52] n = 41 (M ± sd) [M (min – max)]
	Выжившие (n = 18)	Умершие (n = 10)	Выжившие (n = 26)	Умершие (n = 15)	
Лейкоциты (×10 <sup>3</sup> /мл) [4 – 9 ×10 <sup>3</sup> /мл]	7,0 ± 4,6	13,35 ± 3,8*	15,5 (10,8; 18,0)	18,0 (9,9; 20,0)	18,353 ± 8,352
Гематокрит (%) [40 – 45%]	36,5 ± 5,33	39,5 ± 3,02	37 (25; 40)	37 (31; 39)	37,7 (13,3–45,9)
Натрий (ммоль/л) [136 – 145 ммоль/л]	131,44 ± 29,8	133,9 ± 4,17 *	135 (132; 138)	130 (124; 139)	134 ± 5,4
Калий (ммоль/л) [3,5 – 5,5 ммоль/л]	4,17 ± 0,30	4,41 ± 0,46	4,0 (3,4; 5,0)	4,2 (3,8; 5,5)*	3,9 ± 0,7
Креатинин (ммоль/л) [44 – 106 ммоль/л]	143 ± 43	269 ± 88**	138 (88; 173)	280 (130; 430)*	114 (57–631)
Мочевина (ммоль/л) [2,5 – 8,3 ммоль/л]	5,6 ± 1,9	10,6 ± 6,2	-	-	9,4 (2,1–27,7)
Бикарбонаты (ммоль/л) [48 ± 2 ммоль/л]	-	-	22,3 (18,4; 25,0)	18,0 (13,5; 19,5)*	5,7 ± 4,5
Альбумин (г/дл) [35 – 50 г/дл]	42,5 ± 4,4	18,1 ± 3,4**	-	-	-
Кальций (мг/дл) [8,5 – 10,5 мг/дл]	9,5 ± 1,42	5,95 ± 0,67**	-	-	-

Примечания: «-» - нет указаний, M – среднее арифметическое, min – минимум, max – максимум, 95% ДИ – доверительный интервал, sd – стандартное отклонение, \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,001



исход заболевания [13, 16, 35]. Как один из параметров, она внесена в шкалу расчета индекса тяжести ГФ (Fournier Gangrene Severity Index – FGSi), используемый для прогноза заболевания [47]. Летальность при поражении мошонки и промежности (зона С) значительно выше, чем при поражении других анатомических зон вместе взятых [33].

### ЛАБОРАТОРНАЯ КАРТИНА КРОВИ ПРИ ГАНГРЕНЕ ФУРЬЕ

Как уже упоминалось, лабораторная картина при ГФ является неспецифической и отражает системную воспалительную реакцию и проявления интоксикации. Результаты лабораторных исследований трудно поддаются систематизации: в литературных источниках они часто представлены разрозненными и противоречивыми данными (табл. 5). Как следует из таблицы 5, обычные лабораторные тесты на момент поступления пациента в стационар обнаруживают гиперлейкоцитоз (количество лейкоцитов свыше  $14 \times 10^9/\text{л}$ ) или гиполейкоцитоз (количество лейкоцитов менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ (свыше 45 мм/час) и концентрации С-реактивного белка (более 13 мг/дл), гипонатриемию (менее 135 ммоль/л), гиперазотемию (повышение мочевины более 15 мг/дл и креатинина – более 2 мг/дл), тромбоцитопению (менее 100 000/мкл),

гипокальцемию (менее 8,5 мг/дл), гипоальбуминемию (менее 35 – 50 г/дл), анемию (уменьшение гемоглобина менее 10 г/дл и гематокрита – менее 40 – 45%), гипохолестеролемию (менее 2,25 ммоль/л), гиперлактатемию (свыше 2 ммоль/л); увеличение уровня печеночных ферментов (АЛС, АСТ и щелочной фосфатазы), но не более чем в 2 раза от верхней границы нормы [1, 2, 4, 9, 13, 25, 39, 49, 52, 54]. Среди них постоянными лабораторными признаками ГФ являются гиперлейкоцитоз, гипонатриемия и гиперкреатининемия [27, 28]. К прогностически неблагоприятным лабораторным признакам ГФ относятся гиперкреатининемия, гиперлактатемия, гипокальцемию, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипомagneмизм (менее 0,75 ммоль/л) и метаболический ацидоз [5, 11, 14, 49, 52, 54].

При тяжелом течении ГФ в анализах крови наблюдаются выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов –  $20 - 40 \times 10^9/\text{л}$ ) с нейтрофилезом более 90% (реже – лейкопения с общим числом лейкоцитов менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ ); тяжелая степень анемии (уменьшение гемоглобина менее 7 г/дл и гематокрита – менее 30%), повышение уровня трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина и креатинфосфокиназы (свыше 700 Ед/л) в сыворотке крови [27, 28, 39]. Прокальцитонин-тест при развитии сепсиса является резко положительным и превышает 10 нг/мл [8, 11, 14].

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАНГРЕНЕ ФУРЬЕ

Идентификация каузативной микрофлоры при ГФ является обязательной процедурой и позволяет осуществлять целенаправленную терапию в послеоперационном периоде. С этой целью проводят посевы гнойного отделяемого из очагов кожного некроза, крови, тканей, полученных при биопсии или операции, мочи (при необходимости). Наиболее подходящими среди них являются биоптаты тканей и кровь, они позволяют получить наиболее информативные результаты [4]. Первые результаты микробиологического анализа обычно готовы не ранее 3-4 суток, до получения результатов микробиологического исследования проводится эмпирическая антибактериальная терапия ГФ [2, 4, 11].

Согласно современной микробиологической классификации некротизирующего фасциита ГФ относится к первому (полимикробному) типу заболевания (табл. 6) [4, 15]. 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. Наиболее распространенной каузативной микрофлорой среди аэробных микроорганизмов явля-

Таблица 6. Современная микробиологическая классификация некротизирующего фасциита (НФ) [4]

Микробиологический тип НФ	Каузативная микрофлора	Анатомическая локализация НФ	Предрасполагающие факторы
Тип I (полимикробный) (80% всех типов НФ)	Ассоциации облигатных и факультативных аэробов и анаэробов	Туловище, промежность (гангрена Фурнье, Людвига и др.)	Сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность
Тип II (мономикробный) (10 – 15% всех типов НФ)	Бета-гемолитический стрептококк А типа, метициллин-резистентный стафилококк	Конечности	отсутствуют
Тип III (менее 5% всех типов НФ)	Клостридиальная и грамотрицательная флора, вирусы	Конечности, туловище, промежность	Травма, наркомания
Тип IV (около 1% всех типов НФ)	Грибы	Конечности, туловище, промежность	Иммуносупрессивные заболевания

ются колибациллярная флора, клебсиелла и золотистый стафилококк, в том числе его метициллин-резистентные штаммы; среди анаэробных микроорганизмов преобладают бактерии, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника [49, 51]. В ранней стадии ГФ, как уже отмечалось, в микробных ассоциациях аэробная микрофлора является доминирующей, в поздней стадии ГФ преобладают анаэробные микроорганизмы [7, 9, 11].

Для уточнения характера микрофлоры при ГФ проведен анализ каузативной микрофлоры в 284 случаях ГФ, представленных в 6 сравнительно крупных исследованиях за последние 5 лет (табл. 7) [29, 49 – 51, 53, 54]. Как следует из таблицы 7, результаты посевов были положительными в большинстве случаев: в 84% (66,7 – 92,5%). Более чем половине случаев микрофлора была представлена микробными ассоциация-

ми. В составе микробных ассоциаций лидирующие позиции занимает кишечная палочка: 44,4% (18,9 – 62,5%) наблюдений. Второе и третье места принадлежат стафилококку и энтерококкам: 19,5% (0 – 33,3%) и 18,6% (0 – 28%) наблюдений, соответственно. Такое преобладание колибациллярной флоры при ГФ вероятно является отражением ведущей роли колопроктологических заболеваний в генезе заболевания. Как это ни странно, но на долю анаэробной флоры приходится менее 10% случаев ГФ, что вероятно связано с глубиной и характером забора материала для исследования, видом биоматериала, с одной стороны, и стадией заболевания, с другой стороны.

Согласно данным R. Khandelwall и соавт. и G. Gogtas и соавт., результаты микробиологических посевов позволили скорректировать проводимую антибактериальную терапию у 42,5% и 54,2% больных, соответ-

ственно [50, 51]. Характер микрофлоры не относится к прогностическим факторам при ГФ [49, 50, 54].

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ

Результаты патоморфологических исследований при ГФ представлены в немногочисленных публикациях в виде данных биопсий и интраоперационных исследований [10, 13, 16, 18, 19, 55]. Выделяют ранние и поздние патоморфологические изменения при ГФ: в сроки 0 – 4 суток (в среднем, в течение первых 24 часов) и в сроки свыше 4 суток от начала заболевания, соответственно (рис. 9) [18, 19, 55]. Если ранние патоморфологические изменения при ГФ характеризуются отсутствием макроскопических признаков кожного некроза, то поздние патоморфологические изменения характеризуются

Таблица 7. Структура каузативной микрофлоры при ГФ (n = 284)

Каузативная микрофлора при ГФ	Eskitaşcıoğlu T. et al. (2014) [29] n = 80	Khandelwall R. et al. (2013) [51] n = 54	Sarvestani A.S. et al. (2013) [54] n = 28	Gocbas G. et al. (2012) [50] n = 36	Altarac S. et al. (2012) [49] n = 41	Koukouras D. et al. (2011) [53] n = 45	M (min – max)
<i>Escherichia coli</i> *	53,8%	51,8%	35,7%	62,5%	18,9%	43,5%	44,4% (18,9 – 62,5%)
<i>Staphylococcus</i> *	21,3%	0	17,9%	33,3%	16,2%	28,2%	19,5% (0 – 33,3%)
<i>Enterococcus</i> *	11,3%	28%	21,4%	25%	0	25,6%	18,6% (0 – 30,7%)
<i>Streptococcus</i> *	5%	0	28,6%	8%	11,3%	30,7%	13,9% (0 – 28,6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	6%	20,4%	14,3%	8%	5,4%	25,6%	13,2% (5,4% – 32%)
<i>Proteus</i> *	5%	12,9%	10,7%	8%	10,8%	10,2%	9,6% (5 – 12,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	0	9,3%	14,3%	0	0	15,3%	6,5% (0 – 15,3%)
<i>Bacteroides</i> **	0	0	35,7%	0	10,3%	10,2%	9,4% (0 – 35,7%)
Полимикробная флора	17,5%	44,4%	75%	33,3%	83,8%	-	50,8% (17,5 – 83,8%)
Положительные результаты посева	92,5%	-	-	66,7%	90,2%	86,6%	84% (66,7 – 92,5%)

Примечания: \* - аэробная флора, \*\* - анаэробная флора, «-» - нет информации, M – среднее арифметическое, min – минимум, max – максимум

признаками обширного некроза дермы и эпидермиса [10].

В ранней патоморфологической стадии ГФ на разрезе мягких тканей визуально определяются выраженный отек и индурация кожи, подкожной клетчатки и поверхностной фасции. Вследствие некроза подкожная клетчатка и поверхностная фасция имеют серый налет, при компрессии выделяется мутный цвета «мясных помоев» экссудат [4, 19, 39]. Подкожная клетчатка с поверхностной фасцией сравнительно легко отслаиваются от мышц и покрывающей их собственной фасции, что является патогномоничным для ГФ. Микроскопически в ранней стадии определяются 6 основных признаков ГФ: 1) некроз поверхностной фасции в виде скоплений детрита; 2) лейкоцитарную полиморфноклеточную инфильтрацию глубоких слоев дермы; 3) фибриноидный тромбоз венул и артериол подкожной клетчатки; 4) фибриноидный некроз стенок сосудов подкожной клетчатки и поверхностной фасции; 5) скопление микробов в пораженных тканях; 6) интактность собственной (глубокой) фасции и мышц [55]. Среди этих признаков патогномоничным является кожный и подкожный сосудистый тромбоз кожи и подкожной клетчатки в системе наружных и внутренних срамных артерий и вен [13, 55]. В некоторых случаях в подкожной клетчатке микроскопически можно обнаружить очаги полиморфноклеточной и лимфоцитарной инфильтрации, геморрагического некроза [13, 16, 39].

В поздней стадии макроскопически обнаруживается массивный некроз кожи, подкожной клетчатки, поверхностной фасции и, нередко, глубокой фасции с гнойными наложениями. Микроскопически выявляется массивный коагуляционный некроз дермы и эпидермиса, подкожной клетчатки, поверхностной и глубокой фасций, в некоторых случаях, распространяющийся на подлежащие мышцы [10].

Следует еще раз подчеркнуть, что нередко даже при значительных патогистологических изменениях глубоких тканей, кожа и эпидермис при ГФ длительное время остаются интактными [4, 10]. Эту особенность ранней стадии необходимо учитывать при дифференциальной диагностике ГФ и других острых гнойных заболеваний аногенитальной области.

В отношении факта облигатного поражения регионарных (паховых) лимфоузлов и лимфатических сосудов при ГФ среди исследователей нет единого мнения. Согласно данным одних авторов, признаки регионарного лимфаденита и лимфангита при ГФ встречаются крайне редко, что отличает ГФ от банального гнойно-воспалительного поражения мягких тканей [4, 19, 39, 40]. Причинами этого являются ранний тромбоз подкожных лимфатических сосудов [4], преимущественное поражение поверхностной фасции и подкожной клетчатки (при относительной интактности кожи) в ранней стадии ГФ [39]. По данным других авторов, поражение регионарных лимфоузлов при ГФ является облигат-

ным, при этом в лимфоузлах часто обнаруживаются очаги гнойного распада, требующие выполнения паховой лимфаденэктомии при ГФ в обязательном порядке [1, 5, 17].

## РЕЗЮМЕ

В клиническом течении ГФ можно выделить 4 последовательных стадии заболевания: продромальная, продолжительностью 1 – 12 суток (в среднем, 1 – 2 суток), ранняя (первые 10 – 12 часов и до 4 суток), поздняя (свыше 12 – 14 часов и до 4 – 12 суток) и репаративная (свыше 12 – 14 суток). Клинические проявления ГФ классифицируются на местные и общие, в свою очередь местные признаки заболевания – на неспецифические и специфические. К ранним (неспецифическим) симптомам ГФ относятся боль, отек и эритема наружных половых органов; к поздним (специфическим) признакам – некроз, подкожная крепитация и гнойное отторжение мягких тканей. Общие клинико-лабораторные проявления ГФ являются неспецифическими, они характеризуются сепсисом, септическим шоком и интоксикацией. К постоянным лабораторным показателям ГФ относятся гиперлейкоцитоз (свыше  $14 \times 10^3/\text{мл}$ ) и гиперкреатининемия (свыше 150 мкмоль/л). Для ГФ характерно острое начало и стремительно прогрессирующее течение. Поражение мошонки, промежности и полового члена составляет почти 90% всех случаев ГФ. Более чем в половине случаев микрофлора при ГФ представлена микробными ассоциациями. В составе микробных ассоциаций лидирует кишечная палочка: 44,4% случаев (18,9 – 62,5%). В патоморфологической картине ранней стадии ГФ преобладают гнойно-некротические изменения поверхностной фасции и подкожной клетчатки промежности и наружных половых органов, тромбоз артериол и венул кожи и подкожной клетчатки; поздняя стадия заболевания характеризуется гнойно-некротическими изменениями всех слоев кожи, подкожной клетчатки, поверхностной и глубокой фасций. ■

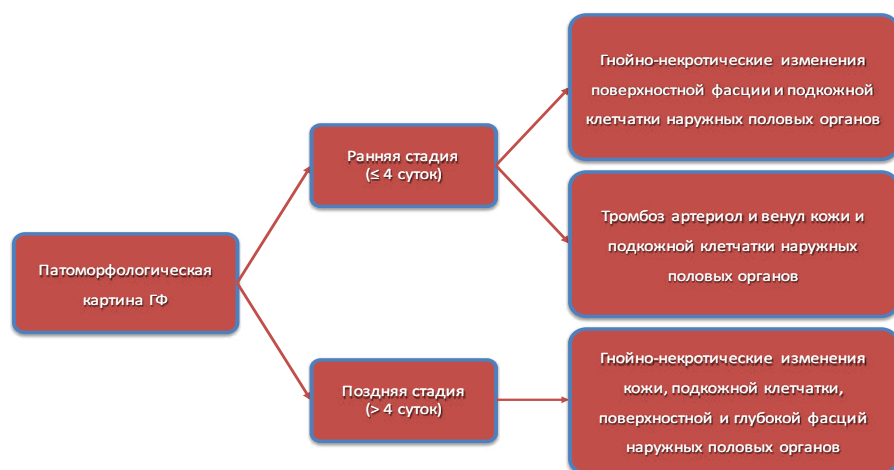


Рис. 9. Основные патоморфологические изменения мягких тканей наружных половых органов при ГФ [цитировано по 1, 18, 55]



**Резюме:**

В литературном обзоре представлена систематизация данных клинко-лабораторной картины молниеносной гангрены мошонки – гангрены Фурнье (ГФ), подробно освещаются особенности течения и стадии заболевания. В клиническом течении ГФ выделено 4 последовательных стадии заболевания: продромальная, продолжительностью 1 – 12 суток (в среднем, 1 – 2 суток), ранняя (первые 10 – 12 часов и до 4 суток), поздняя (свыше 12 – 14 часов и до 4 – 12 суток) и репаративная (свыше 12 – 14 суток). Клинические проявления ГФ классифицируются на местные и общие, местные признаки заболевания – на неспецифические и специфические. К ранним (неспецифическим) симптомам ГФ относятся боль, отек и эритема наружных половых органов; к поздним (специфическим) признакам – некроз, подкожная крепитация и гнойное отторжение мягких тканей. Общие клинко-лабораторные проявления ГФ являются неспецифическими, они характеризуются сепсисом, септическим шоком и интоксикацией. К постоянным лабораторным показателям ГФ относятся гиперлейкоцитоз (свыше  $14 \times 10^3/\text{мл}$ ) и гиперкреатининемия (свыше 150 мкмоль/л). Для ГФ характерно острое начало и стремительно прогрессирующее течение. Поражение мошонки, промежности и полового члена составляет почти 90% всех случаев ГФ. Более чем в половине случаев микрофлора при ГФ представлена микробными ассоциациями. В составе микробных ассоциаций лидирует кишечная палочка: 44,4% случаев (18,9 – 62,5%). В патоморфологической картине ранней стадии ГФ преобладают гнойно-некротические изменения поверхностной фасции и подкожной клетчатки промежности и наружных половых органов, тромбоз артериол и венул кожи и подкожной клетчатки; поздняя стадия заболевания характеризуется гнойно-некротическими изменениями всех слоев кожи, подкожной клетчатки, поверхностной и глубокой фасций.

**Ключевые слова:** гангрена Фурнье, клиническая и лабораторная картина.

**Key words:** Fournier's gangrene, clinical and laboratory picture.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений. // Хирургия. 2014. N 4. С. 34 – 39.
- 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.
- Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита. // Урология. 2007. N 6. С. 69 – 73.
- Misiakos EP, Bagias G, Papatip P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. // Front. Surg. 2014. Vol. 1, N 36. P. 1 – 10.
- Алиев С.А., Рафиев С.Ф., Рафиев Ф.С., Алиев Е.С. Болезнь Фурнье в практике хирурга. // Хирургия. 2008. N 11. С. 58 – 63.
- Егоркин М.А. Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит – разные клинические формы одного патологического процесса? // РЖГТК. 2012. Том. 22, N 4. С. 66 – 72.
- Katusic J, Stimac G, Benko G, Grubisic I, Soipi S, Dimanovski J. Management of Fournier gangrene: case report and literature review. // Acta Clin Groat. 2010. Vol. 49. P. 453 – 457.
- 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. P. 173 – 179.
- Hakkarainen 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.
- Hubert J, Fournier G, Mangin Ph, Punga-Maole M. Gangrene des organes genitaux externes. // Progress en Urologie. 1995. Vol. 5. P. 911 – 924.
- Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patel VS, Shivswamy BS. Fournier's gangrene: current practices. // ISRN Surgery. 2012. Vol. 2012. Article ID 942437. 8 pages
- Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В. Гангрена Фурнье. // Хирургия. 2009. N 3. С. 26 – 28.
- Привольнев В.В. Гангрена Фурнье // Медицинский вестник МВД. 2013. Том 67, N 6. С. 26 – 32.
- Roje Z, Roje Z, Matic D, Librenjak D, Dokuzovic S, Varvodic J. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. // World J Emerg Surg. 2011. Vol. 6, N 1. P. 1 – 17.
- Twaini 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.
- Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. Том. 10, N 1. С. 34 – 42.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. М.: Медицина. 1985. 320с.
- Wang L, Han X, Liu M, 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 University of Science and Technology. 2012. Vol. 32, N 5. P. 719 – 723.
- Wang YS, Wong CH, Yong-Kwang T. Staging of necrotizing based on evolving cutaneous features. // Intern J Dermatol. 2007. Vol. 46, N 10. P. 1036 – 1041.
- Madera G, Holguin P, De Provenc CP. Genital necrotizing fasciitis. // Emergencias. 2011. Vol. 23, N 4. P. 339-340.
- Oguz A, Gumus M, Turkoglu A, Bozdağ Z, Ülger BV, Ağaçayak E, Büyüç A. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience. // Int Surg. 2015. Vol. 100, N 5. P. 934-941.
- Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медицина-Пресс. 1999. 464с.
- Wroblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene – current concepts. // Polish J Microbiol. 2014. Vol. 63, N 3. P. 267 – 273.
- Каштальян М.А., Герасименко О.С., Околец В.П., Масунов К.Л. Хирургическое лечение некротических инфекций мягких тканей. // Шпитальна Хирургія. 2013. N 3. С. 96 – 98.
- Молчанов В.В. Клиническая диагностика некротизирующих инфекций мягких тканей в условиях общехирургического стационара: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2010. 157с.
- Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2007. 761с.
- Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. [Под ред. В.С. Савельева]. ООО «Компания БОРГЕС». 2009. 89с.
- Клиническая хирургия: Национальное руководство. [Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко]. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2008. Том. 1. 864с.
- Eskitascioglu T, Ozyazgan I, Coruh A, Günay GK, Altuparmak M, Yontar Y, Doğan F. 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.
- Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. // Surgeon. 2013. Vol. 11, N 4. P. 222 – 232.
- Урология: Национальное руководство. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2009. 1024с.: ил.
- Ngugi P, Magoha G, Nyaga P. Fournier's gangrene in the HIV era. // Afr Health Sci. 2014. Vol. 14, N 4. P. 1063-1068.
- Verma S, Sayana A, Kala S, Rai S. Evaluation of the utility of the Fournier's gangrene in North India: A multicentre retrospective study. // J Cutan Esthet Surg. 2012. Vol. 5, N 4. P. 273 – 276.
- Ghnam WM. Fournier's gangrene in Mansoura Egypt: a review of 74 cases. // J Postgrad Med. 2008. Vol. 54, N 2. P. 106 – 109.
- Benjelloun El B, Souiki T, Yakla N, Ousadden A, Mazza 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.
- Sallami S, Maalla R, Gammoudi A, Ben Jdidia G, Tarhouni L, Horhani 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.
- Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцов Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. М.: МЕДпресс-информ. 2005. 176с.; ил.
- Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong H. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. // BJS. 2014. Vol. 101, N 1. P. 119 – 125.
- Wolf ChT, Wolf SJ. Fournier gangrene. // West J Emerg Med. 2010. Vol. 11, N 1. P. 101 – 102.
- Guidelines on Urological infections. [Edit. by M. Grabe]. Eur. Assoc. Urol. 2015. P. 48.
- Korkut M, Icoz G, Dayangac M, Akgün E, Yeniyay 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.
- Строй А.А., Баньра О.Б., Мищик Ю.О., Лесняк О.М., Шеремета Р.З., Шатиньска-Мищик И.С., Шуляк А.В. Молниеносная гангрена мошонки: наш опыт лечения. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 53 – 55.
- Датуашвили Т.Д., Пилипенко А.Я. Терапия больных молниеносной гангреней мошонки и ее осложнениями. // Урология и нефрология. 1988. N 5. С. 21 – 26.
- Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. Болезнь Фурнье. // Вестник хирургии. 1997. N 6. С. 70 – 73.
- 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.
- Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. // J Urol. 1995. Vol. 154, N 1. P. 89 – 92.
- Carvalho JR, Hazan A, Cavalcanti AG, Favorito LA. Relation between the area affected by Fournier's gangrene and the type of reconstructive surgery used. A study with 80 patients. // Intern Braz J Urol. 2007. Vol. 33, N 4. P. 510 – 514.
- Altarac 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.
- Göktaş C, Yıldırım M, Horuz R, Faydacı G, Akça O, Cetinel CA. Factors affecting the number of debridements in Fournier's gangrene: our results in 36 cases. // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2012. Vol. 18, N 1. P. 43-48.
- Khandelwal R, Chintamani, Tandon M, Saradna A, Gupta D, Bahl B. 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 Res. 2013. Vol. 1, N 1. P. 1 – 5.
- Torremadé Barreda J, Millán Scheiding M, Suárez Fernández C, Cuadrado Campaña JM, Rodríguez Aguilera J, Franco Miranda E, Biondini S. Fournier's gangrene. A retrospective study of 41 cases. // Cir Esp. 2010. Vol. 87, N 4. P. 218 – 223.
- 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. P. 167 – 172.
- Sarvestani AM, Zamiri M, Sabouri M. Prognostic factors for Fournier's gangrene: a 10-year experience in Southeastern Iran. // Bull Emerg Trauma. 2013. Vol. 1, N 3. P. 116 – 122.
- Stamenkovic I, Lew D. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis – the use of frozen-section biopsy. // N Engl J Med. 1984. Vol. 310. P. 1689 – 1693.

# Синдром болезненного мочевого пузыря у пациенток с дисменореей

## Painful bladder syndrome in patients with dysmenorrhea

*E.V. Kulchavenya, A.A. Breusov, E.V. Briyatuk, S.Y. Shevchenko*

Pain is nowadays widespread and almost epidemic. At that viscerovisceral hyperalgesia supposed to show the sensoric projections. E.g., painful process in uterus or in intestine could present with the pain in urinary bladder. Dysmenorrhea is also a widespread medico-social problem with frequency in population according to some data as high as 95%.

We have performed an open, prospective, non-comparative study in female patients with age 17-24 years and dysmenorrhea and painful bladder. Organic causes for dysuria were excluded using cystoscopy. Vaginal investigation, cervical and urethral smear, polymerase chain reaction for common pathogens, urinalysis, urine culture, microscopy of the vaginal smear, urogenital sonography were among the routine investigations.

All patients received kanefron 2 dragee three times a day during one month and cyclodynon 1 tablet in the morning during three months. Efficacy criteria were: reduction of pain and dyspareunia (scale from 0 to 5 with 0 – absence of pain and 5 being an intolerable pain), improvement of life quality (0 – intolerable, 5 – very good), and sum of these 2 scales initially and 3 months after treatment initiation. Three months after treatment initiation all patients reported the improvement.

Drawing a conclusion, combination of kanefron and cyclodynon in patients with dysmenorrhea associated with painful bladder is grounded from the pathogenetic point of view, good tolerated and highly effective. Further studies are warranted in this direction.

*Е.В. Кульчавеня<sup>1,2</sup>, А.А. Бреусов<sup>3</sup>, Е.В. Брижатюк<sup>1</sup>, С.Ю. Шевченко<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

<sup>3</sup>Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск,

<sup>4</sup>ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26» г. Новосибирска

Боль по масштабам своего распространения приобретает характер новой мировой пандемии, а в клинической практике неуклонно растет количество пациентов со стойким синдромом хронической боли, резистентным к современным противоболевым препаратам [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, общая распространенность болевых синдромов во врачебной медицинской практике составляет 11–40% [1]. Висцеро-висцеральная гипералгезия предполагает взаимную сенсорную проекцию; например, болезненный процесс в матке или кишечнике может отражаться болью в мочевом пузыре. Болезненный мочевой пузырь означает наличие постоянной или повторяющейся боли в области мочевого пузыря, усиливающейся при его наполнении и/или сопровождающийся учащенным мочеиспусканием. Болезненный мочевой пузырь оказывает негативное влияние на когнитивную, сексуальную функции, на поведение, эмоциональное состояние, обуславливая существенное снижение качества жизни. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность болезненного мочевого пузыря составляет 30% [2].

Дисменорея также является широкомасштабной медико-социальной проблемой. А.Л. Унанян и соавт. [3] определяют дисменорею как циклическую боль различной интенсивности, возникающую в дни менструации и сопровождающуюся комплексом вегетососудистых и психо-эмоциональных расстройств (тошнота, рвота, слабость,

головная боль, дискомфорт и вздутие живота, диарея и др.). Менструальная боль – частая жалоба гинекологических больных, она обычно не имеет органических предпосылок (так называемая первичная дисменорея) и предрасполагает к дисфункции центра подавления боли, формированию фибромиалгии [4]. Дисменорея нарушает социальные и эмоциональные связи [5]. Установлено, что дисменорея приводит к формированию невротических состояний [6].

Частота дисменореи по некоторым данным достигает 95% [7]. Можно сказать, что практически каждая девушка испытывала боль во время менструации. N. Habibi и соавт. выявили дисменорею у 89,1% женщин [8]. Н.И. Abdelmoty и соавт., опрашивая девочек-египтянок (средний возраст 14,7 лет), обнаружили у 95% нарушения менструального цикла, причем 22% из опрошенных девушек испытывали сильную боль во время менструации. Обращения к врачу были редки, что авторы связывают с национальными особенностями, согласно которым менструация – нечто грязное, и разговоры о ней табуированы [9]. По мнению S. Iacovides и соавт. у 45-95% женщин менструация сопровождается болью – даже в случае отсутствия патологических изменений в тазовых органах [10]. У женщин, страдающих дисменореей, снижен порог болевой чувствительности, у них существуют предпосылки к формированию синдрома хронической боли, в первую очередь – тазовой. М. Al-Jefout и соавт. обнаружили различные отклонения от физиологического течения менструального цикла у

95% девушек (дисменорея – у 93%, предменструальный синдром (ПМС) – у 65%) и только 9% из них обращались к врачу [11]. А.М. Nooh и соавт. опросили 285 студенток университета и обнаружили, что у 66,0% из них была дисменорея. У 28,4% боль была слабой, у 24,2% – умеренной интенсивности, и у 13,5% – сильной. ПМС отметили 56,1% девушек. Однако за медицинской помощью обращались всего 12,6% [12].

Следует отметить более низкую частоту дисменореи у студенток медицинских университетов по сравнению с другими группами учащихся. У студенток Забайкальской медакадемии в 52% выявили дисменорею, причем у каждой пятой – в тяжелой степени. 89,8% девушек за медицинской помощью не обращались. Возможно, это объясняется определенными профессиональными знаниями, студентки медвузов лучше понимают проблему и, соответственно, раньше получают терапию [13]. К сожалению, как показало это исследование, лечение было выбрано симптоматической направленности – но-шпа, баралгин, брал, спазган. К шестому курсу обучения частота дисменореи снижается в три раза, вероятно, благодаря замужеству, беременности и родам многих студенток. У 80% студенток Ульяновского университета наблюдалось сочетание предменструального синдрома (ПМС) и дисменореи [14].

О.В. Филиппова и Н.Ю. Черкасова, изучая потребительские предпочтения при дисменорее, обнаружили, что в случае самолечения наибольшей популярностью пользовались (в порядке убывания) но-шпа, нурофен, анальгин, пенталгин [15]. С ними согласны другие авторы, которые также отметили преимущественное применение больными дисменореей нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), спазмолитиков [10, 16]. Т.И. Рубченко показала эффективность НПВС раптен рапид (диклофенак) у 94,6% больных первичной дисменореей [17]. Монотерапия дротаверином в течение в среднем 5,7 дней также купировала боль у 89% больных дисменореей [18].

Многие исследователи предпочитают использовать альтернативные методы лечения. Так, I. Sripraset и соавт. отметили сопоставимые данные в группах, получавших в течение трех менструальных циклов комбинированные оральные контрацептивы и акупунктуру – интенсивность боли, оцениваемая в баллах, уменьшилась на треть [19]. В. Lee и соавт. использовали высокочастотную чрескожную электростимуляцию и термотерапию [20]. М.И. Ortiz и соавт. применяли психотерапию [21]. Акупунктура по специальной технике сенсации (Deqi) оказалась высоко эффективной [22].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено пилотное открытое проспективное несравнительное исследование в когорте тщательно подобранных больных. Критерии включения: небеременные женщины в возрасте 17-24 лет, страдающие дисменореей и болезненным мочевым пузырем. Критерии исключения: органические причины боли, инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, инфекции, передаваемые половым путем, мочекаменная болезнь, пороки развития мочеполовой системы, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, неврологические заболевания. Для исключения органической причины дизурии всем пациенткам выполняли цистоскопию. Всех осматривали на гинекологическом кресле, соскоб шейки матки и уретры исследовали методом полимеразной цепной реакции на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Выполняли общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору, микроскопию окрашенного мазка влагалищного отделяемого, ультразвуковое исследование внутренних половых органов и мочевого пузыря.

Все пациентки принимали канефрон по 2 драже трижды в день в течение 1-го месяца и циклодинон – по 1 таблетке утром в течение 3-х месяцев.

Критерии эффективности: уменьшение боли и диспареунии (по шкале 0 – боли нет ... 5 – невыносимая боль),

улучшение качества жизни (0 – невыносимо ... 5 – превосходно). Сумму баллов оценивали исходно и через 3 месяца после лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст включенных в исследование пациенток составлял  $19,7 \pm 3,2$  года. Стаж неэффективного лечения антибиотиками по поводу «хронического цистита» в среднем был равен  $4,7 \pm 1,6$  лет. Цистоскопически причин для дизурии не обнаружено, анализы мочи были в пределах нормы, бактериурии не было, не было выявлено признаков вагинита, ИППП исключены.

У всех пациенток присутствовала альгодисменорея (МКБ-10 регламентирует термин «дисменорея», однако устаревшее определение альгодисменорея в настоящей статье кажется нам более обоснованным, поскольку ведущим симптомом была именно боль). Возраст менархе представлен в таблице 1.

Таблица 1. Возраст менархе

Возраст	Число пациенток (%)
10-12 лет	6 (25,0)
13-15 лет	15 (62,5)
15-17 лет	3 (12,5)

Все женщины считали нерегулярную болезненную менструацию нормальным явлением, у половины из них (12 человек) подобная ситуация наблюдалась у матери и/или старшей сестры. У всех пациенток в первые один-два дня менструации была снижена трудоспособность, все были вынуждены принимать те или обезболивающие средства. Половая жизнь у всех была нерегулярная, спорадическая; удовольствие от полового акта пациентки не получали, у 14 (58,3%) – была диспареуния.

У всех также отмечалось нарушение мочеиспускания: боль в области мочевого пузыря, усиливающаяся при его наполнении и при долгом сидении, более выраженная во второй половине цикла, и дискомфорт при мочеиспускании.

Поскольку неустойчивый менструальный цикл рассматривался большинством пациенток как естественное состояние, молодые



женщины полагали, что со временем (с началом регулярной половой жизни, после родов и т.д.) наступит нормализация менструации, и в течение первых нескольких лет к врачу не обращались. Однако появление боли в области мочевого пузыря пациенток настораживало и они посещали по этому поводу гинеколога, терапевта, или уролога.

Через три месяца приема назначенных препаратов пациентки отметили существенное улучшение по всем изучаемым параметрам ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

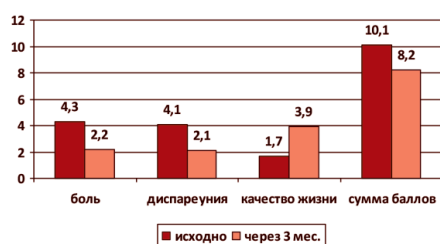


Рис. 1. Результат комплексной фитотерапии пациенток с дисменореей и болезненным мочевым пузырем.

Интенсивность боли снизилась на 48,8%, диспареуния уменьшилась вдвое, качество жизни улучшилось на 129,4%. Переносимость фитотерапии была хорошей, ни в одном случае не возникло сколько-нибудь значимых побочных эффектов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Бытовавший ранее термин «альгодисменорея», на наш взгляд, более точно отражал сущность патологического состояния, ибо именно боль, а не нерегулярность менструального цикла (что формально также является дисменореей) является главным симптомом, причиняющим значительные психоэмоциональные и физические страдания пациенткам.

Согласно МКБ-10 различают первичную (N 94.4), вторичную (N 94.5) и неуточненную (N 94.6) форму дисменореи. Для первичной или функциональной формы заболевания характерно отсутствие органических предпосылок, и, по сути, этот диагноз является диагнозом исключения.

Четкой теории патогенеза сегодня не существует, отмечена генетическая предрасположенность. По мнению А.Л. Унанян и соавт. патогенез дисменореи обусловлен дисфункцией гипо-

таламо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к нарушению баланса эстрогенов, прогестерона, простагландинов, нейротрансмиттеров [3]. Поэтому одним из главных направлений фармакотерапии при дисменорее являются нормализация гормональных колебаний; препаратами выбора для лечения пациенток с дисменореей являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Анализ литературы показал, что дисменорея широко распространена. Хотя достоверно патогенез болезненности менструации не установлен, связь с гормональным дисбалансом несомненна, что подтверждает прекращение дисменореи на фоне приема КОК и после беременности и родов. Помимо КОК были успешные попытки нормализовать менструальный цикл посредством акупунктуры, фитотерапии, физиолечения. Прием симптоматических препаратов (спазмолитиков и НПВС) нельзя признать оптимальным, так как, хотя они и облегчают состояние пациентки, но причину дисменореи не устраняют.

Девушки с альгодисменореей, как правило, за медицинской помощью не обращаются, довольствуются советами старших родственниц и подруг, а также рекомендациями, почерпнутыми в интернете, а если все же приходят к врачу, то гинеколог, как правило, все усилия сосредоточивает на нормализации менструального цикла и редко интересуется характером мочеиспускания пациентки. Соответственно, у пациентки, обратившейся к урологу по поводу дизурии, отнюдь не всегда уточняют особенности менструального цикла. Таким образом, две стороны одного заболевания оказываются под вниманием двух разных врачей, что, несомненно, негативно сказывается на результатах лечения.

Причины формирования болезненного мочевого пузыря также достоверно не известны, как и причины первичной дисменореи. Оба эти диагноза являются диагнозами исключения и, как показывает практика, нередко оказываются звеньями одной цепи, поскольку существует онто-филогенети-

ческое единство мочевой и половой системы. Треугольник мочевого пузыря имеет общее происхождение с влагалищем и представляет собой эндокринно-рецепторный орган. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льео, подобно влагалищному, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла соответственно гормональным сдвигам. В многослойном плоском эпителии треугольника Льео и влагалище происходит синтез гликогена, который является субстратом для молочной кислоты. Постоянная циклическая десквамация и цитолиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает кислотность мочи) представляет собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища. Любое нарушение в женской половой системе закономерно вызывает расстройство в мочевой системе, которое может быть компенсированным и декомпенсированным [23-26].

Ранее дизурия при отсутствии воспаления называлась цисталгией, или гинекологическим неврозом мочевого пузыря [27]. Впервые этот термин предложил в 1928 г. G. Marion, а заболевание было описано еще в 1875 г. K. Winkel. В 1949 году J. Mombaerts дал следующее определение цисталгии: болезненное состояние мочевого пузыря с чистой мочой, при котором доминируют частые и повелительные позывы к мочеиспусканию [цит. по 1].

Акцентированный опрос пациенток с цисталгией позволил выявить у них и альгодисменорею, что послужило основанием для назначения фитопрепаратов канефрон и циклодинон, имеющих комплексную направленность на улучшение мочеиспускания и нормализацию менструального цикла.

Основным действующим веществом препарата циклодинон является экстракт прутняка (прутняк обыкновенный, *Vitex agnus-castus*, витекс священный; Авраамово дерево; прутняк дерзкий; перец дикий; перец яростный; перец монаший). В медицине исполь-

зуют плоды этого растения – Agni casti fructus. Экстракт прутняка – дофаминиметик. Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления и служит важной частью «системы вознаграждения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин естественным образом вырабатывается в больших количествах во время позитивного опыта – к примеру, секса, приема вкусной пищи, приятных телесных ощущений. Дофамин играет роль в обеспечении когнитивной деятельности – активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности

на другой. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного нейромедиатора, угнетающего секрецию ряда гормонов. При этом угнетающее действие на секрецию разных гормонов реализуется при разных концентрациях дофамина, что обеспечивает высокую специфичность регуляции. Наиболее чувствительна к тормозящему действию дофаминергических сигналов секреция пролактина.

Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникнуть нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем ведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогесте-

роном и может вызвать нарушения менструального цикла, а также мастодию.

В результате специфического связывания с дофаминовыми рецепторами почек дофамин уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток и почечную фильтрацию. Наряду с этим повышается натрийурез. Происходит расширение мезентериальных сосудов.

Таким образом, сочетанное назначение канефрона и циклодинона у больных дисменореей, ассоциированной с болезненным мочевым пузырем, имеет патогенетическую направленность, хорошо переносится, высоко эффективно. Необходимо продолжать исследования в этом направлении. ■

## Резюме:

Боль по масштабам своего распространения приобретает характер новой мировой пандемии, а висцеро-висцеральная гипералгезия предполагает взаимную сенсорную проекцию; например, болезненный процесс в матке или кишечнике может отражаться болью в мочевом пузыре. Дисменорея также является широкомасштабной медико-социальной проблемой, ее частота по некоторым данным достигает 95%.

Проведено пилотное открытое проспективное несравнительное исследование в когорте тщательно подобранных больных: небеременные женщины в возрасте 17–24 лет, страдающие дисменореей и болезненным мочевым пузырем. Для исключения органической причины дизурии всем пациенткам выполняли цистоскопию. Всех осматривали на гинекологическом кресле, соскоб шейки матки и уретры исследовали методом полимеразной цепной реакции на инфекции, передаваемые половым путем. Выполняли общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору, микроскопию окрашенного мазка влагалищного отделяемого, ультразвуковое исследование внутренних половых органов и мочевого пузыря.

Все пациентки принимали канефрон 2 драже трижды в день в течение 1-го месяца и циклодинон по 1 таблетке утром в течение 3-х месяцев. Критерии эффективности: уменьшение боли и диспареунии (по шкале 0 – боли нет ... 5 – невыносимая боль), улучшение качества жизни (0 – невыносимо ... 5 – превосходно). Сумму баллов оценивали исходно и через 3 месяца после лечения. Через три месяца все пациентки отметили существенное улучшение по изучаемым параметрам.

Таким образом, сочетанное назначение канефрона и циклодинона у больных дисменореей, ассоциированной с болезненным мочевым пузырем, имеет патогенетическую направленность, хорошо переносится, высокоэффективно. Необходимо продолжать исследования в этом направлении.

**Ключевые слова:** цисталгия, альгоменорея, альгодисменорея, синдром болезненного мочевого пузыря, фитотерапия.

**Key words:** cystalgia, algomenorrhea, algodysmenorrhea, painful bladder syndrome, phytotherapy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тюзиков И.А. Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин. // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 9. С. 4–17.
2. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Reisman Y, de C Williams AC. Guidelines on Chronic Pelvic Pain: European Association of Urology. 2015 // URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/25-Chronic-Pelvic-Pain\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/25-Chronic-Pelvic-Pain_LR_full.pdf)
3. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Туревич Т.Д., Бабури Д.В., Коссович Ю.М. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии. // Гинекология Эндокринология. 2014. Т. 89, № 1. С. 15–19.
4. Wei SY, Chao HT, Tu CH, Li WC, Low I, Chuang CY, Chen LF, Hsieh JC. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. // Pain. 2016. Vol. 157, № 1. P. 92–102.
5. Xu K, Chen L, Fu L, Xu S, Fan H, Gao Q, Xu Y, Wang W. Stressful parental-bonding exacerbates the functional and emotional disturbances of primary dysmenorrhea. // Int J Behav Med. 2015 Aug 26. [Epub ahead of print].
6. Насырова Р.Ф., Сотникова Л.С. Формирование психических расстройств при дисменорее в раннем репродуктивном возрасте. // Биолетель сибирской медицины. 2009. Т. 8, № 7. С. 47–51.
7. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины. // Consilium Medicum. 2014. Т. 16, № 6. С. 83–87.
8. Habibi N, Huang MS, Gan WY, Zulida R, Safavi SM. Prevalence of primary dysmenorrhea and factors associated with its intensity among undergraduate students: a cross-sectional study. // Pain Manag Nurs. 2015. Vol. 16, № 6. P. 855–861.
9. Abdelmoty HI, Youssef MA, Abdallah S, Abdel-Malak K, Hashish NM, Samir D, Abdelbar M, Hosni AN, Abd-El Ghafar M, Khamis Y, Selem M. Menstrual patterns and disorders among secondary school adolescents in Egypt: A cross-sectional survey. // BMC Womens Health. 2015. Vol. 15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/248481/>
10. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. // Hum Reprod Update. 2015. Vol. 21, № 6. P. 762–778.
11. Al-Jefout M, Nawaiseh N. Continuous Norethisterone Acetate versus Cyclical Drospirenone 3 mg/ethinyl Estradiol 20 µg for the Management of Primary Dysmenorrhea in Young Adult Females. // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015. Vol. 29, № 2. P. 143–147.
12. Nooh AM, Abdul-Hady A, El-Attar N. Nature and prevalence of menstrual disorders among teenage female students at Zagazig University, Zagazig, Egypt. // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016. Vol. 29, № 2. P. 137–142.
13. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Белозерцева Е.П. Распространенность дисменорей у девушек-студенток, влияние на академическую активность и пути оптимизации лечения. // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 2. С. 78–82.
14. Тихонова Н.Ю., Воронкова А.А., Власова Е.В. Предменструальный синдром и дисменорея у девушек-студенток Ульяновского государственного университета. // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 3. С. 47–52.
15. Филиппова О.В., Черкасова Н.Ю. Потребительские предпочтения при дисменорее. // Фармация. 2012. № 1. С. 22–26.
16. Гуменюк О., Черненко Ю. Дисменорея у девочек в пубертатном периоде: распространенность, причины и принципы терапии. // Врач. 2015. № 3. С. 63–66.
17. Рубченко Т.И. Эффективность раптен ралида при дисменорее. // Гинекология. 2007. № 4. С. 37–40.
18. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Афанасьев М.С. Возможности и перспективы применения оригинального дротавина при дисменорее – результаты международного исследования. // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 116–123.
19. Sriprasert I, Suerunguang S, Athilarp P, Matanasarawoot A, Teekachunhatean S. Efficacy of acupuncture versus combined oral contraceptive pill in treatment of moderate-to-severe dysmenorrhea: a randomized controlled trial. // Evid Based Complement Alternat Med. 2015. Article ID 735690, 10 p / URL: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/735690/>
20. Lee B, Hong SH, Kim K, Kang WC, No JH, Lee JR, Jee BC, Yang EJ, Cha EJ, Kim YB. Efficacy of the device combining high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and thermotherapy for relieving primary dysmenorrhea: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015. № 194. P. 58–63.
21. Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC, Murguía-Cánovas G, Jaramillo-Díaz AP. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015. № 194. P. 24–29.
22. Liu YQ, Zhang P, Xie JP, Ma LX, Yuan HW, Li J, Lin C, Wang P, Yang GY, Zhu J. Influences of Deqi on Immediate Analgesia Effect of Needling SP6 (Sanyinjiao) in Patients with Primary Dysmenorrhea in Cold and Dampness Stagnation Pattern: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. // Evid Based Complement Alternat Med. 2015. Article ID 238790. URL: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/238790/>
23. Болезни мочевого пузыря. [Под ред. Кульчаева Е.В., Краснова В.А.]. Новосибирск: Наука, 2012. 187 с.
24. Кульчаева Е.В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 168 с.
25. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Киев: Здоровья, 2003. 303 с.
26. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 1. С. 21–35.
27. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986. 456 с.

# Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи

Russian version of questionnaires for life quality assessment in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, N.O. Peshkov, B.K. Komyakov, A.V. Pisarev, A.O. Zaytseva

Objectification of the indications for the operative treatment of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence and assessment of treatment efficacy are possible with the use of specific questionnaires. Nowadays in Russia no questionnaires exist for this patient group.

The aim of this study was the validation of the Russian versions of the questionnaires for quality of life assessment in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.

Our study showed that the most widely used questionnaires for pelvic organ dysfunction are PFDI-20, PFIQ-7, for sexual dysfunction – PISQ-12, for stress urinary incontinence – ICIQ-SF, which proved to be reliable (alpha-Cronbach for all points more than 0.7) and valid (Spearman r showed significant correlation between questionnaire result and severity of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence) and could be used for life quality assessment in these patients and also in patients, already operated on due to pelvic organ prolapse or stress urinary incontinence for subjective assessment of surgical treatment efficacy.

Д.Д. Шкарупа<sup>1,2</sup>, Н.Д. Кубин<sup>1</sup>, Н.О. Пешков<sup>1</sup>, Б.К. Комяков<sup>2</sup>, А.В. Писарев<sup>1</sup>, А.О. Зайцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский Многопрофильный центр» Минздрава России (Университетская клиника СПбГУ): отделение урологии,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра урологии

Распространенность пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин в возрастной группе старше 40 лет по разным источникам составляет приблизительно 30% [1-3]. Симптомы стрессового недержания мочи (СНМ) в России встречаются у 38,6% женщин [4]. По данным популяционного исследования J.M. Wu и соавт. [5] каждая пятая женщина к 80 годам переносит операцию по поводу СНМ или ПТО, причем при СНМ пик хирургической активности приходится на возраст 46 и 70-71 год (3,8-3,9 на 1000 женщин), при ПТО – на 71-73 года (4,3 на 1000 женщин). Одной из главных целей любого лечения является улучшение качества жизни прооперированных пациентов и, как следствие, удовлетворенность результатами проведенной операции. Однако все больные по-разному оценивают свое физическое и психоэмоциональное состояние, поэтому для адекватного определения состояния прооперированных пациентов и эффективности проведенной операции используются специфические опросники (вопросы которых учитывают специфику того или иного заболевания). Несмотря на высокую распространенность ПТО и СНМ в нашей стране, в настоящее время в России не существует специфических валидизированных опросников для оценки качества жизни у данной группы больных.

В ходе изучения различных международных опросников было выявлено, что наиболее распространенными специфическими опросниками в отношении дисфункции тазовых органов на сегодняшний день являются PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory) и PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire) [6], для оценки степени стрессового недержания мочи базовым опросником является ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Short Form), а для оценки сексуальной дисфункции – PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire) [7]. Данные опросники позволяют качественно оценить как физическое, так и психо-эмоциональное состояние пациенток.

Целью данного исследования является проведение валидации русскоязычной версии специфических опросников: PFDI-20, состоящего из 3 отдельных шкал: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI – 6), Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRAD – 8), Urinary Distress Inventory 6 (UDI – 6); и опросников PFIQ-7, PISQ-12, ICIQ-SF для оценки качества жизни больных с ПТО и СНМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 197 пациенток, которые получили оперативное лечение по поводу ПТО и СНМ в отделении уроло-



гии ФГБУ "СПМЦ" Минздрава России в период с января 2015 по июль 2015 г. Возраст пациенток – 57±13 лет. Все пациентки добровольно подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Всем пациенткам проводилась оценка степени ПТО и СНМ с использованием международных классификаций POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) для оценки степени пролапса и ICS (International Continence Society) для оценки степени недержания мочи. По результатам осмотра определялись соответствие пациента критериям включения и исключения из исследования.

Критерии включения: наличие пролапса тазовых органов и/или стрессового недержания мочи, наличие в анамнезе перенесенных операций по поводу пролапса тазовых органов и/или стрессового недержания мочи, возраст более 18 лет, способность понять и ответить на вопросы опросников. Критерии исключения: отсутствие пролапса тазовых органов и/или стрессового недержания мочи, возраст менее 18 лет, неспособность понять и ответить на вопросы опросников. Заполнение опросников больными, не имеющими ПТО и СНМ, не проводилось, так как в исследовании валидировались не впервые созданные, а уже прошедшие процедуру подтверждения внешней специфичности опросники. Статистический анализ был проведен с использованием системы Statistica for Windows версия 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перевод опросников проводился с английского на русский язык двумя независимыми переводчиками. После обсуждения полученных результатов перевода, выявленные неточности были устранены (первая промежуточная версия опросников). Далее полученные опросники переведены обратно на английский язык также двумя незави-

симыми переводчиками (вторая промежуточная версия опросников). Произведена окончательная корректировка между второй промежуточной версией опросников и оригинальной версией. Неточности устранены. По данным опросников было проведено пробное тестирование с участием 20 пациенток. Больные охарактеризовали вопросы опросников как понятные и четко сформулированные. Сложности с заполнением не возникли ни у одной из пациенток.

Далее определялась надежность и валидность опросников. То есть, произведена оценка способности опросников давать постоянные и точные измерения и выявление взаимосвязей шкал опросников с объективными внешними критериями. Для определения внутренней согласованности показателей

тестов и надежности опросников был рассчитан коэффициент  $\alpha$ -Кронбаха. Полученные результаты по всем пунктам превышали 0,7, что является удовлетворительным для групповых исследований. Результаты предоставлены в таблице 1.

**Таблица 1. Значение коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха для опросников PFDI-20, PISQ-12, PFIQ-7, ICIQ-SF**

PFDI 20	0,86
PISQ 12	0,71
PFIQ 7	0,92
ICIQ-SF	0,92

Для оценки валидности тестов производилось вычисление коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ), определяющего взаимосвязь между шкалами опросников и внешними параметрами (степенью ПТО). Результаты полученных расчетов представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Значения коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ )**

Взаимосвязь шкал опросников с анатомическими точками (POP-Q)	Spearman	
	R	p-level
POPDI 6 & AA	0,777	0,000
POPDI 6 & BA	0,735	0,000
POPDI 6 & C	0,676	0,000
POPDI 6 & BP	0,203	0,073
POPDI 6 & AP	0,276	0,014
POPDI 6 & D	0,624	0,000
CRAD 8 & AA	0,230	0,042
CRAD 8 & BA	0,197	0,081
CRAD 8 & C	0,161	0,155
CRAD 8 & BP	0,342	0,002
CRAD 8 & AP	0,344	0,002
CRAD 8 & D	0,114	0,317
UDI 6 & AA	0,116	0,307
UDI 6 & BA	0,098	0,392
UDI 6 & C	0,116	0,309
UDI 6 & BP	0,012	0,914
UDI 6 & AP	-0,066	0,562
UDI 6 & D	-0,017	0,881
PFDI-20 & AA	0,562	0,000
PFDI-20 & BA	0,518	0,000
PFDI-20 & C	0,492	0,000
PFDI-20 & BP	0,218	0,054
PFDI-20 & AP	0,242	0,031
PFDI-20 & D	0,385	0,000
PFIQ-7 & AA	0,440	0,000
PFIQ-7 & BA	0,404	0,000
PFIQ-7 & C	0,325	0,004
PFIQ-7 & BP	-0,046	0,687
PFIQ-7 & AP	0,002	0,988
PFIQ-7 & D	0,242	0,032

Взаимосвязь между количеством баллов вопросника POPDI-6 и степенью пролапса (POP-Q)

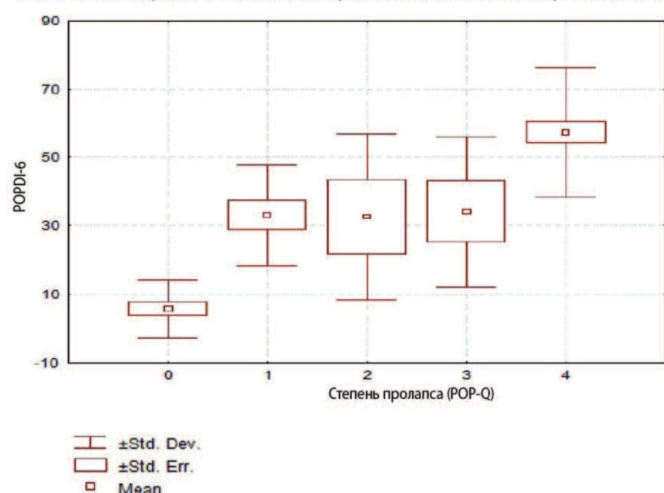


Рис. 1. Взаимосвязь между степенью пролапса (POP-Q) и количеством баллов в POPDI-6

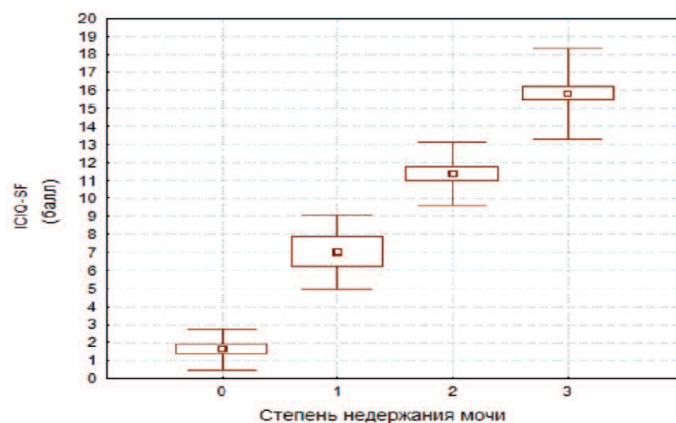


Рис. 2. взаимосвязь между степенью недержания мочи и количеством баллов в ICIQ-SF

На рисунке 1 графически показана взаимосвязь между степенью пролапса (POP-Q) и количеством баллов в POPDI-6.

При анализе полученных результатов выявлена значимая корреляция между количеством баллов в опросниках PFDI-20, PFIQ-7, PISQ-12 и степенью пролапса органов малого таза. Так, при пролапсе переднего и апикального компартментов (POP-Q: Aa, Ba, C, D) наибольшее количество баллов получено в шкалах POPDI-6. А при действовании заднего отдела (анатомические точки Ar, Br) наибольшие значения наблюдаются в шкалах CRAD-8. Таким образом опросники POPDI-6 и CRAD-8 четко отображает вовлеченность того или

иного компартмента тазового дна. Примеры представлены в таблице 2.

Опросники PFIQ-7 и PISQ-12 равнозначно коррелировали с анатомическими отклонениями в любых компартментах, так как они направлены на оценку влияния заболеваний непосредственно на качество жизни пациентов (повседневные задачи, сексуальная активность).

На рисунке 3 графически показана взаимосвязь между степенью недержания мочи и количеством баллов в UDI-6.

На рисунке 4 представлена взаимосвязь между опросниками UDI-6 и ICIQ-SF. Коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) равен 0.840. При сравнении показателей UDI-6 и ICIQ-SF у пациентов со стрессовым недержа-

нием мочи статистически значимых различий между опросниками в корреляции с данной патологией не получено. Оба опросника показывают статистически значимую корреляцию с наличием у пациенток стрессового недержания мочи (рис.4). Однако, опросник UDI-6 помимо стрессового недержания мочи показывает наличие обструктивного компонента (Испытываете ли вы затруднение опорожнения мочевого пузыря?). Поэтому мы не рекомендуем взаиомзаменять данные опросники.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было выявлено, что опросники PFDI-20, PFIQ-7, PISQ-12, ICIQ-SF

Взаимосвязь между количеством баллов вопросника UDI-6 и степенью недержания мочи.

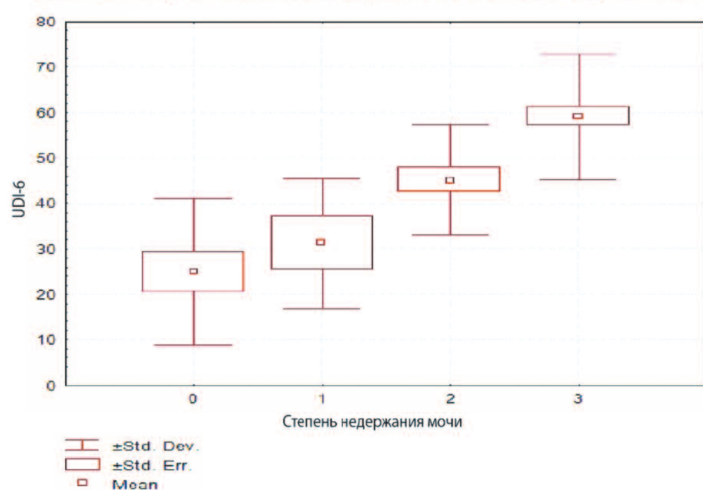


Рис. 3. Взаимосвязь между степенью недержания мочи и количеством баллов в UDI-6

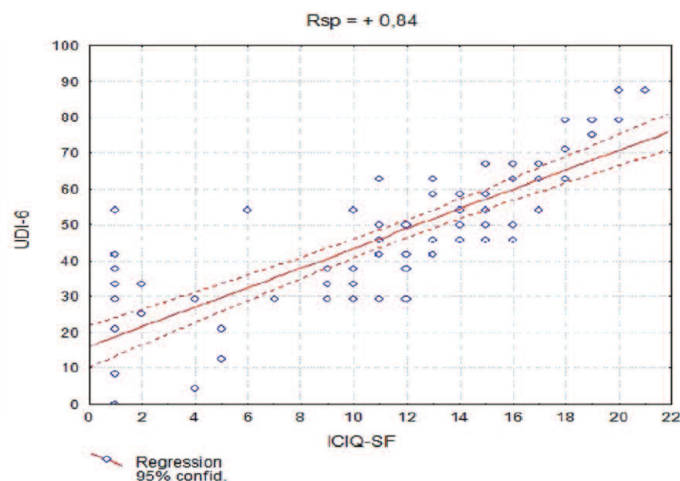


Рис. 4. Взаимосвязь между опросниками UDI-6 и ICIQ-SF

являются надежными и валидными, и могут использоваться у больных с ПТО и СНМ для оценки качества

жизни, а также у пациенток, перенесших операции по поводу пролапса тазовых органов и стрессового недержания

мочи, для субъективной оценки эффективности проведенного хирургического лечения. ■

#### Резюме:

Для формирования объективных показаний к оперативному лечению по поводу пролапса органов малого таза и стрессового недержания мочи, а также адекватной оценки его результатов необходимо использование специальных специфических опросников. На сегодняшний день в России не существует специфических русскоязычных опросников для данной группы больных.

Целью данной работы является валидация русскоязычных версий опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что наиболее распространенные специфические опросники в отношении дисфункции тазовых органов – PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory), PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire); сексуальной дисфункции – PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire); а также в оценке степени стрессового недержания мочи – ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Short Form), являются надежными (значения коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха по всем пунктам превышали 0,7) и валидными (коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) отображал наличие статистически значимой корреляции между шкалами опросников и степенью тяжести пролапса тазовых органов и степенью недержания мочи), и могут использоваться у больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи для оценки качества жизни, а также у пациенток, перенесших операции по поводу пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи, для оценки субъективной эффективности проведенного хирургического лечения.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, стрессовое недержание мочи, валидация, русскоязычные версии опросников.

**Key words:** pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence, validation, Russian versions of the questionnaires.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. . The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. // BJOG. 2000. Vol. 107, N 12. P. 1460 – 1470.
2. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment.// Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 192, N 5. P. 1488-1495.
3. Nygaard I Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, Spino C, Whitehead WE, Wu J, Brody DJ. The prevalence of symptomatic pelvic disorders in US woman.// JAMA. 2008. Vol. 300, N 11. P. 1311-1316.
4. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М. 1996. 53 с.
5. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson Funk M. Wu, J.M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery.// Obstet Gynecol. 2014. Vol. 123, N 6. P. 1201 – 1206.
6. Barber MD, Walters RC, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7).// Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193, N 1. P. 103 – 113.
7. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Darrow A, Murray K, Olsen A, Barber M, Qualls C. Sexual function after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse: A multicenter prospective study. // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191, N 1. P. 206 – 210.



# Лечение расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы

## Treatment of urinary disorders after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia depending on their causes

N.I. Tarasov, V.A. Ivashchenko

It is known that 1/3 of patients saved persistent urinary disorders after transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia (BPH). There is no differentiated approach to the diagnosis and treatment of this disorders in everyday practice because the standard treatment do not always lead to the desired result. The aim of this study was the choice of urinary disorders treatment after TURP for BPH.

We conducted a comprehensive study 120 patients after TURP including evaluation of symptoms, bacteriological, histological, and urodynamic and dopplerographic studies for investigation of the nature and causes of urinary disorders. These patients were divided into 6 groups (20 persons in each group), depending from the treatment of urinary disorders: 1 – alpha blocker ( $\alpha$ -AB); 2 – the M-Cholinolytic (M-ChL); 3 –  $\alpha$ -AB+M-ChL; 4 –  $\alpha$ -AB+ transrectal microwave hyperthermia; 5 –  $\alpha$ -AB + m-ChL + transrectal microwave hyperthermia. The control (6-th group) included patients after TURP, whom were given only antibiotic therapy. A complex survey to assess the effectiveness and the long-term results of the treatment was carried out twice – at 6 month after treatment, and 6 months after the end of treatment. We found that the treatment of urinary disorders caused by prostatitis, must be complex and include antibacterial therapy and transrectal microwave hyperthermia; it was established that it is necessary to use M-ChL for patients with detrusor overactivity; and it is better to use  $\alpha$ -AB and transrectal microwave therapy for reducing contractility of the detrusor (RCD); the best effect was obtained by a combination of  $\alpha$ -AB and M-ChL with transrectal microwave hyperthermia in patients with simultaneous HD and RCD.

**Н.И. Тарасов<sup>1</sup>, В.А. Иващенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, кафедра хирургии факультета дополнительного профессионального образования.

<sup>2</sup>Челябинская областная клиническая больница №3, урологическое отделение №3.

Несмотря на то, что трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) считается «золотым стандартом» оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), у 4,7-27% пациентов, перенесших ТУР ПЖ, наблюдаются выраженные расстройства мочеиспускания, существенно нарушающие качество жизни больных [1-4].

В литературе приводятся данные о важной роли хронического простатита, нарушений кровообращения в предстательной железе (ПЖ), снижения сократительной способности детрузора (СССД) и гиперактивности детрузора (ГД) как о причинах и механизмах развития расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ [1-9].

Однако частота, причины и особенности этих расстройств мочеиспускания изучены недостаточно. Каждая из указанных выше причин расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ рассматривается, как правило, изолировано, что значительно ограничивает комплексную оценку эффективности лечения подобной группы больных. Однако гиперактивность детрузора – не единственная причина симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП).

В повседневной практике отсутствует дифференцированный подход к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания после ТУР ПЖ

по поводу ДГПЖ. Поэтому назначаемое лечение не всегда приводит к желаемому результату.

Цель настоящей работы – объективизация выбора методов лечения расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 120 больных, страдающих ДГПЖ на протяжении от 1 года до 15 лет. Возраст пациентов колебался от 52 до 83 лет, средний возраст составил 67,5 (95% ДИ: 65,9-69,0) лет. Все пациенты поступали в урологическую клинику для выполнения трансуретральной резекции предстательной железы. Средний объем ПЖ составил 59,4 (56,2-62,5) см<sup>3</sup>. Из исследования были исключены больные раком мочевого пузыря ПЖ, пациенты с цистостомическим дренажом и с неврологической патологией, которая могла быть причиной нарушения функции тазовых органов. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на его проведение.

Обследование пациентов включало оценку дневников мочеиспускания, клинических симптомов по шкале IPSS и QOL, микроскопическое и бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы. Всем пациентам проведены трансабдоминальное ультра-

звуковое исследование мочевого пузыря, ПЖ и трансректальное ультразвуковое сканирование ПЖ с доплерографическим картированием, которые позволили оценить размеры и структуру предстательной железы, характеристики кровотока в органе, объем остаточной мочи. Также всем 120 пациентам выполнено комплексное уродинамическое исследование с помощью уродинамической системы Delphis компании Laborie Medical Technologies (Канада) согласно рекомендациям ICS 2002 г. С помощью уродинамических исследований (УДИ) получены данные о скорости мочеиспускания, детрузорном и брюшном давлении, что позволило оценить наличие и выраженность инфравезикальной обструкции (ИВО) и сократимость мочевого пузыря, а также наличие или отсутствие гиперактивности детрузора. Инвазивные УДИ проводили после устранения активного воспаления в предстательной железе при его выявлении у пациента. Также были выполнены гистологические и бактериологические исследования резецированных фрагментов гиперплазированной ПЖ.

Комплексное обследование было проведено всем пациентам до операции, через 6 недель после ТУР ПЖ, по окончании всех видов послеоперационного лечения, которое проводили на протяжении 6 месяцев и через 6 месяцев после завершения лечения. Через 6 недель после операции результаты исследований позволили оценить частоту, характер, выраженность расстройств мочеиспускания и их потенциальные причины.

Всех пациентов разделили на 6 равных групп.

1. Группа пациентов, которые после ТУР ПЖ получали  $\alpha$ -адреноблокатор ( $\alpha$ -АБ) – тамсулозин 0,4 мг/сутки – 20 человек.

2. Группа пациентов, которые после ТУР ПЖ получали М-холинолитик (М-ХЛ) – солифенацин 5 мг/сутки – 20 человек.

3. Группа пациентов, которые после ТУР ПЖ получали  $\alpha$ -АБ- тамсулозин 0,4 мг/сутки и М-ХЛ – солифенацин 5 мг/сутки – 20 человек.

4. Группа пациентов, которые после ТУР ПЖ получали  $\alpha$ -АБ- тамсулозин 0,4 мг/сутки и трансректальную микроволновую гипертермию – 20 человек.

5. Группа пациентов, которые после ТУР ПЖ получали  $\alpha$ -АБ- тамсулозин 0,4 мг/сутки и М-ХЛ – солифенацин 5 мг/сутки, а также трансректальную микроволновую гипертермию – 20 человек.

6. Группа контроля. Пациенты после ТУР ПЖ, которые находились только под динамическим наблюдением – 20 человек.

Медикаментозную терапию у всех пациентов начинали через 6 недель после ТУР ПЖ и проводили на протяжении 6 месяцев.

Трансректальную микроволновую гипертермию также начинали через 6 недель после ТУР ПЖ и проводили на аппарате «АДЕН-Ч», предназначенном для теплового воздействия электромагнитным полем микроволнового диапазона. Аппарат «АДЕН-Ч» прошел клинические испытания в НИИ Урологии в 2002-2003 гг. и рекомендован для применения в клинической практике. Протокол испытаний утвержден директором НИИ урологии Академиком РАМН Н.А. Лопаткиным 20 октября 2003 года. Во время процедур подвели мощность от 25 до 40 Вт в автоматическом режиме. Программа физиотерапевтического лечения включала 10 одночасовых сеансов гипертермии, проводимых один раз в 3 дня.

По окончании лечения комплексное обследование позволило провести анализ его эффективности, а еще через 6 месяцев повторное обследование пациентов дало возможность оценить отдаленные результаты лечения в зависимости от возможных причин развития симптомов нижних мочевых путей и эффективности применения изучаемых методов их лечения после ТУР ПЖ.

На основании анализа клинической эффективности лечения СНМП, сопоставления ее с результатами комплексных исследований были обоснованы рекомендации для выбора рациональных программ лечения СНМП после ТУР ПЖ в зависимости от их особенностей и причин.

В ходе статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики и выборочных сравнений. При описании данных рассчитывали среднее значение и 95%-ный доверительный интервал для среднего (95% ДИ). Сравнение выборок по количественным показателям проводили с помощью: t-критерия Стьюдента после нормализации данных трансформацией по Боксу-Коксу, критерия Манна – Уитни, критерия Краскела – Уоллиса (с апостериорными сравнениями по Данну) и дисперсионного анализа с повторными измерениями (с апостериорными сравнениями по Ньюмену – Кэйлсу). При сравнении выборок по качественным показателям использовали: G-критерий отношения правдоподобия, критерий Макнемара и иерархический логлинейный анализ. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ , незначимыми – при  $p > 0,10$ ; в промежуточных случаях ( $0,05 < p \leq 0,10$ ) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции. Расчеты выполнены в пакетах: Statistica (v. 8, StatSoft Inc.), PAST (v. 3.03; Hammer et al., 2001), TrX (version 1.5), а также в онлайн-калькуляторах MedCalc и Scistatcalc.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнив ТУР ПЖ, мы добились успешного устранения ИВО, однако, через 6 недель после ТУР ПЖ все пациенты отмечали нарушения мочеиспускания разной степени выраженности. Среднее значение суммарного балла IPSS составило 10,6 (9,8-11,5), что соответствует средней

степени выраженности СНМП. Нарушения мочеиспускания в основном проявлялись симптомами наполнения. Средний балл симптомов наполнения составил 6,6 (6,1-7,1), в то время как балл симптомов опорожнения равнялся 4,1 (3,7-4,5). При этом средняя частота мочеиспусканий составляла 9,1 (8,7-9,6) раз в сутки, а количество императивных позывов – 2,1 (1,8-2,5) раз в сутки.

По результатам УДИ через 6 недель после ТУР ПЖ среднее значение максимальной скорости мочеиспускания равнялось 12,9 (12,3-13,6) мл/сек, объем мочеиспускания – 135,2 (127,4-142,9) мл, остаточной мочи – 20,1 (17,3-22,8) мл. ГД через 6 недель после ТУР ПЖ диагностирована у 69 (57,5%), СССД – у 43 (35,8%) из 120 больных.

Для оценки сопоставимости групп по наличию пациентов с ГД и СССД, оценили их наличие в каждой группе. В таблице 1 приведены дан-

ные по количеству человек с ГД и СССД в разных группах.

При анализе таблицы 1 установлено, что между исследуемыми 6 группами пациентов статистически значимых различий не было ( $\chi^2(5)=1,52$ ;  $p=0,92$ ). То есть группы были сопоставимы по наличию пациентов с ГД и СССД.

Самой частой причиной нарушений мочеиспускания после ТУР ПЖ считается активизация хронического воспаления в предстательной железе, поэтому мы оценивали наличие и характер хронического простатита.

На основании гистологического и бактериологического исследований фрагментов резецированной ткани ПЖ хронический простатит диагностирован у 102 (85%) из 120 пациентов. Из них бактериальный простатит был определен у 27 (22,5%) больных, при этом наиболее частым возбудителем бактериаль-

ного простатита являлась кишечная палочка. У 75(62,5%) больных был абактериальный простатит.

Поскольку одной из причин нарушений мочеиспускания после ТУР ПЖ может быть снижение активности кровотока в ПЖ нами проведено доплерографическое исследование ее сосудов (табл. 2).

Как видно из таблицы, у всех пациентов через 6 недель после выполнения ТУР ПЖ имелись нарушения кровообращения в ПЖ: снижены скоростные показатели кровотока сосудов ПЖ и парапростатического венозного сплетения, повышен индекс резистентности сосудов ПЖ, уменьшена сосудистая плотность ПЖ и увеличен диаметр парапростатических вен. При сравнительном анализе выявлены значимые различия ( $p=0,01-0,03$  по разным параметрам) в результатах доплерографических исследований, которые свидетельствуют о более значимом нарушении кровотока в предстательной железе у пациентов с абактериальным простатитом.

Также был проведен сравнительный анализ показателей кровотока ПЖ в зависимости от функциональных нарушений детрузора, выявленных при УДИ. Установлено, что у пациентов с СССД систолическая скорость кровотока в предстательной железе ниже ( $p=0,03$ ), индекс резистентности выше ( $p=0,01$ ), сосудистая плотность ПЖ ниже ( $p=0,01$ ), диаметр вен парапростатического сплетения шире ( $p=0,02$ ) и скорость венозного кровотока в парапростатическом сплетении ниже ( $p=0,04$ ) по сравнению с другими пациентами. Таким образом, активность кровотока оказалась наиболее снижена у больных с СССД.

У всех пациентов с бактериальным простатитом на фоне антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам достигнута коррекция лейкоцитурии. При бактериологическом исследовании секрета ПЖ после окончания лечения ни у одного пациента не

**Таблица 1. Количество человек с ГД и СССД через 6 недель после ТУР ПЖ в зависимости от проводимого лечения**

Группа больных	ГД	СССД
Пациенты, получавшие А-АБ	11	9
Пациенты, получавшие М-ХЛ	12	7
Пациенты, получавшие А-АБ и М-ХЛ	12	6
Пациенты, получавшие А-АБ+гипертермию	12	7
Пациенты, получавшие А-АБ и М-ХЛ +гипертермию	13	6
Наблюдение	9	8
Всего	69	43

**Таблица 2. Результаты доплерографических исследований ПЖ у больных через 6 недель после ТУР ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия хронического простатита, ГД и СССД**

Группы пациентов (чел.)	Систолическая скорость кровотока, см/с	Диастолическая скорость кровотока, см/с	Индекс резистентности, отн.ед	Сосудистая плотность, сосудов на кв.см	Диаметр вен парапростатического сплетения, мм	Скорость венозного кровотока, см/с
Все пациенты (n=120)	5,01 4,94-5,08	1,90 1,85-1,95	0,62 0,62-0,63	0,84 0,83-0,85	4,51 4,44-4,57	3,43 3,34-3,51
Пациенты с бактериальным простатитом (n=27)	5,21 5,03-5,39	1,99 1,87-2,11	0,62 0,61-0,63	0,85 0,83-0,87	4,24 4,16-4,34	3,84 3,65-4,04
Пациенты с абактериальным простатитом (n=75)	4,89 4,81-4,96	1,84 1,79-1,90	0,62 0,62-0,63	0,83 0,82-0,84	4,64 4,56-4,71	3,25 3,17-3,34
Пациенты без простатита (n=18)	5,26 5,14-5,37	1,99 1,87-2,11	0,62 0,61-0,64	0,86 0,84-0,88	4,34 4,22-4,46	3,51 3,34-3,67
Пациенты с ГД (n=68)	5,04 4,95-5,14	1,89 1,83-1,95	0,63 0,62-0,64	0,84 0,83-0,85	4,51 4,43-4,59	3,42 3,31-3,53
Пациенты со СССД (n= 43)	4,87 4,76-4,99	1,78 1,71-1,86	0,63 0,62-0,64	0,83 0,81-0,84	4,66 4,56-4,77	3,24 3,12-3,36
Пациенты с хорошей сократимостью детрузора и без ГД (n=26)	5,07 4,92-5,22	1,99 1,88-2,10	0,61 0,60-0,62	0,85 0,83-0,87	4,40 4,24-4,55	3,58 3,37-3,78

Над чертой среднее арифметическое, под чертой 95%-доверительный интервал



выявлено бактериального возбудителя. Таким образом, антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам оказалась высокоэффективным методом лечения бактериального простатита.

Однако статистический анализ динамики выраженности СНМП показал, что хотя на фоне антибактериальной терапии после ТУР ПЖ у пациентов с бактериальным простатитом произошло уменьшение симптомов опорожнения и симптомов наполнения, выраженность СНМП статистически не отличается от наблюдаемых изменений после ТУР ПЖ у пациентов с хроническим абактериальным простатитом и у пациентов без хронического простатита. Таким образом, адекватная антибактериальная терапия приводит к эрадикации возбудителей простатита, но не способна полноценно устрани-

нить СНМП у пациентов после ТУР ПЖ, что требует поиска других причин нарушений мочеиспускания.

Для того чтобы оценить необходимость лечения всех больных после перенесенной ТУР ПЖ, мы проанализировали частоту выявления за время исследования у пациентов хронического простатита, ГД и СССД. Только у 1 (0,8%) из 120 пациентов, используя комплексные методы исследования, мы не диагностировали ни хронического простатита, ни ГД, ни СССД. Однако через 6 недель после ТУР ПЖ у этого пациента по шкале IPSS симптомы опорожнения оценены в 4 балла, симптомы наполнения – 5 баллов, что соответствует средней степени выраженности СНМП. При доплерографическом исследовании у этого пациента отмечено снижение активности кровотока ПЖ. Таким образом, все больные после ТУР ПЖ нуждаются в

устранении СНМП, но лечение должно быть дифференцированным в зависимости от имеющейся причины нарушений мочеиспускания.

После завершения всех видов лечения, которое проводили на протяжении 6 месяцев, провели комплексное исследование всех 120 пациентов.

Выраженность СНМП у пациентов разных групп, в зависимости от проведенного лечения, представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы, после окончания лечения у пациентов, которым назначались М-ХЛ, достоверно менее выражены проявления гиперактивного мочевого пузыря (ГМП): меньше частота суточных мочеиспусканий, значительно меньше частота императивных позывов к мочеиспусканию, меньше балл симптомов наполнения. Эти данные показывают, что включение в программу лечения М-ХЛ способствует достоверному устранению симптомов наполнения, и особенно успешно использование препаратов этой группы позволяет устранять urgency, которая значительно снижает качество жизни пациентов.

Выраженность симптомов наполнения у больных контрольной группы была сопоставима с пациентами, которые получали только α-АБ, из чего можно заключить, что α-АБ не способствуют устранению симптомов наполнения.

Результаты УДИ у этих же больных после завершения лечения приведены в таблице 4. ■

**Таблица 3. Результаты доплерографических исследований ПЖ у больных через 6 недель после ТУР ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия хронического простатита, ГД и СССД**

Группы пациентов	Частота мочеиспусканий, количество раз в сутки	Частота императивных позывов, количество раз в сутки	Балл симптомов наполнения
Пациенты, получавшие α-АБ	$\frac{7,2}{6,7-7,6}$	$\frac{0,9}{0,5-1,3}$	$\frac{3,4}{2,8-4,0}$
Пациенты, получавшие М-ХЛ	$\frac{6,1}{5,8-6,5}$	$\frac{0,1}{0,0-0,1}$	$\frac{1,8}{1,2-2,4}$
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	$\frac{6,6}{6,3-6,9}$	$\frac{0,2}{0,0-0,3}$	$\frac{2,3}{1,8-2,8}$
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	$\frac{7,0}{6,4-7,6}$	$\frac{0,6}{0,3-0,8}$	$\frac{2,1}{1,4-2,9}$
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию)	$\frac{6,3}{6,0-6,7}$	$\frac{0,2}{0,0-0,5}$	$\frac{1,8}{0,6-3,0}$
Контрольная группа	$\frac{7,5}{6,9-8,1}$	$\frac{0,9}{0,5-1,2}$	$\frac{4,2}{3,6-4,8}$

Над чертой – среднее арифметическое, под чертой – 95%-ный доверительный интервал

**Таблица 4. Результаты УДИ после завершения лечения**

Группы пациентов	Qmax, мл/сек	Объем мочеиспускания, мл	Индекс обструкции	Индекс сократимости	Индекс опорожнения	Число человек с ГД	Число человек со СССД
Пациенты, получавшие α-АБ	$\frac{17,1}{16,0-18,3}$	$\frac{161,5}{156,0-167,0}$	$\frac{1,8}{-0,5-4,2}$	$\frac{122}{115-130}$	$\frac{95,7}{92,4-98,2}$	5	2
Пациенты, получавшие М-ХЛ	$\frac{10,8}{9,6-12,1}$	$\frac{248,5}{233,3-263,6}$	$\frac{12,3}{7,6-16,9}$	$\frac{88,2}{83,4-92,7}$	$\frac{84,0}{81,3-86,4}$	1	18
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	$\frac{12,9}{11,7-14,1}$	$\frac{227,9}{222,0-233,7}$	$\frac{5,4}{2,0-8,9}$	$\frac{95,6}{89,9-102}$	$\frac{89,7}{86,4-92,6}$	1	14
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	$\frac{18,6}{17,3-20,0}$	$\frac{176}{165,0-186,8}$	$\frac{-1,3}{-5,2-3,1}$	$\frac{129}{124-134}$	$\frac{96,8}{94,1-98,7}$	3	1
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию	$\frac{15,3}{14,0-16,5}$	$\frac{247,2}{230,3-264,2}$	$\frac{0,8}{-2,3-4,1}$	$\frac{107}{101-113}$	$\frac{89,8}{86,3-92,9}$	0	4
Контрольная группа	$\frac{14,5}{13,4-15,6}$	$\frac{160,0}{153,1-166,9}$	$\frac{8,6}{6,1-11,1}$	$\frac{111}{105-117}$	$\frac{88,2}{87,0-89,3}$	4	4

Над чертой – среднее арифметическое, под чертой – 95%-ный доверительный интервал

Показано, что в группах пациентов, которые получали М-ХЛ, отмечается большее снижение Qmax по сравнению с группой, пациенты которой получали α-АБ. Снижение скорости потока мочи связано с небольшим снижением сократимости мочевого пузыря, обусловленного приемом М-ХЛ. Индекс сократимости в группах пациентов, которые получали М-ХЛ, был ниже. Примечательно, что у пациентов, которые наряду с М-ХЛ получали и α-АБ, были отмечены более высокие показатели максимальной скорости потока мочи и более высокие значения индекса сократимости мочевого пузыря.

У пациентов, которым проводили трансректальную микровол-

новую гипертермию в дополнение к медикаментозному лечению, скорость мочеиспускания оказалась достоверно выше, чем у пациентов, которые получали только медикаментозное лечение.

Во всех группах достигнуто увеличение объема мочеиспускания, но при использовании М-ХЛ это увеличение было наиболее статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

У больных, которым в программу лечения были включены М-ХЛ, ГД выявлена значимо реже, но отмечается большее число больных с СССД.

Скорость мочеиспускания у пациентов контрольной группы была выше, чем у пациентов, которые принимали только М-ХЛ, но ниже,

чем у пациентов, которые получали α-АБ. Причем у больных, получающих наряду с М-ХЛ α-адреноблокаторы и трансректальную микроволновую гипертермию, скорость мочеиспускания была сопоставима с данными, полученными в группе контроля.

Эти данные свидетельствуют о том, что для лечения ГД достаточно использовать М-ХЛ, но если наряду с ГД выявляется СССД, то для нивелирования отрицательного действия М-ХЛ на сократимость детрузора лечение следует дополнять α-АБ и трансректальной микроволновой гипертермией.

В таблице 5 приведены результаты исследования кровотока ПЖ по окончании лечения.

Из таблицы следует, что на фоне проводимого лечения наиболее выраженное улучшение кровотока достигнуто у пациентов, которые наряду с медикаментозной терапией получили курс трансректальной микроволновой гипертермии: установлены максимальные значения систолической и диастолической скорости кровотока в сосудах ПЖ и наименьшие значения индекса резистентности, выше плотность сосудов ПЖ. Самые низкие показатели кровотока выявлены в группе пациентов, которые в послеоперационном периоде находились только под динамическим наблюдением. Не выявлено статистически достоверной разницы между показателями кровотока в группе контроля и у пациентов, которые получали только М-ХЛ.

Через 6 месяцев после завершения лечения были оценены отдаленные результаты.

В таблице 6 приведена выраженность симптомов наполнения в разных группах на протяжении всего исследования.

Как видно из таблицы, через 6 месяцев после завершения лечения у пациентов, получавших М-ХЛ, и которым проводили микроволновую гипертермию ПЖ, симптомы наполнения были достоверно наи-

**Таблица 5. Характеристика кровотока простаты по окончании лечения у пациентов разных групп**

Группы пациентов	Систолическая скорость кровотока, см/с	Диастолическая скорость кровотока, см/с	Индекс резистентности, отн.ед	Сосудистая плотность, сосудов на кв.см	Диаметр вен парапростатического сплетения, мм
Пациенты, получавшие α-АБ	6,49 6,39–6,60	2,96 2,87–3,04	0,546 0,536–0,555	0,882 0,869–0,895	4,18 3,99–4,37
Пациенты, получавшие М-ХЛ	5,04 4,85–5,23	1,79 1,67–1,91	0,651 0,635–0,668	0,820 0,809–0,831	4,70 4,54–4,85
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	6,01 5,79–6,23	2,77 2,60–2,94	0,542 0,525–0,559	0,832 0,815–0,850	4,55 4,37–4,73
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	9,39 9,35–9,44	4,97 4,92–5,03	0,469 0,465–0,474	1,541 1,536–1,546	2,46 2,18–2,75
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию	9,21 9,11–9,30	4,78 4,684,88	0,480 0,472–0,487	1,501 1,483–1,519	3,17 2,76–3,59
Контрольная группа	4,88 4,78–4,99	1,72 1,631,80	0,650 0,636–0,663	0,800 0,791–0,809	4,87 4,75–4,98

Над чертой — среднее, под чертой — 95%-ный доверительный интервал

**Таблица 6. Выраженность симптомов наполнения мочевого пузыря по шкале IPSS на разных этапах лечения**

Группы пациентов	До операции	Через 6 недель после TURПЖ	По окончании лечения	Через 6 месяцев после окончания лечения
Пациенты, получавшие α-АБ	6,1 4,9–7,3	6,0 4,6–7,4	3,4 2,8–4,0	4,0 3,1–5,0
Пациенты, получавшие М-ХЛ	8,7 7,2–10,2	6,4 4,8–7,9	1,8 1,2–2,4	3,3 2,4–4,1
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	10,0 8,6–11,3	7,5 6,3–8,6	2,3 1,8–2,8	3,9 3,0–4,7
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	6,3 4,6–8,0	6,0 4,7–7,4	2,1 1,4–2,9	3,5 2,8–4,1
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию	9,6 8,3–11,0	7,0 5,8–8,3	1,8 0,6–3,0	3,6 2,7–4,6
Контрольная группа	5,7 4,7–6,6	6,6 5,3–7,8	4,2 3,6–4,8	5,3 4,2–6,5

Над чертой — среднее, под чертой — 95%-ный доверительный интервал

Таблица 7. Результаты УДИ в зависимости от программы проводимого лечения через 6 месяцев после завершения лечения

Группы пациентов	Qmax, мл/сек	Объем мочеиспускания, мл	Индекс обструкции	Индекс сократимости	Индекс опорожнения%	Число человек с ГД	Число человек со СССД
Пациенты, получавшие α-АБ	16,1 14,9–17,3	156,4 149,5–163,2	3,3 0,8–5,8	116 109–123	89,3 85,6–92,5	7	3
Пациенты, получавшие М-ХЛ	13,9 12,3–15,4	204,1 183,1–225,1	9,0 5,4–12,5	106 98,6–114	89,4 86,4–92,1	4	7
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	16,1 14,5–17,7	194,6 177,6–211,6	3,6 0,8–6,4	115 107–124	92,7 89,0–95,7	5	4
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	17,4 16,5–18,4	171,1 162,7–179,4	5,2 1,7–9,1	123 117–129	95,1 92,1–97,5	7	1
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию	17,1 15,6–18,6	210,3 190,8–229,8	2,5 -0,7–5,7	119 111–126	97,3 95,9–98,4	2	3
Контрольная группа	13,4 12,4–14,5	154,3 148,0–160,5	10,8 8,6–12,9	105 99,4–110	86,2 84,7–87,6	6	5

Над чертой — среднее арифметическое, под чертой — 95%-ный доверительный интервал

менее выражены. А у больных группы наблюдения через полгода и через год после операции симптомы наполнения были выражены в большей степени, чем у пациентов, получавших лечение по любой из программ.

В таблице 7 представлены результаты объективных исследований в отдаленном периоде.

Анализируя результаты, представленные в таблице, можно сделать вывод, что максимальная скорость мочеиспускания была достоверно выше в группах пациентов, в программу лечения которых были включены α-АБ. Наиболее высокая скорость мочеиспускания была у пациентов, которые дополнительно к α-АБ получали трансректальную микроволновую гипертермию.

Через 6 месяцев после завершения лечения скорость мочеиспускания у пациентов, получавших М-ХЛ увеличилась, так как произошло увеличение сократительной способности детрузора. Во всех группах средние значения индекса сократимости детрузора и индекса обструкции свидетельствовали о хорошей сократительной способности детрузора и отсутствии ИВО. Через 6 месяцев после отмены лечения вновь было отмечено увеличение пациентов с ГД, но в группах больных, где в лечении использовались М-ХЛ, случаев ГД выявлено меньше.

Улучшение сократительной способности детрузора достигалось ис-

пользованием α-АБ, особенно в сочетании с трансректальной микроволновой гипертермией, что объективно подтверждалось повышением индекса сократимости. Использование М-ХЛ приводило к снижению сократительной способности детрузора, которая нормализовалась через 6 месяцев после отмены препаратов.

Через 6 месяцев после окончания всех видов лечения индекс опорожнения свидетельствовал о хорошем опорожнении мочевого пузыря у пациентов всех групп.

В таблице 8 приведены данные доплерографических исследований кровотока ПЖ через 6 месяцев после завершения лечения.

Анализируя таблицу, можно отметить, что через 6 месяцев после окончания лечения сохраняются наиболее высокие показатели кровотока ПЖ у пациентов, лечение которых дополнялось трансректальной микроволновой гипертермией: выше пиковая систолическая скорость, ниже индекс резистентности и выше плотность сосудов ПЖ. Наименее активный кровоток установлен в группе пациентов, за которыми после ТУР ПЖ проводилось только динамическое наблюдение. При оценке показателей кровотока в динамике отмечено, что через 6 месяцев после завершения лечения кровоток стал менее активным, чем был сразу после окончания лечения, однако показатели его были

Таблица 8. Характеристика показателей кровотока через 6 месяцев по окончании лечения

Группы пациентов (чел.)	Систолическая скорость кровотока, см/с	Диастолическая скорость кровотока, см/с	Индекс резистентности, отн.ед	Сосудистая плотность, сосудов на кв.см	Диаметр вен парапростатического сплетения, мм
Пациенты, получавшие α-АБ	5,36 5,23–5,49	2,14 2,01–2,26	0,604 0,589–0,619	0,874 0,860–0,889	4,88 4,77–5,00
Пациенты, получавшие М-ХЛ	4,98 4,83–5,12	1,85 1,74–1,96	0,629 0,612–0,646	0,821 0,806–0,836	4,68 4,54–4,82
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ	4,90 4,74–5,06	1,86 1,71–2,00	0,624 0,604–0,643	0,828 0,813–0,844	4,63 4,46–4,80
Пациенты, получавшие α-АБ + трансректальную микроволновую гипертермию	8,05 7,95–8,16	3,84 3,78–3,90	0,524 0,518–0,531	1,476 1,465–1,488	3,38 3,18–3,57
Пациенты, получавшие α-АБ и М-ХЛ + трансректальную микроволновую гипертермию	7,24 7,10–7,38	3,46 3,403,53	0,519 0,510–0,528	1,420 1,407–1,433	3,96 3,83–4,09
контрольная группа	4,61 4,53–4,70	1,52 1,461,57	0,672 0,664–0,680	0,768 0,759–0,778	5,01 4,92–5,10

Над чертой — среднее, под чертой — 95%-ный доверительный интервал



значимо выше, чем в раннем послеоперационном периоде.

Наиболее выраженная положительная динамика параметров кровотока ПЖ отмечена у пациентов, в лечении которых использовалась микроволновая гипертермия. Несколько скромнее результаты по улучшению кровотока в предстательной железе получены в группах пациентов, которые принимали  $\alpha$ -АБ и  $\alpha$ -АБ в комбинации с М-ХЛ, из чего можно заключить, что  $\alpha$ -АБ также положительно влияют на микроциркуляцию органов таза, хотя и менее выражено, чем трансректальная микроволновая гипертермия. И наименьшая динамика по изменению параметров кровотока ПЖ отмечена у пациентов, которые получали только М-ХЛ или за которыми проводилось только динамическое наблюдение.

За время исследования в группе контроля мы наблюдали спонтанное улучшение как выраженности СНМП, так и улучшение уродинамических показателей. Однако эта положительная динамика была менее выражена, чем у пациентов, которые получали лечение.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование позволило выявить причины и уточнить характер СНМП после ТУР ПЖ для назначения обоснованного лечения.

Расстройства мочеиспускания после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ, как отмечают А.Г. Мартов, А.А. Патрикеев, проявляются в основном симптомами наполнения мочевого пузыря [6, 7]. Множество исследований посвящено изучению хронического простатита, как причине нарушений мочеиспускания после ТУР ПЖ [6, 7, 10, 11].

В проведенном нами исследовании бактериальный простатит диагностирован лишь у 27 (22,5%) из 120 больных.

Разумеется, антибактериальная терапия в соответствии с чувстви-

тельностью микроорганизмов к препаратам приводит к элиминации бактериального агента. А.Г. Мартов, И.Н. Ткачук, А.И. Неймарк получили положительный результат в устранении СНМП у пациентов после ТУР ПЖ с помощью противовоспалительной и антибактериальной терапии за счет устранения активного воспалительного процесса в предстательной железе [6, 8, 11]. Нами при использовании антибиотикотерапии удалось добиться эрадикации бактериальных возбудителей, но СНМП после ТУР ПЖ сохранялись, и их выраженность была сопоставима с данными пациентов, у которых не было бактериального простатита.

З.К. Гаджиева и Р.Э. Амдий установили, что для уточнения характера и причин расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ целесообразно использовать УДИ [4, 5].

Нами при выполнении УДИ у 69 (57,5%) пациентов через 6 недель после ТУР ПЖ выявлена ГД, что сопоставимо с результатами Е.К. Seaman и соавт., и З.К. Гаджиевой, которые после ТУР ПЖ диагностировали ГД у 50% и 46,9% пациентов соответственно [4, 12]. Такая большая распространенность ГД и является одной из основных причин длительно сохраняющейся ирритативной симптоматики после ТУР ПЖ, особенно при отсутствии активного воспалительного процесса в предстательной железе.

Нами установлена высокая эффективность М-холинолитиков в устранении ГД, что согласуется с материалами К.Л. Локшина с соавт. [13]. В то же время, нами констатировано отсутствие эффекта от использования  $\alpha$ -АБ для устранения ГД.

У 43 (35,8%) пациентов через 6 недель после ТУР ПЖ была диагностирована СССД.

При оценке кровотока ПЖ с помощью доплерографии мы у всех пациентов с ДГПЖ и хроническим простатитом выявили снижение активности кровотока, что соответствует результатам А.А. Патрикеева [7]. Но нами впервые установлено, что

наименее активный кровоток ПЖ имел место у пациентов со СССД, что может быть одной из причин развития данного состояния.

Наиболее сложной остается задача нормализации мочеиспускания у пациентов со СССД, так как в настоящее время не существует высокоэффективных и безопасных лекарственных средств, усиливающих сократимость мочевого пузыря. Поскольку у пациентов со СССД мы выявили наибольшее снижение активности кровотока в предстательной железе, то в лечении таких пациентов целесообразно использовать методы, направленные на стимуляцию кровотока, например микроволновую гипертермию. Именно при сочетанном использовании  $\alpha$ -АБ и трансректальной микроволновой гипертермии мы получили наиболее высокие и устойчивые результаты по повышению сократительной способности мочевого пузыря после ТУР ПЖ и устранению СНМП.

Каких-либо нежелательных явлений, потребовавших отмены лечения, в ходе проводимого исследования нами не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного нами долгосрочного исследования показал, что в ближайшем послеоперационном периоде после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ у всех больных выявляются расстройства мочеиспускания, которые существенно снижают качество жизни пациентов. В группе контроля СНМП, хотя и имеют тенденцию к уменьшению выраженности, но сохраняются в значительно большей степени на протяжении года наблюдения по сравнению с пациентами, которые получали лечение. Следовательно, все пациенты, перенесшие ТУР ПЖ, нуждаются в устранении СНМП.

Анализ наших наблюдений показывает, что для выбора медикаментозной терапии или сочетания ее с физиотерапией необходимы лабораторные и инструментальные

исследования, целью которых является определение потенциальных причин и особенностей расстройств мочеиспускания.

Для определения наличия воспалительных изменений и их характера в предстательной железе целесообразны бактериологические исследования не только секрета ПЖ, но и фрагментов резецированной ткани, а так же – морфологические исследования.

Для оценки функционального состояния нижних мочевых путей наиболее информативны комплексные уродинамические исследования.

Поскольку нарушения кровообращения в ПЖ в различной степени мы обнаружили у всех больных после ТУР ПЖ, считаем нецелесообразным рутинное использование

доплерографических исследований.

При выявлении хронического бактериального простатита целесообразно использование антибиотиков.

Поскольку при наличии хронического простатита, особенно абактериального, нарушения кровообращения достоверно более выражены, чем при его отсутствии, в лечении таких больных имеет смысл использовать трансректальную микроволновую гипертермию.

При выявлении с помощью УДИ гиперактивности детрузора достаточно использования препаратов м-холинолитического ряда.

У больных со сниженной сократительной способностью детрузора выявлена наименьшая активность кровотока в предстательной железе. В лечении таких пациентов наряду с ис-

пользованием  $\alpha$ -адреноблокаторов более высокие результаты получены при дополнительном применении трансректальной микроволновой гипертермии.

Если диагностировано одновременно наличие ГД и СССД, сочетанное применение М-ХЛ,  $\alpha$ -АБ и трансректальной микроволновой гипертермии предстательной железы позволяет получить наиболее благоприятные результаты. Следует отметить, что в настоящее время в арсенале уролога появился новый препарат для лечения ГД-мирабегрон, который лишен отрицательного действия на сократимость мочевого пузыря. Использование этого препарата в ситуации сочетания ГД со СССД у больных представляется перспективным и требует изучения. ■

#### Резюме:

Известно, что после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ) по поводу доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) у 1/3 пациентов сохраняются стойкие нарушения мочеиспускания. В повседневной практике отсутствует дифференцированный подход к диагностике и лечению этих нарушений мочеиспускания. Поэтому назначаемое лечение не всегда приводит к желаемому результату.

*Цель настоящей работы* – выбор методов лечения расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ.

120 пациентам, перенесшим ТУР ПЖ, выполнено комплексное исследование, включающее оценку симптоматики, бактериологические, гистологические, уродинамические и доплерографические исследования для уточнения характера и причин нарушений мочеиспускания. Все пациенты были разделены на 6 групп по 20 человек в зависимости от проводимого лечения нарушений мочеиспускания:  $\alpha$ -АБ, М-ХЛ,  $\alpha$ -АБ+М-ХЛ,  $\alpha$ -АБ+трансректальная микроволновая гипертермия,  $\alpha$ -АБ+М-ХЛ+трансректальная микроволновая гипертермия и была группа контроля (пациенты после ТУР ПЖ получали только антибактериальную терапию). По окончании лечения, которое проводилось на протяжении 6 месяцев и через 6 месяцев после окончания лечения, проведено комплексное обследование для оценки эффективности лечения в зависимости от выявленной причины нарушений мочеиспускания и для оценки отдаленных результатов лечения. Выявили, что для лечения нарушений мочеиспускания после ТУР ПЖ (если основной причиной этого является простатит) целесообразно антибактериальную терапию дополнять трансректальной микроволновой гипертермией, при гиперактивности детрузора (ГД) необходимо использовать М-ХЛ, при сниженной сократительной способности детрузора –  $\alpha$ -АБ и трансректальную микроволновую терапию, при одновременной ГД и снижении сократительной способности детрузора наилучший эффект получен от комбинации  $\alpha$ -АБ и М-ХЛ в сочетании с трансректальной микроволновой гипертермией.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, сократительная способность детрузора, гиперактивность детрузора, лечение, отдаленные результаты.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, transurethral resection of the prostate, lower urinary tract symptoms, detrusor contractility, detrusor overactivity, treatment, long-term results.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы. Москва: клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова. 2005. 176 с.
- Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ. 2007. С.91-111.
- Нарушения мочеиспускания: руководство [под ред. Аляева Ю.Г.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.65- 66.
- Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2009. 36 с.
- Амдий Р.Э. Диагностическое и прогностическое значение уродинамических исследований нижних мочевых путей у больных инфравезикальной обструкцией и нарушением сократимости детрузора: дис. ... д-ра мед.наук. Санкт-Петербург, 2007. 336с.
- Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И., Гушин Б.Л., Ергаков Д.В., Мустафаев Э.М., Борисенко Е.А. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы. // Урология. 2006. N 2. С. 25-31.
- Патрикеев А.А. Медицинская реабилитация больных после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005. 169с.
- Ткачук И.Н. Осложнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пути их профилактики: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2011. 166 с.
- Дарагма Г.И. Значение определения сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. СПб, 2011. 19 с.
- Интегративная урология. Руководство для врачей [под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева]. М.: Медфорум, 2014. С. 128-239, 314-326.
- Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение Витапрста Плюс в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР аденомы предстательной железы. // Урология. 2011. N 4. С 20-24
- Seaman EK, Jacobs BZ, Blaivas JG, Kaplan SA. Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment. // J Urol. 1994. Vol. 152, N 3. P. 935-937.
- Локшин К.Л., Тангриберганов М.Р., Гаджиева З.К. Современные возможности медикаментозной терапии при сохранении ирритативных симптомов после ТУР ДГПЖ. // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2012г. N1. С.24-27.

# Коррекция аномалии полового члена при эписпадии и экстрофии мочевого пузыря (обзор литературы)

**Correction of the anomalies of the penis with hypospadias and bladder exstrophy (review)**

*Yu. E. Rudin, D. V. Marukhnenko, D. K. Aliev*

Exstrophy-epispadias complex is a range of urogenital malformations vary in severity from epispadias to classic bladder exstrophy and cloacal exstrophy. Description and study of exstrophy epispadias complex began with the VII century. Only in the beginning of the twentieth century successful results, ensuring optimal quality of life, were achieved. Exstrophy-epispadias complex - one of the most difficult for treat pathologies in the practice of pediatric urology. Currently, the frequency rate is 1 for 100,000 live births. The proportion of boys among those patients with higher 1.5-6 times than girls. Clinically, this anomaly is characterized by a visible defect in the lower urinary tract as evaginated combination with either the bladder wall (classical schistocystis) or digested with urethra (with epispadias). Anatomical changes in penile urethra occur when epispadias splitting up to the meatus, the location of which varies depending on the form of epispadias.

The head of the penis flattened, the foreskin covers only its ventral surface. Also, due to differences pubic bones and hypoplasia tunica on the dorsal surface of the penis is shortened, a dorsal varying degrees of deformation. Furthermore, most boys with epispadias have total incontinence. The aim of exstrophy-epispadias complex correction is to achieve continence with preservation of the upper urinary tract and functional and cosmetically reconstruction of the penis. There is still no consensus on the choice of steps of treatment of such patients.

**Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Д.К. Алиев**

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

Экстрофия-эписпадия комплекс представляет собой спектр уrogenитальных пороков развития, варьирующий по тяжести от эписпадии до классической экстрофии мочевого пузыря и экстрофии клоаки. Комплекс экстрофия-эписпадия характеризуется видимым дефектом нижней части брюшной стенки, в сочетании либо с эвагинированной стенкой мочевого пузыря (классическая экстрофия мочевого пузыря), либо с расщепленной уретрой (при эписпадии). Данное заболевание встречается в среднем у 1 на 100 000 новорожденных. В отечественной литературе эписпадия и экстрофия рассматриваются как отдельные нозологические единицы, однако, в мировой практике – только как единый комплекс. Анатомические изменения полового члена при эписпадии выражены: 1) Уретра расщеплена вплоть до наружного отверстия мочеиспускательного канала, которое в зависимости от формы эписпадии может располагаться на головке при головчатой форме, средней и проксимальной части ствола – при стволковой и в пено-пубикальном углу – при тотальной форме эписпадии. 2) Головка полового члена уплощена, крайняя плоть покрывает лишь ее вентральную поверхность. 3) Вследствие расхождения лонных костей и гипоплазии белочной оболочки по дорсальной поверхности половой член укорочен, имеет дорсальную деформацию различной степени. Кроме того, большинство мальчиков с тотальной

эписпадией имеют недержание мочи. Таким образом, основными задачами коррекции аномалий развития полового члена при комплексе эписпадия-экстрофия являются достижение удержания мочи, создание уретры, выпрямление и удлинение полового члена до достаточных для нормального полового акта размеров.

В данной работе проведен анализ различных методов коррекции недержания мочи и аномалии полового члена при комплексе экстрофия-эписпадия.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Комплекс экстрофия-эписпадия (КЭЭ) является наиболее серьезной формой аномалии развития передней брюшной стенки. При КЭЭ имеются характерные дефекты мочеиспускательной системы, опорно-двигательного аппарата, таза, тазового дна, брюшной стенки, гениталий, а иногда даже позвоночника и ануса [1]. Существует много теорий эмбриогенеза экстрофии, однако, наиболее значимой причиной развития экстрофии мочевого пузыря (ЭМП) является давление хвоста эмбриона на область уrogenитальной диафрагмы (место, где происходит соединение зачатков мочевого пузыря, уретры и полового члена) в период закладки органов на 3-4 неделе внутриутробного развития F.D. Stephens, J.M. Hutson [2].

КЭЭ может иметь различный уровень тяжести, начиная с легкой формы эписпадии (Э), с нижним и верхним расщеплением, заканчивая



полной картиной классической ЭМП (КЭМП), и экстрофией клоаки (ЭК) – эта аномалия также встречается в составе комплекса OEIS (омфалоцеле, экстрофия клоаки, атрезия ануса, пороки развития крестца). КЭЭ можно подразделить на "классические" или "типичные" формы КЭЭ (Э, КЭМП, и ЭК) и «нетипичные» формы КЭЭ (экстрофия добавочного мочевого пузыря, прикрытая экстрофия и псевдо-экстрофия).

## ИСТОРИЯ

Первые упоминания об экстрофии мочевого пузыря датируются 2000 г. до н.э., их можно обнаружить на Ассирийских клинописных дощечках. В то время врожденные аномалии у людей и животных тщательно записывались на дощечки из-за их важности в качестве примет и использовались предсказателями для гадания. M. Feneley и J.P. Gearhart исследовали ассирийско-вавилонские описания врожденных аномалий из клинописных текстов в Британском музее в Лондоне. Хотя ссылки на аномалии наружных половых органов были частыми (например, гермафродитизм, отсутствие наружных половых органов, односторонний и двусторонний крипторхизм), информации об аномалиях почек и мочевого пузыря было мало и их было трудно интерпретировать с медицинской точки зрения. Удвоение и латеральность аномалий описывались подробно, благодаря их отчетливой выраженности, однако сочетанные пороки развития описаны не были. На основе этих исследований, проведенных с видным ассириологом, наличие точного описания экстрофии мочевого пузыря или клоаки не было подтверждено [1].

Первый зарегистрированный случай описания эписпадии приписывают византийскому императору Ираклию (610 - 641 г. н.э.). Первое же подробное описание экстрофии как врожденного порока за авторством J. Schenck von Grafenberg было датировано в 1595 г. (M. Feneley, J.P.

Gearhart, 2000) [1]. Сам термин «экстрофия» впервые был использован F. Chaussier в 1780 г. [3]. С тех пор хирурги трудились над улучшением результатов лечения данной мальформации, однако прогресс стал намечаться лишь с конца XIX в.

C. Triersch в 1869 году описал закрытие обнаженного мочевого пузыря латеральными лоскутами, что позволило достичь емкости мочевого пузыря около 100 мл. В 1894 г. K. Maydl описал более успешный метод отведения мочи с трансплантацией треугольника Льебо в прямую кишку. R.C. Coffey, R.M. Nesbit и W.F. Leadbetter усовершенствовали технику для предотвращения рефлюкса из сигмовидной кишки в мочеточник [4, 5, 7]. F.von Trendelenburg в 1906 году сообщил о выполненной двусторонней крестцово-подвздошной остеотомии и применении тазовой петли для защиты закрытой передней стенки мочевого пузыря [6]. В 1942 году Н.Н. Young доложил о первом случае удержания мочи после закрытия экстрофии мочевого пузыря. В 1948 г. L. Michon опубликовал случай успешного лечения пациента, которому была выполнена полная реконструкция. H. Lepor и R.D. Jeffs в 1983 г., H-G. Mesrobian, P.P. Kelalis и S.A. Kramer в 1988 г., а также P.G. Ransley в 1991 г. 75-80% пациентов получили результат удержания мочи после этапной реконструкции с усовершенствованием уретропластики и аугментации мочевого пузыря [8-15].

Первую успешную уретропластику при эписпадии выполнил F.V. Cantwell в 1895 г.: произведена полная мобилизация уретральной площадки, создана тубуляризованная уретра, которая перемещена под предварительно ротированные в дорсальном направлении и соединенные в средней трети уретры кавернозные тела [16].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опубликованы различные данные о частоте встречаемости КЭЭ,

особенно в отношении различных подтипов, в различных этнических группах, а также относительно гендерного соотношения. В общей сложности, в сочетании заболеваемости всего КЭЭ можно оценить как 1 на 10 000 рождений. Заболеваемость в соотношении мужского и женского пола по данным различных авторов варьирует от 1,5:1 до 6,0:1 [17-20].

Международный информационный центр мониторинга врожденных дефектов оценивает среднюю заболеваемость эписпадией как 2,4 на 100 000 [18]. Среди включенных 148 случаев, только четыре были у пациенток женского пола [18]. Тем не менее, вполне вероятно, что доля женщин, страдающих недержанием мочи с эписпадией по-прежнему не диагностируется [17]. Принимая это во внимание, в последнее время сообщалось что соотношение мужчин к женщинам в заболеваемости эписпадией равна 1,4: 1. В Европе диапазон заболеваемости эписпадией составляет от 0,6 на 100 000 во Франции до 4,7 на 100 000 в Дании. Наибольшая встречаемость эписпадией – 8,1 на 100 000 новорожденных – отмечена у американских индейцев, в то время как заболеваемость среди американцев азиатского происхождения составила 1 на 100 000 [19].

Зарегистрированная заболеваемость КЭМП варьирует от 2,1 до 4,0 на 100 000 живорожденных [17,18]. Складывается впечатление, что КЭМП встречается чаще среди младенцев белой расы, и заболеваемость варьирует в зависимости от географического положения и социально-экономического статуса [20]. Хотя C.P. Nelson и соавт. [20] обнаружили почти равное отношение мужчин к женщинам при КЭМП, обобщение сведений многочисленных исследований показывают гендерное соотношение как 2,4:1 [18, 20]. Сообщения о высоких соотношениях заболеваемости мужчин и женщин, как 5: 1 или 6: 1, очень редки. Частота ЭК, колеблется в диапазоне от 0,5 до 1 на 200 000 рождений [17,18,20]. В основном, ■

ЭК чаще страдают девочки. По данным L. Gambhir и соавт. соотношение полов равно 2,0:1 [19].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Все составные элементы КЭЭ проявляются специфически и определяются при осмотре сразу после рождения педиатрами и акушерами. При эписпадии анатомические изменения полового члена выражены: уретра расщеплена вплоть до наружного отверстия мочеиспускательного канала, которое в зависимости от формы Э может располагаться на головке (рис. 1), средней и проксимальной части ствола полового члена (рис. 2), в пенис-пубикальном углу (рис. 3).

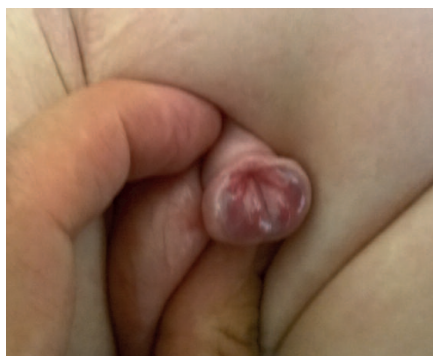


Рис. 1. Головчатая форма эписпадии



Рис. 2. Стволовая форма эписпадии



Рис. 3. Тотальная эписпадия

При тотальной эписпадии передняя стенка мочеиспускательного канала отсутствует на всем протяжении. Головка полового члена уплощена, крайняя плоть покрывает лишь ее вентральную поверхность. Оба пещеристых тела расположены под уретральной площадкой. Внимательный осмотр позволяет определить семенной бугорок и семенные протоки. Вследствие расхождения лонных костей и прямых мышц живота, половой член укорочен, имеет дорсальную деформацию. У большинства пациентов-мальчиков (около 70%) отмечается тотальная эписпадия с недержанием мочи [21].

Классическая экстрофия в дополнение к проявлениям тотальной эписпадии характеризуется отсутствием части передней брюшной стенки и мочевого пузыря, при этом задняя стенка мочевого пузыря замещает собой отсутствующую часть передней брюшной стенки (рис. 4). Видимая слизистая мочевого пузыря выглядит красноватой при рождении, на поверхности могут быть слизистые полипы. Пупок располагается ниже обычного, ниже него отмечается расхождение прямых мышц живота и определяемые пальпаторно пупочные грыжи. Лобковые кости могут прощупываться с обеих сторон эвагинированной стенки мочевого пузыря. Яички обычно нормальных размеров, расположены в мошонке.

Часто пороки развития составляющие КЭЭ сочетаются с другими мальформациями.



Рис. 4. Мальчик 3 лет с экстрофией мочевого пузыря

Аномалии, связанные с эписпадией обычно ограничиваются деформациями наружных половых органов, диастазом лобкового симфиза и недостаточностью удерживающего механизма мочевого пузыря. В обзоре, опубликованном S. Agar и соавт. в 1988 году, описан один случай агенезии почки и один случай эктопии почки в группе из 38 пациентов [21]. Функция уретеро-везикального соустья при тотальной эписпадии зачастую недостаточна, в различных исследованиях описываются от 30% до 40% встречаемости пузырно-мочеточникового рефлюкса [11, 22].

В среднем у одной трети всех пациентов с ЭМП, особенно у больных с клоакальной экстрофией, наблюдаются такие урологические аномалии как обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, тазовая эктопия почки, подковообразная почка, гипо- или агенезия почки, мегауретер, эктопия мочеточника, уретероцеле и удвоение чашечно-лоханочной системы [1]. Тем не менее, у 100 % детей с ЭМП отмечается наличие двухстороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) вследствие нарушения развития пузырно-мочеточникового соустья. В обзоре, опубликованном J. Ben-Chaim с соавт. среди мальчиков с тотальной эписпадией ПМР встречается реже, чем у пациентов с ЭМП (82% против 100%, соответственно) [23].

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цель коррекции тотальной эписпадии состоит в достижении удержания мочи с сохранением верхних мочевых путей и реконструкцию косметически приемлемого полового члена. Хирургическое лечение недержания мочи практически идентично тому, что выполняется при закрытии экстрофии мочевого пузыря.

Роль остеотомии при реконструктивных операциях у пациентов с экстрофией сводится к сбли-

жению костей симфиза, что обеспечивает снижение натяжения мышц и надежное закрытие брюшной стенки, а также перемещение закрываемого мочевого пузыря глубже в таз. Эти меры напрямую влияют на улучшение удержания мочи и снижение риска рецидива ЭМП. С точки зрения реконструкции полового члена, сведение лонных костей обеспечивает его удлинение [1]. За счет расхождения симфиза происходит растяжение ножек кавернозных тел, что является одним из факторов укорочения полового члена у пациентов с ЭМП до 50% [24].

В настоящее время в мировой практике используются различные формы остеотомии. Наиболее часто используются задняя сагиттальная подвздошная остеотомия, поперечная подвздошная остеотомия, диагональная средне-подвздошная остеотомия, комбинированная вертикальная и горизонтальная тазовая остеотомия, передняя лобковая остеотомия (рамотомия).

Н.Н. Young сообщил о первом эффективном лечении недержания мочи у пациента мужского пола с тотальной эписпадией в 1922 г. [3]. С этого времени результаты лечения тотальной эписпадии постепенно улучшаются [11, 21, 25, 26].

У пациентов с тотальной эписпадией и большой емкостью мочевого пузыря, реконструкция эписпадии и шейки мочевого пузыря может быть выполнена одномоментно. Тем не менее, результаты лечения небольшого мочевого пузыря в сочетании с экстрофией и небольшого мочевого пузыря в сочетании с эписпадией привели к

практике выполнения уретропластики и удлинения полового члена до реконструкции шейки мочевого пузыря [22, 26].

Небольшой, инконтинентный мочевого пузырь при наличии ПМР едва ли является идеальным случаем для реконструкции шейки мочевого пузыря и реимплантации мочеточников.

Исходная емкость мочевого пузыря является наиболее доминирующим показателем прогноза удержания мочи. В исследовании S. Agar с соавт. отмечен гораздо более высокий уровень удержания мочи у тех пациентов, которые имели адекватную емкость мочевого пузыря до реконструкции шейки мочевого пузыря, чем у пациентов с неадекватной емкостью последнего (71% против 20% соответственно) [21]. Пластика шейки мочевого пузыря по Young-Dees-Leadbetter, уретропексия по Marshall-Marchetti-Krantz и реимплантация мочеточника выполняются, когда емкость мочевого пузыря достигает приблизительно 80-85 мл, что обычно соответствует возрасту 4-5 лет.

Достижение удержания мочи после коррекции эписпадии по данным различных авторов отражены в таблице 1 [11, 21, 23, 25]. Большинство из этих пациентов пластика шейки мочевого пузыря выполнена по Young-Dees-Leadbetter. Удержание мочи получено у 82% пациентов мужского пола (Ben-Chaim и соавт.) [23]. Коррекция эписпадии, выполняемая перед реконструкцией шейки мочевого пузыря, способствует повышению сопротивления току мочи на выходе из мочевого пузыря, и возможному увеличению

емкости мочевого пузыря. Хотя у пациентов и с Э и с ЭМП достигается несколько большая емкость мочевого пузыря после коррекции эписпадии, большее увеличение объема мочевого пузыря отмечено чаще у пациентов с тотальной эписпадией. Увеличение емкости мочевого пузыря может способствовать повышению качества удержания мочи в этой группе, по сравнению с группой пациентов с классической ЭМП. Клинически мочевые пузыри при тотальной эписпадии более гибкие, их легче мобилизовать и выполнить реконструкцию шейки мочевого пузыря чем при ЭМП.

**Реконструктивные операции на половом члене** при эписпадии и экстрофии одинаковы.

Основными задачами реконструкции полового члена являются:

- коррекция искривления кавернозных тел, их расправление;
- формирование уретры;
- реконструкция головки;
- закрытие дефекта кожи полового члена.

Предложено много различных способов реконструкции уретры при тотальной эписпадии. G. Monfort предложил использовать поперечный перемещенный лоскут [27]. Располагать реконструированную уретру между и под кавернозными телами предлагали многие авторы (F.V. Cantwell; P.G. Ransley с соавт.; J.P. Gearhart с соавт.) [22, 31, 32]. M.I. Mitchell и D.J. Bagley предложили методику полной разборки полового члена [28]. Позже другие авторы сообщили о многоцентровом опыте работы с этой техникой – 17 пациентах из четырех учреждений (M. Zaontz и соавт.) [29].

Таблица 1. Процент достижения удержания мочи после коррекции эписпадии у мальчиков

Показатель	Ben-Chaim и соавт. (1995) [23]	Kramer, Kelalis (1982) [11]	Arap и соавт. (1988) [22]	Burkholder, Williams (1965) [25]
Кол-во наблюдений	15	53	38	27
Проведено реконструкций шейки мочевого пузыря	11	32	21	17
Успешная коррекция недержания мочи	9	22	15	8
Процент успешной коррекции	82%	69%	71%	47%



Искривление полового члена было скорректировано, эректильная функция при этом была сохранена, наружное отверстие уретры было, в конечном счете, расположено на головке полового члена. При этом пациенты были удовлетворены косметическими результатами данной операции. Характерной особенностью операции Mitchell является полное разделение кавернозных тел и рассечение головки на две отдельные половинки, с диссекцией уретральной площадки от кавернозных тел (рис. 5). Авторы считали, что полное рассечение кавернозных тел и головки на две отдельные половинки необходимо для упрощения выполнения медиальной ротации кавернозных тел, с тщательной вентрализацией тубуляризированной уретральной площадки [28]. Ротация кавернозных тел приводит к удовлетворительной коррекции дорсального искривления. Однако, 77% пациентов в последующем требуются дополнительные операции по коррекции гипоспадии, поскольку во время «разборки полового члена» и распрямления кавернозных

тел длины уретральной площадки оказывается недостаточно для достижения до верхушки головки полового члена (А.Т. Hafez и соавт.) [30].

В более крупном исследовании, выполненном P.G. Ransley и I. Suret с соавт., были получены положительные результаты лечения по модифицированной методике Cantwell-Ransley [31,32]. Для выпрямления изогнутого полового члена при эписпадии P. Ransley представил концепцию иссечения дорсальной хорды и сохранения дорсомедиального анастомоза пещеристых тел над уретрой [33]. Эта техника подразумевает мобилизацию уретральной площадки от подлежащих тканей, с отсепаровкой кавернозных тел друг от друга. Дистальная часть уретральной площадки, кавернозных тел и головка остаются неиссеченными для обеспечения хорошего кровоснабжения и предотвращения укорочения формируемой уретры (рис. 6). Уретральная площадка тубуляризуется и помещается вентральнее под кавернозные тела. Мобилизованные кавернозные тела ротируются ме-

диально и фиксируются посредством наложения кавернозо-кавернозостомии, обеспечивая эффективное расправление кавернозных тел (рис. 7). Однако в послеоперационном периоде у больных пубертатного возраста с выраженной дисплазией белочной оболочки по дорсальной поверхности кавернозных тел наблюдается ее значительное укорочение по сравнению с длиной белочной оболочки вентральной поверхности. В таких наблюдениях ротации и кавернозо-кавернозного анастомоза может быть недостаточно. Могут наблюдаться S-образные искривления дистальной части кавернозных тел (по типу кобры).

Преимуществами техники Cantwell-Ransley и Mitchell-Bagley являются анатомически правильная реконструкция с лишь незначительной степенью остаточной девиации кавернозных тел, низкий уровень образования свищей благодаря укрытию неоуретры кавернозными телами на всем протяжении. Если мобилизация уретральной площадки от кавернозных тел достаточно радикальная, то кавернозные тела наиболее вероятно могут быть соединены без натяжения, без необходимости выполнения корпоротомии и полной мобилизации нейроваскулярных пучков. Тем не менее, рубцы и укороченность сосудисто-нервных пучков впоследствии могут привести к серьезным, часто неисправимым искривлениям полового члена. Одним из основных требований для этих операций является аккуратная и тщательная моби-

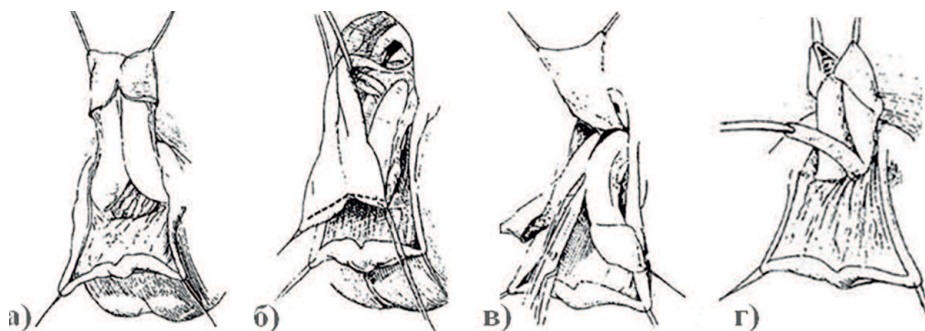


Рис. 5. Этапы уретропластики по методике Mitchell-Bagley: а) выделение кавернозных тел; б) мобилизация уретральной площадки; в) рассечение головки и разделение кавернозных тел; г) этап формирования уретры и сшивания кавернозных тел

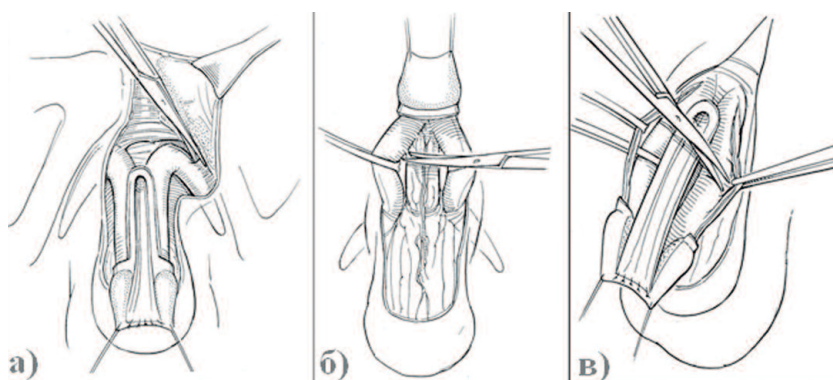


Рис. 6. Схема уретропластики по методике Cantwell-Ransley: а) этап мобилизации ножек кавернозных тел; б) мобилизация уретральной площадки; в) этап выделения сосудисто-нервных пучков

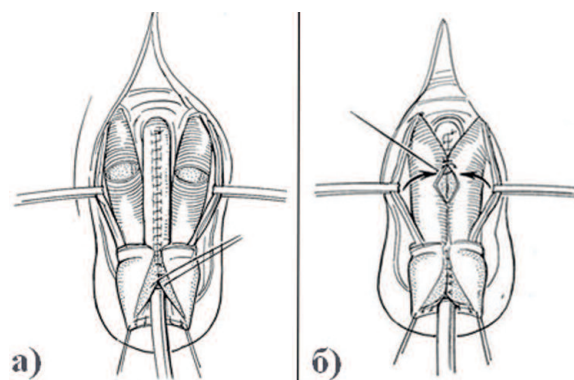


Рис. 7. Схема уретропластики по методике Cantwell-Ransley: а) этап формирования уретры; б) этап ротации и сшивания кавернозных тел над уретрой

лизация сосудисто-нервного пучка (с использованием микрохирургической оптики), что способствует поддержанию достаточного кровоснабжения и иннервации, сохранению эрекции и, самое главное, – профилактике ишемии головки полового члена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс экстрофия-эписпадия является одним из самых тяжелых заболеваний в клинической практике детских урологов. С каждым годом число новорожденных с данной патологией увеличивается. Доля мальчиков среди таких боль-

ных выше в 1,5-6 раз.

Несмотря на то, что описание и изучение экстрофии и эписпадии началось с VII в. н.э. успешные результаты, обеспечивающие оптимальное качество жизни, были достигнуты лишь к началу XX века.

В настоящее время продолжается усовершенствование методик оперативного лечения недержания мочи и реконструкции полового члена при эписпадии и экстрофии. Это комплексная проблема, требующая активного участия различных специалистов: детских урологов-андрологов, хирургов, травматологов-ортопедов и неонатологов. К сожалению, нет точных руководств по ве-

дению таких пациентов, и каждая методика лечения имеет свои положительные и отрицательные стороны. Методом выбора при лечении недержания мочи у пациентов с аномалиями КЭЭ является пластика шейки мочевого пузыря в сочетании с остеотомией. Золотым же стандартом реконструкции полового члена, по нашему мнению, можно считать уретропластику с разборкой полового члена на составляющие, иссечение хорды, мобилизацию кавернозных тел и их расправление, а также формирование уретры и погружение ее под кавернозные тела. При этом выбор техники операции остается за хирургом. ■

## Резюме:

Экстрофия-эписпадия комплекс представляет собой спектр урогенитальных пороков развития, варьирующий по тяжести от эписпадии до классической экстрофии мочевого пузыря и экстрофии клоаки. Описание и изучение экстрофии и эписпадии началось с VII в. н.э., успешные результаты, обеспечивающие оптимальное качество жизни, были достигнуты лишь к началу XX века. Комплекс экстрофия-эписпадия – одна из самых сложных для лечения патологий в практике детского уролога. В настоящее время частота встречаемости в среднем 1 на 100 000 новорожденных. Доля мальчиков среди таких больных выше в 1,5-6 раз чем девочек. Клинически данная аномалия характеризуется видимым дефектом нижних мочевыводящих путей, в сочетании либо с эвагинированной стенкой мочевого пузыря (классическая экстрофия мочевого пузыря), либо с расщепленной уретрой (при эписпадии). Анатомические изменения полового члена при эписпадии проявляются расщеплением уретры, вплоть до наружного отверстия мочеиспускательного канала, расположение которого варьирует в зависимости от формы эписпадии. Головка полового члена уплощена, крайняя плоть покрывает лишь ее вентральную поверхность. Также, вследствие расхождения лонных костей и гипоплазии белочной оболочки по дорсальной поверхности половой член укорочен, имеет дорсальную деформацию различной степени. Кроме того, большинство мальчиков с тотальной эписпадией имеют недержание мочи. Цель коррекции комплекса экстрофия-эписпадия состоит в достижении удержания мочи с сохранением верхних мочевых путей и реконструкции функционально и косметически приемлемого полового члена. До сих пор нет единого мнения о выборе тактики лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** детская урология, экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, недержание мочи, уретропластика.

**Key words:** pediatric urology, bladder exstrophy, epispadias, urinary incontinence, urethroplasty.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gearhart JP. The bladder exstrophy-epispadias-cloacal exstrophy complex. // In Pediatric Urology. Volume Chapter 32. Edited by: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 2001. P. 511–546.
- Ашкрафт К.В., Холдер Т.М. Детская хирургия. Руководство СПб., ООО «Паритет-М», 1999, с.19-20
- Murphy LJ. The history of urology. // Charles C Thomas Publishers, Springfield, 1972. P.288-333.
- Thiech C. Ueber die entstehungsweise und operative behandlung der Epispadie. Arch Heilbunde, 1869. №10. P.20
- Leadbetter W-F. Considerations of the problems incident to the performance of ureteroenterostomy: report of a technique. // J Urol, 1955. Vol.73, P. 67.
- Trendelenburg F. De la cure operatoire de l'extrophie vesicale et de l'epispadie. // Arch Klin Chir, 1892. №43. P.394.
- Gambhir L, Höller T, Müller M, Schott G, Vogt H, Detlefsen B, Ebert AK, Fisch M, Beaudoin S, Stein R, Boyadjiev S, Rösch W, Utsch B, Boemers TM, Reutter H, Ludwig M. Epidemiological survey of 214 European families with Bladder Exstrophy-Epispadias Complex (BEEC). // J Urol, 2008. Vol.179. P.1539–1543.
- Mesrobian H-GJ, Kelalis PP, Kramer SA. Long-term follow-up of 103 patients with bladder exstrophy. // J Urol, 1988. Vol.139. P.719–722.
- Michon L. Conservative operations for exstrophy of the bladder with particular reference to urinary incontinence. // Br J Urol, 1948. Vol.20. P.167.
- Marshall VF, Muecke EC. // Functional closure of typical exstrophy of the bladder. // J Urol 1970. Vol. 104. P. 205.
- Kramer SA, Kelalis P. Assessment of urinary continence in epispadias: review of 94 patients. // J Urol, 1982. Vol.128. P.290
- Williams DI, Keaton J. Vesical exstrophy: twenty years' experience. // Br J Surg, 1973. N 60. P. 203.
- Lepor H, Jeffs RD: Primary bladder closure and bladder neck reconstruction in classical bladder exstrophy. // J Urol, 1983. Vol. 130. P.1142–1145.
- Hollowell JG, Ransley PG. Surgical management of incontinence in bladder exstrophy. // Br J Urol, 1991. Vol. 68. P.543
- James A.O' Neill, Jr, Marc I. Rowe, Jay L. Grosfeld, Eric W. Fonkalsrud, Arnold G. Coran. Pediatric Surgery, 1998. 5th edition. Vol. 2, p.1709-1759.
- Cantwell EV. Operative Treatment of Epispadias by Transplantation of the Urethra. // Ann Surg, 1895. Vol. 22, N. 6. P. 689-701.
- Boyadjiev SA, Dodson JL, Radford CL, Ashrafi GH, Beaty TH, Mathews RI, Broman KW, Gearhart JP. Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families. // BJU Int, 2004. N 94. P. 1337–1343.
- Anonymous: Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: a communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Teratology 1987. N 36. P. 221–227.
- Bennet AH. Exstrophy of the bladder treated by ureterosigmoidostomies, long term evaluation. // Urology 1973, Vol. 2. P. 165–168.
- Nelson CP, Dunham RL, Wei JT. Contemporary epidemiology of bladder exstrophy in the United States. // J Urol. 2005. Vol.173. P.1728–1731.
- Campbell MF. Epispadias; a report of 15 cases. // J. Urol. (Baltimore) 1952, Vol.67. P. 988
- Arap S, Nahas WC, Giron AM. Continent epispadias: Surgical treatment of 38 cases. // J Urol 1988. Vol. 140. P.577.
- Ben-Chaim J, Peppas DS, Jeffs RD, Gearhart JP. Complete male epispadias: Genital reconstruction achieving continence. // J Urol 1995b; Vol.153. P. 1665.
- Silver RI, Yang A, Ben-Chaim J, Jeffs R, Gearhart JP. Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. // J Urol 1997; Vol.157. N 3. P. 999–1003.
- Burkholder GV, Williams DI. Epispadias and incontinence: Surgical treatment in 27 children. // J Urol 1965. Vol.94. P. 674.
- Peters CA, Gearhart JP, Jeffs RD. Epispadias and incontinence: The child with a small bladder. // J Urol 1988. Vol.140. P. 1199.
- Monfort G, Morisson-Lacombe GM, Guys JM, Coguel M. Transverse island flap and double flap procedure in the treatment of congenital epispadias in 32 patients. // J Urol 1987. Vol.138. P. 1069.
- Mitchell MI, Bagley DJ. Complete penile disassembly for epispadias repair: The Mitchell technique. // J Urol 1996. Vol.155. P. 300.
- Zaontz M, Steckler RE, Shortliffe LM. Multicenter experience with the Mitchell technique for epispadias repair. // J Urol 1998; Vol.160. P. 1972
- Hafez AT, El-Sherbiny MT, Shorab AA. Complete primary repair of bladder exstrophy in children presenting late and those with failed initial closure: single center experience. // J Urol. 2005. Vol. 174. P. 1549-1552.
- Kajbafzadeh AN, Duffy PG, Ransley PG. The evolution of penile reconstruction and epispadias repair: A report of 180 cases. // J Urol 1995. Vol. 154. P. 858.
- Surer I, Baker LA, Jeffs RD, Gearhart JP. The modified Cantwell-Ransley repair in exstrophy and epispadias: 10 year experience. // J Urol 2001. Vol.164. P.1040.
- Ransley PG, Duffy PG, Wollin M. Bladder exstrophy closure and epispadias repair. In Paediatric Surgery. 4th edition. // Edited by: Spitz I, Nixon HH. London: Butterworths. 1988. P. 620–632.

# Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования)

Several immunity parameters in patients with terminal kidney insufficiency and uremic toxin para-cresol (literature review and own results)

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

Uremic toxin para-cresol was under active investigation last years. Concentration of para-cresol is known to be high during the infection in patients with terminal chronic kidney insufficiency (CKN). We aimed at studying the immunity in patients being on hemodialysis.

Two groups of patients were included. In a first group were 6 patients with pyoinflammatory process in the area of vascular port, 7 another patients formed the second group without inflammation. Control group consisted of healthy patients. Para-cresol was evaluated in blood samples of all patients. In the first group with high para-cresol concentrations non-specific activity of leukocytes was increased, their function activity however decreased. T-cell immunity parameters were depressed in patients of the first group. In patients of second group these changes were less pronounced. B-lymphocyte absolute numbers were reduced in patients of the first group, compared to the healthy donors and second group patients. Serum concentration of immunoglobulins were also alternated: in first group immunoglobulins G were low.

Drawing a conclusion, increased concentrations of para-cresol could be linked to the decreased activity of the natural, T-cell and humoral immunity.

**Е.Н. Степанова<sup>2</sup>, В.Н. Синюхин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, С.В. Арзуманов<sup>1</sup>, Т.А. Коробова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России

**П**рогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН) приводит к увеличению показателя смертности больных за счет возникновения сопутствующих сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [1-4]. У больных с ХПН в возрасте старше 65 лет, по сравнению с людьми без этой патологии, наблюдается двукратное увеличение показателя смертности, а в возрасте от 16 до 49 лет он увеличивается в 36 раз. Все осложнения непосредственно связаны с развитием хронического воспалительного процесса и на фоне иммунодефицитного состояния (ИДС) [3, 4].

В настоящее время термин «уремия» включает не только нарушение функции почек, но и накопление в организме больного большого количества различного рода соединений, которые выводятся почками и называются уремическими токсинами. Считают, что они оказывают отрицательное влияние на биологические функции организма и иммунитет [5].

## **Состояние иммунитета у больных ХПН**

Известно, что в физиологических условиях иммунная система контролирует воспаление на уровне врожденного и приобретенного им-

мунитета. В тоже время в условиях уремического окружения, в частности под действием связанных с белками уремических токсинов, которые не выводятся из организма при гемодиализе, происходит постоянная активация воспалительной активности клеток организма. Это приводит к накоплению продуктов оксидативного стресса, принимающих участие в спонтанной активации клеток врожденного и адаптивного иммунитета, с одновременным снижением их иммунной активности. В дальнейшем запускается апоптоз иммунокомпетентных клеток, который приводит к их истощению и формированию иммунодефицитного состояния [5].

У больных с ХПН нарушается функция лейкоцитов, что в значительной степени увеличивает вероятность возникновения инфекционного процесса [6, 7]. Этот дефект связан с уремическими токсинами, перенасыщением железом, анемией и плохой биосовместимостью с диализными мембранами [6]. Известно, что у пациентов с ХПН при скорости гломерулярной фильтрации менее 30 мл/мин, часто возникает бактериемия [8]. После проведения стратификации по полу, возрасту, расовой принадлежности и диабету, сепсис оказался причиной смерти у значительной части диализных больных [9]. Другими факторами, предраспо-



лагающим к возникновению инфекционного процесса при ХПН, являются дефекты функционирования Т- и В-лимфоцитов, которые приводят больных, находящихся на гемодиализе, к неадекватной реакции на вакцинацию и инфекции [10].

Окислительный стресс и воспалительная реакция связаны с активацией врожденного иммунитета, и необходимы для запуска приобретенного (адаптивного) иммунитета [11]. При физиологических условиях, после формирования приобретенного Т- и В-клеточного иммунитета и включения эффекторных механизмов защиты, запускаются регуляторные механизмы, в частности активируются регуляторные супрессорные Т- и В-лимфоциты, которые полностью прекращают активацию всех звеньев иммунитета, в том числе и воспаления. По данным литературы известно, что при ухудшении функции почек в организме больного повышается активность окислительного стресса и воспаления [12, 13].

При ХПН имеется прямая взаимосвязь между накоплением в крови пациентов уремических токсинов и следующих биомаркеров окислительного стресса: продукты глубокого окисления белков (advanced oxidative protein products, AOPP), активность миелопероксидазы, и показатели активности воспалительного процесса (С-реактивный белок и провоспалительные интерлейкин-1 и интерлейкин-6) [14].

Постоянная активация иммунной системы при уремии приводит к хронизации воспалительного процесса и возникновению атеросклероза, с поражением сердечно-сосудистой системы [15].

Источником продуктов окислительного стресса, а также провоспалительных интерлейкинов являются фагоцитарные клетки крови, в первую очередь активированные полиморфоядерные лейкоциты и моноциты. Эти клетки не только фагоцитируют все чужеродное, но и распознают молекулярные структуры антигенов (паттерны), не характерные для собствен-

ного организма [16]. В ходе фагоцитоза клетки активируются, в них образуются и накапливаются окисленные формы кислорода и различных радикалов, участвующих в окислительном стрессе. Одновременно с фагоцитозом происходит распознавание чужеродных молекулярных структур через соответствующие паттерн-распознающие рецепторы врожденного иммунитета, которые находятся как на поверхности (Толл-рецепторы-TLR), так и в цитоплазме этих клеток [16]. Результатом такого распознавания является запуск продукции провоспалительных интерлейкинов-интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) – активаторов системного воспаления [17].

У больных, находящихся на гемодиализе, повышена экспрессия TLR2 и TLR4 на моноцитах и TLR4 на нейтрофилах, что сопровождается увеличением продукции цитокинов в ответ на активацию TLR 4 липополисахаридами [17].

Известно, что активированные фагоцитарные клетки запускают не только системное, но и местное воспаление. Так, на поверхности моноцитов и макрофагов находятся рецепторы – ловушки (скавенджер-рецепторы, CD36), с помощью которых эти клетки очищают ткани и сосуды, на которых сформированы атеросклеротические бляшки из окисленных липопротеинов. При этом моноциты и макрофаги активируются, и участвуют в запуске местного воспалительного процесса [18].

При уремии наблюдается постоянное повышение концентрации маркеров гликирования и окислительного стресса, что приводит к накоплению продуктов деградации белков и липидов, как в сосудистом русле, так и в тканях, в частности в интиме сосудов [19]. Активация механизмов распознавания моноцитами и макрофагами окисленных продуктов в тканях приводит к постоянной самоактивации воспалительного процесса у больных с ХПН [20].

Персистирующее системное и

местное воспаление становится основным фактором риска нарастания тяжести этого заболевания [21, 22, 23]. Следует подчеркнуть, что спонтанная воспалительная активность клеток врожденного иммунитета при уремии сопровождается снижением их защитных противомикробных функций, а именно фагоцитарной (лейкоциты и макрофаги) и антигенпредставляющей (дендритные клетки), что приводит к формированию ИДС при ХПН.

Таким образом, разработка методов уменьшения активности воспалительной реакции может стать новым способом лечения хронической болезни почек и нарастания ХПН, а также предотвращением развития ИДС [24-27].

Развитие «окислительного взрыва» в нейтрофилах в ответ на стимуляцию патогенами (прайминг лейкоцитов), является одним из основных механизмов врожденной иммунной защиты, за которым следует активация адаптивного иммунитета [28]. Прайминг лейкоцитов оказывает влияние на их жизнеспособность путем торможения процесса конституционального апоптоза [29]. Накопление уремических токсинов и хронический гемодиализ приводят к спонтанной активации нейтрофилов и возникновению порочного круга «окислительный стресс – воспаление», с одновременным подавлением иммунологических функций у больных с ХПН [21].

При уремии инвазия микроорганизмов может привести к развитию инфекционного заболевания. Инкубация лейкоцитов здорового человека с плазмой уремического больного или содержимым диализного мешка при перитонеальном диализе, приводит к спонтанной активации показателей окислительного стресса и позволяет предположить, что в плазме уремического больного накапливаются соединения способные влиять на процесс праймирования. И наоборот, спонтанный «окислительный взрыв» нейтрофилов уремического больного прекращается при введении плазмы крови ■

здорового человека и полностью останавливается при воздействии фактора активации тромбоцитов [30].

Применение гемодиализа, в отличие от гемодиализа, изменяет развитие спонтанной активации нейтрофилов. Это говорит о том, что гемодиализ способен вывести из организма целый ряд соединений, вызывающих спонтанный окислительный взрыв в этих клетках [31].

При ХПН чрезмерная воспалительная активация клеток врожденного иммунитета приводит к формированию ИДС. В этой ситуации для разрешения воспаления организму необходима координация механизмов удаления спонтанно активированных полиморфоядерных лейкоцитов [31]. С одной стороны, увеличение скорости апоптоза вызывает уменьшение иммунного ответа, с другой – её уменьшение и замедление процесса удаления постапоптотических лейкоцитов макрофагами приводит к воспалению [32, 33]. Таким образом, необходимо сохранение баланса между про- и антиапоптотическими факторами [34]. В этой ситуации крайне важен характер «микроокружения» и сбалансированная концентрация соединений, модулирующих лейкоциты в месте воспаления. Внеклеточный ацидоз тормозит апоптоз, а внутриклеточное закисление среды лейкоцитов на фоне низкой концентрации бикарбоната в плазме крови гемодиализных больных приводит к его замедлению [27]. Гемодиализ нормализует апоптоз полиморфоядерных лейкоцитов [35-43]. ИДС при ХПН формируется не только в результате высокой провоспалительной активности нейтрофилов, со снижением их функциональной активности, но и в результате изменения активности других клеток, принимающих участие в иммунном ответе.

Моноциты у больных на гемодиализе имеют все признаки стареющих клеток, обладающих повышенной склонностью к апоптозу

[35-38]. Учитывая, что одна из субпопуляций антигенпредставляющих дендритных клеток происходит из моноцитов, становится очевидным нарушение формирования специфического иммунного ответа, из-за недостаточности моноцитарных дендритных клеток. Апоптоз моноцитов снижается и переходит в нормальное состояние только при перитонеальном диализе. В этом смысле перитонеальный диализ имеет преимущество перед гемодиализом [43, 44].

У больных с ХПН вследствие повышения апоптоза лимфоцитов наблюдается В-клеточная лимфопения [39]. Т-клетки при ХПН находятся в состоянии ранней абберантной активации, за которым следует стадия их перехода в апоптотическое состояние. Следовательно, В- и Т-клеточная лимфопения являются отражением снижения функциональной активности гуморального и клеточного иммунитета при ХПН, с высокой степенью риска возникновения инфекции [40]. При использовании диализаторов с низкопроницаемыми мембранами наблюдается более высокая степень апоптоза лимфоцитов, чем с применением диализаторов с высокопроницаемыми мембранами [42].

Таким образом, накопление в организме больного с терминальной стадией ХПН большого количества соединений, которые у здоровых людей выводятся почками, приводит к развитию уремического синдрома. На этом фоне происходит спонтанная воспалительная активация клеток врожденного иммунитета, повышается апоптоз моноцитов, из которых образуются антиген представляющие дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты – клеток формирующих специфический иммунный ответ, что приводит к формированию ИДС [45].

#### **Уремический токсин пара-крезол**

В 2003 году Европейская группа по уремическим токсинам опубликовала список 90 наиболее известных

токсинов [45]. В 2012 году этот список был не только расширен, но и была опубликована информация об их нормальных и токсических концентрациях, оказывающих влияние на различные биологические функции организма больного. В список этих токсинов входит и пара-крезол (п-крезол) [46].

В последнее время среди работ, посвященных исследованию уремических токсинов, большое место занимает именно это соединение [47-49]. Показано, что в организме оно существует в основном в виде трех почти полностью связанных с альбумином соединений: п-крезола, п-крезол сульфата и глюкуронида – конъюгированного соединения, которое определяется в очень небольших количествах [50]. Установлено, что существует прямая зависимость между продукцией п-крезола и образованием конъюгатов. Считают, что проявление токсического эффекта этих соединений может отражать определение содержания общего п-крезола, который образуется после кислотного гидролиза плазмы в результате высвобождения из связанного состояния с альбумином материнской субстанции и конъюгатов в деконъюгированном состоянии [51]. Из литературы известно, что п-крезол тормозит функцию лейкоцитов, ингибируя «окислительный взрыв» у стимулированных клеток [52,53]. Он обладает способностью тормозить воспаление и противобактериальную защиту, подавляя вызванную цитокинами экспрессию молекул адгезии на эндотелии, нарушая тем самым миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [54]. Согласно мнению J.T. Jr. de Carvalho и соавт. [53] накопление п-крезола является прогностическим фактором возникновения инфекционного процесса у больных с ХПН.

Таким образом, ХПН характеризуется расстройством функции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что приводит к комплексному нарушению работы иммунной системы. В тоже время механизм раз-

вития и предикторы грозного инфекционного осложнения, в организме больного с ХПН до конца не исследованы, что требует дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение состояния иммунитета больных с терминальной стадией почечной недостаточности на фоне гнойно-воспалительных осложнений и без них, и его взаимосвязи с концентрацией п-крезола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выявления ранних изменений, связанных с развитием иммунодефицитного состояния у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, было выполнено иммунологическое обследование пациентов. Больные были разделены на две группы. I группа включала 6 больных с наличием гнойного воспалительного процесса в области сосудистого доступа, во II группе, состоящей из 7 человек, не было гнойных осложнений. Группу контроля составили здоровые доноры. Гемодиализ проводили три раза в неделю, в течение 6 месяцев до проведения исследования. Кровь у больных, находящихся на гемодиализе, исследовали через три дня после очередной процедуры и брали в объеме 10 мл в пробирки с гепарином.

Исследование состояния врожденного иммунитета включало:

а) изучение функциональной активности нейтрофилов крови в тесте НСТ (тест восстановления нитросинего тетразолия) [55]; б) определение выделения цитокинов в системе *ин витро* (ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-альфа) в сыворотке и в культуральной среде, на основе среды Игла (ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН имени М. П. Чумакова») без антибиотиков с 0,6% L-глутамином и буферным раствором НЕРЕС под действием липополисахарида (ЛПС), («Sigma»).

Для проведения теста был использован нитро-синий тетразолий-НСТ («Sigma», с мол.весом 817,6), в концентрации 1 мг на 2 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ, pH 7,2-7,4). Для стимуляции нейтрофилов использовали 0,05% раствор опсонизированного Зимозана А (Sigma). Учет результатов проводили под световым микроскопом (x100), путем определения процентного содержания активированных нейтрофилов с голубой «вуалью» или синими вкраплениями (диформаза) на 100 лейкоцитов.

Количественные и функциональные исследования Т- и В-клеточного иммунитета.

А. Количественное исследование показателей субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также НК-клеток, НК-Т клеток, активированных Т-лимфоцитов исследовали с использованием моноклональных антител методом проточной цитометрии, на двухлазерном проточном цитофлуориметре FACSCaliber (Becton Dickinson, BD)[56]. Полученные в ходе исследований данные подвергались компьютерному анализу на базе программного пакета CellQUEST (BD Biosciences). Перед началом работы аппарат проходил калибровку с применением коммерческого набора калибровочных микросфер Calibrate Beads.

В. Функциональные исследования Т-лимфоцитов проводили в системе *in vitro*, после культивирования клеток, выделенных из крови больных в градиенте плотности фиколл-верографина (p1,077), с использованием ФГА (фитогемагглютинин, «Sigma») – поликлонального активатора Т-лимфоцитов.

В некоторых исследованиях изучали влияние аутологичной сыворотки на активацию клеток пациентов с ХПН, для чего их культивировали в течение 24 часов с добавлением аутологичной сыворотки, в конечной концентрации 20%. В культуральных супернатантах через 24 часа исследовали цитокины-ИЛ1b,

ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-2, а также рецепторный антагонист ИЛ1-Ra методом твердофазного ИФА. Были использованы наборы для количественного твердофазного ИФА (ELISA) фирмы «Bender Med Systems» (Австрия). ИЛ1-Ra определяли с использованием ИФА тест системы-Quantikine R&Dsystems, Abingdon, Great Britain. Чувствительность определения ИЛ-1b составляла 10,0 пг/мл; ИЛ-6-15 пг/мл; ИЛ-2 -10,0 пг/мл; ФНО-альфа общего -25,0 пг/мл, ИЛ1-Ra-14пг/мл. Учет результатов проводили на микропланшетном спектрофотометре ELx808 фирмы «Biotek» (США) при длине волны 450 нм. Через 24 часов культивирования также изучали активацию лимфоцитов. Клетки после культивирования отмывали ФСБ (pH7,2-7,4), и окрашивали с использованием моноклональных антител к активационным маркерам Т-лимфоцитов-CD3+CD25+. Часть клеток культивировали 72 часа и затем методом проточной цитометрии определяли на них экспрессию CD71 - маркера пролиферации, и CD95 - маркера апоптоза.

При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов – IgG, А, М использовались наборы для количественного непрямого твердофазного ИФА- «Serazym Human IgM, IgG, IgA» (Seramun Diagnostica, GmbH).

Количественное определение п-крезола проводили по модифицированному методу Т. Niwa [47].

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, были обработаны с помощью прикладного пакета программ SPSS Statistics IBM Company. В качестве основного критерия был использован параметрический критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении концентрации п-крезола в крови больных с терминальной ХПН было установлено, что у лиц с гнойными осложнениями I группы, его содержание



составило  $68 \pm 9,3$  мкмоль/л., во II группе –  $48 \pm 8,7$  мкмоль/л., в контрольной группе –  $6,8 \pm 3,4$  мкмоль/л (рис.1).

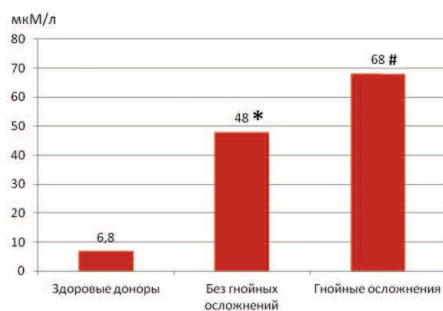


Рис.1. Концентрация пара-крезола в крови лиц с нормальной функцией почек и больных с терминальной ХПН с гнойными осложнениями и без них. \*  $P < 0,0001$  по сравнению со здоровыми донорами #  $P = 0,0021$  между 1 и 2 группами больных.

При исследовании показателей врожденного иммунитета, было показано, что в I и II группах величины спонтанной активации нейтрофилов в тесте НСТ составляли от 39–43%, по сравнению с контролем, где этот показатель был равен 10%, что может свидетельствовать об активности воспалительного процесса.

При анализе данных, полученных для стимулированной активации нейтрофилов в тесте НСТ, была выявлена разница этого показателя у пациентов I и II групп. В I группе наблюдалось снижение процентного содержания активированных нейтрофилов до 32%, по сравнению с контролем, где доля этих клеток была всегда выше 45%. Во II группе пациентов показатели стимулированного теста НСТ были выше 40% (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп, согласно данным спонтанного НСТ, наблюдается активация воспалительной активности лейкоцитов. При этом в I группе уменьшение показателя стимулированного НСТ, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о снижении функциональной активности нейтрофилов.

Таким образом, в I группе больных с большим содержанием пара-крезола в крови, на фоне повышенной неспецифической воспалительной активности лейкоцитов, наблюдается снижение их функциональной активности.

К другим важным клеточным показателям врожденного иммунитета, относится оценка функции моноцитов. В нашей работе воспалительную функцию моноцитов оценивали по продукции интерлейкинов в системе *in vitro* при культивировании в течение 24 часов с ЛПС (50 мкг/мл). В супернатантах культур исследовали провоспалительные цитокины – ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-альфа. Выявлено, что во всех группах, в том числе у здоровых доноров, под действием стимуляции ЛПС наблюдается клеточная выработка этих цитокинов. Не было выявлено достоверных различий и при определении противовоспалительного рецепторного антагониста интерлейкина (ИЛ-1Ra) (табл. 1).

Следующим этапом была проведена модификация культуральной среды, при этом клетки больных пациентов с ХПН и клетки здоровых доноров культивировали с добавлением аутологичных сывороток, в конечной концентрации 20%. Для контроля клетки больных с ХПН культивировали также с добавлением сывороток здоровых доноров не содержащих уремических токсинов. После модификации культуральной среды была выявлена разница между выработкой исследуемых интерлейкинов. По сравнению с группой здоровых доноров, у больных из I и II групп наблюдалась повышенная выработка ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа. При этом показатели концентрации исследуемых интерлейкинов у пациентов I группы (с более высоким содержанием в сыворотке п-крезола) несколько превышали исследуемые показатели у пациентов II группы (табл.1). Добавление сыворотки здоровых доноров к клеткам больных с ХПН не вызывало повышение выработки провоспалительных интерлейкинов. Повышенная выработка ИЛ-1 может объясняться активацией инфламмосом при одновременным воздействием ЛПС через CD14 и TLR4 моноцитов с одной стороны, и влиянием высокой концентрации уремических токсинов

в аутологичных сыворотках. Это подтверждается тем, что сыворотка здоровых доноров не оказывает усиливающего эффекта на продукцию провоспалительных интерлейкинов клетками тех же больных с ХПН.

Таким образом, у больных I и II групп с повышенным уровнем п-крезола в присутствии аутологичных уремических сывороток, наблюдается повышенная продукция моноцитами воспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа. В тоже время по сравнению со здоровыми донорами, концентрация противовоспалительного рецепторного антагониста ИЛ-1Ra была снижена в обеих группах обследуемых больных ХПН (табл.1).

Наши результаты позволяют предположить, что п-крезол и другие сывороточные уремические токсины, которые не удаляются в процессе гемодиализа, усиливают продукцию моноцитами провоспалительных интерлейкинов, а также подавляют образование противовоспалительного ИЛ-1Ra.

Таким образом, исследование клеточных показателей врожденного иммунитета лейкоцитов и моноцитов у больных с ХПН, показало роль повышенной концентрации п-крезола в спонтанной активации воспалительной активности этих клеток, с одновременным снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов. Возможно, что одним из механизмов поддержания спонтанной воспалительной активности клеток врожденного иммунитета у этих больных может являться нарушение продукции противовоспалительных антагонистов, в частности снижение выработки ИЛ-1Ra.

При изучении клеточного иммунитета оказалось, что количество Т-, В- и НК-клеток было неоднородно в обеих группах (табл. 1). В тоже время в I группе больных, по сравнению с контрольной группой, чаще выявляли снижение абсолютного содержания лимфоцитов, что сопровождалось снижением абсолютного содержания зрелых CD3+Т-лимфоцитов, а также

Таблица 1. Основные показатели иммунитета в исследуемых группах больных

Параметры	Больные находящиеся на гемодиализе с гнойными осложнениями	Больные находящиеся на гемодиализе без гнойных осложнений	Здоровые доноры	Достоверность различия
<b>Показатели воспалительной и функциональной активности нейтрофилов в тесте НСТ больных с ХПН, находящихся на гемодиализе</b>				
Показатели спонтанного НСТ (воспалительная активность) %	39±5	32±6	10±4	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Показатели стимулированного НСТ (функциональная активность) %	32±7	48±9	45±3	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
<b>Концентрация интерлейкинов в культуральной среде через 24 часа без добавления аутологичной сыворотки</b>				
ИЛ-1b пг/мл	203±56	222±61	191±52	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ1-Ra пг/мл	513±85	511±97	487±84	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ-6 пг/мл	798±97	833±122	810±83	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ФНО-альфа пг/мл	175±83	151±65	121±55	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
<b>Концентрация интерлейкинов в культуральной среде через 24 часа с добавлением аутологичной сыворотки</b>				
ИЛ-1b пг/мл	304±52	233±49	193±49	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
ИЛ1-Ra пг/мл	361±55	411±60	497±48	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ-6 пг/мл	953±111	887±82	793±55	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ФНО-альфа пг/мл	319±87	284±73	121±52	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
<b>Изменения в иммунограммах больных с ХПН, находящихся на гемодиализе</b>				
Абсолютное содержание лимфоцитов (кл/мкл)	905±152	955±212	1210±221	$p_{I-III} < 0,05$
CD3+	711±149	850±180	997±215	$p_{I-III} < 0,05$
CD3+CD4+	551±97	603±155	1223±311	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
CD3+CD8+	270±60	411±98	452±151	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
CD16+56+	105±52	280±150	309±151	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
<b>Содержание активационных маркеров на Т-лимфоцитах больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, после 24 и 72 часов культивирования в присутствии ФГА (10мкг/мл)</b>				
Содержание активированных Т-лимфоцитов. CD3+CD25+через 24 часа культивирования (%)	32±8	44±11	55±6	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Содержание активированных Т-лимфоцитов через 72 часа культивирования CD3+71+ (пролиферация) (%)	34±11	77±13	86±11	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Содержание активированных Т-лимфоцитов через 72 часа культивирования CD3+CD95+(апоптоз) (%)	43±7	25±6	21±8	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
<b>Выработка ИЛ-2 под действием ФГА через 24 часа культивирования лимфоцитов в среде с добавлением аутологичной сыворотки (АУС), выделенных из крови больных с ХПН, находящихся на гемодиализе</b>				
Концентрация ИЛ-2 (пг/мл) в культуральной среде, без АУС	104±32	195±53	249±97	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Концентрация ИЛ-2 (пг/мл) в культуральной среде с добавлением АУС	73±45	122±54	246±91	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
<b>Показатели гуморального иммунитета у больных ХПН, находящихся на гемодиализе</b>				
Абсолютное содержание В-лимфоцитов, кл/мкл	131±52	210±55	322±120	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Концентрация сывороточных иммуноглобулина IgG, г/л	7,0±0,5	11±8,3	11,0±3	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Концентрация сывороточных иммуноглобулина IgA, г/л	0,7±0,4	2,2±0,4	2,5±1,5	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$
Концентрация сывороточных иммуноглобулина IgM, г/л	0,5±0,3	0,7±0,5	1,1±0,4	$p_{I-III} < 0,05$

CD3+CD4+Т-хелперов, CD3+CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов. Количество естественных киллеров (CD16+56+ НК-клеток) было на нижней границе нормы. Во II группе обследуемых абсолютные показатели лимфоцитов были в пределах нормы, а отклонения в иммунограмме чаще касались снижения абсолютных показателей CD3+Т-лимфоцитов и CD3+CD4+Т-хелперов, в тоже время абсолютное содержание CD8+Т-цитотоксических и CD16+56+НК обычно не снижалось (табл. 1).

Исследование функциональной активности Т-лимфоцитов в системе *in vitro* показало, что на лимфоцитах больных I группы после 24 час. инкубации с ФГА наблюдалось снижение экспрессии активационного маркера рецептора для ИЛ-2, что проявлялось в снижении количества CD3+CD25+ активированных Т-лимфоцитов, по сравнению с лимфоцитами здоровых доноров, а также с лимфоцитами больных ХПН II группы. Исследование активационных маркеров на Т-лимфоцитах - маркера клеточной пролиферации - CD71 и маркера апоптоза - CD95, через 72 часа после начала инкубации, показало снижение пролиферативной активности (уменьшалось количество CD71+), с нарастанием апоптоза Т-лимфоцитов (возрастало количество CD95+Т-лимфоцитов) в группе пациентов I группы. Во II группе больных также как и у здоровых доноров, таких изменений не наблюдалось: среди клеток больных ХПН 2-й группы через 72 часа культивирования выявлялось повышение CD71+Т-лим-

фоцитов, количество CD95+Т-лимфоцитов было ниже (табл. 1).

Исследование выработки Т-лимфоцитами ИЛ-2, в системе *in vitro* под действием ФГА, через 24 часа культивирования, показало, снижение его концентрации в культурах лимфоцитов от пациентов I группы. Во II группе обследуемых пациентов снижение ИЛ-2 выявлялось в меньшей степени. Угнетение выработки ИЛ-2 было более выражено у пациентов I группы, после культивирования клеток с 20% аутологичной сывороткой.

Полученные результаты могут являться подтверждением роли уремических токсинов, в частности п-крезола, в подавлении активации Т-лимфоцитов хелперов, так как при активации они продуцируют важнейший фактор роста Т-лимфоцитов - ИЛ-2, который необходим как для клеточной пролиферации, так и для их защиты от апоптоза (табл.1).

Таким образом, показано снижение количественных и функциональных показателей, характеризующих активность Т-клеточного иммунитета у больных I группы, с большим содержанием в сыворотках п-крезола. У пациентов II группы эти изменения были менее выраженными.

Состояние гуморального иммунитета оценивалось по абсолютному содержанию в крови В-лимфоцитов CD19+, а также по количеству иммуноглобулинов в сыворотках больных I и II групп. У пациентов I группы были зарегистрированы более низкие показатели абсолютного содержания В-лимфоцитов ( $131 \pm 52$  кл/мкл), по

сравнению со здоровыми донорами, а также с больными ХПН II группы. У последних эти показатели были выше и составляли  $210 \pm 55$  кл/мкл.

При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов, у больных I группы выявлялось снижение концентрации иммуноглобулинов класса G ( $IgG - 7,0 \pm 0,5$  г/л), по сравнению с возрастными нормами. У некоторых больных из этой группы, выявлялось снижение концентрации Ig A и IgM. В сыворотках больных II группы показатели содержания иммуноглобулинов-IgG, Ig A и IgM, не снижались, по сравнению с возрастными нормами (табл. 1). Как видно из таблицы, у больных I группы, с повышенной концентрацией п-крезола в сыворотке, наблюдается изменение функциональной активности гуморального иммунитета, проявляющееся снижением выработки IgG, IgA и IgM. Полученные результаты согласуются с данными J.T. de Carvalho и соавт., которые считают, что увеличение содержания п-крезола в крови сопровождается возникновением инфекционного процесса у больных с ХПН [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют предположить, что уремический токсин п-крезол, является неблагоприятным прогностическим фактором возникновения инфекционных осложнений у больных с терминальной ХПН. ■

## Резюме:

В последние годы внимание исследователей сконцентрировалось на исследовании уремического токсина пара-крезола. Известно, что большие концентрации п-крезола бывают на фоне инфекционного процесса у больных с терминальной ХПН. Мы поставили перед собой задачу провести изучение состояния иммунитета у больных на гемодиализе.

Больные были разделены на две группы. I группа включала 6 больных с наличием гнойного воспалительного процесса в области судистого доступа, во II группе из 7 человек не было гнойных осложнений. В качестве контрольной группы были взяты здоровые лица. У всех групп больных определялась концентрация пара-крезола в крови. В I группе больных с большим содержанием пара-крезола в крови, на фоне повышенной неспецифической воспалительной активности лейкоцитов наблюдалось снижение их функциональной активности, снижение количественных и функциональных показателей, характеризующих активность. При исследовании клеточного иммунитета отмечено снижение количественных и функциональных показателей, характеризующих активность Т-клеточного иммунитета у больных I группы. У пациентов II группы эти изменения были менее выраженными.

У пациентов I группы были зарегистрированы более низкие показатели абсолютного содержания В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами, а также с больными ХПН II группы. При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных I группы выявлялось снижение концентрации иммуноглобулинов класса G по сравнению с возрастными нормами. На основании результатов проведенной работы, можно предположить, что существует взаимосвязь между увеличением в крови больных с ХПН концентрации уремического токсина п-крезола и снижением функциональной активности врожденного Т-клеточного и гуморального иммунитета.



**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, уремические токсины, пара-крезол, иммунитет.

**Key words:** chronic kidney disease, uremic toxins, para-cresol, immunity.

## ЛИТЕРАТУРА

- Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: A prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N 9631. P. 2173–2182.
- Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 42, N 4. P. 677–684.
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3, N 5. P. 1526–1533.
- Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. // *J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 17, N 7. P. 2034–2047.
- Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, N 13. P. 1316–1325.
- Haag-Weber M, Hörl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. // *Semin Nephrol*. 1996. Vol. 16, N 3. P. 192–201.
- Chonchol M. Neutrophil dysfunction and infection risk in end-stage renal disease. // *Semin Dial*. 2006. Vol. 19, N 4. P. 291–296.
- James MT, Laupland KB, Tonelli M, Manns BJ, Culleton BF, Hemmelgarn BR. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. // *Arch Intern Med*. 2008. Vol. 168, N 21. P. 2333–2339.
- Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. // *Kidney Int*. 2000. Vol. 58, N 4. P. 1758–1764.
- Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. // *Semin Dial*. 2007. Vol. 20, N 5. P. 440–451.
- Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. // *Clin Biochem*. 2011. Vol. 44, N 14–15. P. 1189–1198.
- Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, Siamopoulos KC, Tsakiris D. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. // *Am J Kidney Dis*. 2006. Vol. 48, N 5. P. 752–760.
- Morena M, Cristol JP, Senecal L, Leray-Moragues H, Krieter D, Canaud B. Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? // *Kidney Int Suppl*. 2002. N 80. P. 109–114.
- Rodriguez-Ayala E, Anderstam B, Suliman ME, Seeberger A, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Enhanced RAGE-mediated NF-κB stimulation in inflamed hemodialysis patients. // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180, N 2. P. 333–340.
- Stinghen AE, Bucharles S, Riella MC, Pecoits-Filho R. Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease. // *Blood Purif*. 2010. Vol. 29, N 2. P. 114–120.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. // *Kidney Int*. 2002. Vol. 62, N 5. P. 1524–1538.
- Gollapudi P, Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease. // *Am J Nephrol*. 2010. Vol. 31, N 3. P. 247–254.
- Okamura DM, Pennathur S, Pasichnyk K, Lopez-Guisa JM, Collins S, Febbraio M, Heinecke J, Eddy AA. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. // *J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 20, N 3. P. 495–505.
- Rutkowski P, Malgorzewicz S, Slominska E, Renke M, Lysiak-Szydłowska W, Swierczynski J, Rutkowski B. Interrelationship between uremic toxicity and oxidative stress. // *J Ren Nutr*. 2006. Vol. 16, N 3. P. 190–193.
- Galli F. Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients. // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22, Suppl. 5. P. 20–36.
- Yilmaz MI, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: Sources and consequences. // *Clin Nephrol*. 2007. Vol. 68, N 1. P. 1–9.
- Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. // *Kidney Int*. 2006. Vol. 70, N 1. P. 26–33.
- Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 4, Suppl. 1. P. 49–55.
- Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011. Vol. 20, N 6. P. 662–668.
- Cirillo P, Sautin YY, Kanellis J, Kang DH, Gesualdo L, Nakagawa T, Johnson RJ. Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol. 24, N 5. P. 1384–1387.
- Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. // *ASAIO J*. 2004. Vol. 50, N 6. P. lii–lvii.
- Wann JG, Hsu YH, Yang CC, Lin CS, Tai DW, Chen JS, Hsiao CW, Chen CF. Neutrophils in acidotic haemodialysed patients have lower intracellular pH and inflamed state. // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22, N 9. P. 2613–2622.
- Swain SD, Rohn TT, Quinn MT. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. // *Antioxid Redox Signal*. 2002. Vol. 4, N 1. P. 69–83.
- Chilvers ER, Cadwallader KA, Reed BJ, White JF, Condliffe AM. The function and fate of neutrophils at the inflamed site: prospects for therapeutic intervention. // *J R Coll Physicians Lond*. 2000. Vol. 34, N 1. P. 68–74.
- Condliffe AM, Kitchen E, Chilvers ER. Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms. // *Clin Sci*. 1998. Vol. 94, N 5. P. 461–471.
- Ward RA, Ouseph R, McLeish KR. Effects of high-flux hemodialysis on oxidant stress. // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63, N 1. P. 353–359.
- Filep JG, El Kebir D. Neutrophil apoptosis: A target for enhancing the resolution of inflammation. // *J Cell Biochem*. 2009. Vol. 108, N 5. P. 1039–1046.
- Cohen G, Rudnicki M, Hörl WH. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. // *Kidney Int*. 2001. Vol. 78. P. 48–52.
- Glorieux G, Vanholder R, Lameire N. Uraemic retention and apoptosis: what is the balance for the inflammatory status in uraemia? // *Eur J Clin Invest*. 2003. Vol. 33, N 8. P. 631–634.
- Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörl WH. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. // *Eur J Clin Invest*. 2003. Vol. 33, N 8. P. 669–676.
- Cohen G, Rudnicki M, Walter F, Niwa T, Hörl WH. Glucose-modified proteins modulate essential functions and apoptosis of polymorphonuclear leukocytes. // *J Am Soc Nephrol*. 2001. Vol. 12, N 6. P. 1264–1271.
- Cohen G, Raupachova J, Hörl WH. The uraemic toxin phenylacetic acid contributes to inflammation by priming polymorphonuclear leucocytes. // *Nephrol Dial Transplant*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 421–429.
- Hörl WH, Haag-Weber M, Mai B, Massry SG. Verapamil reverses abnormal [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and carbohydrate metabolism of PMNL of dialysis patients. // *Kidney Int*. 1995. Vol. 47, N 6. P. 1741–1745.
- Fernandez-Fresnedo R, Ramos MA, Gonzalez-Pardo MC, de Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. // *Nephrol Dial Transplant*. 2000. Vol. 15, N 4. P. 502–510.
- Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13, N 1. P. 204–212.
- Sardenberg C, Suassuna P, Andreoli MC, Watanabe R, Dalboni MA, Manfredi SR, dos Santos OP, Kallas EG, Draibe SA, Cendoroglo M. Effects of uraemia and dialysis modality on polymorphonuclear cell apoptosis and function. // *Nephrol Dial Transplant*. 2006. Vol. 21, N 1. P. 160–165.
- Soriano S, Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, Rodriguez M, Aljama P. Lymphocyte apoptosis: Role of uremia and permeability of dialysis membrane. // *Nephron Clin Pract*. 2005. Vol. 100, N 3. P. 71–C77.
- D'Intini V, Bordonì V, Bolgan I, Bonello M, Brendolan A, Crepaldi C, Gastaldon F, Levin NW, Bellomo R, Ronco C. Monocyte apoptosis in uremia is normalized with continuous blood purification modalities. // *Blood Purif*. 2004. Vol. 22, N 1. P. 9–12.
- Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T. Uremic toxicity: present state of the art. // *Int J Artif Organs*. 2001. Vol. 24, N 10. P. 695–725.
- Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63, N 5. P. 1934–1943.
- Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, Argiles A. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. // *J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 23, N 7. P. 1258–1270.
- Niwa T. Phenol and p-cresol accumulated in uremic serum measured by HPLC with fluorescence detection. // *Clin Chem*. 1993. Vol. 39, N 1. P. 108–111.
- Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Арзуманов С.В. Роль связанных с белком уремиических токсинов в патогенезе хронической почечной недостаточности. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. N 1. С. 30–34.
- Сивков А.В., Синюхин В.Н., Арзуманов С.В., Стецюк Е.А., Коробов Т.А. Уремиические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. N 2. С. 94–97.
- De Loor H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. // *Clin. Chem*. 2005. Vol. 51, N 8. P. 1535–1538.
- De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire N, Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. // *Clin Chem*. 2003. Vol. 49, N 3. P. 470–478.
- Vanholder R, De Smet R, Waterloos MA, Van Landschoot N, Vogeleere P, Hoste E, Ringoir S. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: characterization of the role of p-cresol. // *Kidney Int*. 1995. Vol. 47, N 2. P. 510–517.
- de Carvalho J Jr, Dalboni MA, Watanabe R, Peres AT, Goes MA, Manfredi SR, Canziani ME, Cendoroglo GS, Guimarães-Souza N, Batista MC, Cendoroglo M. Effects of spermidine and p-cresol on polymorphonuclear cell apoptosis and function. // *Artif Organs*. 2011. Vol. 35, N 2. P. 27–32.
- Laetitia Dou, Claire Cerini, Philippe Brunet, Catherine Guilianelli, Valérie Moal, Georges Grau, Rita De Smet, Raymond Vanholder, José Sampol, Yvon Berland. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. // *Kidney Int*. 2002. Vol. 62, N 6. P. 1999–2009.
- Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань, Магариф. 1993. 192 с.
- Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонова А.В. и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. Пособие для врачей-лаборантов. М. 2001, 56 с.

# Оценка прочности паренхимы почки при затягивании ручного хирургического шва

Estimation of renal parenchyma durability during the tightening of the surgical suture

V.N. Juravlev, A.Y. Chiglintsev, K.A. Chiglintsev

We have evaluated the durability of the renal parenchyma and the optimal force for the suture tightening without risk of the tissue eruption on the cadaveric material from both sexes. We have used „Dexon II” as a suturing material and original eruption device for investigations. Re-sistance of the materials to plastic deformations was used as ground for mathematical calculations. Direct correlation was detected between the thread diameter and parenchyma eruption. Tension analysis supposed that by increase in diameter it is possible to apply more tightening strength without risk of eruption. Manual and tactile exercises at the training simulator are important for development of surgical skills with regard to tightening of surgical suture.

**В.Н. Журавлев<sup>1</sup>, А.Ю. Чиглинецв<sup>2</sup>, К.А. Чиглинецв<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург);

<sup>2</sup>Лечебно-диагностический центр «МедАкцент» (г. Челябинск)

В группе механических способов местного гемостаза хирургии паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа, щитовидная железа, почка) кардинальным вопросом является не только вид шва, используемый шовный материал, но и прорезывание самой ушиваемой ткани, что может препятствовать надежному и окончательному гемостазу, предупреждению послеоперационных осложнений [1]. В ходе неотложных вмешательств при нарушении целостности именно этих органов до 85% операционного времени затрачивается на остановку кровотечения [2].

Процедуре ушивания почка подвергается в случаях повреждений, уролитиаза и в онкологической практике. Суммарный кровоток почек составляет 20% ударного объема сердца. Интенсивность кровоснабжения в ткани почки из расчета на 100 г ее массы в 4 раза больше, чем в печени, и в 8 раз больше, чем в мышце сердца [3]. Густая сеть сосудов, незначительная сократительная способность паренхимы, малое количество соединительной ткани и неумещающийся просвет сосудов, отсутствие клапанов в венах органа и обильная сеть анастомозов на уровне вен 3-го порядка объясняют длительность кровотечения из ран почки и требует тщательности в наложении хирургических швов с гемостатической целью [4].

Другая проблема при накладывании

хирургических швов на ткань почки связана с механическими свойствами самой ткани почки. Биологическая ткань это композиционный материал, образованный объемным сочетанием разнородных элементов. Матрикс биологических тканей составляют коллаген, эластин и связующее вещество. Механические воздействия на биологические ткани вызывают в них деформации и напряжения, появляется механическое движение, распространяются волны. Паренхима почки по плотности и типу пространственной структуры относится к мягким биологическим тканям человека [5].

Среди механических свойств мягких биологических тканей: упругости, жесткости, пластичности, хрупкости, наибольший клинический интерес вызывает прочность - способность тел противодействовать разрушению под действием внешних сил. Накладываемые на паренхиматозные органы швы должны быть механически прочными, обеспечивать гемостаз по линии их наложения, биологическую и физическую герметичность органов, с полным сопоставлением слоев раны без натяжения, при завязывании узла нити шва не должны прорезать паренхиму органа [6].

Подавляющее количество современных исследований ушивания паренхимы почки посвящено выбору шовного материала [7], технике наложения хирургического узла [8], видам швов паренхиматозных органов [9] и анализу техниче-

ских основ хирургии [6, 7]. При этом сведений об изучении механической прочности паренхимы почки в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Цель исследования - определение прочностных характеристик паренхимы почки и установление адекватного усилия завязывания хирургического шва без угрозы прорезывания ткани.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение прочностных характеристик паренхимы почки осуществляли на образцах размером 50x10x10 мм, изъятых у трупов обоего пола возраста от 25 до 60 лет, после наступления смерти не более одних суток. Обработка фиксирующими веществами не проводилась. Участок иссекаемой паренхимы находился по *margo lateralis* переднего верхнего и переднего нижнего сегментов почки. Исследования проводились при температуре воздуха 20-24°C, влажности 60-80%, атмосферном давлении 730-740 мм. рт. ст., в условиях естественной освещенности в дневное время суток. Для предотвращения высыхания образцы периодически увлажняли физиологическим раствором. Испытания проводили в день взятия материала. В качестве хирургической нити использовался рассасывающийся плетеный гомополимер из полигликолевой кислоты «Dexon II» (Tycos Healthcare, Davis & Geck), № 2 – 5 [10]. Выбор шовного материала и нумерование нитей были обусловлены: наиболее часто встречающимися интраоперационными клиническими показаниями, требованиями к идеальному шовному материалу, строением, биодеструкцией, источником производства [6, 7, 11, 12].

Для исследования было сконструировано прорезывающее устройство по ГОСТ 14019-80, изготовленное из стали марки 12Х18Н10Т. Устройство (рис. 1) состояло из опорной плиты 1 с жестко зафиксированными двумя направляющими

стойками 2, на которых свободно скользили по вертикали подвижные упоры верхний 6 и нижний 7, с фиксацией в необходимых положениях при настройке фиксаторами 4. Платформа весового устройства 10 свободно перемещалась по вертикали относительно направляющей стойки 8 с фиксацией положения через хирургическую нить 11 на неподвижный упор 12. Хирургическая нить 11 в рабочем положении проходила через два отверстия нижнего подвижного упора 7, обхватывая испытуемый образец 3 в поперечном сечении.

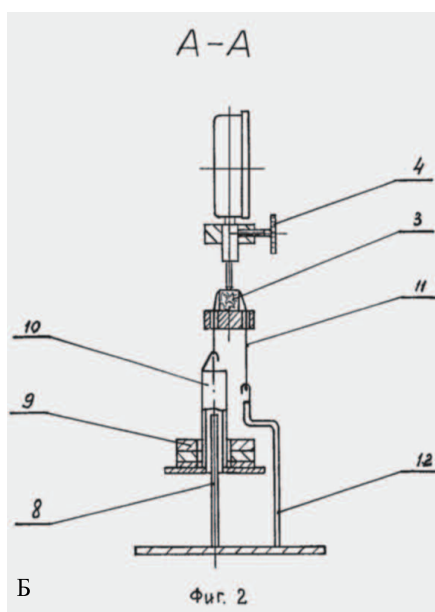
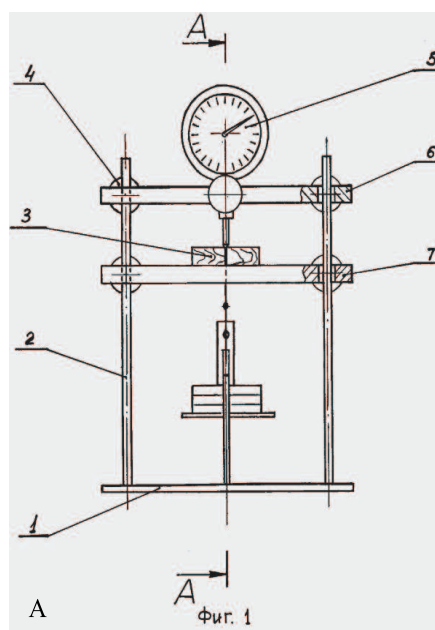


Рис. 1. Чертеж в ортогональных проекциях: А – вид устройства спереди, В – сечение устройства.

Принцип работы устройства.

Образец паренхимы почки 3 размером 50x10x10 мм, укладывался на нижний подвижный упор 7. Через образец в поперечном сечении перекидывалась кетгутовая нить 11, проведенная через сквозные отверстия упора. Индикатор часового типа 5, устанавливался в вертикальном отверстии верхнего подвижного упора 6 с фиксацией стопором 4. Индикатор настраивался таким образом, чтобы утопленный подвижный упор его касался образца, после этого подвижный упор фиксировался стопорными винтами 4. Снятие образца 3 от прорезывающей хирургической нити 11 при нагружении отторженной весовой подвижной платформы 10 гирями 9 фиксировалось индикатором часового типа 5. Поэтапное нагружение платформы 10 гирями 9 производили до полного поперечного прорезывания образца паренхимы почки.

Математическая обработка полученных результатов проводилась на основе гипотез пластичности и разрушения, динамического действия нагрузок, сопротивление материалов пластическим деформациям [13]. Статистический анализ осуществляли с помощью программ «Statistica for Windows» на персональном компьютере «Pentium – 256». Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде М (среднее значение) и стандартной ошибки среднего (m). Оценка значимости определялась с помощью критерия Стьюдента [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из-за сложности задачи расчета принимали упрощающие допущения относительно свойств материала, нагрузок и характера взаимодействия материала и нагрузок [13]:

- материал тела имеет сплошное строение;
- материал образца однороден, т.е. обладает во всех точках



- одинаковыми свойствами;
- материал изотропен, т.е. обладает во всех направлениях одинаковыми свойствами;
- в теле до приложения нагрузки нет внутренних усилий;
- результат воздействия на тело системы сил равен сумме результатов воздействия тех же сил, прилагаемых к телу последовательно и в любом порядке;
- в точках тела, достаточно удаленных от мест приложения нагрузок, внутренние силы весьма мало зависят от конкретного способа приложения этих сил;
- нагрузки, действующие на образец материала могут рассматриваться как: поперечная, статическая, сосредоточенная равнодействующая сила, повторная нагрузка неуставившихся режимов.

Для установления величины связи между степенью прорезывания паренхимы почки лигатурой «Dexon II» и диаметром использованной нити производили вычисление коэффициента корреляции способом округления. Сводные данные, полученные в ходе эксперимента, представлены в таблице 1.

В табличных показателях в графе  $V_x$  (диаметр хирургической нити) и  $V_y$  (усилие прорезывания паренхимы) – приняты за зависимую переменную,  $X_c$ ,  $X_{c2}$ ,  $Y_c$ ,  $Y_{c2}$  – отклонения и их квадраты, индекс С

указывает на то, что отклонения отсчитывались от округленного среднего арифметического М:

$$M_X = \frac{\sum V_x}{n} = 0.59; \quad C_X = 0.6$$

$$M_Y = \frac{\sum V_y}{n} = 359.9 \quad C_Y = 360$$

Определив С для обоих рядов, вычисляли отклонения и суммы  $S_1(x)$  и  $S_1(y)$ :

$$S_1 = \sum V - nC;$$

$$S_1(x) = +2.52; \quad S_1(y) = -3$$

Так как  $Z_c = X_c + Y_c$ , то:

$$S_1(z) = S_1(x) + S_1(y) = -2.1$$

После возведения в квадрат отклонений  $X_c$ ,  $Y_c$  и  $Z_c$ , и складывания, получали вторые вспомогательные суммы  $S_2(x)$ ,  $S_2(y)$  и  $S_2(z)$ , далее сумма квадратов центральных отклонений была равна:

$$\sum X^2 = S_2 - \frac{S_1^2}{n}$$

$$\sum X^2 = 1.66; \quad \sum Y^2 = 194098.7; \\ Z^2 = 194812.2$$

Сумма произведений отклонений X и Y:

$$\sum XY = \frac{\sum Z^2 - \sum X^2 - \sum Y^2}{2} = 355.9$$

Коэффициент корреляции:

$$r = \frac{\sum XY}{\sqrt{\sum X^2 \times \sum Y^2}} = 0.62$$

Ошибка коэффициента корреляции:

$$m_r = \pm \frac{1-r^2}{\sqrt{n}} = 0.119$$

Линейное корреляционное уравнение можно выразить:

$$y = M_y + r \frac{\sigma_y}{\sigma_x} (x - M_x) = 198.4X + 241$$

где:

$y$  – значения прорезывания паренхимы почки, принятые за зависимую величину;

$x$  – значения диаметра хирургической нити, принятые за независимую величину;

$M_x$  и  $M_y$  – средние арифметические изучаемых свойств;

$\delta_x$  и  $\delta_y$  – средние квадратичные отклонения;

$r$  – коэффициент корреляции.

Средняя ошибка уравнения:

$$m_{xy} = \pm \delta_y \sqrt{1-r^2} = 68 \text{ г} \\ 2 m_{xy} = 136 \text{ г}$$

График изменения усилия прорезывания паренхимы почки в зависимости от диаметра хирургической нити представлен на рисунке 2.

Установленные показатели усилия затягивания шва из хирургической нити «Dexon II» при ушивании паренхимы почки при условии отсутствия прорезывания ткани органа отражены в таблице 2.

Как представлено в таблице, с увеличением диаметра нити шовного материала необходимо прила-

Таблица 1. Показатели усилия прорезывания паренхимы почки при поэтапном нагружении образца

Кол-во опытов	Метрический размер нити	Диаметр мм ( $V_x$ )	Условный номер	$V_y$ ( $n \cdot 10^2$ )	$X_c$	$X_c^2$	$Y_c$	$Y_c^2$	$Z_c$	$Z_c^2$
8	2	0,20-0,29	3/0	292	-0,2	0,04	-72	5857	-72,3	5884
4	3	0,30-0,39	2/0	296	-0,1	0,02	-64	6356	-63,9	6375,7
4	4	0,40-0,49	0	363	+0,4	0,01	+45	3148	+65,2	3147,2
11	5	0,50-0,59	1	430	+0,4	0,16	+100	10000	+85,4	9880,0
$\Sigma - 27$	—	—	—	97,17	+2,52	1,89	-3	194099	-2,1	194812,4

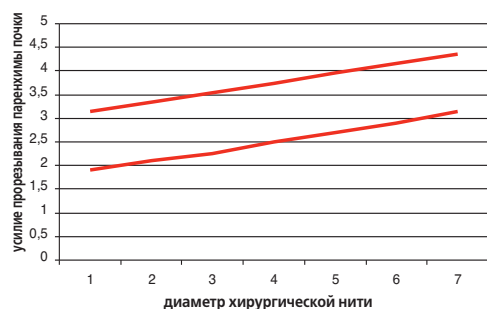


Рис. 2. Корреляционная зависимость между диаметром кетгутовой нити и усилием прорезывания паренхимы почки, где верхняя линия — уравнение прямой регрессии верхней границы интервала  $y = 198,4X + 241 \text{ н} \cdot 10^{-2}$ , а нижняя линия — уравнение прямой регрессии нижней границы интервала  $y = 198,4X + 105 \text{ н} \cdot 10^{-2}$  ( $x$  — диаметр хирургической нити в мм).

Примечание: соответствие условного номера хирургической нити с условными показателями на оси абсцисс: 2 — 3/0; 3 — 2/0; 4 — 0; 5 — 1.

гать большую нагрузку при завязывании хирургического шва с отсутствием угрозы прорезывания паренхиматозного органа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно — хирургия это и наука, и искусство, и ремесло. В основе большей части II и III этапов (оперативного приема и выхода из операции) лежит соединение тканей. Необходимость в соединении тканей возникает при восстановлении целостности органов и структур. Можно с уверенностью сказать, что большую часть любого оперативного вмешательства составляет соединение тканей. Соединение тканей осуществляется путем наложения хирургических швов, которые обеспечивают соприкосновение тканей, их герметичность на протя-

жении определенного времени, достаточного для образования соединительного рубца. До настоящего времени ручное соединение тканей является основным видом хирургических манипуляций.

Сложность структуры человеческого организма создает определенные трудности в выборе способа и метода наложения швов на различные органы и ткани. При этом необходимо учитывать множество факторов, среди которых главное место занимают анатомическое и гистологическое строение, определяющие механическую прочность органа [15]. Степень затягивания нити необходимо соразмерять с прочностью перевязываемой ткани, так и прорезывание ее при чрезмерно затянутом узле. Затягивание каждого витка узла должно производиться с равным дозированным усилием [16]. Технически акт завязывания хирургического узла можно представить себе как мануальную манипуляцию под контролем зрения, при этом зрительно усилие завязывания узла оценивается по появлению участков прорезывания ткани органа, после чего процедура должна быть прекращена.

Человечество научилось успешно фиксировать, сохранять и передавать зрительные и звуковые образы, а вот с тактильными все гораздо сложнее. Давление или внешняя нагрузка — ключевой параметр при фиксации тактильного ощущения, поскольку это процесс динами-

ческий, а существующие методы измерения ощущения, заключаются только в описательной модальности, а не на объективных характеристиках экстероцептивных ощущений. Каждое ощущение должно обладать определенной степенью интенсивности или силы. Основная психофизиологическая концепция о силе раздражителей и соответствующих им величин ощущений описана в законе Бутера (1760) — Вебера (1830) — для того, чтобы интенсивность ощущения росла в математической прогрессии, интенсивность раздражения должна расти в геометрической прогрессии, в последствии дополненным исследованиями Г.Т. Фехнера (1860), С.С. Стивенса (1960), Ю.М.Забродина (1977) [17]. Обобщенный психофизический закон, свидетельствует о том, что характер зависимости между ощущениями и воздействующими раздражителями обусловлен осведомленностью человека о процессах ощущения. Примечательно, что полного параллелизма между интенсивностями ощущения и раздражения не существует [18]. Если обратиться к основной схеме бихевиоризма Э.Л. Торндайка (1898), то один из основных путей в достижении максимального параллелизма и повышения степени осведомленности человека — выполнение: закона упражнения (law of exercise) — при прочих равных условиях повторение акта способствует научению и облегчает последующее выполнение акта; закона использования (практики) (law of use) — акты или ассоциации, которые используются (упражняются, повторяются), тем самым усиливаются (укрепляются) по сравнению с теми, которые не используются. На наш взгляд, такое возможно путем разработки и использования симуляторов нагрузок при завязывании хирургических лигатур.

Таблица 2. Зависимость усилия затягивания хирургического шва от диаметра шовного материала

Метрический размер нити	Диаметр нити мм (Vx)	Условный номер нити	Усилие затягивания (н)
2	0,20-0,29	3/0	2,16
3	0,30-0,39	2/0	2,04
4	0,40-0,49	0	2,24
5	0,50-0,59	1	2,43

Примечание: 1н = 100 г

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, чем больший диаметр полигликолидной синтетической хирургической нити (метрический размер, условный номер), тем большее усилие необходимо прилагать

оператору для затягивания ручного шва в ходе интраоперационного ушивания паренхимы почки, без угрозы ее прорезывания, а альтернатива использования конкретного номера нити входит в прерогативу хирурга. Экспериментально установленное усилие

завязывания узлового простого шва следует тренировать на силовом симуляторе для формирования мануальных тактильных ощущений и повышения адекватности этапа ушивания ткани органа. Это является предметом наших дальнейших исследований. ■

### Резюме:

Настоящее исследование посвящено определению прочностных характеристик паренхимы почки и установлению адекватного усилия завязывания хирургического шва без угрозы прорезывания ткани. Изучение прочностных характеристик паренхимы почки осуществляли на образцах, изъятых у трупов обоего пола. В качестве хирургической нити использовался «Дехон II». Для исследования было сконструировано оригинальное прорезывающее устройство. Математическая обработка полученных результатов проводилась на основе гипотез сопротивления материалов пластическим деформациям. В ходе эксперимента установлена прямая корреляционная зависимость между диаметром хирургической нити и прорезыванием ею паренхимы почки. Показатели усилия затягивания шва свидетельствовали о том, что с увеличением диаметра нити шовного материала необходимо прилагать большую нагрузку при завязывании хирургического шва с отсутствием угрозы прорезывания почки. Установленное усилие завязывания шва следует тренировать на силовом симуляторе для формирования мануальных тактильных ощущений хирурга.

**Ключевые слова:** прочность почки, хирургическая нить, усилие затягивания шва.

**Key words:** kidney durability, suture, tightening, of the surgical suture.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Переверзев А.С. Острая травма в урологии. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции урологов «Травма мочеполовых органов». Харьков: Харьковский институт усовершенствования врачей. 1993. С. 3-19.
2. Литвин А.А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки. // Хирургия. 2000. N 4. С. 74-76.
3. Сулов В.В. Интенсивная терапия и обезболивание в урологии. Киев: Здоров'я; 1981. 189 с.
4. Сабитов Ш.Р. Органосохраняющие принципы гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов (печени, селезенки и почек): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 34с.
5. Александер Р. Биомеханика. М.: Мир; 1970. 341 с.
6. Слепцов И.В. Узлы в хирургии. СПб.: Салит-Медкнига; 2000. с. 176.
7. Шалимов А.А., Фурманов Ю.А., Соломко А.В. Игла, нить, шов – технические основы хирургии // Клиническая хирургия. 1981. N 10. С. 61-67.
8. Буянов В.М., Егиев В.Н., Удотов О.А. Хирургический шов. М.: Медицина; 2001. 112 с.
9. Цивьян А.Л. Способ гемостаза при резекции почки. // Вестник хирургии. 1992; 1: 92-93.
10. Адамян А.А., Винокурова Т.И., Новикова О.А., Гаврилюк Н.Н., Сергеев В.П. Система обозначения хирургических шовных материалов. // Хирургия. 1990. N 12. С. 77-79.
11. Вайнберг З.С. Травма органов мочеполовой системы. М.: Медпрактика-М, 2006. С. 33-77.
12. Переверзев А.С., Росихин, Моисеев А.В., Мыско С.Я., Капиль К. Джунджа Шовный материал в урологии. // Урология и нефрология. 1997. N 4. С. 36-39.
13. Степин П.А. Сопротивление материалов: Учебник для машиностроит. спец. вузов. М.: Высшая школа; 1983. 303 с.
14. Лихолетов И.И., Мацкевич И.П. Руководство к решению задач по высшей математике, теории вероятностей и математической статистике. Минск: Высшая школа; 1969. 454 с.
15. Мальков Б.О. Соединение тканей в хирургии. Черновцы: Редакционно-издательский отдел облполиграфиздата; 1992. 110 с.
16. Хай Г.А. Ассистирование при хирургических операциях. СПб.: Гиппократ; 1998. 382 с.
17. Данилова Н.Н. Психофизиология: Учебник для вузов. М.: Аспект Пресс; 2000. 373 с.
18. Столяренко Л.Д. Основы психологии. 3-е изд., перераб. и доп.. Ростов н/Д; 2000. 672 с.



Межрегиональная общественная организация

[www.forumurology.ru](http://www.forumurology.ru)



# Интернет форум урологов



# Послеоперационные стресс-индуцированные нарушения адаптационной реактивности в урологической практике

## Postoperative stress-induced disorders of adaptive reactivity in urological practice

I.S. Shormanov, M.V. Kosenko, M.M. Vorchalov

The study showed that nephrectomy is an important etiological factor of postoperative maladaptive acute stress, which is based on a significant imbalance of biogenic amines (hyperadrenalism, hypergastrinemia, the deficit of serotonin), which naturally is accompanied by severe psycho-emotional and vegetative-vascular disorders, having the tendency to self-eliminate to 14 days after nephrectomy. In these adverse conditions to a greater extent trustworthy and disrupts the filtration capacity of the kidney only, assessed by estimated glomerular filtration rate (GFR) is reduced and normalized independently for all 14 days of early postoperative period. Identified significant correlation between the plasma level of adrenaline and anxiety, between the total score of anxiety and a calculated value of vegetative Kerdo index and the last index and an average estimated GFR of a single kidney. Thus, violations of system adaptation reactivity induced by nephrectomy, have a reliable negative impact on GFR of a single kidney, which can be considered as the most informative and critical indicator of the adequacy of the adaptive reactivity and functional alterations in the kidney only in terms of postoperative maladaptive stress. It is concluded that to improve outcomes nephrectomy and early prevention of disorders of the kidney remaining only later to consider the relationship of planning to adequately maintain the early postoperative period.

**И.С. Шорманов, М.В. Косенко, М.М. Ворчалов**

Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Несмотря на улучшение ранней диагностики и прогресс в технике хирургического лечения заболеваний почек, количество органоуносящих операций (нефрэктомий) в настоящее время в урологической практике не имеет четкой тенденции к снижению [1]. При этом пациент с оставшейся единственной почкой, по мнению большинства исследователей и клиницистов, не может считаться абсолютно здоровым человеком, поскольку единственная почка принимает на себя весь функциональный удар на протяжении дальнейшей жизни человека, что предопределяет высокую частоту различных заболеваний единственной почки, достигающую 80% [2-4]. Таким образом, органоуносящая операция (нефрэктомия) должна не только преследовать цели избавления пациента от какого-либо хирургического заболевания почки, но и обеспечить хорошее качество жизни в дальнейшем, которое основано на максимально ранней профилактике повреждений единственной почки. Согласно имеющимся данным, самые начальные (доклинические) стадии повреждения единственной почки могут развиваться уже в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии. Адекватное ведение больного в послеоперационном периоде во многом предопределяет исход нефрэктомии и дальнейшую судьбу пациента [5-8]. Для профилактики повреждений единственной почки после нефрэ-

ктомии предлагаются различные подходы, в частности, интегративный комплексный подход в оценке нарушений адаптационной реактивности организма, оказывающих существенное влияние на анатомо-функциональное состояние единственной почки [9-12].

*Цель исследования:* изучить взаимосвязь нарушений общей адаптационной реактивности организма и функционального состояния единственной почки в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общий объем исследования составил 120 пациентов, из которых 90 человек перенесли нефрэктомию и наблюдались в течение 14 суток раннего послеоперационного периода (основная группа), 30 человек с единственной почкой, перенесшие нефрэктомию 6-12 месяцев назад, составили контрольную группу («условно здоровый контроль»). Средний возраст больных контрольной группы составил 44,8 года (доверительный интервал 0,95; 28-56), основной группы – 43,8 (доверительный интервал 0,95; 25-53).

Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах представлено в таблице 1.

Среди заболеваний, приведших к нефрэктомии у больных основной группы, фигурировали опухоли почки (48,9%), травмы почки (16,7%) и коралловидный нефролитиаз (13,3%) (табл. 2). Полученные данные свиде-

тельствуют о том, что рак почки по-прежнему остается основной причиной нефрэктомии, несколько преобладавая в мужской популяции. Травматические повреждения почки, потребовавшие нефрэктомии, достоверно чаще наблюдались у мужчин по сравнению с женщинами (соотношение мужчины: женщины составило 4:1), а факт высокой частоты коралловидного нефролитиаза в структуре показаний к нефрэктомии у представителей обоих полов объясняется известной эндемичностью Ярославской области по мочекаменной болезни в целом.

Результаты исследований, выполненные у больных основной группы до операции и на 1, 7 и 14 сутки после нефрэктомии, сравнивались с показателями контрольной группы.

Для оценки степени выраженности стресса использовали лабораторные методы определения некоторых стрессовых биогенных аминов (адреналина, гистамина, серотонина) в плазме крови. Совместное определение показателей гистамина и серотонина в крови проводилось методом, основанном на измерении флуоресценции продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом, а изолированного серотонина – с нингидрином по методике Л.Я. Прошиной [13]. Ориентируясь на интенсивность свечения

стандартных проб, производился расчет показателей в мкг/мл. Для приготовления стандартных проб использовали гистамин дигидрохлорид фирмы «Fluka» (Швейцария) и серотонин-креатинин сульфат фирмы «Reanal» (Венгрия). Уровень адреналина определялся дифференциально-флюориметрическим методом В.О. Осинской [14]. Расчет проводился по калибровочным графикам. Концентрация катехоламинов в крови выражалась в мкг/мл. В качестве нормальных значений в крови адреналина, гистамина и серотонина принимались значения указанных биогенных аминов в крови у больных контрольной группы. У всех пациентов до и в течение 14 суток после нефрэктомии проводился общеклинический осмотр, сбор жалоб на момент исследования. Для выявления нарушений психо-эмоционального статуса все пациенты проходили анкетирование по шкале тревоги Цунга [15]. Шкала содержит 20 утверждений, по каждому из которых исследуемый дает ответ по частоте возникновения у него того или иного признака, ранжированной в четырех градациях: «редко», «иногда», «часто» и «очень часто». На основании ответов рассчитывался суммарный балл тревоги (СБТ), максимальное значение которого по данной шкале составляет 80. Индекс тревоги (ИТ) рассчитывался делением полученного при обследо-

вании пациента суммарного балла на максимально возможный суммарный балл (80) [15]. Для оценки состояния центральной гемодинамики использовались традиционные методы диагностики: пальпаторные измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и аппаратные измерения уровней систолического артериального давления (САД, мм рт.ст.) и диастолического артериального давления (ДАД, мм рт.ст.). На основании измерений показателей ЧСС и ДАД для выявления гемодинамических вегетативных нарушений всем больным выполняли определение расчетного вегетативного индекса Кердо (ВИК), который традиционно используется в соматической медицине для экспресс-диагностики вегетативных сердечно-сосудистых нарушений [16]. Расчет ВИК достаточно прост и быстр, что важно при оценке вегетативной дисфункции в экстремальных условиях (в том числе, в послеоперационном периоде). ВИК вычисляется по формуле:

$$\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \times 100,$$

где ВИК – вегетативный индекс Кердо (баллы);

ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.);

ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин).

Усредненный показатель ВИК в норме располагается в области нулевых значений, диапазон колебаний у мужчин в норме составляет от минус 2 до плюс 2 баллов, а у женщин – от минус 5 до плюс 1 балла. В условиях любого психо-эмоционального вегетативного стресса ВИК существенно возрастает и чем он выше, тем более выражена стрессовая реакция [16]. Для оценки функциональной способности единственной почки производили определение в утренней пробе из кубитальной вены, взятой натошак, уровня эндогенного креатинина с применением унифицированного метода Поппера, основанного на реакции Яффе. За нормальное значение уровня креатинина крови принимали значение 70-115 мкмоль/л

Таблица 1. Распределение пациентов в группах исследования по полу (n=120)

Группы исследования	Мужчины		Женщины	
	Абс. (чел.)	%	Абс. (чел.)	%
Контрольная группа (n=30)	19	63,3	11	36,7
Основная группа (n=90)	60	66,7	30	33,3
ВСЕГО	79	100,0	41	100,0

Таблица 2. Распределение больных основной группы по причинам нефрэктомии (показаниям к нефрэктомии) (n=90)

Заболевания почки, которые явились показанием к нефрэктомии	Абс. (чел.)	% от общего числа больных
Опухоль почки	44	48,9
Травма почки 5-6 степени	15	16,7
Коралловидный нефролитиаз	12	13,3
Острый тотальный гнойно-деструктивный пиелонефрит	7	7,8
Гидронефроз III-IV степени	7	7,8
Пионефроз	5	5,5
ВСЕГО	90	100,0



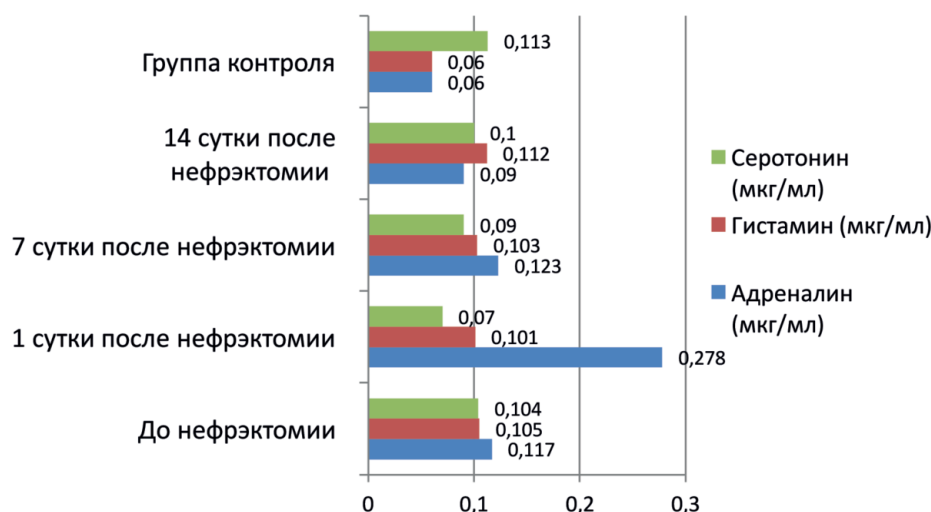


Рис. 1. Показатели плазменных уровней биогенных аминов у пациентов основной группы до и после нефрэктомии и у пациентов контрольной группы

для мужчин и 35-90 мкмоль/л – для женщин [14]. Измеренный плазменный уровень эндогенного креатинина использовали для расчета у каждого пациента скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (2009, модификация 2011) [17].

Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Обработку данных проводили с использованием стандартных методов описательной и сравнительной статистики [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика плазменных уровней изучаемых биогенных аминов до и после нефрэктомии представлена на рисунке 1.

У больных основной группы еще до нефрэктомии отмечалось повышение в 1,9 раза плазменного уровня адреналина (гиперадреналинемия), который оставался повышенным относительно контрольной группы в течение всех 14 суток после операции на фоне умеренной гипергистаминаемии и дефицита плазменного серотонина ( $p < 0,05$ ). Пациенты с болевым синдромом перед нефрэктомией, как и пациенты, которым предстояла экстренная нефрэктомия (в отличие от плановой операции) демонстрировали статистически более выраженную

гиперадреналинемию как в до, так и в послеоперационном периоде ( $p < 0,05$ ). Нарушения обмена адреналина и гистамина не имели тенденции к полной нормализации даже к 14 суткам послеоперационного периода, в то время как плазменный дефицит серотонина при естественном течении раннего послеоперационного периода к указанному времени уже не выявлялся.

Выявленные нарушения баланса биогенных стрессовых аминов у пациентов после нефрэктомии в клинике сопровождались выраженными психо-эмоциональными и ве-

гетативно-сосудистыми расстройствами. Еще до нефрэктомии и в течение 14 суток после перенесенной нефрэктомии у пациентов имели место выраженные психо-эмоциональные расстройства (достоверно более высокий уровень тревожности, оцененной по показателям СБТ и ИТ по сравнению с группой контроля), которые сохранялись в течение всего периода наблюдения (табл. 3).

Нефрэктомия практически у всех 100% больных сопровождалась психо-эмоциональными нарушениями, которые у 26,7 % пациентов (т.е., практически у каждого четвертого) протекали как тревожно-депрессивный синдром ( $p < 0,05$ ). На этом фоне одновременно отмечалась высокая частота вегетативно-сосудистых нарушений, оцененных по суммарному вегетативному индексу Кердо (табл. 4).

Как видно из таблицы 4 еще до нефрэктомии и в течение 14 суток после нее у пациентов сохранялся достоверно более высокий показатель вегетативного индекса Кердо по сравнению с группой контроля с пиком в 1-7 сутки, и его уровень не нормализовался к 14 суткам ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о повышен-

Таблица 3. Динамика показателей тревожности в контрольной группе и у больных до и после нефрэктомии (n=120)

Группа	Показатели	До операции	1 сутки после нефрэктомии	7 суток после нефрэктомии	14 суток после нефрэктомии
Суммарный балл тревоги (СБТ) (баллы)	контроль (n=30)	33,2±2,4			
	Нефрэктомия (n=90)	72,3±3,8*	64,8±1,2**	57,6±1,8**	52,7±2,2**
Индекс тревоги (ИТ) (y.e.)	контроль (n=30)	0,41±0,9			
	Нефрэктомия (n=90)	0,81±0,4*	0,83±0,6*	0,72±0,3**	0,56±0,5*

\* – достоверная разница между группой контроля и больными до и после нефрэктомии при  $p < 0,05$ .

\*\* – достоверная разница между уровнем до операции и в соответствующие дни послеоперационного периода, но не между собой в группе нефрэктомии при  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Динамика ВИК в контрольной группе и у больных до и после нефрэктомии

Группа	До операции	1 сутки	7 суток	14 суток
Контроль (n=30)	3,2±0,3			
Нефрэктомия (n=90)	4,8±0,6*	12,3±0,5**	10,3±0,4**	6,5±0,7**

\* – достоверная разница между группой контроля и больными до и после нефрэктомии при  $p < 0,05$ .

\*\* – достоверная разница между уровнем до операции и в соответствующие дни послеоперационного периода в группе нефрэктомии при  $p < 0,05$ .

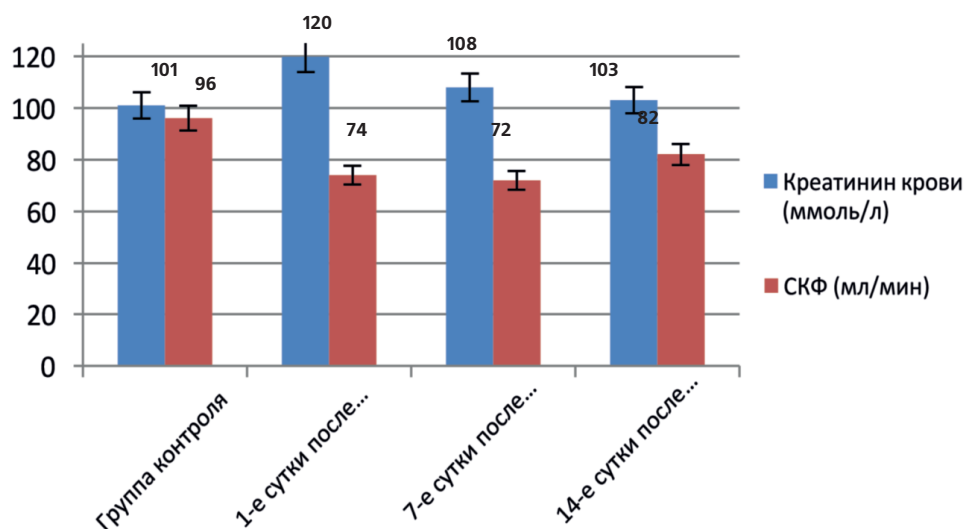


Рис. 2. Показатели плазменного уровня креатинина (ммоль/л) и расчетной СКФ (мл/мин) у пациентов основной группы после нефрэктомии и у пациентов контрольной группы

ной нагрузке на сердечно-сосудистую систему в течение всего раннего послеоперационного периода нефрэктомии.

О наличии патогенетической связи между выявленными нарушениями обмена биогенных аминов, психо-эмоциональными и вегетативно-сосудистыми расстройствами в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии свидетельствовали установленные в ходе исследования достоверные положительные связи между плазменным уровнем адреналина и индексом тревоги (ИТ) ( $r=0,502$ ;  $n=75$ ;  $p=0,001$ ), а также между суммарным баллом тревоги (СБТ) и расчетным показателем вегетативного индекса Кердо (ВИК) ( $r=0,217$ ;  $n=75$ ;  $p=0,001$ ).

При оценке динамики функционального состояния единственной почки после нефрэктомии были получены следующие данные: уровень эндогенного креатинина в 1-е сутки после нефрэктомии был достоверно выше (на 19%) показателя группы условно здорового контроля, однако, начиная с 7-х суток происходит его снижение на 12% от исходного, и к 14-м суткам послеоперационного периода уровень креатинина крови у оперированных пациентов достоверно не отличается от аналогичных показателей в группе контроля ( $p<0,1$ ). Эти

данные позволяли сделать вывод о том, что азотовыделительная функция единственной почки в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии нарушается незначительно, а возникающие ее изменения носят временный (транзиторный) характер.

В отличие от уровня эндогенного креатинина, расчетная СКФ единственной почки в течение всех 14 суток после нефрэктомии была достоверно ниже показателя условно здорового контроля (в 1-е сутки – на 23%, на 7-е сутки – на 25%, на 14-е сутки – на 17%,  $p<0,05$ ). Следовательно, фильтрационная функция единственной почки, оцененная по расчетной СКФ, под влиянием операционного стресса нарушается в большей степени, чем азотовыделительная функция (рис. 2).

Полученные лабораторные данные позволяют рекомендовать для клинической практики расчет СКФ как простой и достоверный диагностико-прогностический критерий, отражающий стресс-индуцированные дезадаптационные нарушения функции единственной почки, поскольку в ходе исследования была выявлена достоверная обратная связь между расчетным показателем вегетативного индекса Кердо и средним показателем СКФ единственной почки ( $r=0,346$ ;  $n=75$ ;  $p=0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование показало, что нефрэктомия может рассматриваться как мощный этиологический фактор острого дезадаптационного послеоперационного стресса, приводящего к существенной перестройке как системных, так и локальных (почечных) механизмов адаптационной реактивности. Наиболее ранним признаком индуцированного нефрэктомией дистресс-синдрома следует считать развитие дисбаланса биогенных аминов (гиперадреналинемия, гипергистаминемия, дефицит серотонина), регулирующих ответ организма на любые стрессорные влияния, который клинически проявляется выраженными психо-эмоциональными (повышенный уровень тревоги и тревожно-депрессивный синдром) расстройствами и вегетативно-сосудистыми нарушениями (неустойчивость центральной гемодинамики), не имеющими тенденции к самостоятельной нормализации в течение 14 суток после нефрэктомии. В этих неблагоприятных условиях происходит транзиторное нарушение азотовыделительной функции оставшейся единственной почки, а именно: нарушается фильтрационная способность единственной почки, оцененная по расчетной скорости клубочковой фильтрации. Нарушения СКФ после нефрэктомии персистируют на протяжении не менее 14 суток раннего послеоперационного периода и самостоятельно не нормализуются к указанному времени. По данным выполненного исследования, именно расчетная СКФ представляется наиболее информативным и критическим показателем, отражающим адекватность адаптационной реактивности и функциональной перестройки единственной почки в условиях послеоперационного дезадаптационного стресса после нефрэктомии. Величину СКФ следует более широко использовать в качестве прогностического и диагностического критерия.

в урологической практике, в том числе, после нефрэктомии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование достоверно доказало этиологическую роль нефрэктомии в развитии острого послеоперационного дезадаптационного стресса, который оказывает неблагоприятное влияние не только на психо-эмоциональный и

вегетативно-сосудистый статус пациентов, но и на функциональное состояние единственной почки после нефрэктомии. Это может ухудшать конечные результаты нефрэктомии, влиять на клиническое течение раннего послеоперационного периода и в конечном итоге создавать условия для развития повреждений единственной почки впоследствии. Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что

адекватное эффективное фармакологическое сопровождение раннего послеоперационного периода после нефрэктомии, направленное на нивелирование или полную коррекцию выявленных стресс-индуцированных нарушений адаптационной реактивности организма и единственной почки является насущной потребностью клинической урологии для улучшения ранних и отдаленных результатов нефрэктомии. ■

## Резюме:

На основании обследования в раннем послеоперационном периоде 90 больных после нефрэктомии изучена взаимосвязь нарушений общей адаптационной реактивности организма и функционального состояния единственной почки. Оценивался уровень стресса и изучался психо-эмоциональный статус. Выявлено, что нефрэктомия и операционный наркоз являются важным этиологическим фактором острого послеоперационного стресса, в основе которого лежит существенный дисбаланс биогенных аминов, что сопровождается выраженными психо-эмоциональными и вегетативно-сосудистыми расстройствами, не имеющими тенденции к самостоятельной ликвидации к 14 суткам после нефрэктомии. В этих условиях нарушается фильтрационная способность единственной почки, которая остается сниженной и самостоятельно не нормализуется в течение 14 суток послеоперационного периода. Выявлены достоверные связи между плазменным уровнем адреналина и индексом тревоги, между суммарным баллом тревоги и расчетным показателем вегетативного индекса Кердо, а также последним показателем и средним показателем расчетной скоростью клубочковой фильтрации единственной почки. Таким образом, нарушения системной адаптационной реактивности организма, вызванные нефрэктомией, оказывают негативное влияние на СКФ единственной почки, которую можно рассматривать как наиболее информативный и критический показатель, отражающий адекватность адаптационной реактивности и функциональной перестройки единственной почки в условиях послеоперационного дезадаптационного стресса. Вывод: для улучшения исходов нефрэктомии и ранней профилактики нарушений функции оставшейся единственной почки следует учитывать выявленные связи для планирования адекватного ведения раннего послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** нефрэктомия, ранний послеоперационный период, адаптационная реактивность, дезадаптационный стресс, скорость клубочковой фильтрации.

**Key words:** nephrectomy, early postoperative period, adaptive reactivity, disadaptation stress, glomerular filtration rate.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атдурев В.А. Органосохраняющая хирургия опухолей паренхимы почки: Дисс...д-ра мед.наук. Н.Новгород, 2002. 316 с.
2. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. О показаниях к нефрэктомии и о судьбе лиц, оставшихся с единственной почкой. // Урология и нефрология. 1970. N 2. С. 14-19.
3. Пытель А.Я., Гришин М.А. Заболевания единственной почки. М.: Медицина, 1973. 184 с.
4. Иванов А.П. Клинико-экспериментальное обоснование органосохраняющих операций при раке почки: Дисс...д-ра мед.наук. М., 2012. 333 с.
5. Иванов А.П., Тюзиков И.А. Нефрэктомия в современных условиях: причины и дальнейшая судьба больных с единственной почкой. // Фундаментальные исследования. 2011. N 7. С. 64-66.
6. Иванов А.П., Тюзиков И.А. Влияние заболеваний единственной почки на ее функциональное состояние в отдаленном периоде после нефрэктомии. // Российский медицинский журнал. 2012. N 1. С. 24-26.
7. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. // Nephron Clin Pract. 2014, Vol. 127, N 1, P. 94-100.
8. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Мартов А.Г. Заболевания единственной почки: научная история и эволюция проблемы. // Урология. 2013. N 6. С. 103-110.
9. Лапшаева Т.В. Факторы риска неблагоприятного прогноза у больных с единственной почкой. // Сибирский медицинский журнал. 2006. N 3. С. 47-49.
10. Интегративная урология. Руководство. [Под ред. П.В., Глыбочко Ю.Г. Алеева]. М.: Медфорум, 2014. 432 с.
11. Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование). // Урология. 2012. N 3. С. 11-14.
12. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Иванов А.П. Клинико-экспериментальное обоснование патогенеза заболеваний единственной почки как междисциплинарной проблемы. // Вестник Российского Научного Центра Рентгенодиагностики (электронный журнал). 2012, Т. 2, N 21. URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/tuzikov\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/tuzikov_v12.htm) (дата обращения 29.06.2012).
13. Прошина Л.Я. Исследования серотонина и гистамина в одной пробе крови. // Лабораторное дело. 1981. N 2. С. 90-93.
14. Горячковский А. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 616 с.
15. Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. // Psychosomatics. 1971, N 12, P. 371-379.
16. Kérdő I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. // Acta neurovegetativa. 1966, Vol. 29, N 2, P. 250-268.
17. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 4-26.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. [Пер. с англ.]. М.: Практика, 1999. 459 с.



# Отчет о X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии»

Отчет подготовила ответственный секретарь оргкомитета конференции, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», д.м.н., профессор **Перепанова Т.С.**  
01.03.2016г

11-12 февраля 2016 года в Центральном Доме ученых РАН (Москва, ул.Пречистенка,16) состоялась X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторы конференции: Российское общество урологов (РОУ), «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России и межрегиональная общественная организация (МОО) «Рациональная фармакотерапия в урологии» – ассоциированный член РОУ.

В работе конференции приняли участие свыше 1350 человек (630 регистраций на месте и 720 подключений по интернету, сайт [www.uro.ru](http://www.uro.ru)) из 65 городов России и из 5 стран СНГ (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркменистан, Узбекистан), а также двух зарубежных стран (Германия, Италия). В выставочной экспозиции приняли участие 17 отечественных и иностранных фармацевтических фирм.

Во время регистрации все делегаты конференции бесплатно получали материалы конференции: книга тезисов, журнал «Эффективная фармакотерапия в урологии», Федеральные клинические рекомендации: «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов-2015». Представленные рекомендации переработаны экспертами МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» и членами Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

В состав Президиума конферен-

ции вошли: председатель РОУ, заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Аляев Ю.Г., директор «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина»-филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор, д.м.н. Аполихин О.И.; заведующий кафедрой урологии и оперативной андрологии РМАПО, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Лоран О.Б., и зав. отделом «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина»-филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель московского общества урологов, профессор, д.м.н. Перепанова Т.С.

После приветственных слов членов Президиума, конференция встречала иностранных гостей – лекторов: профессора **Курта Набера** (Kurt Naber), постоянного участника конференции, члена правления Европейского общества инфекций в урологии (ESIU) и международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC); профессора **Флориана Вагенленера** (Florian Wagenlehner) – председателя комиссии по урологической инфекции международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC), члена правления Европейского общества инфекций в урологии; профессора **Сциллу Габриеллу Крауз** (Csilla Gabriella Krausz) (Италия) – президента европейской академии андрологии; а также российских докладчиков.

В первый день конференции обсуждались вопросы «Проблемы и перспективы антимикробной терапии и

профилактики урогенитальной инфекции». На первом пленарном заседании были представлены обновленные Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (Перепанова Т.С.), уделено особое внимание выбору терапии при серьезных инфекциях мочевых путей (Florian Wagenlehner), представлены данные по новым антибиотикам для лечения урогенитальной инфекции (Kurt Naber), о влиянии урогенитальной инфекции и оксидативного стресса на фертильность пациентов (Csilla Gabriella Krausz). Данные о роли резистентности уропатогенов – как глобальной проблеме представил директор НИИ антимикробной химиотерапии, президент МАКМАХа, профессор Козлов Р.С. О выборе конкретного антибиотика для лечения тяжелой урологической инфекции с позиций клинического фармаколога выступил профессор Зырянов С.К., а профессор Перепанова Т.С. представила доклад о клиническом профиле пациента с полирезистентной инфекцией мочевыводящих путей.

Компанией Астеласс был организован симпозиум в интересном формате презентации материала «Что скрывают ошибки в диагностике и лечении?»- особое мнение врача венеролога и юриста – как лечить без последствий. Лектора профессор, д.м.м. Хрянин А.А. и к.ю.н. Радченко М.В. отвечали на вопросы, имеющие значение как для врачей дерматовенерологов, так и для врачей урологов в их ежедневной клинической практике:

- Достоверная лабораторная 

диагностика инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) – залог уверенности в правильном диагнозе.

- Какие отечественные рекомендации имеют юридическую силу в лечении ИППП?

- Может ли российский врач использовать зарубежные руководства в повседневной практике?

- Правильный выбор препарата в лечении ИППП – внимательно читаем инструкцию или рекламную брошюру.

- В чём принципиальная разница между рекомендуемыми и альтернативными схемами лечения ИППП?

- Превышение рекомендуемой дозы препарата – вред или польза для пациента?

- Эмпирическая терапия ИППП: за и против.

- Бренд или генерик – есть ли разница?

- Как врачу избежать юридических исков: всегда ли прав пациент?

- Как правильно оформить лечение пациенту: пишем рецепты (МНН) или в произвольной форме указываем торговые названия лекарственных препаратов?

- Незнание юридических норм и правил не освобождает врача от юридической ответственности: практические советы.

Были представлены лекции по иммунотерапии рецидивирующей инфекции мочевых путей (Перепанова Т.С.) с современными данными о патогенезе рецидивирующей инфекции, врожденном иммунном ответе слизистых оболочек мочевых путей и адаптивном иммунитете. Показана предрасположенность к рецидивирующей ИМП женщин с нарушениями в ответной воспалительной реакции макроорганизма. Представлены собственные данные по изменениям Толл-подобных рецепторов (TLR), дефензинов, цитокинов на фоне лечения Уро-Ваксомом и антибиотиками. Рекомендована иммунотерапия рецидивирующей ИМП иммунопрепаратом Уро-Ваксом по схеме: 1 капс. х 1 /д - 3 мес, перерыв - 3 мес, затем первые 10 дней каждого месяца – еще 3 мес.

В своих презентациях все доклад-

чики отметили рост резистентности к антибиотикам ведущих возбудителей мочевой инфекции, вызывающий обеспокоенность специалистов. Так, профессор Козлов Р.С. представил сравнительные данные влияния резистентности микроорганизмов на валовой внутренний продукт (ВВП), проф. Курт Набер – доложил о новых антибиотиках для лечения урогенитальной инфекции. В начале своего доклада он представил данные всемирного исследования о распространенности резистентности уропатогенов (GPU), в котором участвуют 56 стран, в том числе и Россия. Так, глобальный уровень резистентности во всех странах к ципрофлоксацину уропатогенной кишечной палочки равен 45%, защищенным аминопенициллинам - 50%, цефалоспорином 3 поколения на уровне 30%, гентамицину – около 30% и только к имипенему - 2-3%. Суммарный уровень резистентности всех уропатогенов к ципрофлоксацину во всех странах свыше 50%, так же и к защищенным аминопенициллинам, триметоприм/сульфаметоксазолу - свыше 50%, цефалоспорином: цефуроксиму - 50%, цефотаксиму – 42%, цефтазидиму - 40%, гентамицину – 42%, наименьший уровень резистентных штаммов к карбапенемам - 10% и пиперацillin/тазо-бактам - 30%.

Профессор К. Набер представил современную тактику ведения пациентов с урогенитальной инфекцией:

1. применение антимикробных препаратов «старого» поколения:

- для лечения цистита – фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллин, нитроксолин

2. применение потенциально «новых» антибиотиков – аналогов известных классов антибиотиков:

- фторхинолоны-«новый» фторхинолон DS-8587 обладает повышенной активностью против уропатогенов;

- повышенная активность в моче (finafloxacin (ф.2)- активен против биопленок; delafloxacin- повышение активности против грамположительных микроорганизмов);

- аминогликозиды, напр. plazomicin (ф.2)- устойчив к АМГ –моди-

фицирующим ферментам и карбапенемам

- тетрациклины, напр. eravacycline (ф.2)- полностью синтетический фтороциклин, активен против полирезистентных грамположительных и грамотрицательных уропатогенов, против биопленочных бактерий; omadacycline ;

- монобактамы, напр. BAL30072 (антибиотик сидерофор)-активен против энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью;

- цефалоспорины, напр. ceftaroline, ceftobiprole (также в комбинации с avibactam), ceftolozane (ф.2), S-649266 (cephem siderophore antibiotic-устойчив к БЛРС и карбапенемам)

- цефалоспорины + ингибиторы β-лактамазы (ИБЛ): новый цефалоспорин (ceftolozane) со „старым“ (tazobactam) ИБЛ (ф.3) и старый цефлоспорин (ceftazidime) с „новым“ (avibactam) ИБЛ (ф.3) – увеличение активности против резистентных микроорганизмов, карбапенемаз;

- карбапенемы (старые) + ИБЛ (новые): imipenem + MK-7655 и meropenem + RPX7009 (Carbavance)

3. Потенциально новые антимикробные соединения – новые цели лечения.

- Попытки создания соединений, действующих на уровне нуклеиновых кислот, создание ингибиторов LpxC, что значимо для липида А в синтезе липополисахаридов.

- Пептидомиметики (белки иммунной защиты – дефенсины)- катионные антимикробные пептиды. Биофизический подход- принципиально новый механизм действия на микробную клетку – непосредственно разрушает клеточную мембрану.

В докладе Флориана Вагенленера приведены данные по GPU-study – всемирному глобальному исследованию распространенности внутрибольничной инфекции в урологии, начатому в 2003 году и продолжающемуся в настоящее время в 56 странах мира. Уже обследовано 27 542 пациента. Отмечен рост уросепсиса на 15% в течение 8 лет во всем мире. Представлены данные по росту ре-

зистентности уропатогенов, отмечено, что практически осталась только одна группа антибиотиков - карбапенемы, к которым уровень резистентности штаммов составляет менее 10%. Показано значение фторхинолон-резистентной кишечной палочки для развития инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы.

В докладе Csilla Gabriella Krausz «Урогенитальная инфекция и оксидативный стресс: последствия для фертильности» показано, что в 15% случаев причиной мужского бесплодия являются инфекции урогенитального тракта, вызывающие субокклюзию в дистальной или проксимальной части урогенитального тракта и лейкоспермию, ведущую к оксидативному стрессу. В качестве маркеров воспаления предстательной железы предлагаются IL8, а также активные формы кислорода – ROS. Предложен хемилюминесцентный метод измерения ROS в сперме. Оксидативный риск, особенно в связи с лейкоспермией, влияет на функциональные параметры и ДНК спермы.

Предложены варианты лечения ИМП, которые включают:

- антибиотики;
- антиоксиданты (in vitro или in vivo);
- in vitro фертилизация (BPT, ICSI, TESE-ICSI).

В рамках второго дня конференции была проведена краткая школа по клинической фармакологии для урологов, проведенная специалистами клиническими фармакологами: проф. Зыряновым С.К. и доцентом, к.м.н. Асецкой И.Л. Подробно обсуждены ключевые понятия – оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов; виды клинических исследований; фармакоэкономическая оценка лекарственных препаратов; коррекция доз лекарственных препаратов при нарушении функции органов выделения.

Большой интерес и дискуссию вызвал симпозиум, посвященный андрологическим вопросам. Особенно интересным были доклады профессора Гамидова С.И. о индивидуальном под-

ходе к лечению пациентов с эректильной дисфункцией, д.м.н. Ефремова Е.А. о современной парадигме эмпирического лечения патоспермии, в котором перечислены системные заболевания, влияющие на репродуктивную функцию, раскрыты некоторые причины так называемого идиопатического бесплодия: иммунологическая, генетическая, эндокринологическая. При эмпирическом подходе к лечению необходимо придерживаться системного подхода; нарушения половой сферы рассматривать в сочетании с «экстрагенитальной» патологией, учитывать наличие окислительного стресса (ожирение, СД, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, нарушение функции печени и почек). Срок проведения эмпирической терапии составляет 6 месяцев. Далее пациенты направляются на вспомогательные репродуктивные технологии (BPT).

При наличии значительной положительной динамики срок эмпирической терапии может быть увеличен максимально до 12 месяцев. При отсутствии наступления беременности в течение указанного периода необходимо использовать BPT. Необходимо отметить, что до назначения эмпирической терапии следует учитывать возраст супругов и продолжительность бесплодия.

Представлены данные российского исследования биоконцентрации «Андродоз» у 73 пациентов на 9 клинических базах России. В состав биоконцентрации «Андродоз» входят: аргинин, карнозин, карнитин, коэнзим Q10, глицирризиновая кислота, цинк, селен, витамин Е, витамин А. Биоконцентрация «Андродоз» рекомендован к качеству эмпирической терапии патоспермии.

В докладе профессора Перепановой Т.С. представлены современные данные о биопленочной инфекции, к которой относится и хронический бактериальный простатит. Представлено строение разных биопленок: монови- довая и мультивидовая, даны особенности проникновения антибиотиков в бактериальную биопленку. Акцент сделан на применение фторхинолонов и, в

частности, левофлоксацина, обладающим тканевой фармакокинетикой, безопасностью и потому рекомендуемым, как препарат первого выбора при лечении хронического простатита. Разъяснена необходимость длительного лечения (4-6 недель) левофлоксацином при хроническом простатите, что обусловлено биопленочной инфекцией.

На последнем заседании 12 февраля были представлены интересные доклады по мочекаменной болезни (Константинова О.В. – о роли наследственных факторов риска МКБ; Цариченко Д.Г. – о консервативных подходах к ведению больных МКБ, роли цитратной терапии; Саенко В.С. – о роли растительных препаратов в метафилактике МКБ; Бобровский Р.Н. – по энтеральным формам МКБ, по андрологическим проблемам (Тер-Аванесов Г.В. – о традиционных методах терапии в андрологии; Чалый М.Е. – по комбинированному лечению эректильной дисфункции). Представили интерес доклады Аполихиной И.А. по результатам применения объемообразующего средства Уродекс в лечении недержания мочи у женщин, о роли вирусов у больных раком мочевого пузыря (Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др). Доклады наших гостей из Беларуси Захаренко А.Г. «Влияние антибиотиков на ДНК сперматозоидов» и Рахимова М.К. из Узбекистана «Эпидемиологические аспекты инфекции мочевых путей в Хорезмской области республики Узбекистан» вызвали большой интерес и дискуссию.

На закрытии конференции профессор Перепанова Т.С. поблагодарила всех докладчиков, принявших участие в конференции, а также всех присутствующих за их внимание, отметила рост интереса к данной конференции из года в год (подключение по интернету 720 участников и 630 зарегистрированных) и пригласила всех участников встретиться в следующем году на XI Российской конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии». ■

Видео докладов конференции можно посмотреть на сайте **Uro.TV**



# 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, напечатанная 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](mailto: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.

# ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

## ОДИН ПРИЁМ И ВСЁ В ПОРЯДКЕ!

РЕКЛАМА



**ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА** — антибиотик широкого спектра действия для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей различной локализации:

- Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Бессимптомная бактериурия;
- Профилактика инфекций мочевыводящих путей после хирургического вмешательства и трансуретральных диагностических исследований.

**Основная часть выводится почками — создает высокие концентрации в моче.**

**Курс лечения 1 день (1 пакетик однократно).**

\* По данным Национальных рекомендаций

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП - 003099 ОТ 20.07.2015 г.

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306

[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



**«Люди, которые заняты возвращением здоровья другим людям, выказывая удивительное единение мастерства и человечности, стоят превыше всех великих на этой земле.»**

**Вольтер Франсуа-Мари-Аруэ (1694- 1778)**



**Москва 2016**

**[www.esuro.ru](http://www.esuro.ru)**



Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.