

УРОЛОГИЯ



Заболеваемость МКБ в Российской Федерации (2005-2016 гг)

Скрининг РПЖ: современное представление и организация

Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия

Андрогенный скрининг у мужчин старше 50 лет





Алкоголь
не влияет
на концентрацию
тадалафила*

9



12



3



6



Победитель в номинации
«Первый отечественный
дженерик тадалафила»**

Тадалафил-СЗ

Лекарственное средство для
лечения нарушений эрекции

Столько искушений в течение дня...

Всегда готов!



Формы выпуска: ● 5 мг - №14, 28, 30 ● 20 мг - №1, 2, 4, 8, 10

*Улучшает эрекцию и повышает возможность проведения полноценного полового акта**

♥ 5 мг - ежедневный прием при урологических проблемах*

♥ 20 мг - однократный прием*

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тадалафил-СЗ

** Бренд «Тадалафил-СЗ» по итогам 2018 года является победителем международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» в категории «Препарат года», номинация «Первый отечественный дженерик тадалафила»

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания,
перед применением необходимо проконсультироваться
со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

реклама

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№4 2018

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

| | |
|--------------------------------|--|
| Главный редактор | О.И. Аполихин , д.м.н., профессор, член-корр. РАН |
| 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. Шадеркина 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., профессор
Д.С. Меринов, к.м.н.
Е.О. Осмоловский, д.м.н.
В.В. Ощепков, к.м.н.
Т.С. Перепанова, д.м.н., профессор
В.В. Ромих

Ю.Э. Рудин, д.м.н.
Р.М. Сафаров, д.м.н., профессор
В.Н. Синюхин, д.м.н., профессор
И.В. Чернышев, д.м.н., профессор
Л.А. Ходырева, д.м.н., профессор
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)
И.В. Думбрэвяну, д.м.н., доцент (Республика Молдова)
А.А. Еркович, 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, академик РАН (Москва)
В.Л. Медведев, д.м.н., профессор (Краснодар)
А.И. Неймарк, д.м.н., профессор (Барнаул)
Д.М. Ниткин, д.м.н. (Республика Беларусь)
В.Н. Павлов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (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
Ю.Г. Болдырева

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2017 г.)

Бюллетень высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 2016, №3
Тираж 5000 экз.

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова,
М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, А.В. Казаченко,
А.А. Никушина, В.А. Шадеркина*

Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы) 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, Г.Ю. Кудрявцев,
Л.В. Кудрявцева, Е.В. Фролова*

Восстановление нарушенного сперматогенеза после интратестикулярной трансплантации ткани неонатального яичка 15

ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.А. Теплов, А.А. Грицкевич, Ю.А. Степанова,
И.В. Мирошкина, С.С. Пьяникин,
С.А. Дунаев, А.Г. Аревин, М.В. Морозова*

Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания 22

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, Л.А. Карасаева,
А.М. Гулько, А.И. Матич*

Современное представление о скрининге рака предстательной железы: организация медицинской помощи в условиях амбулаторного звена 30

Е.С. Невирович, А.Г. Борискин

Радикальная простатэктомия с сохранением ретциевого пространства. Опыт применения и результаты 36

*О.С. Стрельцова, А.А. Моисеев, Е.Б. Киселева,
А.В. Масленникова, Е.А. Тарарова*

Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения 40

Председатели: И.И. Андрешкина, Р.А. Гафанов

Экспертный совет по онкоурологии: итоги обсуждения вопросов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) и определения места препарата энзалутамид в лечении пациентов с мКРРПЖ. Москва, 11 июля 2018 г. 46

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.Г. Мартов,
Ф.Р. Асфандияров, А.В. Емельяненко*

Наш опыт применения микроперкутанной нефролитотрипсии в лечении крупных камней 48

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.A. Komarova,
M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, A.V. Kazachenko,
A.A. Nikushina, V.A. Shaderkina*

Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016) 4

EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, G.Yu. Kudryavtsev,
L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolova*

Restoration of disturbed spermatogenesis after intratesticular transplantation of the neonatal testis tissue 15

ONCOUROLOGY

*A.A. Teplov, A.A. Gritskovich, Yu.A. Stepanova,
I.V. Miroshkina, S.S. Pyanikin, S.A. Dunaev,
A.G. Arevin, M.V. Morozova*

Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease 22

*S.V. Popov, I.N. Orlov, L.A. Karasaeva,
A.M. Gul'ko, A.I. Matich*

A modern view of prostate cancer screening, the organization of medical care in an outpatient setting 30

E.S. Nevirovich, A.G. Boriskin

Radical prostatectomy with preservation of Retzius' space. Application experience and its results 36

*O.S. Streltsova, A.A. Moiseev, E.B. Kiseleva,
A.V. Maslennikova, E.A. Tararova*

Fast in vivo assessment of the urinary bladder connective tissue state for evaluation of the radiation injury severity 40

The chairmen: I.I. Andreyashkina, R.A. Gafanov

Expert Council on oncurology: results of discussion of treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPP) and determining the place of drug enzalutamide in treatment of patients with mCRPa. Moscow, July 11, 2018. 46

ENDOUROLOGY

*S.V. Popov, I.N. Orlov, A.G. Martov,
F.R. Asfandiyarov, A.V. Emelianenko*

Our experience of micropercutaneous nephrolithotripsy application in the treatment large kidney stones 48

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

С.А. Голованов, А.В. Сивков, М.Ю. Просянников, В.В. Дрожжева

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование IV: Прогнозирование химического состава камня in vivo по метаболическим показателям. 54

М.И. Давидов, А.М. Игошев

Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. 64

АНДРОЛОГИЯ

А.А. Камалов, Р.П. Василевский, Д.А. Охоботов, Е.А. Неплохов

Андрогенный скрининг у мужчин старше 50 лет с заболеваниями предстательной железы. 76

С.В. Шкодкин, А.В. Полищук, С.В. Чирков, К.Д. Шушпанова

Хроническая тазовая боль и дизурия у пациентов с метаболическим синдромом.78

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, В.В. Причепя, О.И. Аполихин

Опыт применения гексанового экстракта Serenoa Repens (Пермиксон) при хронических заболеваниях предстательной железы.82

М.И. Коган, Н.В. Крючкова, В.П. Глухов, В.В. Митусов, Д.В. Сизякин, А.А. Бычков

Особенности инфравезикальных обструкций после хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и их лечение в одиночном центре.94

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М. Соколыцкий, П.С. Кызласов, А.И. Бокон, Ф.Г. Колпациниди

Уретропластика неофаллоса лучевым лоскутом с предварительной префабрикацией уретры буккальным графтом (клинический случай)..... 80

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

В.И. Морозов, Р.С. Байбиков, А.К. Закиров, Г.А. Юльметов

Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков. 104

И.М. Каганцов, Р.В. Суров, В.И. Дубров, В.Г. Сварич, А.В. Головин

Сравнение результатов коррекции срединной и проксимальной гипоспадии у детей методикой Graft Tubularized Incised Plate 110

НЕФРОЛОГИЯ

И.В. Мирошкина, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, С.С. Пьяникин, А.Г. Аревин, Д.В. Калинин, В.С. Демидова, А.А. Теплов

Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. 114

UROLITHIASIS DISEASE

S.A. Golovanov, A.V.Sivkov, M.Yu. Prosyannikov, V.V. Drozhzheva

Metabolic risk factors and urinary stone formation. Study IV: Prediction of the chemical composition of the stone in vivo according to metabolic parameters.....54

M.I. Davidov, A.M. Igoshev

The role of phytotherapy in metaphylaxis of urolithiasis after extracorporeal lithotripsy 64

ANDROLOGY

A.A. Kamalov, R.P. Vasilevsky, D.A. Okhobotov, E.A. Neplokhov

Androgenic screening in men after 50 years with prostate diseases. 76

S.V. Shkodkin, A.V. Polishchuk, S.V. Chirkov, K.D. Shushpanova

Chronic pelvic pain and dysuria in patients with metabolic syndrome.78

A.V. Sivkov, V.N. Sinyukhin, V.V. Prichepa, O.I. Apolikhin

Our experience in application of hexane extract of Serenoa Repens (Permixon) extract in case of chronic prostatitis.82

M.I. Kogan, N.V. Kriuchkova, V.P. Glukhov, V.V. Mitusov, D.V. Sizyakin, A.A. Bychkov

Peculiarities of infravesical obstructions caused by surgery of benign prostatic hyperplasia and their treatment in a single center.94

CLINICAL CASE

M.M. Sokolschik, P.S. Kyzlasov, A.I. Bokov, F.G. Kolpatsinidi

Urethroplasty of neophallus with radial forearm flap with prefabrication of urethra by buccal graft (clinical case). 80

PEDIATRIC UROLOGY

V.I. Morozov, R.S. Baybikov, A.K. Zakirov, G.A. Yulmetov

Treatment of neurogenic bladder dysfunction and secondary enuresis in children and adolescents 104

I.M. Kagantsov, R.V. Surov, V.I. Dubrov, V.G. Svarich, A.V. Golovin

Comparison of the results of the correction of the median and proximal hypospadias in children using the Graft Tubularized Incised Plate method. 110

NEPHROLOGY

I.V. Miroshkina, A.A. Gritskevich, T.P. Baytman, S.S. Pyanikin, A.G. Arevin, D.V. Kalinin, V.S. Demidova, A.A. Teplov

The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia 114

Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы)

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова, М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, А.В. Казаченко, А.А. Никушина, В.А. Шадркина

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

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sekr.urology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urology@gmail.com

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Комарова В.А. – ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: komarovava@mail.ru

Komarova V.A. – PhD, leading researcher of organizational and methodological department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: komarovava@mail.ru

Просянников М.Ю. – к.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosiannikov M.Yu. – PhD, head of the department of urolithiasis of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: prosyannikov@gmail.com

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sergeyol124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: sergeyol124@mail.ru

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: avkni@mail.ru

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., deputy director for clinical work of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: avkni@mail.ru

Никушина А.А. – к.м.н., зав. организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: nikushina@mail.ru

Nikushina A.A. – PhD, head of organizational and methodological department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: nikushina@mail.ru

Шадркина В.А. – научный редактор UroWeb.ru; e-mail: viktoriashade@uroweb.ru

Shsderkina V.A. – science editor of UroWeb.ru; e-mail: viktoriashade@uroweb.ru

В России урологические заболевания составляют 10-12% общей заболеваемости населения и являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности [1-5].

Большое внимание вопросам эпидемиологии урологических заболеваний в СССР и Российской Федерации уделяли в НИИ урологии МЗ РФ, руководимым акад. РАМН, профессором Н.А. Лопаткиным. Для выполнения этой работы в институте была создана группа эпидемиологии и организации урологической помощи и в начале 1990-х годов вышли первые методические рекомендации: «Изучение урологической заболеваемости по обращаемости населения в лечебно-профилактические учреждения» и «Изучение распространенности среди населения РСФСР урологических заболеваний путем их выявления при профилактических

осмотрах». В дальнейшем была разработана анкета, в которой фиксировали основные сведения об урологической заболеваемости региона, структуре урологической службы и ее потребностях, создана автоматизированная база данных, позволившая проводить многоаспектный анализ полученного материала.

Информацию об урологической заболеваемости, инвалидности и смертности институт регулярно публиковал в специализированных изданиях [6-11]. После десятилетнего перерыва НИИ урологии вернулся к этой важной работе, дающей возможность в целом оценить состояние урологической помощи в регионах и наметить ориентиры развития [1,2,12-19]. Одно из центральных мест этих исследований принадлежит мочекаменной болезни (МКБ).

По данным нескольких популяционных исследований распространенность МКБ в мире составляет

3,5-9,6% [20-23]. При этом имеются существенные различия по данному показателю в различных странах. В Европе показатель распространенности МКБ колеблется в пределах 5-10%, в США – 7-15%, в Канаде – 12%, в арабских странах достигает 20%, а странах Восточного полушария – около 1-5% [21-23].

Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, отмечают стойкую тенденцию к росту частоты выявления МКБ среди населения. Так, число впервые выявленных случаев МКБ на 100000 населения возросло: в США – с 58,7 (1950-1954 гг.) до 85,1 (2000 г.) [21]; в Японии – с 43,7 (1965 г.) до 134 (2005 г.) [24]; в России – со 123,3 (2002 г.) до 150,3 (2014 г.) [19]. Тенденция к росту заболеваемости МКБ наблюдается независимо от пола, возраста и расовой принадлежности [23]. Наряду с ростом заболеваемости МКБ отмечают высокую частоту рецидивиро-

вания заболевания, достигающую 50-75% в интервале 5-10 лет [25].

С целью детальной оценки распространенности МКБ у взрослого населения Российской Федерации было проведено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболеваемость МКБ взрослого населения РФ с 2005 по 2016 годы, полученная из источников официальной статистики Минздрава России, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения [25]. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости МКБ на 100000 населения по федеральным округам и регионам Российской Федерации.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МКБ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В 2005 году в РФ среди взрослого населения было зарегистрировано 646532 случая МКБ, что составило 5,3% от всех болезней мочеполовой системы, а в 2016 году – 866742 случая или 5,7%, соответственно. За исследуемый период прирост заболеваемости МКБ составил 34,1% и этот рост был достаточно равномерным (рис. 1).

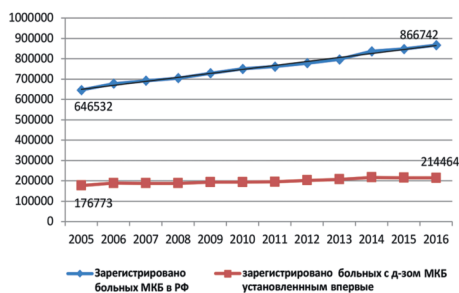


Рис.1. Динамика заболеваемости МКБ в 2005-2016 году в Российской Федерации

В 2005 году было зарегистрировано 176773 больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в

жизни, что составило 27,3% от общего числа зарегистрированных больных, в 2016 году таких больных было 214464 или 24,4%, соответственно. При этом, общее число больных с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ увеличивалось год от года достаточно равномерно, прирост этого показателя составил 21,3%.

В течение 2005-2016 гг. во всех регионах РФ отмечено увеличение числа зарегистрированных больных с МКБ, особенно значимым оно было в Уральском, Сибирском и Центральном федеральных округах (ФО). Увеличение числа зарегистрированных больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в жизни, было не столь значительным, прирост составил 21%. Однако в Сибирском ФО этот показатель был равен 37%. В Южном и Дальневосточном ФО зафиксировано снижение числа больных с диагнозом МКБ, поставленным впервые в жизни (табл. 1).

В 2005 году заболеваемость на 100000 населения была равна 567,6, а в 2016 году – 737,5. Отмечен ежегодный равномерный прирост больных с диагнозом МКБ, который к 2016 составил 29,9%. За этот же период времени число впервые диагностируемых случаев МКБ на 100000 населения возросло со 155,2 до 182,5, прирост составил 17,4% (рис. 2).



Рис. 2. Динамика заболеваемости МКБ в РФ на 100 000 населения

В 2016 году наибольший показатель числа зарегистрированных больных МКБ на 100000 населения был зафиксирован в Сибирском (791,8) и Дальневосточном ФО, а наибольший прирост первичной заболеваемости отмечен в Южном ФО (+47,3%), Приволжском ФО (+33,3) и Сибирском ФО (+35,6%).

Средний уровень зарегистрированных больных с установленным впервые диагнозом на 100000 населения был равен 155,2 в 2005 году и 182,5 – в 2016 г. (+17,4%). При этом значимое превышение среднего показателя по России отмечено в 2016 году в Сибирском ФО (242,6), Приволжском ФО (204) и Уральском ФО (184) (табл. 1).

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ (ЦФО)

В ЦФО в 2005-2016 годах отмечен прирост заболеваемости МКБ, который составил 28,6% и возрос с 183482 случаев до 235939. Число больных с впервые диагностированной МКБ возросло на 14,5%, при некотором уменьшении их доли с 23% в 2005 году до 17% – в 2016 (рис. 3).

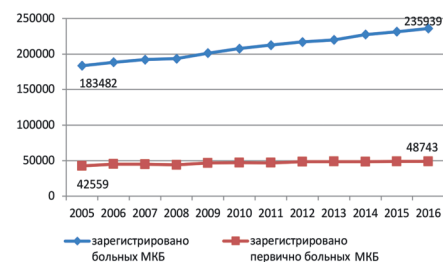


Рис. 3. Динамика заболеваемости МКБ в Центральном федеральном округе

В 2005 наибольшее число зарегистрированных больных с МКБ было в Москве, Московской и Воронежской областях, соответственно: 64476; 22551 и 10616. В 2016 году в этих же регионах также отмечено наибольшее число случаев МКБ: Москва – 76266; Московская область – 37825 и Воронежская область – 20181. Самый высокий прирост заболеваемости зафиксирован в Воронежской (+90%), Липецкой (+68%), Московской (+68%) и Тверской областях (+74%).

Наиболее высокий уровень первичной заболеваемости МКБ в 2016 г. отмечен в Москве (11104), Московской (8744), Воронежской (3230) и Липецкой (3295) областях. Значительное снижение первичной заболеваемости МКБ выявлено в Ивановской области, где в 2005 году было

1594 таких случая, а в 2016 году – всего 488 (-226,0%). Снижение первичной заболеваемости МКБ также зафиксировано в Ярославской, Тамбовской и Владимирской областях. За изучаемый период значительно увеличилось число впервые зарегистрированных больных МКБ в Воронежской, Липецкой и Тверской областях.

Также отмечено увеличение заболеваемости и на 100000 населения, прирост которой составил 9,9%. В ЦФО на 100000 населения отмечено, что в 2005 году имелось 2 региона, где заболеваемость превышала средний уровень по округу – г. Москва и Ярославская область. В 2016 году таких регионов оказалось 8: Брянская, Воронежская, Калужская, Липецкая, Орловская, Рязанская, Тульская области и г. Москва. Значительный прирост заболеваемости на 100000 населения отмечен в Орловской (+215,8%), Тверской (+189,2%) и Воронежской (+87,1%) областях. В Ивановской и Тамбовской областях выявлено некоторое снижение заболеваемости, а в Москве она практически не менялась.

В течение 2005-2016 гг. отмечен прирост абсолютного числа больных с впервые диагностированной МКБ, который составил 14,5% (табл. 1).

СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Северо-Западном ФО отмечено увеличение общего числа зарегистрированных больных МКБ с 66208 в 2005 году до 84099 человек в 2016 году, прирост составил 27% (рис. 4).

Наиболее высокое число случаев МКБ в 2005 г. было в г. Санкт-Петербург, республике Коми, Архан-



Рис. 4. Динамика заболеваемости МКБ в Северо-Западном федеральном округе

гельской и Новгородской областях, а в 2016 году – в г. Санкт-Петербург, республике Коми, Ленинградской области. Реже всего МКБ регистрировали в Ненецком АО, хотя в 2016 г. отмечен значительный прирост заболеваемости (+74%).

Число случаев первично зарегистрированной МКБ составило в 2016 г. 18127, увеличившись по сравнению с 2005 г. на 14,8%, что равно 21,5% от всех больных МКБ. В 2005 г. этот показатель был равен 23,8%.

В 2016 году было зарегистрировано 738,8 больных МКБ на 100000 взрослого населения, тогда как в 2005 году – 590,4 и эти показатели были на уровне общероссийских. Наибольшая заболеваемость МКБ на 100000 населения в 2005 и в 2016 годах отмечена в республике Коми (1079,5), Ненецком АО (1456,8) и Новгородской области (963,3). В этих же регионах выявлены самые высокие цифры впервые зарегистрированных больных с диагнозом МКБ: 250,4, 336,9 и 272,8, соответственно (табл. 1).

ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Южном ФО за период 2005-2016 гг. отмечено увеличение числа зарегистрированных случаев МКБ с 81368 до 93967 (+15,5%). В этот же период времени число зарегистрированных больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в жизни, уменьшилось на 3,2%. Следует отметить, что в 2009 году из состава Южного ФО был выделен Северо-Кавказский ФО, в связи с чем число зарегистрированных больных резко упало, с последующим постепенным нарастанием (рис. 5). Из последующего анализа заболеваемости по Юж-



Рис. 5. Динамика заболеваемости МКБ в Южном ФО

ному ФО в связи с реорганизацией исключены следующие регионы: Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чеченская республики и Ставропольский край.

В 2005 году в Южном ФО 60% всех случаев МКБ были отмечены в трех регионах: в Краснодарском крае (17773), Волгоградская область (13431) и в Ростовской области (17776). В 2016 году в этих регионах зарегистрировано 73,6% от всех случаев МКБ: Краснодарский край (35580), Волгоградская область (11996) и Ростовская область (21564). Наибольший прирост заболеваемости МКБ за 12-летний период отмечен в Краснодарском крае и республике Адыгея. В этих же регионах отмечен высокий уровень первичной диагностики МКБ.

В 2016 году наибольшее число зарегистрированных случаев МКБ на 100000 взрослого населения отмечено в г. Севастополь (1321,6 случаев при среднем уровне в округе – 711,5), Краснодарском крае (805,9) и республике Адыгея (781,6). В этих же регионах превышен средний уровень впервые зарегистрированных больных на 100000 населения (табл. 1).

СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

Статистические данные о заболеваемости в Северо-Кавказском ФО ведутся с 2009 года, в котором было зарегистрировано 34764 случая МКБ, в 2016 – 43601, прирост составил 25,4%; число впервые диагностированных случаев МКБ возросло с 10592 в 2009 году до 12221 – в 2016 г. (прирост – 15,4%), что составило в 2016 году почти треть от всех зарегистрированных случаев МКБ (рис. 6).

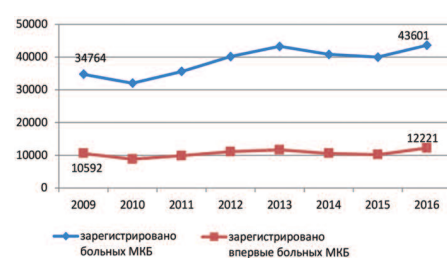


Рис. 6. Динамика заболеваемости МКБ в Северо-Кавказском федеральном округе

В Северо-Кавказском ФО наибольшее число случаев МКБ отмечено в республике Дагестан (14005) и Ставропольском крае (12569), что составило почти 60% от всех зарегистрированных в округе случаев МКБ, при этом прирост заболеваемости в этих регионах составил, соответственно, 32% и 33%.

Также в Северо-Кавказском ФО в 2016 году зарегистрировано увеличение числа больных, у которых была впервые диагностирована МКБ. Прирост составил +15,4%, при этом, в Чеченской республике этот показатель увеличился на 98,5%, в республике Северная Осетия-Алания – на 80,5% и в Карачаево-Черкессии – на 82,2%. В этих же регионах отмечен высокий уровень зарегистрированных больных с диагнозом МКБ, установленным впервые на 100000 населения, где он составил, соответственно 341,4, 206,5 и 164,5. В среднем по округу этот показатель равен 172,2 (табл. 1).

ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Приволжском ФО в 2005 году было зафиксировано 135063 случаев заболеваний МКБ, в 2016 – 175628, т.е. число случаев МКБ увеличилось на 40565 (+30,0%). Также отмечен рост числа больных с первично поставленным диагнозом МКБ на 98695 (+21,8%) (рис. 7).

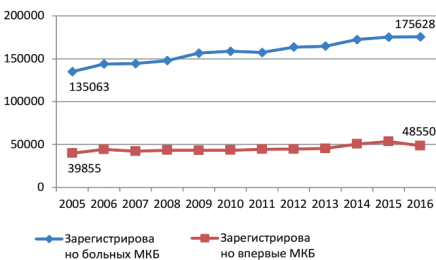


Рис. 7. Динамика заболеваемости МКБ Приволжском федеральном округе

Наибольший уровень заболеваемости МКБ отмечен в республике Башкортостан (22645 зарегистрированных случаев), Самарской области (22353), республике Татарстан (19754) и Нижегородской области (19248).

В тех же регионах округа отмечено наибольшее число первично зарегистрированных случаев МКБ. В республике Марий-Эл, Мордовии и Удмуртской республике общее число зарегистрированных случаев МКБ увеличилось на 32, 45 и 73%, а в Чувашской республике – первичная заболеваемость выросла на 171%, в Оренбургской области – на 27%.

В среднем, в 2016 г. в данном федеральном округе было зарегистрировано 738,1 случаев МКБ на 100000 населения. В республике Мордовия, Оренбургской и Самарской областях этот уровень был превышен и составил 1066, 975,5 и 852,5, соответственно.

Отмечено значительное увеличение заболеваемости на 100000 населения в республике Марий-Эл (+36,4%) и Удмуртской республике (+77,6%). В Мордовской, Удмуртской, Чувашской республиках, Нижегородской и Оренбургской областях впервые диагностированных больных МКБ было больше, чем в среднем по округу (табл. 1).

УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Уральском ФО за изучаемый период времени отмечено увеличение общей заболеваемости МКБ с 47841 случая в 2005 г. до 68220 – в 2016 г. (+42,6%) и практически не изменилась число впервые зарегистрированных случаев МКБ: 17746 – в 2005 г. и 17766 – 2016 г. с небольшими колебаниями в этот период (рис. 8).

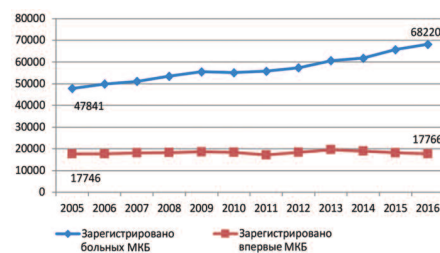


Рис. 8. Динамика заболеваемости МКБ в Уральском федеральном округе

В Уральском ФО в 2005 году 92,5% всех случаев первичной МКБ отмечены в трех областях – Сверд-

ловской (5431), Тюменской (7161) и Челябинской (3820) при общей заболеваемости в округе – 17746 случаев. В 2016 году общее число случаев МКБ составило 17766, с наибольшим их числом – в Свердловской области (5532), Челябинской области (5187) и Ханты-Мансийском автономном округе – Юрга (3463).

В Уральском ФО за 12-летний период отмечено увеличение числа зарегистрированных случаев МКБ на 100000 населения с 492,3 в 2005 году до 706,7 – в 2016 (+43%). При этом, число впервые зарегистрированных случаев МКБ на 100000 населения увеличилось всего на 0,7%. Наибольшее число случаев МКБ на 100000 населения отмечено в 2016 г. в Ямало-Ненецком, Ханты-Мансийском автономных округах и Тюменской области. При этом в Тюменской области зарегистрировано резкое снижение числа больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в жизни, на 100000 населения (-200%) (табл. 1).

СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Сибирском ФО в 2005 году было зарегистрировано 90 515 больных МКБ, в 2016 – 119 652 (+32,2%), первично зарегистрированных больных МКБ было 26663 в 2005 г. и 36657 – 2016 г. (+37,2%), т.е. темп прироста был равномерным (рис. 9).



Рис. 9. Динамика заболеваемости МКБ в Сибирском ФО

В 2016 году в трех регионах ФО (Алтайский край, Красноярский край и Новосибирская область) была зафиксирована почти половина (46%) всех случаев МКБ. Значительно повысилась заболеваемость в

Таблица 1. Заболеваемость МКБ в федеральных округах и регионах РФ

| Регион | Зарегистрировано больных с диагнозом МКБ (взрослые) | | | Зарегистрировано больных с диагнозом МКБ на 100000 населения (взрослые) | | | Зарегистрировано больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в жизни (взрослые) | | | Зарегистрировано больных с диагнозом МКБ, установленным впервые в жизни, на 100000 населения (взрослые) | | |
|--------------------------------|---|---------------|--------------|---|--------------|--------------|--|---------------|--------------|---|--------------|--------------|
| | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) |
| Российская Федерация | 646532 | 866742 | +34,1 | 567,6 | 737,5 | +29,9 | 176773 | 214464 | +21,3 | 155,2 | 182,5 | +17,4 |
| Центральный ФО | 183482 | 235939 | +28,5 | 590,3 | 728,2 | +23,4 | 42559 | 48743 | +14,5 | 136,9 | 150,4 | +9,9 |
| Северо-Западный ФО | 66208 | 84099 | +27 | 590,4 | 738,8 | +25,1 | 15386 | 18127 | +17,8 | 137,2 | 159,3 | +16,1 |
| Южный ФО | 81368 | 93967 | +15,5 | 483 | 711,5 | +47,3 | 24329 | 23543 | -3,3 | 144,4 | 178,3 | +23,5 |
| Северо-Кавказский ФО | | 43601 | | | 614,5 | | | 12221 | | | 172,2 | |
| Приволжский ФО | 135063 | 175628 | +30,0 | 553,6 | 738,1 | +33,3 | 39855 | 48550 | +21,8 | 163,4 | 204 | +24,8 |
| Уральский ФО | 47841 | 68220 | +42,6 | 492,3 | 706,7 | +43,5 | 17746 | 17766 | +0,1 | 182,6 | 184 | +0,8 |
| Сибирский ФО | 90515 | 119652 | +32,2 | 583,8 | 791,8 | +35,6 | 26663 | 36657 | +37,5 | 172 | 242,6 | +41 |
| Дальне-Восточный ФО | 35716 | 39155 | +9,6 | 694,1 | 801,3 | +15,4 | 9516 | 8050 | -15,4 | 184,9 | 164,8 | -10,9 |
| Центральный ФО | 183482 | 235939 | +28,6 | 714,1 | 728,2 | +1,9 | 42559 | 48743 | +14,5 | 136,9 | 150,4 | +9,9 |
| Белгородская область | 6015 | 7425 | +23,4 | 491,1 | 584,6 | +19 | 2176 | 2083 | -4,3 | 177,6 | 164,0 | -7,6 |
| Брянская область | 6989 | 9524 | +36,3 | 648,8 | 952,8 | +46,8 | 2610 | 2633 | +0,8 | 242,4 | 263,4 | +8,7 |
| Владимирская область | 6375 | 7147 | +12,1 | 524,2 | 621,8 | +18,6 | 1578 | 1253 | -20,6 | 129,8 | 109,0 | -16,0 |
| Воронежская область | 10616 | 20181 | +90,1 | 555,5 | 1038,8 | +87,0 | 2385 | 3230 | +35,4 | 124,8 | 166,3 | +33,5 |
| Ивановская область | 3953 | 2580 | -34,7 | 432,5 | 303,9 | -29,7 | 1594 | 488 | -226,0 | 174,4 | 57,5 | -67,0 |
| Калужская область | 5089 | 7209 | +41,6 | 610,5 | 867,4 | +42,1 | 1903 | 2419 | +27,1 | 228,3 | 291,1 | +27,5 |
| Костромская область | 2552 | 2742 | +7,4 | 441,7 | 523,6 | +18,5 | 692 | 520 | -24,8 | 119,8 | 99,3 | -17,1 |
| Курская область | 4458 | 5598 | +25,6 | 460,8 | 610,8 | +32,6 | 1258 | 1119 | -11,0 | 130,0 | 122,1 | -6,1 |
| Липецкая область | 5142 | 8651 | +68,2 | 532,3 | 915,6 | +72 | 1066 | 3295 | +209,1 | 110,4 | 348,7 | +215,8 |
| Московская область | 22551 | 37825 | +67,7 | 409,7 | 630,7 | +53,9 | 5541 | 8744 | +57,8 | 100,7 | 145,8 | +44,8 |
| Орловская область | 6304 | 8371 | +32,8 | 424,3 | 1339,8 | +215,8 | 2248 | 1923 | -14,5 | 329,3 | 307,8 | -6,5 |
| Рязанская область | 6039 | 8205 | +35,9 | 615,4 | 872,4 | +41,8 | 1383 | 2028 | +46,6 | 140,9 | 215,6 | +53,0 |
| Смоленская область | 5879 | 5826 | -0,9 | 707,3 | 730,6 | +3,3 | 1093 | 780 | -28,6 | 131,5 | 97,8 | -25,6 |
| Тамбовская Область | 5671 | 5267 | -7,1 | 610,7 | 600,4 | -1,7 | 1444 | 836 | -42,1 | 155,5 | 95,3 | -38,7 |
| Тверская область | 4225 | 7386 | +74,8 | 364,3 | 689,3 | +89,2 | 1275 | 1727 | +35,4 | 109,9 | 161,2 | +46,7 |
| Тульская область | 7975 | 9780 | +22,6 | 593,8 | 773,2 | +30,2 | 2125 | 2424 | +14,1 | 158,2 | 191,6 | +21,1 |
| Ярославская область | 9171 | 5956 | -35,1 | 833,5 | 572,2 | -31,5 | 2912 | 2137 | -26,6 | 264,7 | 205,3 | -22,4 |
| г. Москва | 64476 | 76266 | +18,3 | 727,6 | 763,3 | +4,9 | 9276 | 11104 | +19,7 | 104,6 | 107,2 | +2,5 |
| Северо-Западный ФО | 66208 | 84099 | +27,0 | 590,4 | 738,8 | +25,1 | 15782 | 18127 | +14,8 | 140,9 | 159,3 | +13,0 |
| Республика Карелия | 3377 | 4206 | +24,5 | 601,1 | 831,2 | +38,3 | 993 | 999 | +0,6 | 193,4 | 197,4 | +2,1 |
| Республика Коми | 5102 | 7230 | +41,7 | 657,3 | 1079,5 | +64,2 | 1183 | 1677 | +41,7 | 165,1 | 250,4 | +51,7 |
| Архангельская область | 6189 | 6051 | -2,2 | 600,4 | 670,6 | 11,7 | 1749 | 1254 | -28,3 | 168 | 139 | -17,3 |
| Ненецкий АО | 268 | 467 | +74,2 | 880,3 | 1456,8 | +65,4 | 102 | 108 | +5,9 | 466,1 | 336,9 | -27,7 |
| Вологодская область | 3837 | 5807 | +51,3 | 386,2 | 614,4 | +59,1 | 1504 | 1629 | +8,3 | 157,3 | 172,3 | +9,5 |
| Калининградская область | 3167 | 4536 | +43,2 | 413,9 | 572,5 | +38,3 | 1114 | 1307 | +17,3 | 136,3 | 165 | +20,8 |
| Ленинградская область | 4306 | 6659 | +54,6 | 315,6 | 447,4 | +41,7 | 1772 | 2797 | +57,8 | 119,8 | 187,9 | +56,8 |
| Мурманская область | 4913 | 4602 | -6,7 | 704,4 | 754,3 | +7,1 | 852 | 740 | -13,2 | 126,2 | 121,3 | -3,9 |
| Новгородская область | 5164 | 4823 | -6,6 | 946,6 | 963,3 | +1,8 | 1234 | 1366 | +10,7 | 237,7 | 272,8 | +14,8 |
| Псковская область | 2469 | 3733 | +51,2 | 412,1 | 701,6 | +70,2 | 776 | 771 | -0,6 | 109,4 | 144,9 | +32,4 |
| г. Санкт-Петербург | 27684 | 35985 | +29,9 | 713,6 | 817,2 | +14,5 | 4615 | 5479 | +18,7 | 119,6 | 124,4 | +4,0 |
| Южный ФО | 81368 | 93967 | +15,5 | 483 | 711,5 | +47,3 | 24329 | 23543 | -3,2 | 144,4 | 178,3 | +23,5 |
| Республика Адыгея | 1228 | 2792 | +127,4 | 350,9 | 781,6 | +122,7 | 381 | 605 | +58,8 | 108,9 | 169,4 | +55,5 |
| Республика Дагестан | 8114 | --- | --- | 457,2 | --- | --- | 1987 | --- | --- | 112 | --- | --- |
| Республика Ингушетия | 2978 | --- | --- | 685,4 | --- | --- | 1120 | --- | --- | 369,4 | --- | --- |
| Кабардино-Балкарская респ. | 3228 | --- | --- | 481,6 | --- | --- | 568 | --- | --- | 84,7 | --- | --- |
| Республика Калмыкия | 514 | 714 | +38,9 | 242,3 | 336,8 | +39,0 | 141 | 163 | +15,6 | 66,5 | 76,9 | +15,6 |
| Карачаево-Черкесская респ. | 767 | --- | --- | 234,8 | --- | --- | 349 | --- | --- | 106,8 | --- | --- |
| Респ. Северная Осетия – Алания | 2080 | --- | --- | 384,6 | --- | --- | 628 | --- | --- | 116,1 | --- | --- |
| Чеченская республика | ... | --- | --- | ... | --- | --- | ... | --- | --- | ... | --- | --- |
| Краснодарский край | 17773 | 35580 | +100,1 | 435,1 | 805,9 | +85,2 | 5104 | 9971 | +95,3 | 125 | 225,8 | +80,6 |
| Ставропольский край | 9241 | --- | --- | 429,3 | --- | --- | 2268 | --- | --- | 105,4 | --- | --- |
| Астраханская область | 5138 | 6088 | +18,5 | 660,4 | 762,5 | +15,5 | 1924 | 1587 | -17,5 | 247,3 | 198,8 | -19,6 |
| Волгоградская область | 13431 | 11996 | -10,6 | 627,8 | 579 | -7,8 | 3633 | 2446 | -32,7 | 169,8 | 118,1 | -30,4 |
| Ростовская область | 17776 | 21564 | +21,3 | 505,9 | 622,6 | +23,1 | 6226 | 5899 | -5,2 | 177,2 | 170,3 | -3,9 |

| Регион | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) | 2005 | 2016 | Прирост (%) |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Республика Крым | --- | 11002 | | | 712,1 | | | 2190 | | | 141,7 | |
| г. Севастополь | --- | 4231 | | | 1321,6 | | | 682 | | | 198,5 | |
| Северо-Кавказский ФО | 34764 | 43601 | +25,4 | 511,3 | 614,5 | +20,2 | 10592 | 12221 | +15,4 | 155,8 | 172,2 | +10,5 |
| Республика Дагестан | 10608 | 14005 | +32,0 | 555,3 | 657,8 | +18,4 | 2976 | 3567 | +19,8 | 155,8 | 167,5 | 7,5 |
| Республика Ингушетия | 4466 | 2216 | -50,4 | 1312,2 | 703,1 | -46,4 | 2428 | 1365 | -43,8 | 713,4 | 433,1 | -39,3 |
| Кабардино-Балкарская респ. | 2625 | 2589 | -1,5 | 379,3 | 394,4 | +3,9 | 474 | 464 | -2,1 | 68,5 | 70,7 | +3,2 |
| Карачаево-Черкесская респ. | 1134 | 2355 | +107,7 | 343 | 654,2 | +90,7 | 325 | 592 | +82,2 | 98,3 | 164,5 | +67,3 |
| Респ. Северная Осетия – Алания | 2461 | 4334 | +76,1 | 446,5 | 801,1 | +79,4 | 619 | 1117 | +80,5 | 112,3 | 206,5 | +83,9 |
| Чеченская республика | 4039 | 5533 | +36,9 | 516,3 | 640,6 | +24,1 | 1486 | 2949 | +98,5 | 190 | 341,4 | +79,7 |
| Ставропольский край | 9431 | 12569 | +33,3 | 430,2 | 563,5 | +30,9 | 2284 | 2167 | -5,1 | 104,3 | 97,1 | -6,9 |
| Приволжский ФО | 135063 | 175628 | +30,0 | 553,6 | 738,1 | +33,3 | 39855 | 48550 | +21,8 | 163,4 | 204 | +24,8 |
| Республика Башкортостан | 18593 | 22645 | +21,8 | 592,4 | 712,8 | +20,3 | 5420 | 5730 | +5,7 | 172,7 | 180,4 | +4,5 |
| Республика Марий-Эл | 2279 | 3510 | +54,0 | 366,4 | 646,8 | +76,5 | 580 | 764 | +31,7 | 103,2 | 140,8 | +36,4 |
| Республика Мордовия | 4799 | 7156 | +49,1 | 687,2 | 1066 | +55,1 | 1315 | 1912 | +45,4 | 188,3 | 284,8 | +51,3 |
| Республика Татарстан | 15925 | 19754 | +24,0 | 538,6 | 642,9 | +19,4 | 4707 | 5373 | +14,1 | 159,2 | 174,9 | +9,9 |
| Удмуртская республика | 5151 | 9790 | +90,1 | 425,2 | 828 | +94,7 | 1372 | 2379 | +73,4 | 113,3 | 201,2 | +77,6 |
| Чувашская республика | 4483 | 6420 | +43,2 | 440,6 | 653,3 | +48,3 | 861 | 2338 | +171,5 | 84,6 | 237,9 | +181,2 |
| Кировская область | 4535 | 5253 | +15,8 | 385,2 | 500,6 | +29,9 | 1521 | 1329 | -12,6 | 129,2 | 126,7 | -1,9 |
| Нижегородская область | 13021 | 19248 | +47,8 | 463 | 719,1 | +55,3 | 5116 | 6270 | +22,6 | 181,9 | 234,2 | +28,7 |
| Оренбургская область | 12181 | 15264 | +25,3 | 724,9 | 975,4 | +34,6 | 3944 | 5038 | +27,7 | 234,7 | 321,9 | +37,1 |
| Пензенская область | 6522 | 7176 | +10,0 | 563,6 | 642,7 | +14,0 | 2414 | 2361 | -2,2 | 208,6 | 211,5 | +1,4 |
| Пермский край | 11553 | 15533 | +34,4 | 530,9 | 652,4 | +22,9 | 3204 | 4781 | +49,2 | 147,2 | 231,6 | +57,3 |
| Самарская область | 18961 | 22353 | +17,9 | 728,4 | 852,5 | +17,0 | 4999 | 5970 | +19,4 | 192 | 227,7 | +18,6 |
| Саратовская область | 10919 | 14156 | +29,6 | 514,7 | 695,2 | +35,1 | 2981 | 2396 | -19,6 | 140,5 | 117,7 | -16,2 |
| Ульяновская область | 6361 | 7370 | +15,9 | 586,6 | 710,9 | +21,2 | 1421 | 1909 | +34,3 | 131,1 | 184,1 | +40,4 |
| Уральский ФО | 47841 | 68220 | +42,6 | 492,3 | 706,7 | +43,5 | 17746 | 17766 | 0,1 | 182,6 | 184 | +0,8 |
| Курганская область | 2668 | 4581 | +71,7 | 341,3 | 671,1 | +96,6 | 1334 | 1320 | -1,0 | 170,6 | 193,4 | +13,4 |
| Свердловская область | 14500 | 18067 | +24,6 | 406,1 | 523,9 | +29,0 | 5431 | 5532 | +1,8 | 152,1 | 160,4 | +5,4 |
| Тюменская область | 19466 | 9874 | -49,3 | 768,0 | 875,7 | +14,0 | 7161 | 1060 | -85,2 | 282,5 | 94 | -200,0 |
| Ханты-Мансийский АО | 5700 | 10905 | +91,3 | 511,9 | 893,1 | +74,5 | 2634 | 3463 | +31,5 | 236,6 | 283,6 | +19,9 |
| Ямало-Ненецкий АО | 3647 | 4086 | +12,0 | 939,0 | 1037,6 | +10,5 | 1718 | 1204 | -29,9 | 442,4 | 305,8 | -30,9 |
| Челябинская область | 11207 | 20707 | +84,8 | 395,0 | 745,0 | +88,6 | 3820 | 5187 | +35,8 | 134,9 | 186,6 | +38,3 |
| Сибирский ФО | 90515 | 119652 | +32,2 | 583,8 | 791,8 | +35,6 | 26663 | 36657 | +37,5 | 172,0 | 242,6 | +41,0 |
| Республика Алтай | 565 | 612 | +8,3 | 386,7 | 408,5 | +5,6 | 222 | 297 | +33,8 | 151,9 | 198,2 | +30,5 |
| Республика Бурятия | 2235 | 3093 | +38,4 | 309,4 | 425,3 | +37,4 | 607 | 540 | -11,0 | 84 | 74,3 | -11,5 |
| Республика Тыва | 1232 | 1039 | -15,7 | 613,3 | 520,7 | -15,1 | 395 | 226 | -42,8 | 196,6 | 113,3 | -42,4 |
| Республика Хакасия | 4074 | 3696 | -9,3 | 972,0 | 897,2 | -7,7 | 893 | 701 | -21,5 | 234,5 | 170,2 | -27,4 |
| Алтайский край | 27142 | 29423 | +8,4 | 1324,2 | 1556,3 | +17,5 | 8299 | 10711 | +29,1 | 404,9 | 566,5 | +39,9 |
| Забайкальский край | | 5146 | | | 631,3 | | | 1064 | | | 130,5 | |
| Красноярский край | 11444 | 17374 | +51,8 | 499,3 | 767,5 | +53,7 | 3653 | 6039 | +65,3 | 159,4 | 266,8 | +67,4 |
| Таймырский АО | 155 | --- | | 550,9 | | | 61 | 3 | | 216,8 | | |
| Эвенкийский АО | 29 | --- | | 236,8 | | | 7 | | | 57,2 | | |
| Иркутская обл. | 10753 | 14675 | +36,5 | 551,8 | 791,6 | +43,4 | 2764 | 3611 | +30,6 | 141,8 | 194,8 | +37,4 |
| Усть-Ордынский Бурятский АО | 291 | --- | | 320,2 | | | 54 | | | 59,4 | | |
| Кемеровская область | 9187 | 13586 | +47,9 | 403,9 | 633,8 | +56,9 | 3116 | 6440 | +106,7 | 137,0 | 300,4 | +119,3 |
| Новосибирская область | 8918 | 16739 | +87,7 | 414,6 | 752,2 | +81,4 | 2870 | 3621 | +26,2 | 133,4 | 162,7 | +21,9 |
| Омская область | 6843 | 9288 | +35,7 | 422,2 | 590,5 | +39,9 | 1585 | 2145 | +35,3 | 97,8 | 136,4 | +39,5 |
| Томская область | 4811 | 4981 | +3,5 | 578,8 | 580,9 | +0,3 | 1354 | 1262 | -6,8 | 162,9 | 147,2 | -9,6 |
| Читинская область | 3311 | --- | | 390,8 | | | 915 | | | 96,2 | | |
| Агинский Бурятский АО | 149 | --- | | 299,0 | | | 20 | | | 40,1 | | |
| Дальневосточный ФО | 35716 | 39155 | +9,6 | 694,1 | 801,3 | +15,4 | 10018 | 8050 | -19,6 | 184,9 | 164,8 | -10,9 |
| Республика Саха (Якутия) | 3348 | 3252 | -2,9 | 494,3 | 465,4 | -5,8 | 1281 | 954 | -25,5 | 162,6 | 136,5 | -16,0 |
| Приморский край | 11646 | 15197 | +30,5 | 715,1 | 971,1 | +35,8 | 2837 | 2771 | -2,3 | 178,2 | 177,1 | -0,6 |
| Хабаровский край | 7774 | 6514 | -16,2 | 685,8 | 607,5 | -11,4 | 2086 | 1056 | -49,4 | 179,9 | 98,5 | -45,2 |
| Амурская область | 6440 | 8090 | +25,6 | 936,8 | 1287,2 | +37,4 | 1748 | 1552 | -11,2 | 233,9 | 246,9 | +5,6 |
| Камчатская область | 1564 | 1815 | +16,0 | 561,2 | 720,1 | +28,3 | 340 | 444 | +30,6 | 118,4 | 176,2 | +48,8 |
| Корякский АО | 167 | | | 973,1 | | | 53 | | | 227,2 | | |
| Магаданская область | 1816 | 1178 | -35,1 | 1327,3 | 1013,3 | -23,6 | 533 | 240 | -54,9 | 367,7 | 206,4 | -43,9 |
| Сахалинская область | 2432 | 2364 | -2,8 | 578,1 | 610,5 | +5,6 | 952 | 736 | -22,7 | 204,2 | 190,1 | -6,9 |
| Еврейская АО | 374 | 552 | +47,6 | 258,0 | 428,8 | +66,2 | 158 | 213 | +34,8 | 62,1 | 165,5 | +166,5 |
| Чукотский АО | 322 | 193 | -40,1 | 858,7 | 514,5 | -40,1 | 83 | 84 | +1,2 | 224,0 | 223,9 | -0,04 |

следующих регионах: республика Бурятия (+38,4%), Красноярский край (+51,8%), Новосибирская (+87,7%) и Кемеровская области (+47,9%). Низкий уровень заболеваемости МКБ отмечен в республиках Алтай и Тыва. В Алтайском, Красноярском краях и Кемеровской области зафиксировано наибольшее число больных с первично выявленной МКБ: 10711, 6039 и 6440, соответственно.

Среднее число зарегистрированных больных МКБ на 100000 населения в Сибирском ФО составил в 2016 году 791,8. В двух регионах (республике Хакасия и Алтайский край) это показатель был значительно превышен и равнялся 897,2 и 1556,3, соответственно. Значительный прирост заболеваемости МКБ на 100000 населения отмечен в Красноярском крае (+53%), Кемеровской (+57%) и Новосибирской областях (+81%). В Алтайском, Красноярском краях и Кемеровской области также выявлено наибольшее число впервые зарегистрированных больных МКБ в расчете на 100000 населения: 566,5, 266,8 и 300,4, соответственно (табл. 1).

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

В Дальневосточном ФО в 2005 году было зарегистрировано 35716 больных МКБ, в 2016 – 39155, прирост составил 9,6%. Число больных с впервые установленным диагнозом МКБ в 2005 г. было 9516 и уменьшилось до 8050 в 2016 году (-15%) (рис. 10).



Рис. 10. Динамика заболеваемости МКБ в Дальневосточном ФО

Из зарегистрированных 39155 случаев МКБ 29201 (76%) случаев зафиксировано в трех регионах: Приморском крае, Хабаровском крае и Амурской области, в то время как в 6

регионах (республика Саха, Камчатская, Магаданская, Сахалинская области, Еврейская АО, Чукотский АО) зафиксировано меньше 10000 случаев МКБ. В 2016 году в Приморском, Хабаровском краях и Амурской области также отмечено наибольшее число впервые зарегистрированных случаев МКБ. Наибольший прирост зарегистрированных больных с диагнозом МКБ отмечен в Приморском крае (+35,8%), Еврейской АО (66,2%). В Чукотском АО число зарегистрированных больных уменьшилось на 40,1%.

В 2016 году наибольшая заболеваемость МКБ на 100000 населения отмечена в Приморском крае (971,1), Амурской обл. (1287,2) и Магаданской обл. (1013,3) при среднем показателе по округу – 801,1. В этих же регионах отмечено наибольшее число впервые зарегистрированных случаев МКБ, которое в Приморском крае составило 177,1, в Амурской области – 246,9 и в Магаданской области – 206,4. Значительный при-

рост (+166%) этого показателя отмечен в Еврейской АО (табл. 1).

На рисунках 11 и 12 представлены данные о числе зарегистрированных случаев МКБ на 100000 взрослого населения в Федеральных округах Российской Федерации, отмечены регионы с наибольшим и наименьшим уровнем общей заболеваемости МКБ.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Анализ заболеваемости с 2005 по 2016 годы показал, что в целом, в РФ отмечено прогрессивное увеличение распространенности МКБ. Прирост числа зарегистрированных случаев за 12-летний период составил 34%, а прирост случаев, учтенных впервые в жизни – 27,3 %.

В каждом федеральном округе выявлены регионы с наибольшей и наименьшей заболеваемостью МКБ на 100000 населения: Центральный ФО – Орловская область (1339,8), Иванов-



Рис. 11. Число зарегистрированных случаев МКБ на 100000 взрослого населения в Федеральных округах Российской Федерации

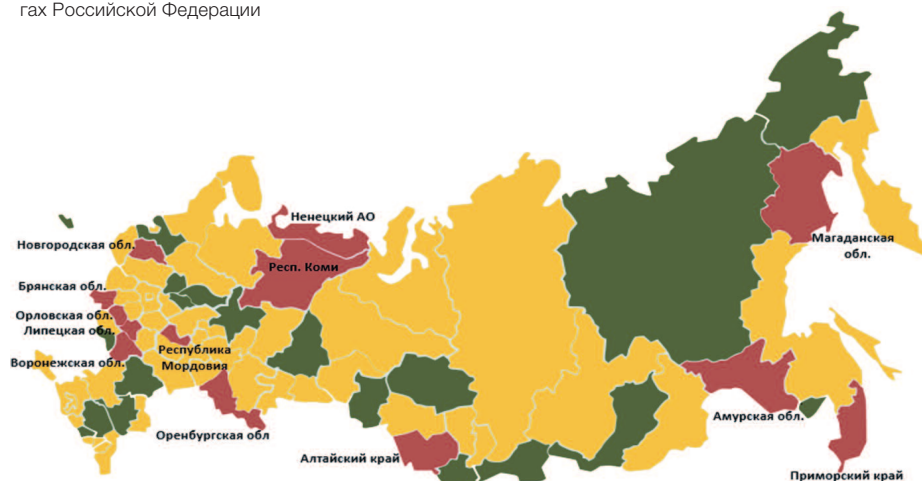


Рис. 12. Число зарегистрированных случаев с диагнозом МКБ на 100000 взрослого населения в 2016 году: зеленым обозначен уровень до 600 случаев; желтым - 600 до 900; красным - более 900

ская область (303,9); Северо-Западный ФО – Ненецкий АО (1456,8), Ленинградская область (447,4); Южный ФО – г. Севастополь (1321,6), республика Калмыкия (336,8); Северо-Кавказский ФО – республика Северная Осетия-Алания (801,1), Кабардино-Балкарская республика (394,4); Приволжский ФО – республика Мордовия (1066,0) Кировская область (500,6); Уральский ФО – Ямало-Ненецкий АО (1037,6), Свердловская область (523,9); Сибирский ФО – Алтайский край (1556,3), Республика Алтай (408,5); Дальневосточный ФО – Амурская область (1287,2), Еврейская АО (428,8).

Анализ заболеваемости с 2005 по 2016 годы показал, что в общей популяции взрослого населения РФ зарегистрированная частота МКБ составляет примерно 0,7%, что значительно ниже показателей зарубежных эпидемиологических исследований [20-23]. Это связано с тем, что отечественное статистическое наблюдение основано на данных годовой заболеваемости (общей или впервые выявленной), в то время как в зарубежных источниках для оценки заболеваемости применяют показатель «Life-time prevalence» (распространенность в течение жизни), который отражает долю людей в популяции с хотя бы одним эпизодом МКБ в течение жизни.

Исследования, проводимые за рубежом, демонстрируют, что у 7,8% людей имеются асимптоматические камни в мочевыводящих путях, которые в десятилетний период проявляют себя клинически у 20,5% [27]. При пересчете данных показателей на календарный год, можно говорить, что в среднем в мире у 0,16% населения в течение года возникают симптомы, вызванные камнями в мочевыводящих путях. При экстраполяции данного подхода к численности населения РФ можно предположить, что у 235008 человек в год возникают клинические проявления МКБ. Данная расчетная величина коррелирует с первичной заболеваемостью МКБ взрослого населения в РФ, составившей в 2016 году 214 464 человек. Таким образом,

можно предположить, что заболеваемость МКБ в РФ соответствует общемировым тенденциям к увеличению. Однако, необходимо отметить, что до настоящего времени корректно организованных популяционных эпидемиологических исследований в нашей стране проведено не было.

При анализе заболеваемости МКБ в различных регионах РФ отмечено, что даже в пределах одного федерального округа заболеваемость может отличаться в 3-4 раза. Так же зафиксировано несовпадение карты заболеваемости с известными эндемичными областями по МКБ: так, в Калмыкии, которая является эндемичным районом, в 2016 году зарегистрировано всего 336,8 случаев МКБ на 100000 населения, что почти в 2 раза ниже, чем в среднем по России и Южному ФО. Такие противоречивые данные могут, на наш взгляд, быть обусловлены организационными недостатками системы здравоохранения региона.

К факторам риска развития МКБ относятся: гипогидратация, избыточное употребление животного белка, избыточное потребление соли, курение, метаболический синдром, диабет, остеопороз и др. [28-31]. Особое место среди причин уролитиаза занимают пищевые пристрастия человека. По оценкам данной мировой литературы роль питания в патогенезе МКБ достигает 57% [32]. Необходимо отметить значимое изменение пищевых привычек в последние десятилетия увеличивающие риск развития МКБ (рис. 13) [33].

Приведенные факторы риска МКБ характерны и для других заболеваний, таких как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипогонадизм, эректильная дисфункция, инфаркт миокарда, инсульт, злокачественные новообразования и др. [28-31]. Крупномасштабные исследования, проводимые с использованием технологий "big data", показали, что наличие МКБ в анамнезе повышает вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта и злокачественных новообразований [34,35]. Наличие взаимосвязанных патогенетических механизмов вышеуказанных заболеваний с МКБ подчеркивает ее системность и позволяет отнести к хроническим неинфекционным заболеваниям [28,29,32,36]. Отмеченная тенденция общего увеличения распространенности МКБ характерна для всех хронических неинфекционных заболеваний. Так, в период времени с 1960 по 2008 год частота ожирения в США выросла с 13% до 33,8%, а в период с 1990 по 2010 частота распространенности диабета выросла с 4,4% до 8,7% [37].

Стоит отметить недостаточное внимание, уделяемое перспективному направлению первичной и вторичной профилактики МКБ. Определено, что для предупреждения развития одного случая МКБ необходимо провести санитарно-просветительскую работу 19 гражданам, что в условиях интернет технологий требует минимальных затрат [5]. Несмотря на вышесказанное, не более 3% пациентов после эпизода

| Параметры | 1976 год | 2010 год |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Суточный калораж | 3200 | 4000 |
| Жиры | 145 г | 190 г |
| Белок | 173 г | 184 г |
| Пшеница | 153 г | 184 г |
| Сахар (добавляемый в напитки) | 25, 61 (чайная ложка) | 27,3 (чайная ложка) |
| Фруктозные сиропы | 0,24 (чайная ложка) | 10,28 (чайная ложка) |
| Фрукты | 0,7 (чашка) | 0,8 (чашка) |
| Овощи | 1,5 (чашка) | 1,7 (чашка) |
| Цитрусовые | 0,218 (чашка) | 0,168 (чашка) |

| | | |
|-------------|-----------------|-----------------|
| 1960-е годы | ОЖИРЕНИЕ | Настоящее время |
| 13% | | 33,8% |

Рис. 13. Динамика изменения стереотипа питания в США [33]

камнеобразования занимаются метафилактическими мероприятиями даже в западных странах с развитой системой медицинского страхования [38].

Учитывая сложившуюся мировую тенденцию и имеющиеся положение в Российской Федерации, перспективным решением проблемы роста числа зарегистриро-

ванных случаев может явиться первичная профилактика (основанная на санитарно-просветительской работе) и метафилактика МКБ (профилактика рецидивов). ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, заболеваемость, регионы Российской Федерации.

Key words: urolithiasis, morbidity, regions of the Russian Federation.

Резюме:

Введение. Большое внимание вопросам эпидемиологии урологических заболеваний, в том числе мочекаменной болезни (МКБ), в СССР и Российской Федерации уделяли в НИИ урологии МЗ РФ, руководимым акад. РАМН, профессором Н.А. Лопаткиным. В настоящее время в институте проводится постоянный мониторинг урологической заболеваемости, инвалидности и смертности.

По данным многих популяционных исследований распространенность МКБ в мире составляет 3,5-9,6% и отмечается стойкая тенденция к росту частоты выявления МКБ среди населения. При этом имеются существенные различия по данному показателю в различных странах.

С целью детальной оценки распространенности МКБ у взрослого населения Российской Федерации было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы. Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболеваемость МКБ взрослого населения РФ с 2005 по 2016 годы, полученная из источников официальной статистики Минздрава России, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости МКБ на 100000 населения по федеральным округам и регионам Российской Федерации.

Результаты. Получены данные о динамике заболеваемости МКБ в Российской Федерации и ее регионах. В 2005 году в РФ среди взрослого населения было зарегистрировано 646532 случая МКБ, а в 2016 году – 866742 (прирост 34%). На 27,3% увеличилось количество случаев МКБ, выявленных впервые. Отмечен равномерный рост заболеваемости МКБ на 100000 взрослого населения федеральных округов (ФО) Российской Федерации (прирост 17,6%) количества больных с установленным впервые диагнозом на 100000 населения.

В 2016 году в РФ в среднем было зафиксировано 737,5 случаев МКБ на 100000 взрослого населения (0,7%), в Центральном ФО – 728,2, Северо-Западном ФО – 738,8, Южном – 711,5, Северо-Кавказском ФО – 614,5, Приволжском ФО – 738,1, Уральском ФО – 706,7, Сибирском ФО – 791,8 и Дальне-Восточном ФО – 801,3. За 12-летний период наблюдения отмечен рост заболеваемости МКБ на 100000 населения во всех федеральных округах.

В каждом федеральном округе выявлены регионы с наибольшей и наименьшей заболеваемостью МКБ на 100000 населения. Отмечено, что даже в пределах одного ФО заболеваемость может отличаться в 3-4 раза. Так, в Центральном ФО заболеваемость на 100000 населения в Орловской области равна 1339,8, а в Ивановской – 303,9. Также зафиксировано несовпадение карты заболеваемости с известными эндемичными областями по МКБ: так, в Калмыкии, которая является эндемичным районом, в 2016 году зарегистрировано всего 336,8 случаев МКБ на 100000 населения, что почти в 2 раза ниже, чем в среднем по России и Южному ФО. Такие противоречивые данные могут, на наш взгляд, быть обусловлены организационными недостатками системы здравоохранения региона.

Заключение. Проведенный статистический анализ заболеваемости МКБ позволил получить четкую информацию о заболеваемости, ее динамике за 12-летний период и показал, что перспективным решением проблемы роста числа зарегистрированных случаев МКБ может явиться первичная профилактика (основанная на санитарно-просветительской работе) и метафилактика МКБ (профилактика рецидивов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016)

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.A. Komarova, M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, A.V. Kazachenko, A.A. Nikushina, V.A. Shaderkina

Introduction. Research Institute of Urology of the Ministry of Health of the Russian Federation, directed by Acad. of RAMS, Professor Lopatkin N.A., placed a greater focus on the epidemiology of urological diseases, including urolithiasis, in the USSR and the Russian Federation. Currently, the Institute is monitoring urological morbidity, disability and mortality.

According to many population-based studies, the worldwide prevalence of urolithiasis is 3.5–9.6%, and there is a strong upward trend in the frequency of urolithiasis detection among the population. At the same time there are significant differences in this indicator in different countries.

The aim of this study was to provide a detailed assessment of the urolithiasis prevalence in the adult population of the Russian Federation.

Materials and methods. The information on the main indicators characterizing the incidence of urolithiasis in adult population of the Russian Federation from 2005 to 2016 was collected and summarized for the study. This information was obtained from sources of official statistics of the Ministry of Health of the Russian Federation, from reports of regional specialized agencies and from federal state statistical observation. The maximum and minimum rates of urolithiasis per 100,000 population in federal districts and regions of the Russian Federation were determined.

Results. The data on the dynamics of the incidence of urolithiasis in the Russian Federation and its regions was obtained. In 2005, 646532 cases of urolithiasis were registered among the adult population in the Russian Federation, meanwhile in 2016 – 866742 (increased by 34%). The number of urolithiasis cases, which were detected for the first time, increased by 27.3%. A steady increase in the incidence of urolithiasis per 100,000 adults in federal districts (FD) of the Russian Federation was determined (increased by 17.6%).

In 2016 an average of 737.5 urolithiasis cases per 100,000 adult population (0.7%) were reported in Russian Federation: in the Central FD – 728.2, North-West FD – 738.8, Southern – 711.5, North Caucasian FD – 614.5, Volga FD – 738.1, Ural FD – 706.7, Siberian FD – 791.8 and Far-Eastern FD – 801.3. Over the 12-year follow-up period, an increase in the incidence of urolithiasis per 100,000 population in all federal districts was observed as well as in the number of patients with a first-time diagnosis per 100,000 population.

The regions with the highest and lowest rate of incidence of urolithiasis per 100,000 population were determined in each federal district. It was noted that the morbidity may differ even within one FD by 3-4 times. Thus, in case of Central Federal District, the incidence per 100,000 population in the Oryol Oblast was 1339.8, and in the Ivanovo Oblast – 303.9. Also, there was a discrepancy in the incidence map with known endemic areas of urolithiasis: for example, in 2016 there were only 336.8 cases of urolithiasis per 100,000 population in Kalmykia, which is considered as endemic area. This is almost 2 times lower than the average for Russian Federation and South FD. In our opinion, such contradictory data may be due to organizational deficiencies in the region's public health system.

Conclusion. The statistical analysis of the incidence of urolithiasis allowed us to provide clear information on the morbidity and its dynamics over a 12-year period and showed that primary prevention (based on educational work) and metaphylaxis of urolithiasis (palindromia prevention) may be a promising solution to the problem of an increased number of reported urolithiasis cases.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1): 4-10
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 г. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015(2): 4-12
3. Шарафутдинов М.А. Социально-гигиенические аспекты болезней мочеполовой системы и медико-организационные основы медицинской помощи больным в условиях республики Башкортостан). Автореф. ... дисс. д-ра мед. наук. М., 2011, 46 с.
4. Щепин В.О., Молчанова Л.Ф., Калининская А.А., Шкатова Е.Ю. Качество жизни как критерий здоровья и эффективности лечебно-профилактической помощи. Ижевск. 2011. 172 с.
5. Кривонос О.В., Скачкова Е.И., Малхасян В.А., Пушкарь Д.Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. *Урология* 2012;(5): 5-12
6. Ненашева Н.П., Поповкин Н.Н., Орлова Е.В., Носова Т.А. Динамика урологической заболеваемости по регионам Российской Федерации. Тезисы докладов Российского общества урологов. Саратов. 1999. С. 215-216
7. Даренков А.Ф., Поповкин Н.Н., Ненашева Н.П., Гришкова Н.В. Распространенность мочекаменной болезни среди взрослого населения Российской Федерации. Тезисы Российского пленума урологов. Ростов на Дону, 1992, С. 43-45
8. Даренков А.Ф., Поповкин Н.Н., Ненашева Н.П., Горюнов В.Г., Гришкова Н.В. Некоторые данные о распространенности аденомы предстательной железы в различных регионах Российской Федерации. Тезисы докладов пленума Всероссийского научного общества урологов, Курск, 1993.
9. Носова Т.А., Поповкин Н.Н., Ненашева Н.П., Зайцевская Е.В. Распространенность воспалительных заболеваний мочевого пузыря в регионах Российской Федерации среди взрослого населения. Тезисы докладов пленума Всероссийского научного общества урологов. Пермь, 1994. С. 112-113.
10. Ненашева Н.П., Поповкин Н.Н., Орлова Е.В., Носова Т.А. Динамика урологической заболеваемости по регионам Российской Федерации. Тезисы докладов пленума российского общества урологов. Саратов, 1998. С. 215-216 .
11. Лопаткин Н.А., Поповкин Н.Н., Камалов А.А., Орлова Е.В., Зиборова И.В., Голубев А.В и др. Эпидемиология андрологических заболеваний и развитие андрологической помощи в Российской Федерации. Сборник трудов НИИ урологии. Т. XI «Вопросы андрологии» М., 2000, С. 8-15.
12. Аполихин О.И., Какорина Е.М., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Урология* 2008;(3): 3-9.
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1): 4-11
14. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики (1999-2009 гг.). *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4): 4-11
15. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В. Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1): 4-10
16. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(2): 4-12
17. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010 – 2011 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2): 4-8
18. 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): 4-12
19. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3): 4-13
20. Curhan G. Epidemiology of Stone Disease. *Urol Clin North Am* 2007;34(3): 287-293.
21. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006;69(4):760-764.
22. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;2(2-3): e86-e96.
23. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052]
24. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* 2008;71(2):209-213. doi: 10.1016/j.urology.2007.09.034.
25. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int* 2012;109(7):1082-1087. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
26. Статистика заболеваемости. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>
27. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol* 2010;183(3):1017-21. doi:10.1016/j.juro.2009.11.047.
28. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68(3):1230-5.
29. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293(4):455-62.
30. Tamadon MR, Nassaji M, Ghorbani R. Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephrourol Mon* 2013;5(1):702-5. doi: 10.5812/numonthly.5251.
31. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115(10):2598-608.
32. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women *J Urol* 2017;198(4):858-863. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.124
33. De SK, Liu X, Monga M. Changing trends in the American diet and the rising prevalence of kidney stones. *Urology* 2014;84(5):1030-3. doi: 10.1016/j.urology.2014.06.037.
34. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang WC, Chen TJ, Tarng DC. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(29):e342. doi: 10.1097/MD.0000000000000342
35. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, Lieske JC. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1641-4. doi: 10.1681/ASN.2010030253
36. Madore F, Stampfer M.J., Rimm E.B., Curhan G.C. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(1 Pt 1):46-53.
37. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA, et al. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;58:1278-1284.
38. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12): 2878-2886. doi: 10.1681/ASN.2013091011

REFERENCES (1-19, 26)

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A., Zaytsevskaya E.V. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2002-2009 godah po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of Urological Morbidity Rate in Russian Federation in 2002 – 2009s According to Official Statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(1): 4-10. (In Russian)
2. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za 2003-2013 g. [Analysis of uronefrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2): 4-12. (In Russian)
3. Sharafutdinov M.A. Sotsialno-gigienicheskie aspektyi bolezney mocheполовой системы i mediko-organizatsionnyie osnovyi meditsinskoy pomoshchi bolnyim usloviyah respubliki Bashkortostan). Cand.Med.Sci [thesis]. M., 2011, 46 p. (In Russian)
4. Schepin V.O., Molchanova L.F., Kalininskaya A.A., Shkatova E.Yu. Kachestvo zhizni kak kriteriyi zdorovya i effektivnosti lechebno-profilakticheskoy pomoshchi. [Quality of life as a criterion of health and effectiveness of treatment and preventive care]. Izhevsk. 2011. 172 p. (In Russian)
5. Krivonos O.V., Skachkova E.I., Malhasyan V.A., Pushkar D.Yu. Sostoyanie, problemy i perspektivy razvitiya Rossiyskoy urologicheskoy sluzhby. [Current state, challenges and prospects for the development of the russian urological service] *Urologiya* 2012;(5): 5-12. (In Russian)
6. Nenasheva N.P., Popovkin N.N., Orlova E.V., Nosova T.A. Dinamika urologicheskoy zaboлеваemosti po regionam Rossiyskoy Federatsii. [Dynamics of urological morbidity by regions of the Russian Federation]. In Tezisyi dokladov Rossiyskogo obschestva urologov. Saratov. 1999. P. 215-216. (In Russian)
7. Darenkov A.F., Popovkin N.N., Nenasheva N.P., Grishkova N.V. Rasprostranennost mochekamennoy bolezni sredi vzroslogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii. [The prevalence of urolithiasis among the adult population of the Russian Federation]. In Tezisyi Rossiyskogo plenuma urologov. Rostov na Donu, 1992, P. 43-45. (In Russian)
8. Darenkov A.F., Popovkin N.N., Nenasheva N.P., Goryunov V.G., Grishkova N.V. Nekotoryie dannye o rasprostranennosti adenomyi predstatelnoy zhelezyi v razlichnykh regionakh Rossiyskoy Federatsii. [Some data on the prevalence of benign prostatic hyperplasia in various regions of the Russian Federation]. In Tezisyi dokladov plenuma Vserossiyskogo nauchnogo obschestva urologov, Kursk, 1993. (In Russian)
9. Nosova T.A., Popovkin N.N., Nenasheva N.P., Zaytsevskaya E.V. Rasprostranennost vospalitelnykh zabolevaniy mochevogo puzыryia v regionakh Rossiyskoy Federatsii sredi vzroslogo naseleniya. [The prevalence of inflammatory bladder diseases in the regions of the Russian Federation among the adult population]. In Tezisyi dokladov plenuma Vserossiyskogo nauchnogo obschestva urologov. Perm, 1994. S. 112-113. (In Russian)
10. Nenasheva N.P., Popovkin N.N., Orlova E.V., Nosova T.A. Dinamika urologicheskoy zaboлеваemosti po regionam Rossiyskoy Federatsii. [Dynamics of urological morbidity in regions of the Russian Federation]. In Tezisyi dokladov plenuma rossiyskogo obschestva urologov. Saratov, 1998. S. 215-216. (In Russian)
11. Lopatkin N.A., Popovkin N.N., Kamalov A.A., Orlova E.V., Ziborova I.V., Golubev A.V i dr. Epidemiologiya andrologicheskikh zabolevaniy i razvitie andrologicheskoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii. [Epidemiology of andrological diseases and the development of andrological health care in the Russian Federation]. In Sbornik трудов NII urologii. T. XI «Voprosy andrologii» M., 2000, P. 8-15. (In Russian)
12. Apolikhin O.I., Kakorina E.M., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Sostoyanie urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Official statistics on urological morbidity in the Russian Federation]. *Urologiya* 2008;(3): 3-9. (In Russian)
13. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(1): 4-11. (In Russian)
14. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti detey v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki (1999-2009 gg.). [Analysis of urological and nephrological disease incidence in kids in Russian Federation due to official statistics (1999-2009)]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(4): 4-11. (In Russian)
15. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V. Invalidnost vsledstvie zabolevaniy mocheполовой системы v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Disability as a Result of Urinary System Diseases in Russian Federation according to Official Statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(1): 4-10. (In Russian)
16. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2005-2010 godah. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005-2010] *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya Urologiya* 2012;(2): 4-12. (In Russian)
17. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010 – 2011 godah. [Structure of the urological diseases in Russian Federation in years 2010-2011]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2): 4-8. (In Russian)
18. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletniy period (2002-2012 gg.) po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of the uronefrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(2): 4-12. (In Russian)
19. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002-2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. [The analysis of uronefrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 202-2014 according to the official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3): 4-13. (In Russian)
26. Statistika zaboлеваemosti. Tsentralnyy NII organizatsii i informatizatsii zdavoohraneniya. Available on: <http://mednet.ru/ru/statistika/zaboлеваemost-naseleniya.html>. (In Russian)

Восстановление нарушенного сперматогенеза после интратестикулярной трансплантации ткани неонатального яичка

В.И. Кирпатовский¹, Г.Ю. Кудрявцев², Л.В. Кудрявцева², Е.В. Фролова³

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

² Медицинский институт РУДН

³ ВИНТИ РАН

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Кудрявцев Г.Ю. – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН, e-mail: kudryavtsev_gyu@pfur.ru

Kudryavtsev G.Yu. – Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the RUDN University, e-mail: kudryavtsev_gyu@pfur.ru

Кудрявцева Л.В. – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН, e-mail: kudryavtseva_lv@pfur.ru

Kudryavtseva L.V. – Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the RUDN University, e-mail: kudryavtseva_lv@pfur.ru

Фролова Е.В. – научный сотрудник ВИНТИ РАН

Frolova E.V. – Researcher VINITI RAS

Проблема мужской infertility остается чрезвычайно актуальной уже в течение десятилетий, несмотря на достижения в области диагностики причин бесплодия, современной фармакологии и клеточных технологий. Последнее направление представляется весьма перспективным, поскольку современные научные данные свидетельствуют, что трансплантация культивированных клеток с высоким пролиферативным потенциалом (стволовых, прогениторных) различного происхождения (мезенхимных клеток костного мозга, жировой ткани, пупочного канатика, предшественников клеток Лейдига и сперматогонияльных клеток) позволяет стимулировать регенерацию и функциональную активность поврежденных тканевых структур [1-5]. Терапевтический эффект во многом связан с действием комплекса факторов роста и цитокинов, секретируемых пересаженными клетками. Более того, показано, что использование продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток для стимуляции нарушенного сперматогенеза по эффективности сопоставимо с эффектом трансплантации культуры этих клеток [6].

Для достижения длительного терапевтического эффекта необходимо сохранение жизнеспособности и функциональной активности пересаженных клеток в чужеродной для них зоне за счет воспроизведения благоприятного микроокружения [7-9]. С этой целью используют различные препараты коллагена, а также бесклеточные матриксы, создающие «ниши» для пересаженных клеток [10,11]. Но наиболее оптимальным является микроокружение собственного органа. Нами ранее было показано, что при трансплантации фрагментов ткани неонатального яичка, богатой низкодифференцированными стволовыми/прогениторными клетками под капсулу почки, происходит стойкое их приживание с формированием типичных органных структур – канальцев, высланных сперматогенным эпителием, интерстициальных клеток Лейдига, придатка яичка и семявыносящего протока [12]. Все это свидетельствует о кооперативном взаимодействии клеток, пересаженных в составе тканевого трансплантата.

Учитывая эти данные, мы провели исследование на крысах для изучения возможности восстановления нарушенного сперматогенеза при пересадке ткани неонатального

яичка под белочную оболочку яичка в модели абдоминального крипторхизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 250-280 г. Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями Хельсингского соглашения о гуманном обращении с животными.

У 16 крыс с целью нарушения сперматогенеза предварительно моделировали абдоминальную форму крипторхизма, перемещая оба яичка из мошонки через паховый канал в брюшную полость и фиксируя их лигатурой к боковой стенке. Через 2 недели яичко возвращали обратно в мошонку. При этом в контрольной серии (1-я серия, 8 крыс) никаких манипуляций не проводили, а в опытной серии (2-я серия 8 крыс) производили трансплантацию тестикулярной ткани, полученной от новорожденных крысят (1-2 суток после рождения), под белочную оболочку яичка. У 4 крыс никаких вмешательств не производили. Они служили контролем для получения нормальных значений изучаемых показателей. ■

Метод трансплантации под белочную оболочку яичка был выбран в связи с иммунопривилегированностью этой зоны вследствие наличия гематотестикулярного барьера, что позволяет приживать генетически чужеродным тканям и клеткам. Методика трансплантации заключалась в надсечении белочной оболочки яичка в бессосудистой зоне, формировании с помощью микрохирургического зонда под белочной оболочкой тоннеля и помещении в него фрагмента неонатальной тестикулярной ткани с последующим ушиванием разреза оболочки яичка.

Животных обследовали через 1 и 3 месяца после низведения яичка. В эти сроки брали пробы крови для определения уровня тестостерона в крови, удаляли яички, определяли их массу взвешиванием и брали пробы ткани из области трансплантации для гистологического и морфометрического исследования. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США). Гистологическое исследование проводили по стандартной методике с окрашиванием парафиновых срезов гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку цифровых данных проводили по методу Стьюдента с использованием критерия достоверности *t*. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех экспериментах через 2 недели после перемещения яичек в брюшную полость развивалась их выраженная гипотрофия. Масса органа уменьшалась с $1,87 \pm 0,03$ г до $0,79 \pm 0,02$ г ($p < 0,001$). В контрольной серии (без трансплантации) через 1 и 3 месяца после низведения яичек в мошонку их масса возрастала незначительно, но статистически достоверно – до $0,92 \pm 0,03$ и $0,96 \pm 0,03$ г

соответственно ($p < 0,05$). В опытной серии (с трансплантацией неонатальной тестикулярной ткани) через 1 и 3 месяца после низведения яичек во всех опытах выявили приживший трансплантат, размеры которого возрастали с увеличением сроков наблюдения (рис. 1).

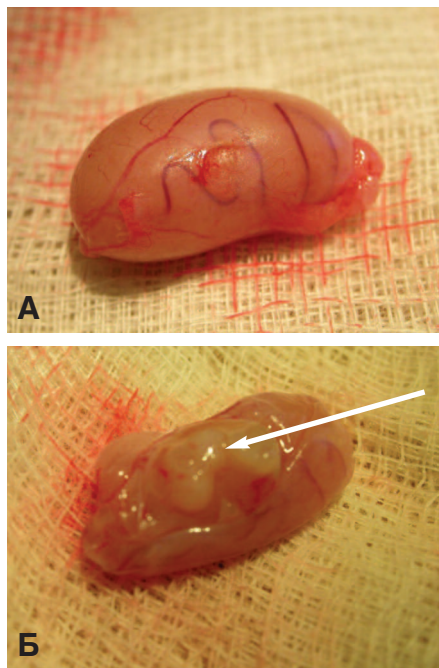


Рис. 1. Внешний вид яичка крысы через 1 месяц (А) и через 3 месяца (Б) после трансплантации ткани неонатального тестикула под белочную оболочку. Стрелкой указан приживший трансплантат

При этом масса органа в опытной серии возрастала в большей степени, чем в контрольных опытах, приближаясь к нормальным значениям – до $1,26 \pm 0,02$ и $1,59 \pm 0,03$ г через 1 и 3 месяца, соответственно. Различия между контрольной и опытной группами оказались статистически значимыми с достоверностью $p < 0,001$ (рис. 2).

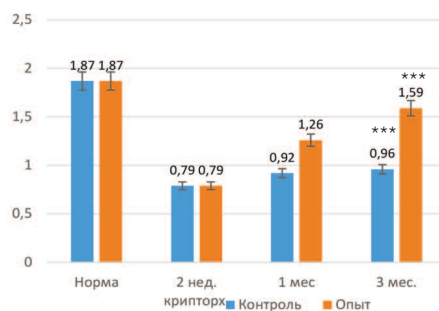


Рис. 2. Влияние трансплантации неонатальной тестикулярной ткани на восстановление массы крипторхированного яичка крысы (в граммах). *** достоверность различий между группами $p < 0,001$

Гистологическое исследование крипторхированных яичек выявило значительное нарушение сперматогенеза с появлением множества полностью запустевших или склерозированных канальцев, а также канальцев с резко дистрофированным эпителием. После низведения яичек в мошонку в контрольной серии картина менялась незначительно. Даже через 3 месяца по-прежнему сохранялось большое количество канальцев, склерозированных или полностью лишенных сперматогенного эпителия, а в канальцах с сохраненным эпителием выявляли только незрелые формы клеток (рис. 3).

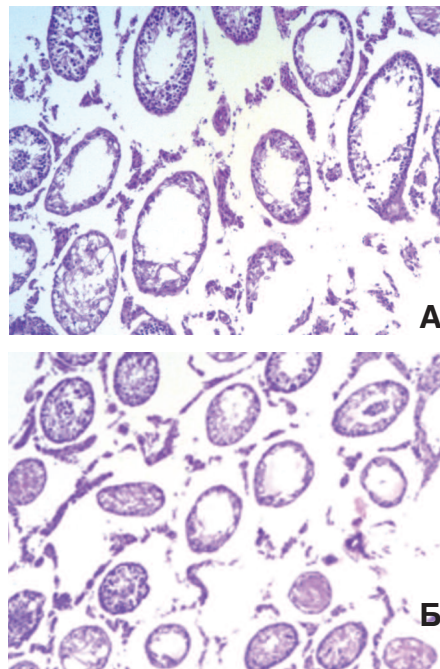


Рис. 3. Гистологическая картина крипторхированных яичек перед низведением в мошонку (А) и через 3 месяца после низведения (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

При исследовании яичек опытной серии выявили, что в прижившем трансплантате уже через один месяц сформировались зрелые семенные канальцы, выстланные сперматогенным эпителием разной степени зрелости. Дифференцировка клеток в канальцах доходила до стадии сперматоцитов 1-го порядка. В интерстициальной ткани трансплантата обнаружены кровеносные сосуды и скопления клеток Лейдига. Трансплантат окружен соединительнотканной капсулой, отграничивающий его от ткани яичка

реципиента (рис. 4). Через 3 месяца сохранялась такая же картина. Таким образом, пересаженная незрелая тестикулярная ткань подвергалась нормальному развитию с формированием типичных структур зрелого органа, но с незавершенным сперматогенезом.

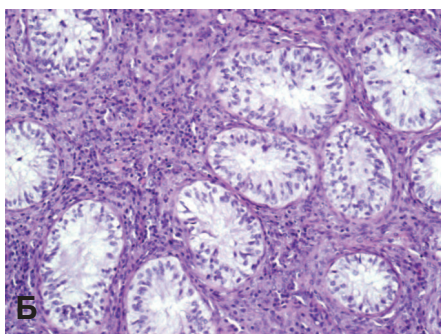
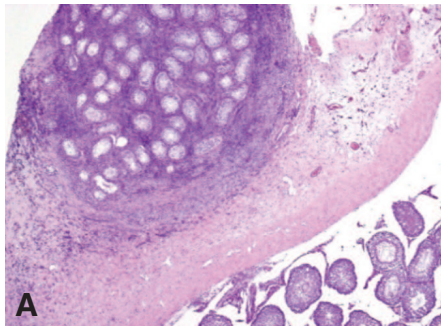


Рис. 4. Трансплантат неонатальной тестикулярной ткани через 1 месяц после пересадки под белочную оболочку крипторхированного яичка. А – общий вид трансплантата. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50х
Б – семенные канальцы трансплантата, выстланные сперматогенным эпителием разной степени зрелости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

При этом обнаружили значительное улучшение состояния спер-

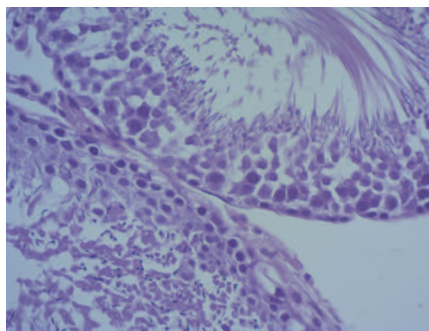


Рис. 5. Гистологическая картина крипторхированного яичка через 3 месяца после низведения в мошонку с одновременной трансплантацией неонатальной тестикулярной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х

матогенного эпителия в семенных канальцах собственного яичка реципиента. Значительно уменьшалось число запустевших канальцев по сравнению с контрольной серией. Большинство канальцев были выстланы сперматогенным эпителием, причем во многих канальцах выявлялся полностью завершённый сперматогенез (выявляли сперматозоиды в просвете канальцев) (рис. 5).

С целью большей объективизации изменений, вызванных трансплантацией неонатальной тестикулярной ткани, провели количественный анализ ряда существенных показателей, характеризующих состояние крипторхированных яичек

в опытной и контрольной сериях, а именно, количество запустевших канальцев на единицу площади препарата, число клеток Сертоли на 1 каналец, число клеток Лейдига на единицу площади препарата, а также наличие клеток сперматогенеза разной степени дифференцировки (табл. 1).

В контрольной серии доля полностью запустевших канальцев составила через 1 месяц после низведения 75,1±6,3%, а через 3 месяца - 69,8±5,1%, тогда как в опытной серии (с трансплантацией неонатальной тестикулярной ткани) их доля значительно уменьшилась, составив всего 6,2±0,3% и 3,2±0,2% соответственно ($p<0,001$ по сравнению с контрольной серией).

Число клеток Сертоли на 1 каналец в контрольной серии составило в среднем 3,3±0,7 клеток через 1 месяц и 10,2±0,9 клеток через 3 месяца после низведения яичек, а в опытной серии этот показатель возрос до 34,6±2,2 и 41,3±1,8 клеток соответственно ($p<0,001$ по сравнению с контрольной серией).

Число интерстициальных клеток Лейдига на единицу условной площади в контрольной серии составило 1,6±0,6 и 3,2±0,6 через 1 и 3 месяца после низведения яичек, тогда как в опытной серии этот показатель составил 41,1±3,6 и 44,8±3,9 клеток через 1 и 3 месяца соответственно ($p<0,001$ по сравнению с контрольной серией).

Важным показателем состояния сперматогенеза является его завершенность, определяемая гистологически по выявлению клеток

Таблица 1. Морфометрические показатели крипторхированных яичек через 1 и 3 месяца после их низведения

| Показатели | 1 месяц | | 3 месяца | |
|--|----------|-------------|----------|-------------|
| | Контроль | Опыт | Контроль | Опыт |
| Доля запустевших канальцев (%) | 75,1±6,3 | 6,2±0,3*** | 69,8±5,1 | 3,2±0,2*** |
| Кол-во клеток Сертоли на 1 каналец | 3,3±0,7 | 34,6±2,2*** | 10,2±0,9 | 41,3±1,8 |
| Кол-во клеток Лейдига на ед. площади препарата | 1,6±0,6 | 41,1±3,6*** | 3,2±0,6 | 44,8±3,9*** |

Примечание: *** - различие по сравнению с контролем достоверно при $p<0,001$

Таблица 2. Влияние трансплантации неонатальной тестикулярной ткани на восстановление нарушенного сперматогенеза в крипторхированных яичках

| Серии | Сперматогонии А светлые | Сперматогонии А темные | Сперматогонии Б | Сперматocyты 1 порядка | Сперматocyты 2 порядка | Сперматозоиды |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|---------------|
| Через 1 месяц | | | | | | |
| Контроль (1-я серия) | 100% | 60% | 12,5% | 12,5% | 0 | 0 |
| Опыт (2-я серия) | 100% | 100% | 100%*** | 100%*** | 88%*** | 38%*** |
| Через 3 месяца | | | | | | |
| Контроль (1-я серия) | 100% | 100% | 63% | 38% | 13% | 0 |
| Опыт (2-я серия) | 100% | 100% | 100% | 100%*** | 100%*** | 75%*** |

Примечание: *** - различие по сравнению с контролем достоверно при $p<0,001$

сперматогенного эпителия разной степени зрелости вплоть до сперматозоидов. Проведенный анализ показал, что в контрольной серии в подавляющем большинстве опытов в канальцах с сохраненным сперматогенным эпителием выявляли блок сперматогенеза на уровне сперматогоний или сперматоцитов 1-го порядка (табл. 2). Через 1 месяц после низведения яичек лишь в 60% опытов в семенных канальцах выявляли темные сперматогонии А, а более зрелые формы (сперматогонии Б и сперматоциты 1-го порядка) были обнаружены в канальцах лишь в 1 из 8 опытов. Более зрелые формы не выявлялись ни в одном из опытов этой серии. Через 3 месяца картина несколько улучшилась (сперматогонии А темные выявлены в канальцах в 100% случаев, сперматогонии Б – в 63% (5 из 8 опытов), сперматоциты 1-го порядка – в 38% (3 из 8 опытов), а сперматоциты 2-го порядка – в 13% (1 из 8 опытов). Сперматозоиды в просвете канальцев не выявлены ни в одном из экспериментов.

В то же время в опытной серии через 1 месяц после низведения яичек во всех опытах сперматогенез доходил до стадии сперматоцитов 1-го порядка, а в 38% (3 из 8 опытов) в просвете канальцев выявляли зрелые сперматозоиды. Через 3 месяца во всех опытах сперматогенез доходил до стадии сперматоцитов 2-го порядка, а в 75% (6 из 8 опытов) был полностью завершены (в просвете канальцев выявляли сперматозоиды).

Поскольку мы выявили значительное восстановление популяции клеток Лейдига в крипторхированном яичке после трансплантации неонатальной тестикулярной ткани, было важно определить их функциональную активность, а именно способность к синтезу тестостерона. Определение его концентрации в крови показало, что после 2 недель пребывания яичек в брюшной полости уровень тестостерона снижается почти в 2 раза (с $2,51 \pm 0,3$

нг/мл до $1,32 \pm 0,3$ нг/мл). В контрольной серии опытов через 1 и 3 месяца после низведения яичек в мошонку он достоверно не менялся, составив $1,44 \pm 0,4$ и $1,48 \pm 0,3$ нг/мл соответственно. В то же время в опытной серии уже через 1 месяц уровень тестостерона возрастал до $2,13 \pm 0,4$ нг/мл, а через 3 месяца достигал нормальных значений ($2,87 \pm 0,5$ нг/мл).

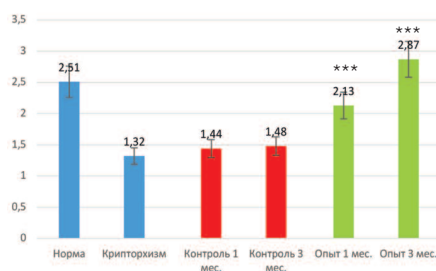


Рис. 6. Влияние трансплантации неонатальной тестикулярной ткани на уровень тестостерона плазмы крови крыс с 2-недельным экспериментально вызванным крипторхизмом. *** различия достоверны при $p < 0,001$ по сравнению с контрольной серией

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что трансплантация неонатальной тестикулярной ткани, полученной от новорожденных крысят (1-2 суток после рождения), взрослым крысам с нарушением сперматогенеза путем моделирования абдоминальной формы крипторхизма приводит к стимуляции регенерации поврежденных структур органа, включая клетки Сертоли, клетки Лейдига и сперматогенный эпителий. При этом происходит полное восстановление сперматогенеза до стадии сперматозоидов, чего не происходит в контрольных опытах, где трансплантация ткани не выполнялась.

В публикациях последних лет имеется много доказательств, что пересадка низкодифференцированных стволовых клеток втестискулярного происхождения, обладающих высокой пластичностью, в частности мезенхимных стволовых клеток костного мозга, жировой ткани или пупочного канатика, приводит к восстановлению сперматогенеза, нарушенного различными методами [4,13-16]. При этом име-

ются данные, что эти клетки способны трансформироваться в клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон, с чем и связан их лечебный эффект [4,14]. Также описано положительное влияние трансплантации культивированных предшественников клеток Лейдига или стволовых клеток сперматогенного эпителия [2,3,5,17,18]. При этом также выявлено, что пересаженные в яичко сперматогонии могут трансформироваться в клетки Лейдига, секретирующие тестостерон [8], однако для этого необходима кооперация этих клеток с другими клетками их микроокружения. Если при трансплантации суспензии интерстициальной ткани, заключенной в альгинатные капсулы, в подкожную клетчатку кастрированных самцов крыс не выявляли достоверного возрастания уровня тестостерона в крови животных, то при совместной трансплантации интерстициальных клеток и семенных канальцев обнаружили формирование гормонально активных клеток Лейдига с нормализацией уровня тестостерона в крови. Авторы заключают, что интерстициальные клетки-предшественники нуждаются для дифференцировки в гормонально активные клетки в паракринных факторах, которые могут продуцироваться клетками семенных канальцев.

Именно такая ситуация имеет место в незрелых яичках плодов и новорожденных, где имеется полный набор клеток-предшественников всех структур развивающегося органа, что обеспечивает их кооперацию в условиях оптимального микроокружения («ниши»). Это предполагает, что трансплантация ткани плодных или неонатальных яичек может оказать не менее выраженный, а возможно, и более выраженный терапевтический эффект, чем при пересадке культивированных стволовых клеток какого-либо вида.

Наши эксперименты подтверждают это предположение. Транс-

плантация ткани неонатального яичка под белочную оболочку поврежденного тестикула (2 недели абдоминального крипторхизма) практически полностью восстанавливала способность к секреции тестостерона и нормализовала сперматогенез вплоть до стадии сперматозоидов. Такой выраженный эффект обеспечивался также длительным сохранением жизнеспособности пересаженной ткани, несмотря на анти-

генные различия трансплантата и реципиента (использовали аллогенный вариант трансплантации), что обеспечивалось, с одной стороны, наличием гематотестикулярного барьера, уменьшающего вероятность иммунного отторжения, а с другой стороны более низкой иммуногенностью незрелой тестикулярной ткани за счет низкой экспрессии антигенов гистосовместимости локуса МНС-1 и отсутствии антигенов локуса МНС-2 [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация неонатальной тестикулярной ткани под белочную оболочку яичка с нарушенным сперматогенезом стимулирует регенерацию всех клеточных структур, включая клетки сперматогенного эпителия, клетки Сертоли и клетки Лейдига с восстановлением гормональной активности яичка и нормализацией сперматогенеза. ■

Ключевые слова: сперматогенез, трансплантация, гематотестикулярный барьер, тестикулярная ткань.

Key words: spermatogenesis, transplantation, hematotesticular barrier, testicular tissue.

Резюме:

В экспериментах на 20 белых беспородных крысах-самцах моделировали нарушение сперматогенеза путем перемещения обоих яичек в брюшную полость на 2 недели. После этого яички низводили в мошонку, причем в опытной серии при этом производили трансплантацию ткани яичка, полученной от новорожденных крысят (1-2 дня после рождения), под белочную оболочку. В контрольных опытах трансплантации не проводили.

При обследовании животных через 1 и 3 месяца в контрольных опытах выявили выраженную гипотрофию яичек (до 51% от нормы), резкое нарушение сперматогенеза, проявляющееся в блоке созревания клеток сперматогенного эпителия на уровне сперматогоний или сперматоцитов 1-го порядка, 3-4 кратное уменьшение количества клеток Сертоли и более чем 10-кратное уменьшение клеток Лейдига, а также почти двукратное снижение концентрации тестостерона в крови. В опытах с трансплантацией неонатальной тестикулярной ткани во всех экспериментах обнаружены прижившиеся трансплантаты, увеличивающиеся в размерах к 3 месяцам. При этом отмечали постепенное увеличение массы крипторхизированных яичек до 84% от нормы, полное восстановление сперматогенеза в большинстве канальцев (наличие сперматозоидов в просвете канальцев) и нормализацию уровня тестостерона в крови.

Считают, что выраженный терапевтический эффект трансплантации фрагментов неонатальной тестикулярной ткани связан с сохранением кооперации стволовых клеток, относящихся к различным органам структурам, в условиях оптимального микроокружения (ниши). Важным условием является длительное сохранение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток пересаженной ткани, обусловленное иммунопривилегированностью области пересадки (наличие гематотестикулярного барьера) и низкой иммуногенностью стволовых клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Restoration of disturbed spermatogenesis after intratesticular transplantation of the neonatal testicular tissue

V.I. Kirpatovskiy, G.Yu. Kudryavtsev, L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolova

The prospective study comprised 20 white outbred male rats with disturbed spermatogenesis, which was modeled by moving both testicles into the abdominal cavity for 2 weeks and then were returned into the scrotum. What is more testicular tissue from newborn rats (1-2 days after birth) was transplanted under the tunica albuginea in the trial series. In the control experiments, transplantations were not performed. Animal examination after 1 and 3 month revealed frank testicular hypotrophy (up to 51% of the norm); sharp spermatogenesis violation manifested in maturation block of spermatogenic epithelium at the level of spermatogonia or spermatocytes of the 1st order; 3-4 fold decrease in Sertoli cells and more than 10-fold decrease in Leydig cells, as well as an almost twofold decrease in the concentration of testosterone in the blood. In experiments with transplantation of neonatal testicular tissue established transplants, which size increased by 3 months, were found. Wherein a gradual increase in the mass of cryptorchid testicles up to 84% of the norm, complete recovery of spermatogenesis in most of the tubules (presence of spermatozoa in the lumen of the tubules) and normalization of the testosterone level in the blood were registered. A pronounced therapeutic effect of the neonatal testicular tissue fragments transplantation is believed to be associated with the preservation of the different organ structures' stem cells cooperation in an optimal microenvironment (niche). Also the long-term preservation of the viability and proliferative activity of the transplanted tissue cells, which is determined by the immunopriety of the transplantation area (the presence of the hemato-testicular barrier) and the low immunogenicity of stem cells, is very important.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дендеберов Е.С., Кирпатовский И.Д., Михалева Л.М. Новые подходы к лечению крипторхизма, сочетающегося с вторичным гипогонадизмом. *Проблемы репродукции* 2001;(2):68.
2. Deng B, Bondarenko T, Pakhomov O. Changes in sexual behavior of orchidectomized rats under influence of allotransplantation of testicular interstitial cell suspension. *Cell Transplant* 2017;26(5):795-803. doi: 10.3727/096368916X693301.
3. Goodyear S, Brinster R. Spermatogonial stem cell transplantation to the testis. *Cold Spring Harb Protoc.* 2017;2017(4):pdb.prot094235. doi:10.1101/pdb.prot094235.
4. Ghasemzadeh-Hasankolaei M, Eslaminejad MB, Ghasemzadeh-Hasankolaei M. Functional germ cells from non-testicular adult stem cells: a dream or reality? *Curr Stem Cell Res Ther* 2018;13(1):60-79. doi:10.2174/1574888X12666171107105136.
5. Zang ZJ, Wang J, Chen Z, Zhang Y, Gao Y, Su Z, et al. Transplantation of CD51+ Stem Leydig cells: a new strategy for the treatment of testosterone deficiency. *Stem Cells* 2017;35(5):1222-1232. doi: 10.1002/stem.2569.
6. Камалов А.А., Кирпатовский В.И., Охоботов Д.А., Ефименко А.Ю. и др. Использование нового биоматериала на основе продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток человека и коллагена для восстановления сперматогенеза на модели экспериментального крипторхизма. *Технологии живых систем* 2017;14(1):4-17.
7. Alves-Lopes JP, Stukenborg JB. Testicular organoids: a new model to study the testicular microenvironment in vitro? *Hum Reprod Update* 2017;24(2): 176-191. doi: 10.1093/humupd/dmx036.
8. Chen H, Jin S, Huang S, Folmer J, Liu J, Ge R, Zirkin BR. Transplantation of alginate-encapsulated seminiferous tubules and interstitial tissue into adult rats: Leydig stem cell differentiation in vivo? *Mol Cell Endocrinol* 2016;436:250-8. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.046.
9. Del Vento F, Vermeulen M, de Michele F, Giudice MG, Poels J, des Rieux A, et al. Tissue engineering to improve immature testicular tissue and cell transplantation outcomes: one step closer to fertility restoration for prepubertal boys exposed to gonadotoxic treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). pii: E286. doi: 10.3390/ijms19010286.
10. Hotary K, Edward A, Punturieri A, Yana I, Weiss S J. Regulation of cell invasion and morphogenesis in a three-dimensional type I collagen matrix by membrane-type matrix metalloproteinases 1, 2, and 3. *J Cell Biol* 2000;149(6):1309-1323. doi: 10.1083/jcb.149.6.1309.
11. Akhmanova M, Osidak E, Domogatsky S, Rodin S, Domogatskaya A. Physical, spatial, and molecular aspects of extracellular matrix of in vivo niches and artificial scaffolds relevant to stem cells research. *Stem Cells Int* 2015;2015:167025 doi:10.1155/2015/167025.
12. Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Фролова Е.В. Эктопический органогенез при аллотрансплантации ткани свежееудаленного или криоконсервированного неонатального яичка под капсулу почки крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(8):230-236.
13. Abd Allah SH, Pasha HF, Abdelrahman AA, Mazen NF. Molecular effect of human umbilical cord blood CD34-positive and CD34-negative stem cells and their conjugate in azoospermic mice. *Mol Cell Biochem.* 2017;428(1-2):179-191. doi: 10.1007/s11010-016-2928-2.
14. Peak TC, Haney NM, Wang W, DeLay KJ, Hellstrom WJ. Stem cell therapy for the treatment of Leydig cell dysfunction in primary hypogonadism. *World J Stem Cells* 2016 Oct 26;8(10):306-315.
15. Wang YJ, Yan J, Zou XL, Zhao Y, Meng CY, Yin F, Guo L. Bone marrow mesenchymal stem cells repair cadmium-induced rat testis injury by inhibiting mitochondrial apoptosis. *Chem Biol Interact* 2017;271:39-47. doi: 10.1016/j.cbi.2017.04.024.
16. Jia F, Yudong W, Xin T, Shanling Z, Jinlian H. Immortalization of canine adipose-derived mesenchymal stem cells and their seminiferous tubules transplantation. *J Cell Biochem* 2018;119(4):3663-3670.
17. Ganguli N, Wadhwa N, Usmani A, Kunj N, Ganguli N, Sarkar RK, et al. An efficient method for generating a germ cell depleted animal model for studies related to spermatogonial stem cell transplantation. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):142.
18. Mulder CL, Catsburg LAE, Zheng Y, de Winter-Korver CM, van Daalen SKM, van Wely M, et al. Long-term health in recipients of transplanted in vitro propagated spermatogonial stem cells. *Hum Reprod* 2018;33(1):81-90. doi: 10.1093/humrep/dex348.
19. Majumdar A, Ferber I, Lebkowsky J, Chadwick K, Rouleau A, Gallacher L, et al. Human embryonic stem cells possess immune-privileged properties. *Stem Cells* 2004;22(4):448-456.

REFERENCES (1, 6, 12)

1. Dendeberov E.S., Kirpatovskij I.D., Mihaleva L.M. Novie podhodi k lecheniju kriptorhizma, sochetajushegosja s vtorichnim gipogonadizmom. [New approaches to the treatment of cryptorchidism, combined with secondary hypogonadism.]. *Problemi reprodukcii* 2001;(2):68. (In Russian)
6. Kamalov A.A., Kirpatovskij V.I., Ohobotov D.A., Efimenko A.Ju. et al. Ispolzovanie novogo biomateriala na osnove produktov sekretsii mezenhimnih stvolovih kletok cheloveka i kollagena dlja vosstanovlenija spermatogeneza na modeli eksperimentalnogo kriptohizma. [The application of a novel biomaterial based on the secreted products of human mesenchymal stem cells and collagen for spermatogenesis restoration in the model of experimental cryptorchidism]. *Tehnologii zhivih system* 2017;14(1):4-17. (In Russian)
12. Kirpatovskij V.I., Efremov G.D., Frolova E.V. Ektopicheskiy organogenez pri allotransplantatsii tkani svezheudalennogo ili kriokonservirovannogo jaichka pod kapsulu pochki kris. [Ectopic organogenesis in the allotransplantation of the tissue of a freshly removed or cryopreserved neonatal testicle under the capsule of a kidney of rats]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(8):230-236.



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ
БЫТЬ ОТЦОМ!

МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.

✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!

На фоне приема «Мираксанта», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.
Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001874.05.18 от 04.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания

А.А. Теплов¹, А.А. Грицкевич¹, Ю.А. Степанова¹, И.В. Мирошкина¹, С.С. Пьяникин¹, С.А. Дунаев², А.Г. Аревин¹, М.В. Морозова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

Сведения об авторах:

Теплов А.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: a.a.teplov@yandex.com

Теплов А.А. – Dr. Sc., professor, Deputy Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: a.a.teplov@yandex.com

Грицкевич А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: grekaa@mail.ru

Gritskovich A.A. – PhD, the senior research of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: grekaa@mail.ru

Степанова Ю.А. – д.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: stepanovaia@mail.ru

Stepanova Y.A. – Dr. Sc., the senior research of radiology methods of diagnostics and treatment department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: stepanovaia@mail.ru

Мирошкина И.В. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: Homa0308@gmail.com

Miroshkina I.V. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: Homa0308@gmail.com

Пьяникин С.С. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: sergey.altoshkandy@gmail.com

Pyanikin S.S. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: sergey.altoshkandy@gmail.com

Дунаев С.А. – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный; e-mail: Dunaev.1974@inbox.ru

Dunaev S.A. – assistant of the Faculty Surgery Department of Chechen State University, Grozny; e-mail: Dunaev.1974@inbox.ru

Аревин А.Г. – ординатор по специальности «хирургия» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: arevin1@yandex.ru

Arevyn A.G. – resident in the specialty of "surgery" of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: arevin1@yandex.ru

Морозова М.В. – аспирант отделения ультразвуковых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: marmuhka87@rambler.ru

Morozova M.V. – graduate student of ultrasound diagnostics department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: marmuhka87@rambler.ru

Уротелий – высокоспецифическая эпителиальная оболочка мочевого тракта, которая покрывает почечную лоханку, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал. Злокачественная трансформация уротелия приводит к развитию уротелиальной карциномы [1]. Уротелиальный рак занимает 4 место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочных желез), легкого и колоректального рака [2]. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90-95% среди всех случаев уротелиального рака. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается довольно редко и составляет 5-10%

от всех случаев уротелиального рака [3].

Современная концепция факторов риска развития уротелиального рака пересмотрена по сравнению с прошлыми годами. Пол больного больше не считается независимым прогностическим фактором, влияющим на смертность. Пожилой возраст после хирургического лечения является независимым фактором снижения опухолево-специфической выживаемости. Несмотря на связь с выживаемостью, возраст не должен препятствовать потенциально радикальному подходу в лечении [4].

Исходное расположение уротелиальной карциномы мочеточников является прогностическим фактором в некоторых исследованиях. Пациенты с опухолями мочеточника и/или мультифокальными опухолями мочевого пузыря обладают худшим прогнозом, чем при единичных опухолях мочевого пу-

зья [5,6]. Курение при раке мочеточника увеличивает риск рецидива заболевания и смертности после нефруретерэктомии, а также частоту рецидивов в мочевом пузыре [7].

Уротелиальная карцинома представляет собой злокачественное заболевание, возникающее в различных органах мочевыводящего тракта, имеющих подобную выстилку. Исследования L. Izquierdo с соавт., показали, что у 2-4% пациентов с РМП также диагностируется рак УРВМП [8].

Вследствие значительно более частой встречаемости РМП патогенез его развития изучен более тщательно. Процесс злокачественной трансформации уротелия происходит при нарушении молекулярных взаимодействий, регулирующих клеточный гомеостаз. В настоящее время выделено несколько ключевых молекул и путей, которые вовлечены в регуляцию важнейших

клеточных процессов, а также в онкогенез и прогрессирование РМП. К таковым относятся регуляция клеточного цикла, апоптоз, рост клеток, опухолевый ангиогенез и инвазия. Ключевые молекулярные маркеры являются важными показателями исхода заболевания и чувствительности к проводимому лечению [9-11].

Следует отметить, что авторы, изучающие патогенез развития уротелиального рака различной локализации, пришли к выводу, что, хотя опухоли мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей исходят из одной ткани уротелия, однако они имеют различные биологические и поведенческие особенности [12,13]. Существует несоответствие и в течении заболевания – так, 55-85% опухолей мочевого пузыря неинвазивны при выявлении, а более 60% опухолей верхних мочевыводящих путей являются инвазивными [3,14-17].

Сходства этих опухолей позволяют использовать при их диагностике одни и те же методы исследования. А различия делают необходимым отдельно рассматривать методы лечения и прогноз заболевания [18-20].

Представляем редкое клиническое наблюдение диагностики и лечения на протяжении 4-х лет метастазного уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников.

Клиническое наблюдение.

Пациентка Г., 45 лет, проходила лечение в отделении урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с 2013 по 2017 гг. с диагнозом: Первично-множественный метастазный рак: Рак мочевого пузыря I ст. pT1N0M0. ТУР мочевого пузыря (2) 2011-13 гг. Внутрипузырная химиотерапия Митомидином С 40 мг 4 курса. Резекция мочевого пузыря 2013 г. Вторично-сморщенный мочевой пузырь. Рецидив. Рак правого мочеточника I ст.

pT1N0M0. Рак левого мочеточника I ст. pT1N0M0.

Анамнез. В 2011 г. пациентка стала отмечать примесь крови в моче. Обратилась к урологу по месту жительства, произведена цистоскопия. При ревизии выявлены папиллярные экзофитные опухоли задней стенки мочевого пузыря. В отделении урологии Липецкого Онкологического диспансера неоднократно выполнялись трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря (август 2011 г., март 2012 г.), проводили внутривезикулярную химиотерапию Митомидином (4 курса по 40 мг). В апреле 2013 г., по поводу рецидива произведена открытая резекция мочевого пузыря. Послеоперационный период осложнился формированием мочевого свища передней брюшной стенки. 08.04.2013 г. произведена ревизия мочевого пузыря, биопсия мочевого пузыря, иссечение свища.

В июне 2013 г. пациентка обратилась за консультацией в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Пациентка была госпитализирована для дообследования и лечения.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза (05.06.13): изменения стенки мочевого пузыря (в области дна мочевого пузыря два мягкотканых образования размером 8-9 мм, окруженные зоной инфильтрации), нельзя исключить продолженный рост, папиллярные опухоли средней трети правого мочеточника (просвет мочеточника на краниальных сканах 8,4 мм, далее просвет постепенно суживается и на протяжении дистальных 3 см просвет мочеточника не прослеживается), пиелоэктазия с обеих сторон (рис. 1).

29.08.13 г. больной выполнена следующая операция: радикальная цистэктомия, резекция правого мочеточника, резекция левого мочеточника, экстирпация матки с придатками с резекцией передней стенки влагалища, расширенная тазовая

лимфаденэктомия, пластика мочевого пузыря изолированным сегментом подвздошной кишки с формированием уростомы на передней брюшной стенке по Бриккеру, дренирование полости малого таза.

Интраоперационно: выделены наружные подвздошные артерия и вена справа и слева, развилка подвздошных сосудов удалены клетчатка и лимфоузлы окружающие данные сосуды. Выделены, поочередно пересечены между зажимами и лигированы правые и левые маточные сосуды. Выделены правый и левый мочеточники из забрюшинной клетчатки на протяжении

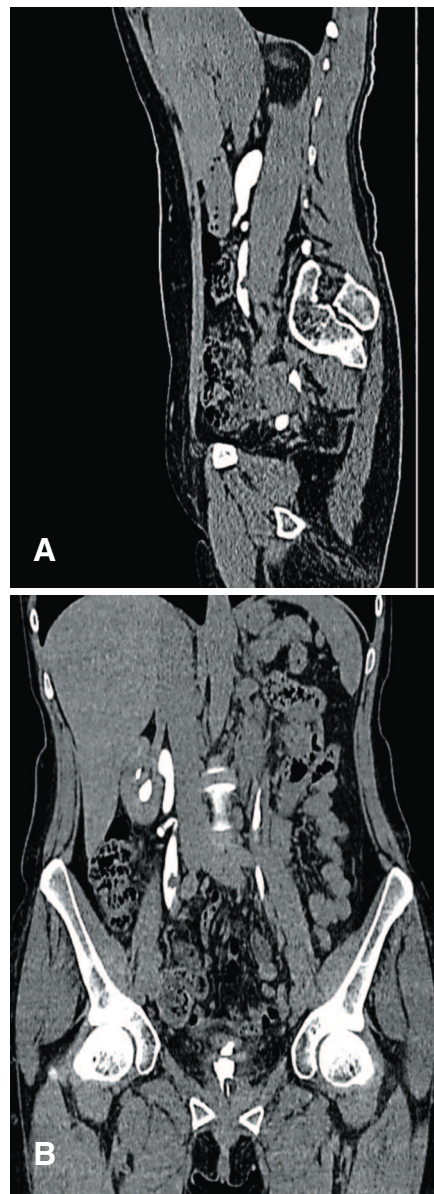


Рис. 1. МСКТ-изображения органов брюшной полости и малого таза (А – сагиттальный срез; Б - фронтальный срез). Опухоль средней трети правого мочеточника, мочевого пузыря

10 см (до терминальной линии таза) (рис. 2). Рассечена задняя стенка

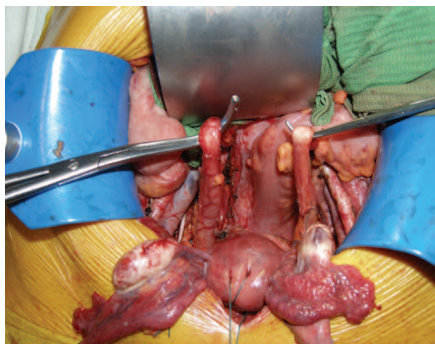


Рис. 2. Интраоперационное фото, область двусторонней подвздошно-обтураторной лимфаденэктомии, диссекция мочеточников

влагалища. Произведена ампутация матки с придатками, а также резекция передней стенки влагалища (рис. 3). Частично острым, частично тупым путем произведена мобили-

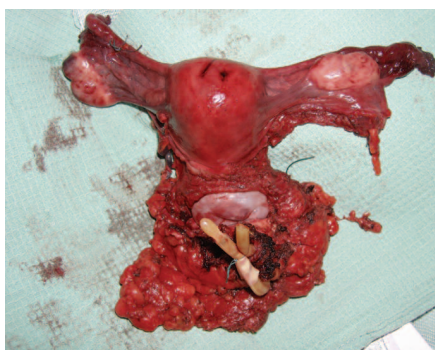


Рис. 3. Макропрепарат, мочевого пузыря, матка с придатками

зация мочевого пузыря. Пересечены и стентированы правый и левый мочеточники на уровне перехода тазовых отделов их в интрамуральные (рис. 4). Отмечается выражен-

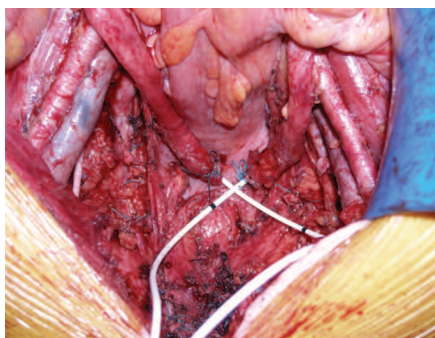


Рис. 4. Интраоперационное фото, стентированы правый и левый мочеточники

ная дилатация обоих мочеточников. При осмотре правого мочеточника определено, что опухолевый узел

располагается на уровне перехода верхней трети мочеточника в среднюю, что исключает возможность двусторонней уретерокутанеостомии (рис. 5). Принято решение о на-



Рис. 5. Интраоперационное фото, опухоль средней трети правого мочеточника

лаживании деривации мочи путем формирования кишечного кондуита (рис. 6). Произведено анастомозирование кондуита с правым мочеточником. При ревизии левого мочеточника пальпаторно определен опухолевый узел на расстоянии 1 см от его дистального конца. Произведена резекция левого мочеточника. Произведено анастомозирование кондуита с левым мочеточником.



Рис. 6. Интраоперационное фото, уростомы на передней брюшной стенке

Данные гистологического заключения: в стенке мочевого пузыря гнойно-некротическое воспаление, обильные микрогрануляции, среди которых множественные комплексы поверхностной уротелиальной карциномы G2 (pT1N0M0). В области прилегания мочевого пузыря к стенке влагалища – рубцовые изменения, хроническая воспалительная инфильтрация, неинвазивные сопочковые карциномы обоих мочеточников. В регионарных лимфа-

тических узлах – реактивная гиперплазия фолликулов.

В послеоперационном периоде проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме GP. Переносимость цитотоксической терапии удовлетворительная.

До декабря 2015 года больная не наблюдалась. При визите в НМИЦ хирургии выявлена обструкция обоих мочеточников в дистальных отделах с явлениями азотемии, в связи с чем больной установлены нефростомы с двух сторон. По данным дообследования проводилась дифференциальная диагностика между стриктурами уретерорезервуарных анастомозов

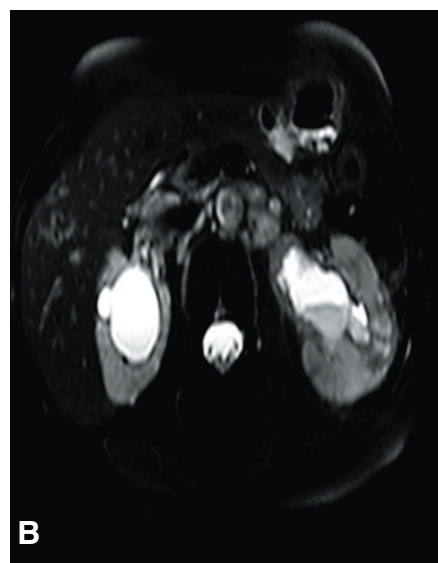


Рис. 7. МРТ-изображения органов брюшной полости и забрюшинного пространства (А - фронтальный срез, Б - поперечный срез). Продолженный рост по правому и левому мочеточникам

и многофокусными опухолевыми рецидивами мочеточников.

В апреле 2016 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МСКТ определено прогрессирование заболевания в форме продолженного роста по мочеточникам (стенки мочеточников практически на всем протяжении муфтообразно утолщены вплоть до лоханочно-мочеточниковых сегментов (ЛМС)), а также развития лимфаденопатии (множественные ретроперитонеальные лимфатические узлы размером до 11 мм) (рис. 7).

Пациентка была третий раз госпитализирована и 11.04.2016 г. произведена операция в объеме: резекция лоханок обеих почек, экстирпация обоих мочеточников, илеум-кондуита, расширенная аортокавальная лимфаденэктомия, двухсторонняя ре-нефростомия.

Интраоперационно: мобилизован илеум-конduit с дистальными отрезками обоих мочеточников. Мочеточники на всем протяжении резко расширены до 2 см. Просвет их от лоханок до уретеро-неоцистоанастомозов заполнен рыхлыми массами множественных экзофитных уротелиальных опухолей. Мочеточники пересечены и перевязаны на уровне анастомозов. Мобилизован илеум-конduit. Дистальный отдел отсечен от кожи и мягких тканей передней брюшной стенки, выведен полностью в рану брюшной полости. Питающая ножка (брыжейка терминального отдела подвздошной кишки) пересечена, перевязана. Гетеротопический резервуар удален, отправлен на морфологическое исследование (рис. 8). Моче-



Рис. 8. Макропрепарат, резецированный гетеротопический резервуар

точник справа мобилизован с параретеральной клетчаткой до лоханки почки. Произведена экстирпация правого мочеточника (рис. 9).



Рис. 9. Макропрепарат, резецированный правый мочеточник

Выполнена резекция лоханки правой почки. В области ЛМС выполнена резекция двух экзофитных образований на широком основании до 3-4 см в диаметре. В полости резецированной лоханки дистальный конец нефростомической трубки. Слизистая лоханки отечна, инфильтрирована с множеством грануляционных разрастаний. Визуально: в полости лоханки множественные мелкие стелющиеся экзофитные разрастания. Лоханка справа ушита наглухо двухрядным моносиновым швом 4/0. Дренаж в правое брюшное пространство. Аналогичная манипуляция проведена в левом брюшном пространстве. Выполнена аортокавальная лимфаденэктомия. С левой стороны ситуация более драматична: лоханка с множественными стелющимися поверхностными экзофитными опухолями размерами от 5 до 15 мм в диаметре. Согласия на выполнение нефрэктомии в настоящее время у больной получено не было. Выполнено удаление рецидивов. После ушивания двухрядным швом лоханки левой почки зона шва дополнительно укрыта прядью паранефральной клетчатки.

По данным гистологического исследования определяется синхронный уротелиальный рак обоих мочеточников (G 2). Метастазов в 23 аортокавальных лимфоузлах не выявлено.

В декабре 2016 г. по данным МСКТ органов брюшной полости и

брюшного пространства отмечена отрицательная динамика заболевания в лоханках обеих почек (правая почка: в лоханке определяется множественные мягкотканые гиперваскулярные образования, размерами от 5 мм до 15 мм в диаметре, также утолщение стенки лоханки до 5 мм; левая почка: в лоханке определяется мягкотканое гиперваскулярное образование, размерами 20x15 мм), выраженное ухудшение перфузии паренхимы обеих почек, нарастание степени расширения чашечек средней и нижней группы (рис. 10).



Рис. 10. МСКТ-изображения органов брюшной полости и брюшного пространства (А - фронтальный срез; Б - сагиттальный срез). Продолженный рост в правой почке, нарастание степени расширения чашечек средней и нижней группы

Учитывая рецидив заболевания, при четвертой госпитализации 13.02.2017 г. в НМИЦ хирургии

им. А.В. Вишневого произведено хирургическое лечение в объёме: правосторонняя нефрэктомия, экстракорпоральная резекция левой почки с доудалением левой почки, формирование артериовенозной фистулы между левой плечевой артерией и левой медиальной подкожной веной.

При ревизии: правая почка увеличена в размерах до 20 см за счет гидронефротической трансформации. Из массивного инфильтрата выделена правая почечная вена и три почечных артерии. Произведена нефрэктомия справа с сохранением правого надпочечника (рис. 11). С учетом абсолютных показаний произведена попытка органосохраняющего лечения: левая почка на пересеченных сосудах перемещена в лоток со льдом, где произведена перфузия ее раствором кустодиола. После вскрытия паренхимы и собирательной системы очевидно, что функционально состоятельны не более 15% паренхимы почки. Остальные участки паренхимы вовлечены в опухолевый и рубцовый процесс. Культы сосудов почки лигированы. Левая почка удалена на морфологическое исследование.



Рис. 11. Макропрепарат, удаленная правая почка

По данным гистологического исследования: синхронный многофокусный уротелиальный рак чашечно-лоханочной системы обеих почек (G-2): папиллярная уротелиальная карцинома с инвазией в основу слизистой оболочки лоханки правой почки и участком начала инвазии в ткань левой почки.

На фоне благополучного послеоперационного периода на 4-е

сутки в процессе сеанса программного гемодиализа развилось внутрибрюшное кровотечение. В экстренном порядке была выполнена операция: релапаротомия, ревизия брюшной полости, забрюшинного пространства, гемостаз, дренирование брюшной полости, забрюшинного пространства. Интраоперационно источником кровотечения являлись мягкие ткани обоих забрюшинных пространств. Возможно присутствовал факт гепарин-индуцированной коагулопатии. В дальнейшем гладкое течение послеоперационного периода. Также в послеоперационном периоде было проведено 2 сеанса гемодиализа: на седьмые и девятые сутки. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из отделения под наблюдением нефролога.

В сентябре 2017 года при контрольном обследовании не выявлено признаков метастатического прогрессирования, пациентка в настоящее время получает программный гемодиализ. С больной обсуждаются сроки проведения трансплантации донорской почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено клиническое наблюдение лечения пациентки метастатического уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников. Несмотря на динамическое наблюдение за состоянием пациентки в соответствии с клиническими рекомендациями [3], опухоли последующих локализаций выявляли с достаточно большим объемом поражения. Однако при всех оперативных вмешательствах отсутствовал инвазивный рост уротелиальной карциномы как в мочевом пузыре, так и в верхних мочевыводящих путях. А также при таком длительном течении заболевания отсутствовала генерализация заболевания. Уротелиальная карцинома поражала весь уротелий в организме больной, но в пределах слизистой

оболочки. Данное клиническое наблюдение представляет торпидное течение уротелиальной карциномы, которое на протяжении многих лет не привело к генерализации опухолевого процесса.

В настоящее время МСКТ урография с серией изображений в экскреторной фазе (10-15 мин) после введения контрастной среды является стандартным методом визуализации для обнаружения уротелиального рака [20]. Большие сложности возникают при верификации поражения верхних мочевыводящих путей. Сообщалось, что чувствительность МСКТ к выявлению УРВМП составляет 67-100%, в то время как ее специфичность 93% – 99% [21, 22]. Однако точность МСКТ при верификации УРВМП ниже 59% – 88% [23, 24]. Магнитно-резонансная урография демонстрирует широкую изменчивость в отношении ее точности в постановке диагноза УРВМП, поэтому рекомендуется для тех пациентов, у которых имеются противопоказания к проведению МСКТ [18,20]. Непрерывно улучшающиеся методы визуализации обладают потенциалом для преодоления ограничений в диагностике и дифференциальной диагностике уротелиального рака, все большее применение находят такие методы, как эндолюминальное ультразвуковое исследование [25], оптическая когерентная томография [26], конфокальная лазерная эндомикроскопия [27], многопараметрическая МРТ [28], 11С choline PET/CT [29]. Однако, к сожалению, в настоящее время для клинического применения нет методов, которые могут обнаружить раннее системное распространение опухолевых клеток уротелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При поставке диагноза РМП, а при постоянном его рецидивировании особенно, необходимо быть онконастороженным по отношению к

верхним мочевыводящим путям. Своевременное выявление мышечно-инвазивного и/или распространенного поверхностного уротели-

ального рака имеет решающее значение, поскольку задержка в диагностике и терапии может быть опасной для жизни больного. При ре-

цидивующем РМП надо проявлять онконастороженность в отношении верхних мочевыводящих путей. ■

Ключевые слова: уротелиальный рак, первично-множественный рак, верхние мочевыводящие пути, диагностика, лечение.

Key words: urothelial cancer, primary multiple cancer, upper urinary tract, diagnosis, treatment.

Резюме:

Уротелий – высокоспецифическая эпителиальная оболочка мочевого тракта, которая покрывает почечную лоханку, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал. Злокачественная трансформация уротелия приводит к развитию уротелиальной карциномы. Уротелиальный рак занимает 4 место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочных желез), легкого и колоректального рака. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90-95% среди всех случаев уротелиального рака. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается довольно редко и составляет 5-10% от всех случаев уротелиального рака. Сходства этих опухолей позволяют использовать при их диагностике одни и те же методы исследования. А различия делают необходимым отдельно рассматривать методы лечения и прогноз заболевания. Представляем редкое клиническое наблюдение диагностики и лечения на протяжении 4-х лет метachронного уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников. Пациентка Г., 45 лет, проходила лечение в отделении урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с 2013 по 2017 гг. с диагнозом: Первично-множественный метachронный рак: Рак мочевого пузыря I ст. pT1N0M0. ТУР мочевого пузыря (2) 2011-13 гг. Внутрипузырная химиотерапия Митомycinом С 40 мг 4 курса. Резекция мочевого пузыря в 2013 г. Вторично-сморщенный мочевой пузырь. Рецидив. Рак правого мочеточника I ст. pT1N0M0. Рак левого мочеточника I ст. pT1N0M0. В 2011 г. пациентка стала отмечать примесь крови в моче. Обратилась к урологу по месту жительства, произведена цистоскопия. При ревизии выявлены папиллярные экзофитные опухоли задней стенки мочевого пузыря. В отделении урологии Липецкого Онкологического диспансера неоднократно выполнялись трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря (август 2011 г., март 2012 г.), проводились внутрипузырную химиотерапию Митомycinом (4 курса по 40 мг). В апреле 2013 г., по поводу рецидива произведена открытая резекция мочевого пузыря.

Послеоперационный период осложнился формированием мочевого свища передней брюшной стенки. 08.04.2013 г. произведена ревизия мочевого пузыря, биопсия мочевого пузыря, иссечение свища. При постановке диагноза РМП, а при постоянном его рецидивировании особенно, необходимо быть онконастороженным по отношению к верхним мочевыводящим путям. Своевременное выявление мышечно-инвазивного и/или распространенного поверхностного уротелиального рака имеет решающее значение, поскольку задержка в диагностике и терапии может быть опасной для жизни больного. При рецидивующем РМП надо проявлять онконастороженность в отношении верхних мочевыводящих путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease

A.A. Teplov, A.A. Gritskovich, Yu.A. Stepanova, I.V. Miroshkina, S.S. Pyanikin, S.A. Dunaev, A.G. Arevin, M.V. Morozova

Urothelium is a highly specific epithelial membrane of the urinary tract that covers the renal pelvis, ureters, bladder and urethra. Malignant transformation of urothelium leads to the development of urothelial carcinoma. Urothelial cancer ranks 4th in the prevalence of malignant tumors after prostate cancer (or breast), lung and colorectal cancer. This type of tumor can occur in the lower urinary tract (bladder or urethra), and in the upper (Cup-pelvic system of the kidney or ureter). Bladder cancer is 90-95% of all cases of urothelial cancer. Urothelial cancer of the upper urinary tract is quite rare and accounts for 5-10% of all cases of urothelial cancer. The similarities of these tumors can be used in their diagnosis of the same research methods. And the differences make it necessary to consider separately the methods of treatment and prognosis of the disease [18]. We present a rare clinical case of diagnosis and treatment for 4 years of metachronous urothelial bladder cancer and both ureters. The patient G., 45 years old, was treated in the Department of urology of the national medical research center of surgery. A.V. Vishnevsky" Ministry of health of in the period from 2013 to 2017 with a diagnosis: Metachronous multiple primary cancer: bladder Cancer III. pT1N0M0. Transurethral resection of the bladder (2) 2011-13. Intravesical chemotherapy with Mitomycin 40 mg 4 course. Resection of the bladder 2013. Second-wrinkled bladder. Relapse. Cancer of the right ureter I art. pt1n0m0. Cancer of the left ureter I art. pt1n0m0. In 2011, the patient began to observe an admixture of blood in the urine. Turned to the urologist at the place of residence, cystoscopy was performed. The audit revealed papillary exophytic tumors of the posterior bladder wall. In the Department of urology of the Lipetsk Oncology center, transurethral resections of the bladder were repeatedly performed (August 2011, March 2012), intravesical chemotherapy with Mitomycin (4 courses of 40 mg). In April 2013, on the occasion of the recurrence produced by open resection of the bladder. The postoperative period was complicated by the formation of the urinary fistula of the anterior abdominal wall. 08.04.2013 g. made an audit of the bladder, bladder biopsy, excision of the fistula. Upon delivery of the diagnosis bladder cancer, and with constant recurrence especially, you must be unconstrained in relation to the upper urinary tract. Timely detection of muscle-invasive and / or common superficial urothelial cancer is crucial, as delay in diagnosis and therapy can be life-threatening. With recurrent bladder cancer, it is necessary to be wary cancerin relation to the upper urinary tract.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164(5):1523-5. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67019-X
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1): 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с опухолями верхних мочевыводящих путей. М., 2014; 13 с.
- Клинические рекомендации Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017; 22 с.
- Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105(12):1672-1677. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09072.x.
- Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011;29(4):473-480. doi: 10.1007/s00345-011-0677-0.
- Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Lee RK, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2014; 114: 56-61. doi: 10.1111/bju.12400
- Izquierdo L, Truán D, Alvarez-Vijande R, Alcaraz A. Large series of 114 cases with long term follow-up of upper urinary tract urothelial tumors. *Actas Urol Esp* 2010;34: 232-237. doi: 10.1016/j.acuro.2009.11.004.
- Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011;60(6):1258-65. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.049.
- Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E7-13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10792.x.
- Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, Sen S, Gunaydin G, Cal C. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011;43(4):1039-1045. doi: 10.1007/s11255-011-9915-z
- Hanahan D, Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100: 57-70.
- Mitra AP, Lin H, Cote RJ, Datar RH. Biomarker profiling for cancer diagnosis. Prognosis and therapeutic management. *Nat Med J India* 2005;18(6):304-312.
- Roupret M, Catto J, Coulet F, Azzouzi A-R, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet* 2004;41:e91. doi: 10.1136/jmg.2003.017871
- Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* 2007;177:1715-1720. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.030
- Foresman WH, Messing EM. Bladder cancer: natural history, tumor markers, and early detection strategies. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 299-306.
- Baylin S.B., Ohm J.E. Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 107-116. doi: 10.1038/nrc1799
- Jacobs LB, Lee TC, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010;60:244-272. doi: 10.3322/caac.20077.
- Szarvas T, Módos O, Horváth A, Nyirády P. Why are upper tract urothelial carcinoma two different diseases? *Transl Androl Urol* 2016;5(5): 636-647. doi: 10.21037/tau.2016.03.23
- Roupret M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *Eur Urol* 2015; 68: 868-879. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.044
- Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183:48-55. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.144
- Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, Sato K, Horiguchi Y, Nishiwaki Y, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Am J Roentgenol* 2011;196:1102-1109. doi: 10.2214/AJR.10.5249
- Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick M.I. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2000;56:930-934.
- Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006;16:1244-1252. doi: 10.1007/s00330-005-0078-0
- Matin SF, Kamat AM, Grossman HB. High-frequency endoluminal ultrasonography as an aid to the staging of upper tract urothelial carcinoma: imaging findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010;29:1277-1284.
- Bus MT, de Bruin DM, Faber DJ, Kamphuis GM, Zondervan PJ, Laguna Pes MP, et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol* 2015;29:113-123. doi: 10.1089/end.2014.0551
- Bui D, Mach KE, Zlatev DV, Rouse RV, Leppert JT, Liao JC. A pilot study of in vivo confocal laser endomicroscopy of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2015;29:1418-1423. doi: 10.1089/end.2015.0523
- Yoshida S, Kobayashi S, Koga F, Ishioka J, Ishii C, Tanaka H, et al. Apparent diffusion coefficient as a prognostic biomarker of upper urinary tract cancer: a preliminary report. *Eur Radiol* 2013;23:2206-2214. doi: 10.1007/s00330-013-2805-2
- Sassa N, Kato K, Abe S, Iwano S, Ito S, Ikeda M, et al. Evaluation of 11C-choline PET/CT for primary diagnosis and staging of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2232-2241. doi: 10.1007/s00259-014-2871-y

REFERENCES (9-11, 35)

- Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с опухолями верхних мочевыводящих путей. М., 2014; 13 с. (In Russian)
- Клинические рекомендации Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017; 22 с. (In Russian)

Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Современное представление о скрининге рака предстательной железы: организация медицинской помощи в условиях амбулаторного звена

С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, Л.А. Карасаева², А.М. Гулько¹, А.И. Матич²

¹ Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий, Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов», Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПбГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: doc.popov@gmail.com

Popov S.V. – Dr. Sc., chief of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.popov@gmail.com

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Orlov I.N. – PhD, chief of the 1st urology department at of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Карасаева Л.А. – д.м.н., заведующая кафедрой организации здравоохранения, медико-социальной экспертизы и реабилитации, Санкт-Петербург, e-mail: ludkaras@yandex.ru

Karasaeva L.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Health Organization, medical and social expertise and rehabilitation, St. Petersburg, e-mail: ludkaras@yandex.ru

Гулько А.М. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: agoolko@mail.ru

Gulko A.M. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: agoolko@mail.ru

Матич А.И. – ассистент кафедры организации здравоохранения, медико-социальной экспертизы и реабилитации, Санкт-Петербург, e-mail: match1488@gmail.com

Matich A.I. – assistant of the Department of Health Organization, Medical and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg, e-mail: match1488@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре урологической заболеваемости является наиболее частой злокачественной патологией и одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний в мужской когорте во всем мире [1]. В 2013 году в мире было зарегистрировано 1 400 000 новых случаев подтвержденного РПЖ и 293 000 летальных случаев от данной нозологической формы, причем 57% случаев имели место в развитых странах, а 5-летняя распространенность составила 3 858 000 случаев [2].

Данное заболевание является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 1970-х до начала 1990-х гг. частота раковых заболеваний предстательной железы (ПЖ) почти удвоилась. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США и Швеции – на 1-е место. В США и Европе суммарно регистрируется около 450 тыс. новых случаев

заболеваний в год. При подробном анализе распространенности РПЖ в России выясняется, что почти у половины больных заболевание впервые выявляется на III–IV стадии, что значительно затрудняет лечение и снижает его эффективность [3].

Скрининг – это массовое исследование людей, соматически и психически здоровых, направленное на диагностирование латентно протекающих заболеваний или факторов риска. Проводится с применением неинвазивных простых и дешевых процедур с высокой чувствительностью.

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН

Простатический специфический антиген (ПСА) — это гликопротеид, являющийся опухолевым маркером, исследование которого проводится в сыворотке крови и используется для диагностики и динамического наблюдения за течением РПЖ. ПСА является органоспецифическим маркером. Исследования его концентрации в крови в

конце 1980-х годов с целью диагностики вызвали основополагающие реформы в скрининге заболеваний ПЖ, особенно на раннем этапе.

Простатспецифический антиген присутствует в сыворотке крови в двух формах – связанный с белками и свободный (несвязанный) ПСА.

В работе М. Vul и соавт. были проанализированы данные пациентов с исходным уровнем ПСА <3 нг/мл через 15 лет наблюдения. Вероятность смертельного исхода от РПЖ при уровне ПСА 2–2,9 нг/мл в рассматриваемой группе составляла 0,3%, 1–2 нг/мл – 0,1% и <1 нг/мл – 0,04% [4]. Данные результаты подтверждают то, что ПСА-скрининг позволяет использовать дифференциальный подход к формированию групп высокого, среднего и низкого риска. Согласно данным А. Vickers и соавт. в условиях низкого риска (при уровне ПСА <1 нг/мл) вероятность появления метастазирования злокачественных новообразований ПЖ была только у 0,5% исследуемых, а летальности от РПЖ – 0,2%, в том числе и при 25-летнем

контроле [5]. В возрастной группе от 55 до 69 лет определение простатспецифическо-го антигена приводило к снижению смертности от РПЖ на 21% после 13 летнего наблюдения. В данном исследовании использовалось значение уровня ПСА 3 нг/мл в качестве порога для выполнения биопсии ПЖ.

В первоначальных рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – USFDA) использовался порог ПСА, равный 4 нг/мл, при этом было определено, что существует значительная доля злокачественных новообразований ПЖ, обнаруженных при более низких уровнях простатспецифического антигена. Как показывает практика, ПСА является непрерывной переменной, что затрудняет определение конкретных показателей между чувствительностью и специфичностью. Риск клинически значимого рака (т. е. сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) с показателем ПСА между 2,1-3,0 нг/мл и 3,1-4,0 нг/мл составляли 4,6% и 6,7%, соответственно. Уровень ПСА более 10 нг/мл имеет специфичность 99,5% для показателя Глисона ≥ 7 . Эти данные свидетельствуют о том, что ПСА является отличным инструментом для принятия решения о проведении биопсии у мужчин со значительно повышенным уровнем ПСА (>10 нг/мл), но при этом требуется дополнительная стратификация риска к осуществлению биопсии у мужчин с умеренно повышенным уровнем ПСА (2-10 нг / мл).

Расчет процента свободного ПСА (%свПСА) – это приемлемый способ отличить доброкачественные патологические изменения от злокачественных новообразований: более высокий процент свободного ПСА указывает на более низкий риск развития РПЖ. В ходе проспективного многоцентрового исследования группы мужчин с показателями уровня ПСА от 4 до 10 нг/мл было установлено, что при показа-

теле свПСА, равным 25%, в 95% обнаруживается РПЖ и это позволяет избежать 20% ненужных биопсий. Другие исследования показали, что %свПСА также используется для дифференцированного подхода к определению доброкачественных и злокачественных процессов ПЖ у мужчин с уровнем ПСА менее 4 нг/мл.

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ

Индекс здоровья ПЖ (ИЗП) – это более точный тест на идентификацию РПЖ, который включает в себя 3 варианта ПСА: общий ПСА, свободный ПСА и [-2]проПСА. Последний представляет собой изоформу, которая более специфична для клеток РПЖ.

ИЗП рассчитывается по следующей формуле:

$$([-2] \text{ проПСА} / \text{свПСА}) * \sqrt{\text{общПСА}}$$

Интерпретация данного теста при уровне общего ПСА от 4-10 нг/мл следующая: показатель ИЗП < 23 в большинстве случаев указывает на доброкачественные процессы, 23-45 – средний риск (вероятность гистологического подтверждения равна 21%); ИЗП > 45 – высокий риск (вероятность гистологического подтверждения – 44%).

Установлено, что применение ИЗП улучшает специфику выявления РПЖ, в связи с этим данный тест был одобрен FDA в 2012 году и используется для пациентов с уровнем ПСА между 4 и 10 нг/мл (серая зона ПСА). В рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) 2016 года ИЗП предлагается в качестве необязательного теста, используемого с целью определения показаний для проведения биопсии ПЖ [6].

Индекс здоровья ПЖ неоднократно был подтвержден как эффективный тест у пациентов высокого риска, включая мужчин, страдающих ожирением, афроамериканских мужчин или лиц с положительным семейным анамнезом [7].

Снизив количество ненужных биопсий, ИЗП повысил рентабельность скрининга ПСА. Более высокие значения ИЗП также указывают на наличие большего риска развития неблагоприятного течения при радикальной простатэктомии, включая большой объем опухоли в связи с экстракапсулярным разрастанием и инвазией в семенные пузырьки. Было также доказано, что ИЗП прогнозирует реклассификацию биопсии во время активного наблюдения.

Недавние исследования были посвящены различным методам использования ИЗП в клинической медицине. Подобно простатспецифическому антигену, его можно рассматривать в контексте с другими переменными, например, такими как объем ПЖ (вычислении плотности ИЗП). В исследовании оценивалась плотность индекса здоровья ПЖ у 118 мужчин с ПСА более 2 нг/мл, которым впоследствии проводилась биопсия ПЖ. Для определения клинически значимого показателя простатспецифического антигена исследовалась плотность ИЗП, которая показала более высокое значение кривой, чем общий ПСА, плотность ПСА, %св ПСА, а также объем ПЖ. Другие исследования оценивали ИЗП в сочетании с результатами многопараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), при этом вероятность отсутствия эффективности проведения назначенной биопсии составляла 97% для клинически значимого показателя уровня ПСА у мужчин, направленных на повторную биопсию [8].

ПАНЕЛЬ 4KSCORE

4Kscore – новый тест, который объединяет 4 маркера (общПСА, свПСА, интактный ПСА и калликrein-2 человека). В сочетании с возрастом, пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) и результатами предшествующей биопсии, этот метод скрининга может использоваться

для прогнозирования высокого риска РПЖ [9,10]. Этот современный тест на коммерческой основе доступен в разных странах мира. В руководствах различных стран 4Kscore является необязательным тестом второй линии, который используется как дополнительный параметр для решения вопросов проведения биопсии. Данный тест был создан для увеличения специфичности скрининга как для первичной, так и повторной биопсии [9].

Одно из исследований, проведенное Т. Nordstrom и соавт., показало, что панель калликреина-4 и ИЗП имеют сходные показатели эффективности при определении высокого риска РПЖ при биопсии. Доказано, что благодаря 4Kscore существует возможность предопределить агрессивный характер течения злокачественных новообразований ПЖ при простатэктомии и будущий риск метастатического поражения [10]. Базовый уровень 4Kscore также указывает на реклассификацию при первой биопсии во время активного наблюдения пациентов [11].

ПРОСТАТ-РАКОВЫЙ АНТИГЕН-3

Простат-раковый антиген-3 (ПРА-3) представляет собой специфическую для ПЖ, не кодируемую РНК, которая сверхэкспрессируется в раковой ткани ПЖ. В клинической практике ПРА-3 измеряется в моче после интенсивного пальцевого ректального исследования у мужчин с показателем уровень ПСА 4-10 нг/мл.

В нескольких исследованиях показано, что ПРА-3 является более сильным предиктором простат-ракового антигена при повторной биопсии, чем ПСА или %свПСА [12]. Такие доказательства привели в 2012 году к включению данного анализа по рекомендации FDA в качестве варианта тестирования для мужчин с предшествующей отрицательной биопсией ПЖ и продолжающимся подозрением в отношении РПЖ.

Некоторые исследования показывают, что диагностика простат-ракового антигена-3 в сочетании с показателем уровня ПСА до первоначальной биопсии улучшает общую оценку и достоверность простат-специфического антигена, но ценность ПРА-3 менее очевидна для идентификации РПЖ. В большом многоцентровом исследовании измерялись уровни ПРА-3 у мужчин, как после первой, так и повторной биопсии [13]. Использование простат-ракового антигена-3 для определения необходимости повторной биопсии позволило бы избежать значительного количества нежелательных биопсий, так как в результате данного инвазивного метода диагностики в большинстве случаев отсутствовала идентификация РПЖ.

Корреляционная связь между показателем ПРА-3 и клинически значимым раком, обнаруженным при помощи биопсии, не была определена. Однако несколько исследований показывают, что более высокий уровень простат-ракового антигена-3 не прогнозирует прогрессирования заболевания при активном наблюдении, также имеются противоречивые данные о его связи с агрессивным течением злокачественного образования при радикальной простатэктомии.

ПРОСТАТ-РАКОВЫЙ АНТИГЕН-3 И *TMPRSS2:ERG* (*T2:ERG*)

T2:ERG – это слияние генов, которое верифицируется в структуре ткани РПЖ. Как и ПРА-3, его мРНК может быть обнаружена в моче после пальцевого ректального исследования. Уровни мочевой концентрации *T2:ERG* указывают на клинически значимое развитие РПЖ, подтвержденного в образцах, полученных в ходе простатэктомии. Хотя *T2:ERG* обладает высокой специфичностью для РПЖ, данный маркер обнаруживается только в 50% локализованных форм РПЖ. Таким образом, возникли предпо-

сылки для тестового объединения с ПРА-3 для повышения чувствительности метода [14].

Показатель Mi-Prostate (MiPS) представляет собой доступный инструмент, который сочетает в себе сывороточный ПСА и мочевой простат-раковый антиген-3 и *T2:ERG*. Перспективное исследование включало в себя оценку MiPS у 1244 мужчин, которым предшествовала первая или повторная биопсия ПЖ. В частности, они сравнили предпосылки развития агрессивного течения РПЖ с помощью MiPS, ПРА-3 с ПСА; *T2:ERG* с ПСА и изолированный ПСА. MiPS был наиболее точным предиктором с отклонением кривой 0,772 против 0,747, 0,729 и 0,651 для ПРА-3 с ПСА; ПСА с *T2:ERG* и ПСА, соответственно.

SelectMDx

Также недавно был разработан новый маркерный инструмент SelectMDx, который измеряет мРНК генов, связанных с РПЖ (НОХС6 и DLX1) в моче, собранной после пальцевого ректального исследования. Данная методика включает в себя возраст, наследственность, результаты ПРИ, данные о биопсии ПЖ, уровень ПСА и плотность ПСА с уровнями мРНК в моче, чтобы определить риск развития у пациентов РПЖ.

В многоцентровом перспективном исследовании группы мужчин, прошедших первую и повторную биопсию, произведена оценка маркерного теста SelectMDx в когортах 519 и 386 мужчин, соответственно. Анализ в подгруппах мужчин с ПСА менее 10 нг/мл показал, что SelectMDx является значимым предиктором для идентификации РПЖ. Если бы SelectMDx использовался для оценки пациентов перед биопсией в валидационной когорте, 42% биопсий можно было бы избежать [14].

В биологических жидкостях, таких как кровь и моча, экзосомы представляют собой везикулы, содержащие мРНК, белки и другие молекулы, находящиеся в онкоклетках.

ExoDxProstate (IntelliScore) определяется в моче, в которой анализируют экзосомальную РНК из 3 генов, связанных с РПЖ (*ERG*, *PCA3* и *SPDEF*). Используя эти измерения в сочетании с такими клиническими показателями, как ПСА, возраст, раса и семейный анамнез, этот анализ предсказывает риск развития РПЖ у мужчин, направленных на первую биопсию. В валидационном исследовании 519 мужчин, прошедших первую и повторную биопсию, анализ экспрессии генов мочи превосходил базовую модель клинических переменных (отклонение кривой 0,73 против 0,63; $p < 0,001$). Преимущество этого теста заключается в том, что он не требует ПРИ накануне сбора мочи. Будущие исследования необходимы для оценки сравнительной эффективности нескольких новых маркеров мочи [14].

ТКАНЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Образец биоптата ПЖ представляет собой участок ткани железы, полученный в ходе биопсии. Для мужчин с предшествующей отрицательной биопсией ткань из этого биоптата может быть исследована на предмет эпигенетических изменений, указывающих на патоморфологические изменения ПЖ, которые не были включены в биопсийный материал. Это является основой теста ConfirmMDx, целью которого является выявление гиперметилирования генов *GSPT1*, *APC* и *RASSF1*. ConfirmMDx является доступным на коммерческой основе тестом и предлагается в качестве необязательного метода диагностики в соответствии с руководящими принципами NCCN для мужчин, направленных на повторную биопсию.

На сегодняшний день существует актуальная проблема, свя-

занная с оказанием медицинской помощи мужчинам с онкологическими заболеваниями урогенитального тракта, в конечном итоге приводящими к инвалидизации, снижению качества жизни и смертности пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патологические состояния ПЖ, включающие в себя РПЖ, в общей структуре урологической заболеваемости являются наиболее часто встречающимися заболеваниями у пациентов старшей возрастной группы. По сведениям различных авторов наблюдается высокий показатель необоснованных госпитализаций и смещение приоритетности в сторону стационарной помощи на этапе лечебно-диагностических мероприятий. В наиболее развитых странах мира используются стационар-замещающие технологии проведения диагностических мероприятий больным РПЖ на амбулаторном этапе. Это приносит системе здравоохранения экономическую выгоду, при этом нахождение пациента в стационаре минимальное по времени.

Согласно «Концепции развития здравоохранения России» должна осуществляться приоритетность амбулаторно-поликлинической помощи населению, в том числе и специализированные виды лечения. Невершенство догоспитального звена при плановой госпитализации приводит к увеличению сроков лечения, за счет продолжительного нахождения в стационаре, и влечет за собой потери медицинского, социального и экономического характера.

Улучшение качества и эффективности медицинского обслуживания является одним из приоритетов политики в области здравоохранения. Объем работы поликлиники,

врача-уролога и смежных специалистов, принимающих участие в выявлении злокачественных новообразований ПЖ, представляет собой измеримую переменную, влияющую на эффективность здравоохранения. Существует определенная необходимость в оценке имеющихся научных данных с целью определения качественных, структурных, технологических и количественных стандартов амбулаторной помощи пациентам с подозрением на онкоурологическую патологию, включая объем помощи на этапе амбулаторного звена и своевременную госпитализацию в стационар для профильной диагностики и лечения.

ВЫВОД

Мониторинг заболеваемости РПЖ, а также оценка эффективности различных медико-организационных технологий для обеспечения своевременного его выявления, являются важными составляющими для информационного обеспечения управления урологической помощью населению и обоснования возможностей усовершенствования ее организации. Необходимо достичь уменьшения показателя смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ, тем не менее, вопрос о потенциальной нежелательной инвазивной диагностики и гиперкоррекции остается открытым. Для решения данных проблем необходим дифференцированный подход к определению групп риска пациентов с необходимостью использования определенных вариаций скрининговых мероприятий. Должен быть разработан и оптимизирован алгоритм скрининга РПЖ для различных медицинских категорий мужчин. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, простатспецифический антиген, индекс здоровья простаты, панель 4KSCORE, простат-раковый антиген-3, ген *TMPRSS2:ERG*, *SelectMDx*, тканевые биомаркеры.

Key words: prostate cancer, screening, prostate-specific antigen, prostate health index, 4KSCORE, prostate cancer antigen-3, *TMPRSS2:ERG* gene, *SelectMDx*, tissue biomarkers.

Резюме:

Актуальность вопроса скрининга рака предстательной железы (РПЖ) затрагивает интересы не только врачей-урологов, но и специалистов других областей (хирургов, терапевтов, врачей общей практики). Это связано с тем, что при обследовании данные специалисты, в той или иной степени, принимают участие в проведении скрининга РПЖ. В связи с этим, акцентирование современных подходов к скринингу злокачественных новообразований ПЖ актуально и необходимо для большого круга специалистов. РПЖ является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 1970-х до начала 1990-х гг. частота раковых заболеваний предстательной железы (ПЖ) почти удвоилась. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США и Швеции – на 1-е место. В США и Европе суммарно регистрируется около 450 тыс. новых случаев заболеваний в год. При подробном анализе распространенности РПЖ в России выясняется, что почти у половины больных заболевание впервые выявляется на III–IV стадии, что значительно затрудняет лечение и снижает его эффективность. По сведениям различных авторов наблюдается высокий показатель необоснованных госпитализаций и смещение приоритетности в сторону стационарной помощи на этапе лечебно-диагностических мероприятий. В наиболее развитых странах мира используются стационар-замещающие технологии проведения диагностических мероприятий больным РПЖ на амбулаторном этапе. Это приносит системе здравоохранения экономическую выгоду, при этом нахождение пациента в стационаре минимальное по времени. В данной статье представлены современные подходы к скринингу злокачественных новообразований и основные организационные аспекты диагностики РПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**A modern view of prostate cancer screening, the organization of medical care in an outpatient setting**

S.V. Popov, I.N. Orlov, L.A. Karasaeva, A.M. Gul'ko, A.I. Matich

The relevance of prostate cancer (PC) screening affects the interests of not only urologists, but also specialists in other fields (surgeons, therapists, general practitioners). This is related to the fact that these specialists are more-less involved in the PC screening during the survey. In this regard, the emphasis on modern approaches to prostate malignant tumors screening is relevant and necessary for wide range of specialists. Prostate cancer is the most common malignant neoplasm in men of middle and old age. The incidence rate of prostate cancer has almost doubled from the late 1970s to the early 1990s. In some countries, prostate cancer takes 2nd–3rd place after lung and stomach cancer in the structure of oncological diseases, and in the United States and Sweden – 1st place. About 450 thousand new cases of diseases per year are registered in total in the USA and Europe. A detailed analysis of the prostate cancer prevalence in Russia revealed that this disease is first detected in stage III-IV in almost half of the patients, which makes the treatment much harder and reduces its effectiveness. According to various authors, a high rate of unreasonable hospitalization and a shift in priority towards inpatient care at the stage of diagnostic and treatment are observed. To conduct diagnostic activities for patients with prostate cancer on an outpatient basis the most developed countries of the world use hospital-replacing technologies. This brings an economic benefit to the health care system, while keeping the patient in the hospital for the minimum time. This article presents modern approaches to malignant neoplasms screening and the main organizational aspects of prostate cancer diagnosis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics. *C.A. Cancer. J Clin* 2015;65(2):87–108.
2. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015;1(4): 505–27.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Рак предстательной железы. *Русский медицинский журнал* 2013;18: 2.
4. Bul M., van Leeuwen P.J., Zhu X. et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 2011;59(4):498-505.
5. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:45-61.
6. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: prostate cancer early detection 2016. URL: http://www2.trikobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate_detection.pdf
7. Schwen ZR, Tosoian JJ, Sokoll LJ. Prostate health index (PHI) predicts high-stage pathology in African American men. *J Urol* 2016;90: 136–40.
8. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016; 6: 353–64.
9. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ. Predicting high-grade cancer at prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7):51-62.
10. Nordstrom T, Vickers A, Assel M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68(1):139-46.
11. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown M.D. Evaluating the four Kallikrein panel of the 4Kscore for prediction of high-grade prostate cancer in men in the canary prostate active surveillance study. *Eur Urol* 2016;72(3): 448-454.
12. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 2013;190: 389-98.
13. Wei JT, Feng Z, Partin AW. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014; 32(36): 4066-72.
14. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 2016;70(5): 740-8.

REFERENCES (3)

3. Pushkar D.YU., Rasner P.I. Rak predstatel'noy zhelezy. *Russkiy mediinskiy zhurnal* 2013;18: 2. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



- **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Радикальная простатэктомия с сохранением ретциевого пространства. Опыт применения и результаты

Е.С. Невирович, А.Г. Борискин

НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Сведения об авторах:

Неви́рович Е. С. – к.м.н., заведующий 6 онкологическим отделением (онкоурологии и андрологии) НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия; e-mail: enevirovich@yahoo.com

Неви́рович Е.С. - PhD, Head of the 6th Oncology Department (Oncourology and Andrology) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine of the First St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova, Russia; e-mail: enevirovich@yahoo.com

Борискин А.Г. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия, bag@1spbgtmu.ru

Boriskin A.G. – PhD, associate professor of urology with a course of urology with a clinic of the First St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P.Pavlova, Russia, bag@1spbgtmu.ru

Лапароскопическую радикальную простатэктомию (ЛПРЭ) с 1991 года применяют как альтернативу открытым оргауноносящим оперативным вмешательствам. После разработки в 2000 году роботизированной радикальной простатэктомии (РППЭ) этот метод стали использовать в качестве стандартного лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [1,2]. Несмотря на достижения в области онкологического контроля и выживаемости, недержание мочи по-прежнему остается одним из наиболее значимых и определяющих качество жизни симптомом у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [3]. Основываясь на оценке осложнений и текущем знании хирургической анатомии, одна из задач оперативного пособия – сохранение эндопельвикальной фасции, сухожильного центра промежности, сплетения Санторини и сосудисто-нервных пучков, что положительно влияет на более раннее и полное удержание мочи в послеоперационном периоде [4,5].

Возвращаясь к истории открытой хирургии необходимо отметить, что промежностная радикальная простатэктомия впервые опи-

сана Hugh Young в 1905 году. К преимуществам метода по сравнению с радикальной позадилоной простатэктомией, описанной Mitlin в 1947 году, традиционно относят лучшее сохранение тазовой анатомии и отсутствие необходимости «входить» в брюшную полость. Одним из недостатков является то, что диссекция тазовых лимфатических узлов не может быть выполнена из промежностного доступа. Частичное решение проблемы в эру минимально-инвазивной хирургии – лапароскопическая лимфодиссекция.

Следует отметить, что любые лапароскопические, роботизированные, трансперитонеальные или предперитонеальные доступы к предстательной железе (ПЖ) предусматривают вскрытие ретциевого пространства и выделение мочевого пузыря спереди и по боковым поверхностям.

Несмотря на то, что позадилоная простатэктомия – самый изученный и проверенный метод в нашей повседневной практике, анализ послеоперационных осложнений указывает на проблемы с удержанием мочи у трети пациентов в течение первого года после выполненной операции [6]. И хотя через 12 месяцев 97,4% больных не используют урологические проклад-ки,

в первые недели после удаления уретрального катетера частота недержания мочи крайне высока [7].

В 2010 году А. Galfano впервые описал новую технику сохранения всех анатомических структур, связанных с удержанием мочи – ретциуссберегающую (РС) простатэктомию. Доступ к ПЖ осуществляется непосредственно через пространство Дугласа, без диссекции предпузырного пространства [8]. После открытия париетальной брюшины в пузырно-прямокишечном углублении ПЖ удаляли в полностью внутрифасциальном пространстве без повреждения сплетения Санторини, лоно-простатических связок, сухожильного центра промежности и мышцы леватора. Эта же хирургическая группа продемонстрировала превосходные результаты у первых 200 пациентов – 90-92% больных сразу после операции удерживали мочу и 96% удерживали мочу через год после лечения [9]. Ретциус-сберегающую лапароскопическую радикальную простатэктомию (РС-ЛРПЭ) применяют в нашей клинической практике при выполнении ЛРПЭ.

Цель настоящего исследования – сравнение результатов стандартной ЛРПЭ с РС-ЛРПЭ и оценка связи восстановления удержания мочи с опущением шейки мочевого пу-

зыря, основанная на данных послеоперационной цистографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2017 по апрель 2018 года в отделении онкоурологии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им акад. И.П. Павлова прооперировано 59 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ локализованной формы в возрасте $65,7 \pm 10,3$ лет. Всем пациентам выполнено оперативное лечение РПЖ, из них 28 (47%) пациентам выполнена РС-ЛРПЭ, 31 (53%) пациент оперирован по стандартной методике ЛРПЭ одним хирургом. При этом достоверных отличий по возрасту, основным клинико-лабораторным и инструментальным показателям между группами пациентов с различными методами оперативного пособия не было (табл. 1). Среди пациентов, прооперированных ЛРПЭ, у одного (3,2%) пациента стадия РПЖ соответствовала T1b, у 11 (35,5%) – T1c, у 15 (48,4%) – T2a, у 4 (12,9%) – T2b. Среди пациентов, прооперированных РС-ЛРПЭ, у одного пациента (3,6%) стадия РПЖ соответствовала T1b, у 12 (42,9%) – T1c, у 12 (42,9%) – T2a, у 3 (10,7%) – T2b. Индекс здоровья простаты [10,11], косвенно указывающий на веро-

ятность наличия клинически значимой аденокарциномы для всех включенных в исследование пациентов, составил в среднем $49,8 \pm 17,6$ и также демонстрировал статистически незначимую разницу в обеих группах. Таким образом количество пациентов со схожими стадиями РПЖ достоверно не отличалось в зависимости от метода оперативного пособия.

Методика РС-ЛРПЭ. В положении Тренделенбурга больного на операционном столе устанавливают эндопорты, используют лапароскоп 0°. В ректовезикальном углублении производят небольшой разрез париетальной брюшины со стороны мочевого пузыря. Мобилизуют дистальные части семявыносящих протоков и семенные пузырьки. Приподнимая вверх выделенные семенные пузырьки, выделяют пространство между фасцией Деннонвилле и задней поверхностью ПЖ. Диссекцию продолжают до уровня верхушки ПЖ, тем самым сохраняя сосудисто-нервные пучки. При необходимости более широкого выделения, фасцию Деннонвилле оставляют на стороне ПЖ для достижения максимального иссечения близлежащих структур. Используя тягу за семенные пузырьки латерально,

производят выделение боковых поверхностей ПЖ, после чего сосудистые ножки ПЖ лигируют и производят интрафасциальное либо экстрафасциальное выделение ткани ПЖ в зависимости от стадии заболевания. Далее диссекцию продолжают до уровня верхушки ПЖ и дорсального венозного комплекса. Используя тягу за семенные пузырьки вниз и приподнимая заднюю стенку мочевого пузыря вверх, открывают область шейки мочевого пузыря, которую выделяют до уровня внутреннего отверстия, проводят круговую диссекцию и пересекают (отсекается от ПЖ). Выделение верхушки ПЖ проводят без предварительного лигирования дорсального венозного комплекса, выделяют максимально возможную часть уретры со сфинктером и пересекают. Пузырно-уретральный анастомоз накладывают нитью V-Loc 3/0 с иглой 5/8 непрерывным швом. Дефект париетальной брюшины ушивают. Цистогранию выполняют на 6-7 сутки после операции. Если не определяют подтекание контрастного вещества за пределы анастомоза, катетер Фолея удаляют.

При анализе цистограмм проводили измерение расстояния от шейки мочевого пузыря до верхнего края симфиза и общей высоты лонного симфиза. Соотношение этих значений – коэффициент смещения шейки (КСШ) – доказало свою ценность при прогнозировании удержания мочи после операции [12].

При оценке цистограмм оказалось, что в группе РС-ЛРПЭ КСШ достоверно меньше значений в группе сравнения ($0,21 \pm 0,09$ vs $0,45 \pm 0,2$). Этот результат подразумевает, что смещение шейки мочевого пузыря относительно верхнего края лобкового симфиза меньше при выполнении РС-ЛРПЭ.

Отмечено, что сразу после удаления уретрального катетера после РС-ЛРПЭ удержание мочи зафиксировано у 14 из 28 больных, тогда как в группе после стандартной ЛРПЭ лишь у 3-х пациентов (9,6%).

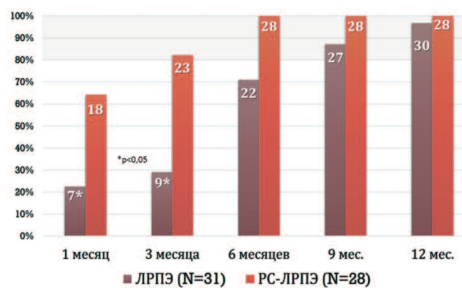
Таблица 1. Сравнительная характеристика и результаты лечения пациентов

| Параметр | ЛРПЭ (N=31) | РС-ЛРПЭ (N=28) | p |
|--|------------------|------------------|--------|
| Возраст, лет | $67,5 \pm 6,8$ | $64,3 \pm 6,2$ | 0,154 |
| Индекс массы тела | $29,7 \pm 3,4$ | $27,1 \pm 4,9$ | 0,091 |
| Объем предстательной железы, см ³ | $46,3 \pm 22,7$ | $39,2 \pm 9,7$ | 0,632 |
| Стадия: | | | |
| T1b | 1 (3,2%) | 1 (3,6%) | 0,767 |
| T1c | 11 (35,5%) | 12 (42,9%) | 0,355 |
| T2a | 15 (48,4%) | 12 (42,9%) | 0,210 |
| T2b | 4 (12,9%) | 3 (10,7%) | 0,176 |
| ПСА общий, нг/мл | $6,8 \pm 2,7$ | $7,2 \pm 1,9$ | 0,348 |
| Индекс Здоровья Простаты | $53,2 \pm 12,4$ | $46,3 \pm 19,7$ | 0,387 |
| Длительность операции, мин | $176,7 \pm 47,6$ | $161,5 \pm 34,4$ | 0,158 |
| Кровопотеря, мл | $133,9 \pm 59,7$ | $124,5 \pm 44,1$ | 0,347 |
| Коэффициент смещения шейки | $0,45 \pm 0,2$ | $0,21 \pm 0,09$ | 0,008* |
| Раннее удержание мочи | 3 (9,6%) | 14 (50,0%) | 0,010* |
| Время до восстановления удержания, мес | $10,6 \pm 2,7$ | $3,3 \pm 0,7$ | 0,006* |
| Удержание после 1 года | 30 (96,7%) | 28 (100%) | 0,072 |

* - статистически значимое различие ($p < 0,05$)

Обследование пациентов проводили каждые 3 месяца в течение года. Оценку наличия и степени выраженности недержания мочи производили путем анализа заполняемых пациентами опросников МЭБ 13.1 [13]. Количество пациентов, удерживающих мочу, на каждом этапе наблюдения представлено на рисунке 1.

Отмечено достоверно значимое различие по времени, необходимому для достижения удержания мочи. В группе РС-ЛРПЭ это наблюдалось в среднем по истечении $3,3 \pm 0,73$ месяца против $10,6 \pm 2,67$ месяцев у пациентов группы сравнения. Статистически достоверной разницы между двумя группами пациентов при оценке удержания мочи через год (100% против 96,7%) не выявлено (табл. 1).



* - статистически значимое различие ($p < 0,05$)

Рис. 1. Динамика удержания мочи у наблюдаемых пациентов

Следует отметить, что для достижения подобных результатов части пациентов (29,1%) после ЛРПЭ потребовалось выполнение промежностной и внутриуретральной электромиостимуляции на аппарате «Интрадон-3» [14].

Для сравнительного анализа эффективности лечения и оценки частоты послеоперационного недержания мочи мы ретроспективно проанализировали результаты лечения пациентов с локализованной формой РПЖ, которым была проведена стандартная ЛРПЭ. Сопоставив эти данные с пациентами, прооперированными по методике РС-ЛРПЭ, отметили, что способ проведения радикальной простатэктомии с сохранением Cavum

Retzii имеет преимущества над стандартной методикой, что подтверждают данные КСШ, рассчитанного на основании проведенных послеоперационных цистограмм. По нашему мнению, данная методика позволяет сочетать преимущества промежностной РПЭ, при которой сохраняется интактным ретциево пространство, и стандартной ЛРПЭ с сохранением эндопельвикальной фасции и мышц тазового дна. С 2017 года этот метод применяют в нашей клинике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение КСШ в цистограмме применяют для определения местоположения шейки мочевого пузыря и прогнозирования послеоперационного удержания мочи. G. Olgin описал метод измерения КСШ в качестве предиктора послеоперационного удержания и сообщил о достоверных различиях вероятности полного удержания мочи при низких (в среднем 0,16), промежуточных (средний 0,41) и высоких значениях КСШ (средняя 0,70) – 80,3%, 72,7% и 59,7%, соответственно [15]. Наши результаты также подтверждают предсказательное значение цистограммы, что может быть использовано как инструмент для прогнозирования функционального исхода или оценки анатомического состояния тазового дна. Кроме того, значения КСШ после РС-ЛРПЭ значительно ниже, чем после ЛРПЭ в нашей хирургической группе. Это может быть связано с меньшим повреждением мышцы, поднимающей задний проход, пубопростатических и пубовезикальных связок, препятствующих опущению мочевого пузыря и способствующих уменьшению гипермобильности мочевого пузыря и раннему удержанию мочи у больных, перенесших оперативное лечение РПЖ [16].

В группе пациентов РС-ЛРПЭ значения объема ПЖ не превышали 50 см³. В идеальных условиях раз-

мер ПЖ не должен влиять на выбор метода оперативного пособия. Однако при увеличенной средней доле ПЖ, вдающейся в просвет мочевого пузыря, выделение шейки пузыря и внутреннего отверстия уретры имеет свои особенности. Это связано с тем, что риск повреждения или вовлечения в пузырно-уретральный анастомоз устьев мочеточников, расположенных практически непосредственно на увеличенной средней доле, выше по сравнению со случаями без увеличения ПЖ. По мнению S.K. Lim и соавт., большой размер ПЖ может влиять как на чистоту хирургического края, так и вероятность послеоперационного удержания мочи [17]. Другие авторы не отмечают четкой связи размера ПЖ и длительности операции, не подтверждая повышенные хирургические сложности [18, 19].

У пациентов также прослежено влияние возраста на вероятность удержания мочи в послеоперационном периоде [20, 21]. У пациентов более пожилого возраста отмечено меньшее достижение удержания мочи (CR=0,85, 95%), что связано с ухудшением функции мышцы сфинктера [22].

Несмотря на ограниченный опыт, мы получили результаты, на основании которых можно говорить о том, что РС-ЛРПЭ возможно применять с превосходными функциональными результатами без ущерба для онкологического контроля, и данный метод может быть принят в будущем для более широкого практического применения.

ВЫВОДЫ

Радикальная простатэктомия с сохранением ретциевого пространства – эффективный метод, позволяющий проводить радикальное хирургическое лечение РПЖ с максимальным сохранением окружающих структур и тканей, а также минимальной послеоперационной дислокацией шейки мочевого пузыря в малый таз. ■

Ключевые слова: радикальная простатэктомия с сохранением ретциевого пространства, Cavum Retzii, лапароскопическая радикальная простатэктомия, рак предстательной железы.

Key words: radical prostatectomy with preservation of retzia space, Cavum Retzii, laparoscopic radical prostatectomy, prostate cancer.

Резюме:

Цель исследования. В статье представлен сравнительный анализ послеоперационного опущения мочевого пузыря (на основании послеоперационных цистограмм) и показателей восстановления удержания мочи, характеризующих течение раннего послеоперационного периода. Выполнено сравнение ретциус-сберегающей лапароскопической радикальной простатэктомии (РС-ЛРПЭ) и стандартной лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРПЭ).

Материалы и методы. Всего прооперировано 59 пациентов с диагностированным раком предстательной железы, из них 28 больным (47%) выполнена РС-ЛРПЭ, 31 (53%) прооперированы по стандартной методике ЛРПЭ.

Результаты. Установлено, что при применении метода РС-ЛРПЭ достоверно уменьшается длительность госпитализации и сокращается время достижения полного удержания мочи в послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Radical prostatectomy with preservation of Retzius' space. Application experience and its results

E.S. Nevirovich, A.G. Boriskin

The aim of this study was to conduct a comparative analysis of postoperative bladder prolapse (based on postoperative cystogram) and urinary continence recovery indicants, which characterize early postoperative period. A comparison of retzius-sparing laparoscopic radical prostatectomy (RS-LRPE) and standard laparoscopic radical prostatectomy (LRPE) was made.

Materials and methods. The prospective study comprised 59 patients with diagnosed prostate cancer, 28 patients (47%) of which underwent RS-LRPE and 31 (53%) - standard LRPE.

Results. It was demonstrated that the RS-LRPE administration significantly reduced the duration of hospitalization and the time of achieving full urinary continence.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;Dec;50(6):854-857. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8.
- Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Peabody JO et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002;Sep;168(3):945-949. doi: 10.1097/01.ju.0000023660.10494.7d.
- Arcila-Ruiz M, Brucker BM. The Role of Urodynamics in Post-Prostatectomy Incontinence. *Curr Urol Rep* 2018;Feb;19(3):21. doi: 10.1007/s11934-018-0770-7.
- Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonnet B et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(2):179-192. doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.009.
- Lepor H. A review of surgical techniques for radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 2):S11-17. PMID: PMC1477597. PMID: 16985892.
- Аль-Шукри С.Х., Невирович Е.С., Аль-Шукри А.С., Борискин А.Г., Тюрина Ю.В. Опыт применения лапаролифта при лапароскопической радикальной простатэктомии *Урологические ведомости* 2015;1(5):52.
- Ou YC, Yang CK, Kang HM, Chang KS, Wang J, Hung SW et al. Pentafecta outcomes of 230 cases of robotic-assisted radical prostatectomy with bilateral neurovascular bundle preservation. *Anticancer Res* 2015;35(9):5007-5013. PMID: 26254400.
- Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciardi AM. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol* 2010;Sep;58(3):457-461. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.008.
- Galfano A, Di Trapani D, Sozzi F, Strada E, Petralia G, Bramiero M et al. Beyond the learning curve of the Retzius-sparing approach for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of the first 200 patients with ≥ 1 year of follow-up. *Eur Urol* 2013;64(6):974-980. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.046.
- Рыбалов М.А., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. Современные иммуногистохимические маркеры в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы). *Урологические ведомости* 2012;2(2):38-40.
- Понкратов С.В., Хейфец В.Х., Кagan О.Ф. Диагностическая ценность простатспецифического антигена с учетом возраста пациентов. *Урологические ведомости* 2016;3(6):30-39. doi: 10.17816/uroved6330-39.
- Ha YS, Bak DJ, Chung JW, Lee JN, Kwon SY, Choi SH, et al. Postoperative cystographic findings as an independent predictor of urinary incontinence three months after radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(3):278-284. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02763-6
- Аль-Шукри С.Х., Невирович Е.С., Аль-Шукри А.С., Борискин А.Г., Тюрина Ю.В. Оценка качества жизни больных после радикальной простатэктомии с использованием анкеты МЭБ 13.1. *Урологические ведомости* 2013;3(3):3-9
- Аль-Шукри С.Х., Ананий И.А., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Электростимуляция мышц тазового дна в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2016;4(6):10-13. doi: 10.17816/uroved6410-13.
- Olgin G, Alysouf M, Han D, Li R, Lightfoot M, Smith D et al. Postoperative cystogram findings predict incontinence following robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014;28(12):1460-1463. doi: 10.1089/end.2014.0236.
- Hung SC, Ou YC, Cheng CL et al: Standardized procedure of robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy from case 1 to case 1200. *Urol Sci* 27(4): 199-207, 2016.
- Lim SK, Kim KH, Shin TY, Han WK, Chung BH, Hong SJ et al: Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retroperitoneal and perineal approaches. *BJU Int* 2014;114(2):236-244. doi: 10.1111/bju.12705.
- Hu JC, Chiu KY. Laparoscopic Retzius-Sparing radical prostatectomy: Single surgeon experiences. *J Endourol Videourology* 2017;31. https://doi.org/10.1089/vid.2016.0044.
- Dev HS, Sooriakumaran P, Shrivastava A, Tewari AK. Optimizing radical prostatectomy for the early recovery of urinary continence. *Nat Rev Urol* 2012;24;9(4):189-195. doi: 10.1038/nrurol.2012.2.
- Santok GD, Abdel Raheem A, Kim LH, Chang K, Lum TG, Chung BH et al. Perioperative and short-term outcomes of Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy stratified by gland size. *BJU Int* 2017;119(1):135-141. doi: 10.1111/bju.13632.
- Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int* 2006;97(6):1234-1241. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06185.x.
- Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol* 2010;183(2):629-633. doi: 10.1016/j.juro.2009.09.082.

REFERENCES (6, 10, 11, 13, 14)

- Al-Shukri S.H., Nevirovich E.S., Al-Shukri A.S., Boriskin A.G., Tyurina Yu.V. Opyit primeneniya laparolifta pri laparoskopicheskoy radikalnoy prostatektomii *Urologicheskie vedomosti* 2015;1(5):52 (In Russian).
- Rybalov M.A., Al-Shukri S.H., Borovets S.Yu. Sovremennyye immunogistohimicheskiye markery v ranney diagnostike raka predstatelynoy zhelezy (obzor literatury). *Urologicheskiye vedomosti* 2012;2(2):38-40 (In Russian).
- Ponkratov S.V., Heyfets V.H., Kagan O.F. Diagnosticheskaya tsennost prostatspetsificheskogo antigena s uchetom vozrasta patsientov. *Urologicheskiye vedomosti* 2016;3(6):30-39 (In Russian).
- Al-Shukri S.H., Nevirovich E.S., Al-Shukri A.S., Boriskin A.G., Tyurina Yu.V. Otsenka kachestva zhizni bolnykh posle radikalnoy prostatektomii s ispolzovaniem ankety MEB 13.1. *Urologicheskiye vedomosti* 2013;3(3):3-9 (In Russian).
- Al-Shukri S.H., Ananiy I.A., Amdiy R.E., Kuzmin I.V. Elektrostimulyatsiya myishts tазovogo dna v lechenii bolnykh s nederzhaniiem mochi posle radikalnoy prostatektomii. *Urologicheskiye vedomosti* 2016;4(6):10-13 (In Russian).

Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения

О.С. Стрельцова¹, А.А. Моисеев², Е.Б. Киселева¹, А.В. Масленникова¹, Е.А. Тарарова³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Н. Новгород,

² Институт прикладной физики Российской академии наук, Н. Новгород,

³ ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Н. Новгород.

Сведения об авторах:

Стрельцова О.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Strelzova O.S. – Dr.Sc., Professor, Department of Urology named after E.V. Shahov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Моисеев А.А. – к. физ.-мат.н., старший научный сотрудник института прикладной физики РАН

Moiseev A.A. – PhD, Senior Researcher, Institute of Applied Physics, RAS

Киселева Е.Б. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории Оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России

Kiseleva E.B. – PhD, Researcher of the Laboratory of Optical Coherence Tomography of the Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Масленникова А.В. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики; профессор кафедры биофизики

Maslennikova A.V. – Dr.Sc., professor of the department of oncology, radiation therapy, radiation diagnostics of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Biophysics

Тарарова Е.А. – к.м.н, врач онколог Нижегородского областного клинического онкологического диспансера

Tararova E.A. – PhD, oncologist of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологической патологии органов малого таза. Известно, что ткани различных органов имеют существенно разные, нередко сильно персонифицированные пороги устойчивости к ионизирующему излучению [1,2]. В результате воздействия ионизирующего излучения, наряду с опухолевыми, гибнут недифференцированные клетки, отвечающие за регенерацию тканей [3]. Все эти факторы лежат в основе тканевых и органных реакций на облучение [4-6]. Одним из основных побочных эффектов облучения по поводу злокачественных новообразований органов малого таза является лучевой цистит.

Исследования патогенеза и прогнозирования степени тяжести радиационно-индуцированных повреждений мочевого пузыря проводятся более двадцати лет [7]. Для прогнозирования реакции нормальных тканей на воздействие ионизирующего излучения созданы и изучены различные модели, учиты-

вающие тип тканей и особенности взаимодействия с ними ионизирующей радиации [8,9]. Анализ литературных данных показал, что повышенный риск развития тяжелых радиационно-индуцированных повреждений имеют пациенты с сахарным диабетом [10], патологией сердечно-сосудистой системы [11], заболеваниями, передающимися половым путем в анамнезе, в том числе с ВИЧ-инфекцией [12] и системными заболеваниями соединительной ткани [13], а также с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и мочевого пузыря, в том числе циститом [14-16]. Тем не менее, несмотря на выделение групп риска, до настоящего времени отсутствуют методы предсказания развития тяжелых осложнений лучевого лечения со стороны мочевого пузыря у конкретных пациенток.

Задняя стенка и мочепузырный треугольник являются «горячими» зонами при проведении лучевой терапии, поскольку именно они получают дозу, превышающую толерантное значение для мочевого пузыря [17]. Важную роль в патогенезе луче-

вого повреждения играет деструкция коллагеновых волокон мочевого пузыря, так как именно с ней связаны изменения сосудистой стенки и последующая облитерация сосудов, которая приводит к гипоксии и дистрофическим изменениям тканей [18,19]. Известно, что матриксные структуры – волокнистый компонент (коллагеновые и эластические волокна) и аморфный компонент (гликопротеины, гликозаминогликаны, протеоглики и их агенты) – биохимически и функционально связаны. Они играют важнейшую роль в регуляции тканевого метаболизма, являясь для клеток опорными структурами и химическими раздражителями [20].

Состояние соединительнотканых подэпителиальных структур в мочевом пузыре пациентов после лучевой терапии изучены нашей исследовательской группой в предыдущих работах [21,22]. Для изучения состояния соединительнотканного матрикса на уровне общей архитектоники ткани была использована кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ)

[22]. Являясь методом прижизненной визуализации, КП ОКТ имеет пространственное разрешение порядка 15 мкм при глубине зондирования 1-1,5 мм, что позволяет характеризовать изменения нормальной структуры тканей стенки мочевого пузыря по свойствам общего обратного рассеяния зондирующего излучения, а также регистрировать изменения состояния подэпителиальных коллагенсодержащих компонентов слизистой оболочки мочевого пузыря по свойствам кросс-рассеяния от волокнистых структур. В ряде работ показано, что кросс-рассеяние позволяет выявлять качественные и количественные изменения топологии волокон коллагена [23,24]. Ранее нами было показано, что признаками лучевого цистита различной степени тяжести на КП ОКТ изображениях стенки мочевого пузыря являются изменения именно подэпителиальных соединительнотканых структур. Для ранних циститов характерна потеря контраста изображений в кополяризации и резкое ослабление и даже исчезновение сигнала в кросс-поляризации, что является признаком серьезных структурных изменений коллагеновых волокон, их дезорганизации. При поздних лучевых циститах на фоне атрофии эпителиального слоя отмечается выраженный фиброз подэпителиальных соединительнотканых структур. Однако визуальная оценка КП ОКТ изображений имеет определенные недостатки, главным из которых является зависимость интерпретации изображений от квалификации специалиста. Кроме того, при визуальной оценке изображений отсутствует возможность прогнозирования развития той или иной степени лучевого повреждения ткани мочевого пузыря.

Современные подходы к диагностике и мониторингу патологических состояний различного генеза предполагают наличие информационно-технологической поддержки процесса диагностики и сопровождения лечения на основе численного анализа медицинских изображений, по-

лученных с помощью многообразных методов визуализации. Количественная оценка изображений позволяет во-первых, извлекать дополнительную информацию, которую невозможно получить при интерпретации «невооруженным глазом»; во-вторых, численный анализ и автоматическая классификация изображений делают метод «оператор-независимым», т.е. повышают вероятность получения объективного, независимого от квалификации исследователя результата. Наконец, сопоставление количественных показателей может стать основой для разработки предиктивных критериев метода.

В данной работе предложен алгоритм количественной оценки оптических изображений, полученных методом КП ОКТ, и определены прогностические критерии степени лучевых осложнений со стороны мочевого пузыря при лучевой терапии органов малого таза.

Цель: на основе КП ОКТ данных разработать метод оперативной диагностики состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря, позволяющий с определенной точностью рассчитать вероятность развития его тяжелых осложнений при лучевой терапии заболеваний органов малого таза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод КП ОКТ

Качественные изменения соединительнотканного матрикса мочевого пузыря (топология коллагенсодержащих волокон) определялись у пациенток, получавших консультацию или лечение в клинике урологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» по поводу хронического рецидивирующего цистита (n-28), лучевого цистита различной степени тяжести (n-21) на основе цистоскопии с КП ОКТ исследованием и гистологическим исследованием. У пациенток, которые получали лечение по поводу мочекаменной болезни, камней верхних мочевых путей, мочевой

пузырь был принят за нормальный (n=5).

Использованный в данной работе прибор «ОКТ-1300У» имеет следующие характеристики. Источником излучения служит суперлюминесцентный диод, рабочая длина волны 1310 нм, ширина спектра 130 нм, что обеспечивает аксиальное разрешение 15 мкм. Латеральное разрешение составляет 25 мкм. При сканировании ткани по глубине получается профиль рассеяния излучения по глубине или А-скан, из которых при поперечном сканировании строится 2D изображение. Использование в качестве зондирующего поляризованного излучения позволяет строить два сопряженных друг с другом ОКТ изображения: в исходной (ко-поляризации) и ортогональной исходной (кросс-) поляризациях, что имеет решающее значение при оптическом разделении имеющих в ткани не волокнистых (клетки) и волокнистых (коллагенсодержащие компоненты) элементов. 2D ОКТ изображение в каждой поляризации имеет размер 1,8x1,3 (ширина x высота) мм², в рабочем окне программы они объединены в одно КП ОКТ изображение.

Группы КП ОКТ изображений

КП ОКТ изображения мочевого пузыря при разных патологических состояниях и в норме получены *in vivo* с использованием эндоскопического контактного торцевого зонда. Для морфологической верификации патологии из области дна мочевого пузыря выполняли забор биопсийного материала резектоскопом с последующей окраской гистологических препаратов гематоксилином и эозином. Проведение исследования одобрено решением Этического комитета НижГМА (протокол №14 от 10 декабря 2013 г.). Все пациенты подписывали Информированное согласие.

Полученные наборы КП ОКТ изображений стенки мочевого пузыря в соответствии с клиническим диагнозом и гистологическим заключением разделены на 4 группы: условная

норма с минимальными проявлениями воспалительного процесса ($n=22$), хронический цистит с преобладанием атрофии эпителия и фиброзом в слизистой и подслизистой структурах ($n=122$), лучевое поражение I-II ($n=40$) и III-IV ($n=34$) степеней тяжести.

Алгоритм для автоматической идентификации патологических изменений по КП ОКТ изображениям

Поскольку патологические процессы мочевого пузыря имеют характерные проявления на КП ОКТ изображениях, существует возможность построить алгоритм автоматической идентификации патологических изменений. Для построения такого алгоритма необходимо представить каждое изображение как набор чисел, после чего создать функцию, принимающую в качестве аргумента данные числа и выдающую в качестве результата значение между 0 и 1, соответствующее вероятности того, что данное КП ОКТ изображение ткани принадлежит к определенному морфологическому типу. Таким образом, задача построения алгоритма классификации может быть условно разделена на две отдельные задачи: 1) представление каждого изображения в виде набора чисел (построение характеристического вектора); 2) создание функции, связывающей набор чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного изображения к одному из целевых классов.

Основной информацией, получаемой с помощью КП ОКТ прибора, является распределение рассеивателей по глубине в ко- и кросс-поляризациях, так называемый А-скан. Набор А-сканов составляет КП ОКТ изображение. Таким образом, особенности КП ОКТ изображений, характерные для различных состояний мочевого пузыря, могут быть зарегистрированы на отдельных А-сканах, и КП ОКТ изображение может быть с определенной точностью описано с помощью усредненного А-скана. Сам по себе А-скан представляет собой

256 чисел, соответствующих величине рассеяния на каждой глубине в исходной поляризации и 256 чисел, соответствующих величине рассеяния на каждой глубине в ортогональной поляризации. Данные 512 чисел в принципе могут быть использованы в качестве искомого набора, характеризующего состояние ткани. Однако уменьшение данного числа является желательным для более эффективного решения второй части задачи – создания алгоритма классификации: связывающей набор чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного изображения одному из целевых классов. Это позволит данной функции выдавать результаты, более устойчивые к индивидуальным особенностям изображений, не связанным с развивающимися в ткани патологическими процессами.

Для описания каждого изображения с помощью набора чисел, усредненный А-скан в ко- и кросс-поляризациях раскладывался по трем базисам ортогональных функций. Первый набор ортогональных векторов получен методом главных компонент из всего набора записанных А-сканов; второй набор получен из набора А-сканов, составляющих КП ОКТ изображения нормального мочевого пузыря; третий – из набора А-сканов, составляющих КП ОКТ изображения мочевого пузыря с патологией.

Наблюдаемые А-сканы в обеих поляризациях рассматривались как один вектор с размерностью 512. Метод главных компонент позволяет представить данные измерения в виде суммы базисных векторов, причем основная информация о распределении содержится лишь в ограниченном количестве данных векторов. В настоящей работе оказалось достаточно использовать 8 первых коэффициентов для каждого из трех базисов, итого 24 значения. В качестве функции, связывающей полученный набор из 24 чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного

изображения одному из целевых классов, использовался алгоритм классификации, известный как случайный лес решающих деревьев (Random Forest Tree) [25,26]. В качестве результата примененный алгоритм действий выдавал число в диапазоне 0-1, которое можно интерпретировать как вероятность того, что исследуемое КП ОКТ изображение принадлежит к определенному классу (норма в случае классификации норма/цистит и радиационное поражение I-II степени в случае дифференциации степеней радиационного поражения). В зависимости от выбранного значения данной величины, разделяющей интересующие состояния мочевого пузыря, алгоритм анализа КП ОКТ изображений дает различные значения чувствительности / специфичности / диагностической точности, которые проанализированы в разделе «Результаты».

Поскольку точность метода классификации увеличивается вместе с увеличением количества входных данных (из-за того, что алгоритм Random Forest Tree имеет возможность вычленивать систематические закономерности, не сбиваясь на индивидуальные особенности отдельных изображений), каждое полученное КП ОКТ изображение автоматически разбивалось на 15 фрагментов меньшего размера, что позволило эффективно увеличить количество входных данных для построения классификатора. При этом половина данных изображений была использована для обучения методики алгоритма, вторая половина – для анализа результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КП ОКТ изображения, характерные для каждой из исследуемых групп (нормы и 3-х групп патологии), представлены на рисунке 1. КП ОКТ изображения нормального мочевого пузыря структурные: можно видеть горизонтально направленные слои: тонкий верхний слой со средней интенсивностью сигнала, соответствующий уротелию

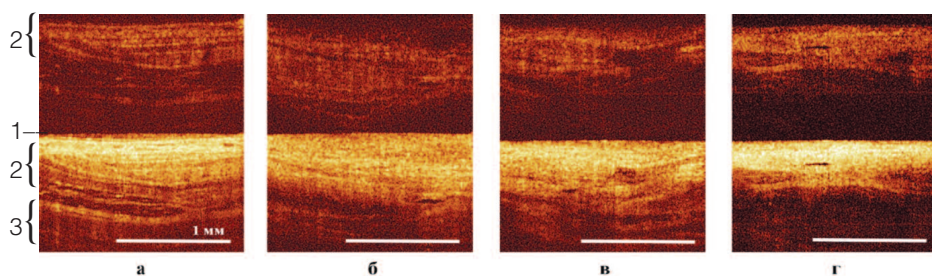


Рис. 1. КП ОКТ изображения стенки мочевого пузыря в норме (а), при хроническом цистите (б), при I-II (в) и III-IV (г) степенях радиационного повреждения. Верхняя часть каждого изображения – кросс-поляризация, нижняя часть – ко-поляризация

(40-60 мкм); второй слой с высокой интенсивностью сигнала включает субэпителиальные соединительнотканые структуры, включая собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую оболочку. Граница уротелий – подлежащая соединительная ткань при этом четкая; нижний третий слой с низким уровнем сигнала соответствует мышечной оболочке (рис. 1а). Наиболее четко соединительнотканые структуры видны в кросс-поляризации как яркий ОКТ-сигнал, сигнал от уротелия и мышечной оболочки при этом на уровне фона (рис. 1а, верхняя часть изображения, цифра 2). При хроническом цистите в ко-поляризации четко определяется контраст продольных структур внутри соединительнотканного слоя (рис. 1б, нижняя часть изображения); в кросс-поляризации соединительнотканые подэпителиальные структуры определяются на ту же глубину, что и в ко-поляризации и имеют высокий уровень сигнала (рис. 1б, верхняя часть изображения).

При II степени тяжести осложнений лучевой терапии морфологически структура внеклеточного соединительнотканного матрикса (коллагеновых и эластических волокон)

сохраняется на фоне их уплотнения, при этом КП ОКТ изображения, полученные *in vivo*, характеризуются истончением и атрофией первого (эпителиального) слоя, расширением второго слоя (соединительнотканых структур) иногда на всю глубину изображения, с большей интенсивностью сигнала от него (рис. 1в). Для III степени тяжести лучевого поражения характерны: атрофия эпителиального слоя с одновременным выраженным фиброзом соединительнотканых структур, что проявляется исчезновением первого слоя и ярким гомогенным ОКТ-сигналом от второго слоя, что можно заметить по кросс-поляризации (рис. 1г, верхняя часть изображения).

Визуальная оценка КП ОКТ изображений требует от практикующего врача знания морфологических особенностей строения стенки мочевого пузыря при исследуемых патологиях и значительного опыта их интерпретации. В данной работе предложен метод оперативной автоматической оценки состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря на основе КП ОКТ данных.

Способность построенной предсказательной модели отличать КП

ОКТ изображения нормальной ткани мочевого пузыря от хронического цистита и различать клинические группы радиационного поражения была исследована с помощью анализа кривой ошибок. Данная кривая строится на плоскости по грациям *истинно-положительная пропорция – ложно-положительная пропорция*. Для каждого возможного значения порога, разделяющего два интересных случая, на данной плоскости ставятся соответствующие значения пропорции истинно-определенных случаев и ложно – положительных результатов. В случае предложенного алгоритма, интересующими случаями являются либо норма/цистит, либо радиационный цистит I-II/III-IV степени, а значением, разделяющим данные группы – величина в диапазоне 0-1 (вероятность целевого изображения принадлежать к определенному типу), выдаваемая разработанным алгоритмом в качестве результата.

Кривая ошибок для классификации норма/цистит приведена на рисунке 2; в таблице 1 приведены некоторые из возможных значений порога, разделяющего данные состояния мочевого пузыря по КП ОКТ изображениям, а также значения чувствительности/специфичности/диагностической точности, соответствующие данной величине порога. Подобное представление позволяет выбрать порог, обеспечивающий либо максимальную диагностическую точность, либо оптимальный баланс чувствительности и специфичности.

Аналогичные результаты для классификации степеней тяжести радиационного поражения приведены на рисунке 3 и в таблице 2. ■

Таблица 1. Диагностическая ценность метода при использовании различных значений критерия для градации норма/хронический цистит

| Значения порога вычисляемого критерия | Чувствительность, % | Специфичность, % | Диагностическая точность, % |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|
| 0,90 | 72 | 90 | 75 |
| 0,86 | 82 | 82 | 82 |
| 0,77 | 90 | 69 | 89 |

Таблица 2. Диагностическая ценность метода при использовании различных значений критерия для градации I-II/III-IV степеней радиационного поражения

| Значения порога вычисляемого критерия | Чувствительность, % | Специфичность, % | Диагностическая точность, % |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|
| 0,51 | 77 | 91 | 85 |
| 0,44 | 84 | 84 | 84 |
| 0,37 | 90 | 76 | 82 |

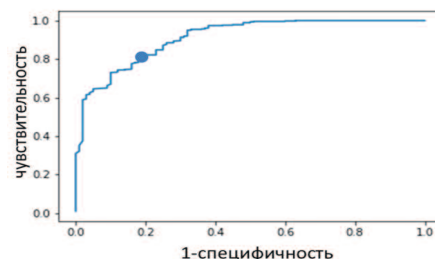


Рис.2. Кривая ошибок для групп нормы и хронического цистита. Точкой отмечен предлагаемый выбор порога (0,86), обеспечивающий, по мнению авторов, оптимальное сочетание чувствительности (82%) и специфичности (82%)

Эффективность критерия для каждого попарного предсказания составила: для градации норма – хронический цистит чувствительность – 82%, специфичность – 82% (площадь под кривой ошибок 0,91) (рис. 2); для градации I-II – III-IV степеней радиационного поражения чувствительность – 84%, специфичность – 84% (площадь под кривой ошибок 0,89) (рис. 3).

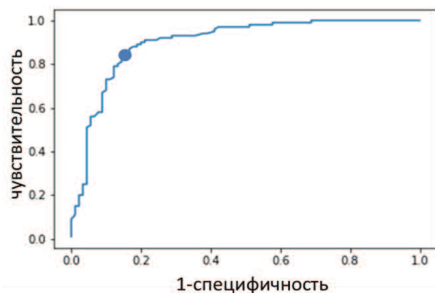


Рис. 3. Кривая ошибок для групп I-II и III-IV степени радиационного поражения. Точкой отмечен предлагаемый выбор порога, обеспечивающий, по мнению авторов, оптимальное сочетание чувствительности (84%) и специфичности (84%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в мочевом пузыре способность тканей к репарации после лучевого повреждения зависит от исходного состояния тканей [15]. Ранее нашей исследовательской группой был проведен КП ОКТ мониторинг радиационно-индуцированных повреждений мочевого пузыря для использования в клинической практике. Метод КП ОКТ зарекомендовал себя, как высокочувствительный при диагностике

онкологической патологии мочевого пузыря [23].

Мультимодальный подход к изучению изменения состояния коллагеновых волокон при осложнениях со стороны мочевого пузыря после лучевой терапии позволил нам интерполировать результаты, полученные методами световой, нелинейной [21] и атомно-силовой микроскопии [27], на результаты КП ОКТ исследований.

В результате накопленного значительного опыта исследовательского коллектива определено, что для опытного исследователя, знакомого с морфологическими особенностями строения мочевого пузыря при различной патологии, анализ КП ОКТ изображений не представляет проблем. Однако для начинающего специалиста – уролога, выполняющего КП ОКТ исследование, анализ КП ОКТ изображений может быть затруднителен. Данная работа посвящена созданию независимого от квалификации исследователя метода, позволяющего на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре в постлучевом периоде.

Оперативная автоматическая оценка состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря на основе КП ОКТ данных для возможности предсказания развития тяжелых

необратимых изменений его ткани при лучевой терапии других органов малого таза до настоящего времени оставалась нерешенной в современной онкоурологии. Предложенный в данной работе алгоритм классификации состояний мочевого пузыря на основе КП ОКТ изображений является важным шагом для решения выше обозначенной задачи и может способствовать внедрению технологии КП ОКТ в широкую урологическую практику, поскольку позволяет получать результаты с предсказуемой чувствительностью и специфичностью в независимости от опыта и квалификации оператора КП ОКТ установки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создан независимый от квалификации исследователя метод, позволяющий на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре (III-IV клиническая степень осложнений), от обратимых изменений (I-II клиническая степень осложнений) в период после облучения. На основе предложенного метода возможно создание компьютерной программы анализа КП ОКТ изображений во время проведения обследования пациента. Работа поддержана грантом РФФИ № 16-07-00655. ■

Ключевые слова: лучевой цистит, соединительнотканый матрикс мочевого пузыря, кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, численный анализ, автоматическая классификация изображений.

Key words: radiation cystitis, connective tissue matrix of the bladder, cross-polarization optical coherence tomography, numerical analysis, automatic classification of images.

Резюме:

В работе предложен алгоритм «оператор-независимой» количественной оценки изображений мочевого пузыря при различных патологических состояниях, полученных методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ).

Цель: на основе КП ОКТ данных разработать метод оперативной диагностики состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря, позволяющий с определенной точностью рассчитать вероятность развития его тяжелых осложнений при лучевой терапии заболелых органов малого таза. Использован прибор «ОКТ-1300У». Для численного анализа и автоматической классификации изображений выполнен анализ 4 групп наборов КП ОКТ изображений моче-

Summary:

Fast in vivo assessment of the urinary bladder connective tissue state for evaluation of the radiation injury severity

O.S. Streltsova, A.A. Moiseev, E.B. Kiseleva, A.V. Maslennikova, E.A. Tararova

In this work we proposed an algorithm for “operator-independent” quantitative assessment of the bladder images under various pathological conditions obtained by the cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT).

The aim of our study was to develop a method for operative diagnostics of the bladder connective tissue matrix state based on CP OCT data, which would allow calculating with certain accuracy the probability of develop-

вого пузыря: условная норма (n=22), хронический цистит с преобладанием атрофии эпителия и фиброзом в слизистой и подслизистой структурах (n=122), лучевое поражение I-II (n=40) и III-IV (n=34) степеней тяжести. Для автоматической идентификации патологических изменений по КП ОКТ изображениям применен алгоритм на основе метода главных компонент и алгоритм классификации, известный как случайный лес решающих деревьев (Random Forest Tree). С помощью анализа кривой ошибок построена предсказательная модель, позволяющая отличать КП ОКТ изображения нормальной ткани мочевого пузыря от хронического цистита и различать клинические группы радиационного поражения.

Создан независимый от квалификации исследователя метод, позволяющий на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре (III-IV клиническая степень осложнений), от обратимых изменений (I-II клиническая степень осложнений) в период после облучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ment of the severe complications during radiation therapy of the pelvic organs diseases. "OKT-1300U" equipment was used. 4 groups of CP OCT sets of bladder images were analyzed for numerical analysis and for their automatic classification: contingent standards (n = 22), chronic cystitis with predominance of epithelial atrophy and fibrosis in the mucosa and submucosa structures (n = 122), I-II (n = 40) and III-IV (n = 34) degrees of radiation injury. An algorithm based on the analysis of principal component and a Random Forest Tree classification algorithm were applied for automatic identification of pathological changes in CP OCT images. A predictive model, which allowed distinguishing not only CP OCT images of normal bladder tissue from chronic cystitis but also different clinical groups of radiation injury, was developed using the analysis of the error curve.

The independent from the investigator's qualifications method, which allows to promptly evaluate the probability of bladder severe complications during radiation therapy treatment planning and to verify irreversible changes in the bladder (III-IV clinical degree of complications) from reversible changes (I - II clinical degree of complications) in the period after irradiation, was developed.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Dörr W. Radiation effect in normal tissue –principles of damage and protection. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 53-58.
- Жизнеспособность клеток, облученных в малых дозах: теоретические и клинические аспекты [под ред. Т. Альпер, пер. с англ.]. М.: Медицина, 1979, 343 с.
- Hur W, Yoon S K. Molecular pathogenesis of radiation-induced cell toxicity in stem cells. *Int J Mol Sci* 2017;18(12): 2749. doi: 10.3390/ijms18122749.
- Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61(3): 223-231.
- Рич Д.П., Д'Амико Э.В. В кн. Онкоурология [пер. с англ.; под ред. О.Б. Лорана]. М.: Издательство БИНОМ, 2011. С. 72.
- Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. М.: Медицина, 1979. 392 с.
- Stewart FA. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *J Cancer* 1986; 53(VII): 280-291.
- Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009;91:232-236. doi: 10.1016/j.radonc.2008.
- Trott KR, Doerr W, Facchetti A, Hopewell J, Langendijk J, Luijk P, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: Importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol* 2012;105(1):79-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.05.008>.
- Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):475-479.
- Hamstra DA, Stenmark MH, Ritter T, Litzberg D, Jackson W, Johnson S, et al. Age and comorbid illness are associated with late rectal toxicity following dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): 1246-1253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.10.042>.
- Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3651-3657. doi: 10.1200/JCO.2002.10.128
- Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: Prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19(2): 199-208. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.199.
- Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE, Podolsky DK. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4): 995-998.
- Каприн А.Д., Титова В.А., Крейнина Ю.М., Костин А.А. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная коррекция. Москва; 2011; 168 с.
- Каприн А.Д., Титова В.А., Ашрафян Л.А., Костин А.А., Крейнина Ю.М. Интервенционные технологии при урологических осложнениях многокомпонентных программ лечения гинекологических опухолей. *Онкохирургия* 2008;(1):74.
- Павлов А.С., Симакина Е.П., Брикер И.Н., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф., Репина А.Г., Мардашева Л.В. Гистограммы доза-объем для оценки доз излучения при дистанционной лучевой терапии. Материалы I Конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 4-5 окт.2006г.). Российское общество онкоурологов: Б.и., 2006. - С 47- 48.
- Важенин А.В., Фокин А.А., Терешин О. С. Артериопатия как позднее осложнение лучевой терапии опухолей. *Вопросы онкологии* 2005;51(4):485-487.
- Kochueva M, Dudenkova V, Kuznetsov S, Varlamova A, Sergeeva E, Kiseleva E, Maslennikova A. Quantitative assessment of radiation-induced changes of bladder and rectum collagen structure using optical methods. *J Biomed Opt* 2018;23(9):1-8. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091417.
- Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей. Москва: Династия, 2006. 112 с.
- Streltsova OS, Maslennikova AV, Yunusova KE, Dudenkova VV, Kiseleva EB, Kochueva MV, et al. Nonlinear microscopy in studying extracellular matrix state of the urinary bladder in severe complications after radiation therapy of female pelvic tumors. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine* 2017; 9(2):19-26.
- Стрельцова О.С., Дуденкова В.В., Масленикова А.В., Киселева Е.Б., Тарарова Е.А., Юнусова К.Э., Сияжкова Л.А. Роль структурных изменений внеклеточного матрикса мочевого пузыря в возникновении побочных эффектов лучевой терапии разной степени тяжести. *Урология* 2018;(2):14-19.
- Gladkova N, Kiseleva E, Streltsova O, Prodanets N, Snopova L, Karabut M, et al. Combined use of fluorescence cystoscopy and cross-polarization OCT for diagnosis of bladder cancer and correlation with immunohistochemical markers. *J Biophotonics* 2013;6(9):687-98. doi: 10.1002/jbio.201200105.
- Kiseleva E.B., Kirillin M.Yu., Feldchtein F.I., Vitkin I.A., Sergeeva E.A., Zagaynova E.V., Streltsova O.S., Shakhov B.E., Gubarkova E.V., Gladkova N.D. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015;6(4):1464-76. doi: 10.1364/BOE.6.001464. eCollection 2015.
- Liaw A, Wiener M. Classification and regression by random Forest. *R news* 2002;2(3), 18-22.
- Breiman L. Random forests. *Machine learning* 2001;45(1), 5-32.
- Киселева Е.Б., Губарькова К.В., Дуденкова В.В., Тимашев П.С., Котова С.Л., Тимофеева Л.Б., и др. Комплементарное исследование состояния коллагена при заболеваниях мочевого пузыря методами кросс-поляризованной оптической когерентной томографии, нелинейной и атомно-силовой микроскопии. *Современные технологии в медицине.* 2017;9(1):7-20. doi: 10.17691/stm2017.9.1.01.

REFERENCES (2, 5, 6, 15-18, 20, 22, 27)

- Zhiznesposobnost kletok, obluhenykh v mal'nykh dozakh: teoreticheskie i klinicheskie aspekty / pod red. T. Alper [Transl. from Eng.]. M.: Meditsina, 1979, 343 p. (In Russian)
- Rich D.P., D'Amico E.V. v kn. *Onkourologiya* [Transl. from Eng. Ed. O.B. Loran]. - M.: Izdatelstvo BINOM, 2011. p. 72. (In Russian)
- Lindenbraten L.D., Lyass F.M. *Meditsinskaya radiologiya*. M.: Meditsina, 1979. 392 s.
- Kaprin A.D., Titova V.A., Kreynina Yu.M., Kostin A.A. Urologicheskie oslozhneniya v onkoginekologicheskoy praktike: diagnostika, interventsionnaya i konservativnaya korrektsiya. Moskva; 2011; 168 p. (In Russian)
- Kaprin A.D., Titova V.A., Ashrafyan L.A., Kostin A.A., Kreynina Yu.M. Interventsionnye tehnologii pri urologicheskikh oslozhneniyakh mnogokomponentnykh programm lecheniya ginekologicheskikh opuholey. [Interventional techniques for urological complications multicomponent treatment programs of gynecological tumors]. *Onkhirurgiya* 2008;(1):74. (In Russian)
- Pavlov A.S., Simakina E.P., Briker I.N., Fadeeva M.A., Karyakina N.F., Repina A.G., Mardasheva L.V. Gistogrammy doza-ob'em dlya otsenki doz izlucheniya pri distantsionnoy luchевой terapii. [Dose-volume histograms for estimating radiation doses in remote radiation therapy]. Materialy I Kongressa Rossiyskogo obshchestva onkourologov (Moskva, 4-5 okt.2006g.) Rossiyskoe obshchestvo onkourologov: B.i.: 2006. P. 47- 48. (In Russian)
- Vazhenin A.V., Fokin A.A., Tereshin O. S. Arteriopatiya kak pozdnee oslozhnenie luchевой terapii opuholey. [Arteriopathy as a late complication of radiation therapy for tumors]. *Voprosy onkologii* 2005;51(4):485-487. (In Russian)
- Shafranov V.V., Borhunova E.N., Taganov A.V., Korotkiy N.G. Keloidnyye rubtsy u detey. [Keloid scars in children]. Moskva: Dinastiya, 2006. - 112 p. (In Russian)
- Strel'tsova O.S., Dudenkova V.V., Maslennikova A.V., Kiseleva E.B., Tararova E.A., Yunusova K.E.H., Sinyakova L.A. Rol' strukturnykh izmeneniy vneketochnoy matritksa mochevogo puzryra v vozniknovenii pobochnykh ehffektov luchевой terapii raznoy stepeni tyazhisti. [The role of structural changes in the extracellular matrix of the bladder in the occurrence of side effects of radiation therapy of varying severity.] *Urologiya* 2018;(2):14-19. (In Russian)
- Kiseleva E.B., Gubarkova K.V., Dudenkova V.V., Timashev P.S., Kotova S.L., Timofeeva L.B., i dr. Komplementarnoe issledovanie sostoyaniya kollagena pri zabolevaniyakh mochevogo puzryra metodami kross-polyarizatsionnoy opticheskoy kogerentnoy tomografii, nelineynoy i atomno-silovoy mikroskopii. [Complementary study of collagen state in bladder diseases using cross-polarization optical coherence tomography, nonlinear and atomic force]. *Sovremennye tehnologii v meditsine.* 2017; 9 (1):7-20. doi: 10.17691/stm2017.9.1.01. (In Russian)

Экспертный совет по онкоурологии: итоги обсуждения вопросов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) и определения места препарата энзалутамид в лечении пациентов с мКРРПЖ (Москва, 11 июля 2018 г.)

Председатели:

д.м.н. И.И. Андреяшкина, к.м.н. Р.А. Гафанов

Участники:

И.Э. Шумская, Н.В. Курдакова, И.Р. Сулова, В.М. Шерстнев, Г.П. Колесников, С.Д. Шихов, М.М. Фаель, Д.А. Оскирко

Группа экспертов в области диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РПЖ

В структуре онкозаболеваемости мужчин РФ по состоянию на 2017 год рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место (39 826 новых случаев). Среднегодовой прирост заболеваемости составляет 5,89%, при этом за период с 2006 по 2016 гг. прирост заболеваемости раком предстательной железы среди мужского населения составил 87,11%, что выводит данную опухоль на 1 место по темпам прироста заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин. Всего на конец 2017 года в РФ состояли на учете 220 264 пациента с РПЖ, из них 87 237 пациентов с РПЖ наблю-

дались более 5 лет и около 14 800 пациентов с РПЖ в РФ имели стадию мКРРПЖ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РПЖ

В процессе проведения кастрационной терапии опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, о чём свидетельствует рост ПСА и клинические признаки прогрессирования (увеличение существующих или появление новых метастатических очагов), несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл). Больным кастрационно-резистентным РПЖ рекомендуется ХТ или ГТ на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РПЖ

Для лечения пациентов с мКРРПЖ имеется три препарата для 1-й линии терапии (доцетаксел,

энзалутамид, абиратерон) и четыре препарата для 2-й и последующих линий терапии (доцетаксел, энзалутамид, абиратерон и кабацитаксел, в зависимости от того, что было использовано ранее). Химиотерапия с использованием доцетаксела – это наиболее часто применяемый вариант лечения, который позволяет увеличить выживаемость пациентов с КРРПЖ. В соответствии с современными рекомендациями данный вид лечения показан в первую очередь пациентам с наличием висцеральных метастазов, выраженных симптомов болезни и коротким ответом на предшествующую кастрационную терапию (менее 12 месяцев). Кроме того, необходимо учитывать, что в виду профиля токсичности и сопутствующих заболеваний некоторые больные КРРПЖ не могут перенести химиотерапию на основе доцетаксела.

Новые гормональные препараты абиратерон и энзалутамид предназначены для лечения пациентов с мКРРПЖ как до проведения химиотерапии, так и при прогрессировании заболевания после проведения химиотерапии на основе доцетаксела. При этом препараты

имеют разные механизмы действия и особенности клинического применения.

Абиратерона ацетат является ингибитором биосинтеза андрогенов, который был одобрен к применению в комбинации с преднизолоном для лечения мужчин с мКРРПЖ. Таким образом, абиратерон опосредованно воздействует на процесс пролиферации клеток опухоли путем блокады синтеза андрогенов.

Энзалутамид – антиандроген II поколения, воздействующий на все пути передачи сигнала андрогенных рецепторов, блокирующий репликацию опухолевых клеток.

В клинических исследованиях III фазы препараты абиратерон и энзалутамид продемонстрировали достоверное увеличение общей выживаемости у мужчин с распространенным мКРРПЖ, ранее получавших химиотерапию доцетакселом и не получавших доцетаксел. Также был достигнут положительный эффект по всем вторичным точкам в указанных исследованиях (выживаемость без рентгенографической прогрессии, выживаемость без ПСА-прогрессии, время до первого костного осложнения, уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни). При этом в 1-й линии терапии только энзалутамид изучался и показал эффективность у пациентов с висцеральными метастазами и имеет категорию I рекомендаций руководства NCCN в отличие от абиратерона.

С точки зрения практического применения прием энзалутамида не зависит от времени приема пищи и не требует сопутствующего приема стероидов в отличие от абиратерона, применение которого требует обязательного сопутствующего приема стероидов, т.к. за

счет увеличения минералокортикоидной активности может приводить к гипертензии, гипокалиемии, задержке жидкости в организме, гепатотоксичности и нарушению функции печени. В связи с этим прием абиратерона в отличие от энзалутамида требует периодического контроля уровня артериального давления, симптомов задержки жидкости в организме, уровня калия в крови, печеночных трансаминаз и билирубина.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РПЖ

В настоящее время отсутствуют международные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, по определению лучшей последовательности терапии у пациентов с мКРРПЖ, как до использования доцетаксела, так и после его применения. Должны быть использованы препараты, увеличивающие выживаемость пациентов с мКРРПЖ. Выбор терапии 1-й линии должен быть основан на соматическом статусе, симптомах, сопутствующих заболеваниях, локализации и степени распространенности заболевания, а также виде лечения, который был использован для терапии впервые выявленного метастатического РПЖ.

В связи с указанным участниками круглого стола считают целесообразным:

1. Обеспечение мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы через он-

кологический консилиум учреждения, где пациент будет получать лечение.

2. Обоснованное применение химиотерапии в 1-й линии терапии пациентов мКРРПЖ при наличии: предшествующая неэффективная ГТ/короткий период эффективной ГТ (менее 12 месяцев); висцеральные метастазы; выраженный болевой синдром; способность пациента перенести ХТ доцетакселом.

3. Обоснованное применение энзалутамида или абиратерона в 1-й линии терапии пациентов мКРРПЖ при наличии: хороший предшествующий ответ на ГТ (более 12 мес); отсутствие/умеренный болевой синдром; ECOG PS 0-1 (пациент в удовлетворительном состоянии, способен приходить на регулярный контроль к врачу, проводить контроль ПСА и необходимых анализов и обследований); только костные метастазы (при висцеральных возможен энзалутамид); применение доцетаксела вместе с ГТ при мГЧРПЖ.

4. При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, состояние после стентирования сосудов, ХСН, периферические отеки) или метаболического синдрома (сахарный диабет), а также противопоказаний к применению доцетаксела и/или преднизолона предпочтительно назначение энзалутамида в 1-й линии терапии мКРРПЖ.

5. Выбор терапии 2-й и последующих линий зависит от ранее проводимого лечения. ■

Наш опыт применения микроперкутанной нефролитотрипсии в лечении крупных камней

С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, А.Г. Мартов², Ф.Р. Асфандияров³, А.В. Емельяненко¹

¹ Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

² кафедра урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

³ «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач клинической больницы Святителя Луки, доцент кафедры урологии Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, e-mail: endourocenter@gmail.com

Попов S.V. – Dr. Sc., chief physician of the clinical hospital of St. Luke, associate professor of the department of urology of Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov of Ministry of Health of Russia, e-mail: endourocenter@gmail.com

Орлов И.Н. – заведующий отделением урологии №1 клинической больницы Святителя Луки, ассистент кафедры урологии Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Орлов I.N. – head of the department of urology № 1 of the clinical hospital of St. Luke, assistant of the department of urology of Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov of Ministry of Health of Russia, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Мартов А.Г. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», martovalex@mail.ru

Martov A.G. – Dr. Sc., head of the department of urology and andrology of IPPO FMBC FMBA Russia named after A.I. Burnazyana, head of the department of urology of city clinical hospital named after D.D. Pletnev, e-mail: martovalex@mail.ru

Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Астраханского государственного медицинского университета Минздрава России, главный внештатный уролог МЗ Астраханской Области, e-mail: drfa@rambler.ru

Asfandiyarov F.R. – Dr. Sc., associate professor, head of the department of urology of Astrakhan State Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Urologist, Ministry of Health of the Astrakhan Region, e-mail: drfa@rambler.ru

Емельяненко А.В. – врач уролог клинической больницы Святителя Луки, e-mail: emelyanenko@bk.ru

Emelienko A.V. – urologist of the clinical hospital of St. Luke, e-mail: emelyanenko@bk.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. По данным Минздрава России в 2015 году зарегистрировано 215448 впервые возникших случаев МКБ [1].

В настоящее время для лечения пациентов, страдающих крупными камнями почки (2 см и более), широко применяют различные методы лечения, такие как дистанционная литотрипсия (ДЛТ), ретроградная нефролитотрипсия (RIRS), перкутанные вмешательства (перкутанная нефролитотрипсия – ПНЛТ, мини-ПНЛТ, ультрамини-ПНЛТ, микро-ПНЛТ).

Неинвазивность, необходимость минимальной анестезии и высокий уровень комплаентности – основные плюсы ДЛТ, однако высокий уровень повторных сеансов ДЛТ, низкий уровень освобождения от камня (SFR) значительно влияют на выбор ДЛТ в качестве первой линии лечения [2].

Ретроградная нефролитотрипсия с совершенствованием эндоскопов и лазеров получила преимущество перед ДЛТ, которое выражается в высоком уровне SFR. Однако сложная анатомия чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и расположение камня в нижней чашечке снижают эффективность метода [2].

Перкутанная нефролитотрипсия впервые была описана I. Fernström и В. Johansson в 1976 году и в настоящее время является золотым стандартом и методом выбора при лечении камней почек размером более 20 мм [3]. С момента появления методики чрескожного удаления камней почек произошло значительное усовершенствование инструментов и устройств, используемых для фрагментации камней (лазерная, ультразвуковая энергия), что позволило повысить эффективность и безопасность ПНЛТ. Однако, несмотря на то, что ПНЛТ является минимально инвазивным вмешательством, существует риск развития жизнеугрожающих осложнений, таких как послеоперацион-

ный сепсис (2%), лихорадка (16%), необходимость переливания крови (3–6%), значительные кровотечения (8%) [4]. В настоящее время для перкутанного лечения камней почек применяется стандартная ПНЛТ, мини-ПНЛТ, ультрамини-ПНЛТ и микро-ПНЛТ. При стандартной ПНЛТ используется доступ, размером 24–30 Ch, при мини-ПНЛТ – 14–20 Ch, при ультрамини-ПНЛТ – 11–13 Ch, при микро-ПНЛТ – 4,8–8 Ch. Использование миниатюрных инструментов позволяет снизить риск кровотечения, уменьшить интенсивность послеоперационной боли, сократить длительность госпитализации и обеспечить уровень избавления от камня сравнимый со стандартной ПНЛТ, что объясняет тенденцию к использованию «мини» методов [4].

Микро-ПНЛТ впервые была описана в 2011 году [5]. С помощью иглы 4,8 Ch под ультразвуковой или рентгеновской навигацией выполняется пункция чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки. После проникновения в ЧЛС на иглу за-

крепляется трехходовый коннектор, один ход которого предназначен для ирригации, второй – для проведения гибкого волокна камеры, третий – для лазерного зонда 200 мкм (рис. 1) [4]. Пункционный ход возможно расширить до размера 8 Ch.

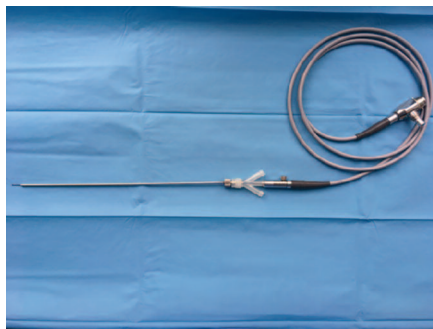


Рис. 1 Набор для микро-ПНЛТ в рабочем состоянии (без ирригационной трубки и лазерного волокна)

С помощью энергии лазера производится разрушение камня. Однако извлечь фрагменты через столь малый диаметр тубуса не представляется возможным, что часто приводит к развитию почечной колики в послеоперационном периоде в случае крупнодисперсной фрагментации камня. Это определяет важность настройки лазера, фрагментация должна осуществляться в режиме «dusting». Малый размер канала и отсутствие необходимости бужирования практически исключают вероятность кровотечения.

В настоящее время проведено немного исследований о безопасности и эффективности микро-ПНЛТ. По данным литературы среднее снижение уровня гемоглобина после операции составляет 0,87 – 1,4 мг/дл, SFR достигает 89% [6]. Наиболее частым осложнением является почечная колика или обструкция мочевыводящих путей фрагментом камня [7]. Исследования показывают, что, используя микро-ПНЛТ, можно достигать высокого SFR с малым риском (Clavien 1/2) осложнений, при этом размер доступа влияет на характер осложнений: с увеличением доступа повышается риск гематурии и кровотечения [7].

В настоящее время четкие показания для микро-ПНЛТ не опре-

делены [8]. Цель нашего исследования – оценка результатов микро-ПНЛТ у пациентов с крупными камнями почки и определение показаний для микро-ПНЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» 43 пациентам с МКБ и размером камня 20 мм и более (средний размер камня $21,4 \pm 1,3$), плотностью от 860 до 1620 HU (средняя плотность 1191 ± 184 HU) выполнена микро-ПНЛТ.

Под эндотрахеальным наркозом в положении на спине проводилась катетеризация почки мочеточниковым катетером. Далее в положении на животе под комбинированной (ультразвуковой и рентгеновской) навигацией проводилась пункция ЧЛС почки иглой с введенным в нее видеокабелем (all seeing needle, Microperc). После визуального подтверждения доступа (визуализация камня) проводилась лазерная литотрипсия гольмиевым лазером 200 мкм до фрагментов менее 4 мм. Таким способом мы выполнили микро-ПНЛТ 10 пациентам, однако у большинства из них (70%) в послеоперационном периоде возникла почечная колика, что потребовало установки JJ-стента. В связи с этим мы видеоизменили метод. Для повышения SFR и отхождения фрагментов камня во время операции применена модификация ПНЛТ с использованием мочеточникового кожуха. Метод заключается в установке мочеточникового кожуха вместо мочеточникового катетера. После пункции ЧЛС при наличии мочеточникового кожуха достигается низкое давление в ЧЛС почки и происходит вымывание фрагментов камня по просвету кожуха во время литотрипсии. Установка мочеточникового кожуха вместо мочеточникового катетера позволяет непрерывно эвакуировать фрагментированные камни. Это уменьшает и предотвращает миграцию фрагмен-

тов камней в мочеточник, а разность диаметров водного канала микронефроскопа и диаметра мочеточникового кожуха позволяет удерживать внутрилоханочное давление на минимальном уровне [9]. Снижение повреждения мочеточника кожухом обеспечивается ранней установкой JJ-стента [10].

Техника операции: в положении пациента Гальдакао-Вальдивиа под эндотрахеальным наркозом выполняется уретероскопия, после которой устанавливается мочеточниковый кожух 8 Ch немного ниже лоханочно-мочеточникового сегмента (рис.2). Наличие мочеточникового



Рис. 2. Положение пациента, вариант Гальдакао-Вальдивиа

кожуха обеспечивает низкое давление в ЧЛС почки и свободное отхождение фрагментов камня по кожуху наружу во время лазерной литотрипсии (рис. 3). Под комбинированной навигацией (ультразвуковая и рентгенологическая) выполняется пункция ЧЛС. Для доступа



Рис. 3. Отхождение фрагментов конкремента по установленному в мочеточник кожуху

в почку используется набор микро-Перк (Polydiagnost) 8 Ch. Фрагментация камня осуществляется с помощью волокна гольмиевого лазера 200 мкм в режиме «stone dusting». В качестве ирригационного раствора используется физиологический раствор, ирригация осуществлялась пассивно. После завершения фрагментации камня интраоперационно устанавливается JJ-стент, тракционная нить которого выводится на кожу с целью перкутанного удаления через 10 дней в амбулаторном порядке (рис. 4). Перед удалением JJ-стента всем пациентам выполняется низкодозная компьютерная томография (КТ) мочевой системы с целью выявления резидуальных фрагментов. Через 1 месяц всем пациентам выполняется экскреторная урография.



Рис. 4. Тракционная нить стента выведена на кожу поясничной области

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний размер камня составил $21,4 \pm 1,3$ мм (20-25 мм), средняя плотность камня – 1191 ± 184 HU (рис. 5), среднее время операции – $89,5 \pm 12$ мин, уровень гемоглобина (preopHb) до операции – $138 \pm 10,5$ г/л,



Рис. 5. Распределение плотности камня, HU

уровень гемоглобина после операции (postopHb) – $136 \pm 10,9$ г/л, снижение уровня гемоглобина в среднем составило 2 г/л (табл. 1). 30 пациентам ин-

Таблица 1. Результаты выполнения микро-ПНЛТ при крупных камнях почки

| | |
|--------------------------------|----------------|
| Размер камня, мм | $21,4 \pm 1,3$ |
| Плотность камня, HU | 1191 ± 184 |
| Длительность операции, мин | $89,5 \pm 12$ |
| Гемоглобин до операции, г/л | 138 ± 10 |
| Гемоглобин после операции, г/л | 136 ± 10 |
| Установка JJ-стента | 30 пациентов |
| Установка нефростомы | 3 пациента |
| Бездренажная операция | 10 пациентов |
| Время госпитализации, дн. | $3,4 \pm 1,3$ |
| SFR | 85,9% |

траоперационно был установлен JJ-стент с выводом тракционной нити стента через кожу поясничной области, 3 пациентам установлена нефростома 8 Ch, которая была удалена на второй день после операции, у 10 пациентов операция закончена без установки каких-либо дренажей. Среднее время госпитализации составило $3,4 \pm 1,3$ дня, SFR – 85,9% (табл. 1). Единственное осложнение (почечная колика) было отмечено у 10 пациентов, которым не был установлен JJ-стент или нефростома.

Значимых осложнений не отмечалось. Всем пациентам через 10 дней проведена КТ органов мочевой системы с последующим амбулаторным удалением стента с помощью тракции за нить стента через поясничную область. У всех пациентов через 30 дней после удаления JJ-стента по данным экскреторной урографии нарушения выделительной функции почки и каких-либо сужений мочеточника не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

С развитием эндоскопических методов лечения почечных камней меняются принципы лечения больных МКБ. Сегодня урологи располагают миниатюрными инструментами для доступа в почку, что позволяет снижать количество осложнений. Поэтому показания для эндоурологических операций (ПНЛТ, RIRS)

расширяются. Однако стандартная ПНЛТ остается «золотым стандартом» лечения крупных камней почки. С целью снижения травмы почечной паренхимы все чаще используется миниперкутанная нефролитотрипсия [11,12]. Исследования, сравнивающие результаты мини-ПНЛТ и стандартную ПНЛТ, показывают, что мини-ПНЛТ превосходит стандартную ПНЛТ по частоте развития кровотечения и длительности госпитализации [13,14]. Также исследования показывают, что размер создаваемого хода во время доступа в почку влияет на уровень геморрагических осложнений [15]. M.R. Desai и соавт. использовали систему размером 4,8 Fr для пункции и фрагментации камней почки, средний размер которых составлял 14,3 мм, у 10 пациентов и назвали этот метод «микро-Перк» [5]. В многоцентровом исследовании A. Terpele и соавт. [2] опубликовали результаты микро-ПНЛТ у пациентов с камнем нижней чашечки почки. Они выполнили микро-ПНЛТ 30 пациентам с размером камня 1-3 см. Уровень SFR составил 83,3%. Одно из грозных осложнений при ПНЛТ – кровотечение. Его частота по данным литературы колеблется от 0,8% до 45% [15-22]. Диаметр и количество создаваемых при доступе в почку пункционных ходов, размер камня, наличие сахарного диабета – основные факторы риска развития кровотечения, которое в основном возникает во время пункции, бужирования пункционного хода и разрушения камня [15,16,17]. Поскольку микро-ПНЛТ – одношаговая техника, то во время процедуры значительно снижается риск кровотечения. В работах J.de la Rosette и соавт. средняя потеря гемоглобина составила $1,4 \pm 1,0$ г/дл [17]. В нашем исследовании средняя потеря гемоглобина составила 2 г/л, ни одного случая гемотрансфузии не было. Следует отметить, что иногда во время фрагментации крупных камней при микро-ПНЛТ, видимость бывает не идеальной, что обусловлено даже незначительной кровоточивостью тканей. Такая ситуация значительно

осложняет процедуру. В этом случае необходима конверсия на мини-ПНЛТ. В нашей работе случаев конверсии не было. Вероятно, это обусловлено наличием адекватного оттока ирригационной жидкости по мочеточниковому кожному и деликатной техникой пункции.

Преимуществом микро-ПНЛТ также является малое время рентгеноскопии и малый срок госпитализации. В нашем исследовании время госпитализации составило 3,4 дня.

Принцип микро-ПНЛТ схож с таковым при RIRS. Однако, в отличие от RIRS, во время микро-ПНЛТ отсутствует возможность извлечь фрагменты конкремента. Мы решили эту проблему с помощью установки мочеточникового кожуха, что позволяет элиминировать все фрагменты камня из ЧЛС по просвету кожуха. Микро-ПНЛТ при крупных камнях почки без или с использованием мочеточникового кожуха является безопасным методом лечения и обеспечивает высокий SFR. Использование мочеточникового кожуха позволяет интраоперационно дополнять метод ретроград-

ной пиелолитотрипсией. Мы рекомендуем всегда заканчивать операцию установкой JJ-стента с выводом тракционной нити стента на кожу поясничной области. Использование техники перкутанного удаления JJ-стента позволяет удалять дренаж амбулаторно и сокращает стоимость лечения за счет отсутствия необходимости повторной госпитализации для удаления дренажа с проведением цистоскопии. Использование мочеточникового кожуха 8 Ch в наших наблюдениях не выявило каких-либо повреждений мочеточника и не приводило к формированию сужений в отдаленном послеоперационном периоде.

Еще раз стоит отметить, что во всех наблюдениях не отмечено ни одного случая кровотечения, поэтому метод микро-ПНЛТ может быть рекомендован в ситуациях, когда существует высокий риск его развития (узкие шейки чашечек, расположение камня в передних чашечках, повторные вмешательства после ранее выполненных «открытых» операций). При расположении камня в передних

группах чашечек допустима пункция транспаренхиматозно на «камень». Заманчивой выглядит идея применения микро-ПНЛТ у пациентов, принимающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию.

ВЫВОДЫ

Микро-ПНЛТ – относительно новый метод в лечении камней почки, первые результаты позволяют использовать его у пациентов с крупными камнями почки, с камнями единственной почки, у пациентов, перенесших ранее «открытые» операции, у больных со сложной анатомией ЧЛС, например с длинными (более 2 см) и узкими шейками чашечек. Использование микро-ПНЛТ в этой ситуации значительно снижает риск кровотечения, в то время как использование стандартной ПНЛТ – повышает его. Необходимо дальнейшее изучение результатов микро-ПНЛТ при крупных камнях почки, а также у пациентов принимающих антикоагулянты. ■

Ключевые слова: перкутанная нефролитотрипсия, микро-перкутанная нефролитотрипсия, мочеточниковый кожух, катетер «стент».

Key words: percutaneous nephrolithotripsy, micro-percutaneous nephrolithotripsy, ureteral casing, «stent» catheter.

Резюме:

Введение. В статье освещены результаты применения микроперкутанной нефролитотрипсии (микро-ПНЛТ) в лечении крупных камней. Этот метод впервые описан M.R. Desai в 2011 году и с тех пор в медицинской литературе активно обсуждаются возможности микро-ПНЛТ в лечении камней почек. Набор для микро-ПНЛТ впервые зарегистрирован для применения на территории РФ в 2018 году.

Материалы и методы. В ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» 43 пациентам с мочекаменной болезнью (МКБ) и размером камня 20 мм и более выполнена микро-ПНЛТ.

Результаты. Средний размер камня составил 21,4±1,3 мм (20-25 мм), средняя плотность камня – 1191±184 HU, среднее время операции – 89,5±12 мин, уровень гемоглобина до операции 138±10,5, уровень гемоглобина после операции – 136±10,9. 30 пациентам интраоперационно был установлен JJ-стент с выводом тракционной нити стента через кожу поясничной области, трем пациентам установлена нефростома 8 Ch, которая была удалена на второй день после операции, у 10 пациентов операция закончена без установки каких-либо дренажей. Среднее время госпитализации составило – 3,4±1,3 дней, полное избавление от конкрементов (SFR) отмечено у 85,9% больных. Единственное осложнение, которое было отмечено – почечная колика у тех

Summary:

Our experience of micropercutaneous nephrolithotripsy application in the treatment large kidney stones

S.V. Popov, I.N. Orlov, A.G. Martov, F.R. Asfandiyarov, A.V. Emelianenko

Introduction. The article presents the results of micropercutaneous nephrolithotripsy (Micro-PNLT) application in the large stones treatment. This method was first described by M.R. Desai in 2011, and since then the MicroPNLT potential in the urolithiasis treatment is actively discussed in the medical literature. The Micro-PNLT kit was registered for use on the territory of the Russian Federation in 2018.

Materials and methods. 43 patients with urolithiasis and a 20 mm or more stone (average stone size 21.4±1.3) underwent MicroPNLT in the SBI of public health “St. Luke’s Clinical Hospital”.

Results. The average stone size was 21.4±1.3 mm (20-25 mm), the average stone density - 1191±1184 HU, the average operation time - 89.5±12 min, the preoperative hemoglobin level - 138±10.5, hemoglobin after surgery - 136±10.9.

JJ stent with traction of the stent thread through the skin of the lumbar was

пациентов, которым не был установлен JJ- стент или нефростома (10 пациентов). Значимых осложнений не отмечалось.

Обсуждение. Сегодня урологи располагают миниатюрными инструментами для доступа в почку, что позволяет снижать количество осложнений. Поэтому показания для эндоурологических операций (ПНЛТ, ретроградная нефролитотрипсия) расширяются. Однако стандартная ПНЛТ остается «золотым стандартом» лечения крупных камней почки. С целью снижения травмы почечной паренхимы все чаще используется мини-перкутанная нефролитотрипсия. Исследования, сравнивающие результаты мини-ПНЛТ и стандартную ПНЛТ, показывают, что мини-ПНЛТ превосходит стандартную ПНЛТ в плане частоты развития кровотечения и длительности госпитализации. Также отмечено, что размер создаваемого хода во время доступа в почку влияет на частоту геморрагических осложнений. В нашем исследовании показано, что использование мочеточникового кожуха позволяет уменьшать количество резидуальных фрагментов и открывать перспективы для лечения камней более 20 мм.

Выводы. Микро-ПНЛТ относительно новый метод в лечении камней почки, первые результаты позволяют использовать его у пациентов с крупными камнями почки, с камнями единственной почки, у пациентов перенесших ранее «открытые» операции, у пациентов со сложной анатомией чашечно-лоханочной системы, например с длинными (более 2 см) и узкими шейками чашечек. Использование микро-ПНЛТ в этой ситуации значительно снижает риск кровотечения, в то время как использование стандартной ПНЛТ при узкой шейки повышает его. Необходимо дальнейшее изучение результатов микро-ПНЛТ при крупных камнях почки, а также у пациентов принимающих антикоагулянты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

placed intraoperatively in 30 patients; three patients received 8 Ch nephrostomy, which was removed on the second day after the operation; 10 patients completed the operation without installing any drains. The average time of hospitalization was 3.4±1.3 days, complete cessation of calculus (SFR) was observed in 85.9% of patients. Renal colic in patients who did not have a JJ-stent or nephrostomy (10 patients) was the only noted complication. No significant complications were noted.

Discussion. Nowadays urologists have microsurgical instruments for access to the kidney, which reduce the number of complications. Therefore, medical conditions for endourological operations (PNLT, retrograde nephrolithotripsy) are expanding. However, standard PNLТ remains the “gold standard” for treating large kidney stones. In order to reduce renal parenchyma trauma, micropercutaneous nephrolithotripsy is increasingly used. Studies comparing the results of micro and standard PNLТ show that Micro-PNLТ is superior to standard PNLТ in terms of the bleeding frequency and the length of hospitalization. It is also noted that the size of the duct created during kidney access affects the frequency of hemorrhagic complications. In our study we showed that the use of the ureteral cover reduced the number of residual fragments and opened up prospects for the treatment of stones larger than 20 mm.

Conclusions. MicroPTLT is a relatively new method in the treatment of kidney stones; the first results allow using it in patients with large and single kidney stones, in patients who previously underwent open operations; in patients with complex anatomy of the cup-pelvis-plating system, for example, with long (more than 2 cm) and narrow necks of cups. Using Micro-PNLТ in this situation significantly reduces the risk of bleeding, while using standard PNLТ in case of a narrow neck increases it. It is necessary to study further the results of Micro-PNLТ with large kidney stones, as well as in patients taking anticoagulants.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистическая информация Минздрава России [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii> (дата обращения: 24.06.2017).
2. Tepeler A, Armagan A, Sancaktutar AA, Silay MS, Penbegul N, Akman T, et al. The role of microperc in the treatment of symptomatic lower pole renal calculi. J Endourol 2013;27(1):13-8. doi: 10.1089/end.2012.0422.
3. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneouspyelolithotomy: Anewextractiontechnique. Scand J UrolNephrol 1976;10(3):257-9
4. Wright A, Rukin N, Smith D, De la Rosette J, Somani BK. 'Mini, ultra, micro' – nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneousnephrolithotomy (PCNL) techniques. Ther Adv Urol. 2016;8(2):142-6. doi: 10.1177/1756287215617674.
5. Desai MR, Sharma R, Mishra S, Sabnis RB, Stief C, Bader M. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. J Urol 2011;186(1):140-5. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.029.
6. Desai M, Mishra S. 'Microperc' micro percutaneous nephrolithotomy. Curr Opin Urol 2012;22(2):134-8. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834fc3bb.
7. Jones P, Bennett G, Aboumarzouk OM, Griffin S, Somani BK. Role of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy techniques–micro and ultra-Mini PCNL (<15F) in the pediatric population: a systematic review. J Endourol 2017;31(9):816-824. doi: 10.1089/end.2017.0136
8. Proietti S, Giusti G, Desai M, Ganpule AP. A Critical Review of miniaturised percutaneous nephrolithotomy: is smaller better? Eur Urol Focus. 2017;3(1):56-61. doi: 10.1016/j.euf.2017.05.00
9. Мартов А.Г., Ергакое Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В., Тахаев Р.А., Кильчукое З.И., Москаленко С.А. Одиночные камни нижней чашечки почки: как лечить? Урология 2017;(2):28-35. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/uro.2017.2.28-35>
10. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. J Urol 2013;189(2):580-4. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.197.
11. Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, Bishoff JT, Kavoussi LR, Jarrett TW. The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 1998;16(6):371-4.
12. Helal M, Black T, Lockhart J, Figueroa TE. The Hickman peel-away sheath: alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 1997;11(3):171-2. doi: 10.1089/end.1997.11.171
13. Mishra S, Sharma R, Garg C, Kurien A, Sabnis R, Desai M. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. BJU Int 2011;108(6):896-9; discussion 899-900. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x
14. Giusti G, Piccinelli A, Taverna G, Benetti A, Pasini L, Corinti M, et al. Miniperc? No, thank you! Eur Urol 2007;51(3):810-4. doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.047
15. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. J Endourol 2004;18(8):715-22. doi: 10.1089/end.2004.18.715
16. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol 2007;51(4):899-906; discussion 906. doi: 10.1016/j.eururo.2006.10.020
17. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. J Endourol 2011;25(1):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
18. Desai MR, Sharma R, Mishra S, Sabnis RB, Stief C, Bader M. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. J Urol. 2011 Jul;186(1):140-5. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.029.
19. Tepeler A, Armagan A, Sancaktutar AA, Silay MS, Penbegul N, Akman T, et al. The role of microperc in the treatment of symptomatic lower pole renal calculi. J Endourol 2013;27(1):13-8. doi: 10.1089/end.2012.0422.
20. Akman T, Binbay M, Sari E, Yuruk E, Tepeler A, Akcay M, et al. Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience. J Endourol 2011;25(2):327-33. doi: 10.1089/end.2010.0302.
21. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneousnephrolitholapaxy. Eur Urol 2012;61(1):146-58. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.016.
22. Turna B, Nazli O, Demiryoguran S, Mammadov R, Cal C. Percutaneous nephrolithotomy: variables that influence hemorrhage. Urology 2007;69(4):603-7. doi: 10.1016/j.urology.2006.12.021

REFERENCES (1,9)

1. Statisticheskaya informatsiya Minzdrava Rossii [Elektronnyy resurs]. [Statistical information of the Ministry of Health of Russia] [Electronic resource]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii> (data obrascheniya: 24.06.2017). (In Russian)
9. Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S., Dutov S.V., Tahaev R.A., Kilchukov Z.I., Moskalenko S.A. Odnochnyie kamni nizhney chashechki pochki: kak lechit? [Solitary stones of the lower renal calyx: how to treat?] Urologiya 2017;(2):28-35. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/uro.2017.2.28-35> (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование IV: Прогнозирование химического состава камня *in vivo* по метаболическим показателям

С.А. Голованов, А.В. Сивков, М.Ю. Просяников, В.В. Дрожжева

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

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of scientific Laboratory Department N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Просяников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosiannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: prosyannikov@gmail.com

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: drozhzhevav@mail.ru

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: drozhzhevav@mail.ru

Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде индустриально развитых стран в последние годы, указывают на устойчивую тенденцию к росту частоты случаев мочекаменной болезни (МКБ) среди населения по сравнению с предыдущим периодом [1,2]. В России число впервые выявленных случаев МКБ на 100 000 населения за последние годы также заметно выросло с 153,7 в 2002 г. до 182,5 в 2016 г. [3,4].

Важное значение для выбора инвазивных методов лечения и для метафилактики имеют данные о химическом составе мочевого камня [5]. Так, уратные камни, имеющие низкую плотность, достаточно легко разрушаются при дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), по сравнению с оксалатными и фосфатными конкрементами, тогда как брушитные мочевые камни с трудом поддаются фрагментированию при литотрипсии [6-8].

Однако доступные для анализа мочевые камни удается получить только при эндоскопических операциях или в случаях их спонтанного отхождения. Тем не менее, предпринимаются попытки использования двухэнергетической компьютерной томографии для определения минерального состава мочевых камней *in vivo* с многообещающими начальными результатами [9,10]. В то же время, нередко литолитическая терапия является эффективной неинвазивной альтернативой хирургическому лечению уратного уролитиаза [11-13].

Метаболическим нарушениям литогенного характера придает особая роль в развитии мочекаменной болезни, поскольку мочевые камни в значительной степени представляют собой результат длительного воздействия метаболических и физико-химических факторов, ответственных за камнеобразование, известных как факторы риска мочекаменной болезни. Эти факторы

проявляют себя в виде нарушенной экскреции с мочой комплекса камнеобразующих веществ и ионов, сдвигов pH мочи и низкого диуреза [5].

Поэтому основной целью противорецидивного лечения МКБ является снижение риска возникновения мочевых камней путем устранения или ослабления воздействия метаболических литогенных факторов риска [14]. Поскольку метафилактика и мониторинг пациента проводятся в течение длительного периода времени, не исключена вероятность изменения характера обмена веществ и риск формирования мочевого камня другого метаболического типа. В этом случае требуется коррекция противорецидивного лечения в нужном направлении, на основе всесторонней оценки измененных метаболических факторов, участвующих в литогенезе.

Следует отметить, что значения величин показателей экскреции

основных метаболических литогенных факторов, принятые в качестве референсных для больных МКБ, не отражают в полной мере истинной направленности литогенеза. Каждый такой фактор, взятый в отдельности, не может служить надежным предиктором формирования камня определенного химического состава (типа), поскольку характер взаимного влияния друг на друга метаболических и физико-химических факторов мочи достаточность сложен и конечный результат с формированием камня другого химического состава может оказаться неожиданным [15-17].

Отсюда понятен интерес исследователей к поиску методов прогнозирования состава мочевых камней по комплексу метаболических показателей, включая показатели суточной экскреции мочи. Однако работ, посвященных этой проблеме, известно немного, что, по-видимому, связано с низким качеством прогноза, не удовлетворяющим требованиям клинической практики [18-21].

В последние годы активно развиваются особые методы анализа данных, так называемый Data mining (добыча данных, интеллектуальный анализ данных), использующий весь потенциал современных методов классификации, моделирования и прогнозирования для выявления в изучаемом наборе данных новых сведений, которые не могут быть получены путем простого статистического анализа. Другими словами, методы Data mining являются средством извлечения из набора данных ранее неизвестных скрытых взаимосвязей между переменными, характеризующих объект, предоставляя исследователю новые, в практическом смысле полезные и доступные для интерпретации знания, необходимые для принятия решений в различных сферах человеческой деятельности, в том числе и в медицинской диагностике.

Основой прогностической аналитики является математическое

моделирование, то есть создание модели, как набора правил, формул или уравнений, извлеченных из исходных данных и позволяющих генерировать предсказания на этой основе.

Одним из распространенных методов прогностического моделирования является метод классификации, реализованный во многих компьютерных системах клинического прогнозирования для оценки вероятности и риска возникновения события. Модели классификации используют значения одного или нескольких входных полей (независимых переменных или предикторов), чтобы предсказать значения одного или нескольких выходных целевых полей, или полей назначения (зависимых переменных, спрогнозированных моделью на основе анализа входных предикторов). Во многих областях медицины используются различные способы моделирования и алгоритмы машинного обучения: деревья решений (алгоритмы дерева C&R, QUEST, CHAID и C5.0), регрессии (линейная, логистическая, обобщенная линейная и Кокса), нейронные сети, модели опорных векторов и Байесовские сети [22-24].

Целью данной работы являлось исследование возможности применения методов Data mining для наиболее полной оценки состояния метаболизма у пациентов с МКБ, выявления значимых в литогенезе факторов и скрытых их взаимосвязей, с помощью которых можно было бы достаточно надежно прогнозировать вероятность формирования мочевых камней того или иного метаболического типа и химического состава.


МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 708 больных МКБ (305 мужчин и 403 женщин) в возрасте от 17 до 78 лет, проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной ра-

диологии им. Н.А. Лопаткина Минздрава России (г. Москва) в период с 2010 г. по 2017 г. Минеральный состав мочевых конкрементов и метаболические показатели определяли методами описанными ранее [15]. Классификацию мочевых камней проводили по преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). Такой подход к классификации типов мочевых конкрементов является наиболее распространенным [25-27]. Интервал времени между выполнением анализа состава мочевого камня и биохимическими исследованиями крови и мочи не превышал 3-х месяцев.

Входными данными для анализа служили биохимические показатели сыворотки крови – общий кальций (Caser), мочевиная кислота (UAscr), фосфаты (Pser), магний (Mgser); биохимические показатели суточной экскреции с мочой кальция (CaUr), мочевиной кислоты (UAUr), фосфатов (Pur), магния (MgUr). Учитывали также такие физико-химические показатели мочи, как удельный вес (SpecGrav), pH мочи (pH), суточный объем (Diuresis), рассчитывали Индекс массы тела (Body Mass Index, BMI), представляющего собой отношение массы тела (кг) к квадрату роста пациента (м) [кг/м²].

Принимая во внимание, что степень перенасыщенности мочи и, следовательно, ее литогенный потенциал, в конечном счете определяется концентрацией экскретируемых с мочой веществ, в качестве дополнительных производных метаболических показателей (дополнительных входных переменных в моделях) рассчитывали также концентрационные показатели (в ммол/л), такие, как концентрация в моче кальция (CaUrC), мочевиной кислоты (UAUrC), фосфатов (PhUrC), магния (MgUrC).

В качестве зависимых переменных (выводных данных моделей) были выбраны метаболические типы мочевых камней, 

классифицируемые по преобладающему (более 50% минеральной основы) составу: оксалатные камни (Ox50), уратные камни, представленные мочевой кислотой и ее гидратом (Ur50), фосфатные из карбонатапатита (даллита, Dh) камни (Dh50), «инфекционные» камни, представленные струвитом (Str50) и уратом аммония (AmUr50). В отдельный класс (тип) Прочие (Others) были выделены смешанные 2-х и 3-х компонентные камни, в которых ни один из указанных компонентов не превышал 50% состава. Для достижения максимальной однородности набора данных из него были исключены случаи с цистиновыми камнями (7 пациентов) и 2 случая с брушитными камнями.

Полученный в конечном счете набор данных, включающих 17 независимых входных переменных и 6 категорий зависимых переменных, соответствие которым предсказывала модель, представлял собой файл программы IBM SPSS Statistica v 25 содержащий 708 записей (или случаев наблюдений).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выбора лучших моделей, оптимально и точно описывающих связь метаболических показателей с

химическим составом формирующихся мочевых камней, использовали программный построитель моделей IBM SPSS Modeler v18.0. IBM SPSS Modeler предлагает ряд методов моделирования, взятых из таких областей, как обучение машин, искусственный интеллект и статистика.

Решение задачи прогнозирования вероятности формирования мочевых камней того или иного химического состава требует выявления значимых в литогенезе метаболических факторов и выявления их сложных взаимосвязей, которые не удастся обнаружить обычными методами статистического анализа. Наиболее распространенными подходами в создании прогностических моделей являются методы классификации состояний объекта.

На первом этапе работы был использован специальный модуль IBM SPSS Modeler 18.0 (Узел автоклассификации), который генерирует набор моделей, использующих различные алгоритмы, и ранжирует лучшие кандидаты-модели в соответствии с критериями точности прогноза. Было показано, что наибольшей точностью предсказания (предикции) в 87,1% обладает модель, использующая алгоритм C5.0 (RuleQuest, Австралия), в отличие от других 10 алгоритмов машинного

обучения, точность которых составляла всего 39,5-54,2%,

Особенность алгоритма C5.0 состоит в том, что его можно использовать для построения как дерева решений, так и набора правил. Для повышения степени точности алгоритма C5.0 использовали режим бустинга, (boosting) позволяющий последовательно создавать несколько моделей, где каждая последующая модель учитывает ошибки классификации предыдущей. Это существенно повышает конечную точность модели C5.0. Проводили испытание 10-ти последовательно создаваемых моделей.

Кроме того, для повышения точности классификации алгоритма C5.0 проводили 10-кратную перекрестную проверку (10-fold cross-validation method), используя набор из 10 моделей, построенных на подмножествах обучающих данных, чтобы оценить точность модели, построенной на полном наборе данных.

Построенная таким образом модель C5.0 обладала высокой точностью предсказания, распределяя типы камней на классы, согласно заранее установленным пользователем критериям (табл. 1). Неверное определение типа камня наблюдалось лишь в 2-х случаях из 708 (0,28%). Для более детального анализа качества модели алгоритма C5.0 проводили ее дальнейшее тестирование.

С помощью модуля Узел раздела полученный набор подготовленных и очищенных данных, содержащий 708 записей (случаев или наблюдений) был разделен на две рандомизированные выборки. Большая часть основного набора данных [70% (n=499)] использовалась для обучения модели, а меньшая ее часть [30% (n=209)] использовалась для проверки модели. Разделение данных на две выборки позволяло обучать модель на одной выборке и тестировать на другой. Сгенерировав модель при помощи одной выборки и испытав ее при помощи другой, отдельной выборки, можно

Таблица 1. Матрица совпадения предсказаний, сделанных моделью (SC-NewbgrN, алгоритм C5.0), в сравнении с фактическим распределением типов камней (пользовательской классификацией)

Результаты для поля вывода NewbgrN

Общие результаты

Сравнение SC-NewbgrN с NewbgrN

| | | |
|---------|-----|--------|
| Верно | 706 | 99,72% |
| Неверно | 2 | 0,28% |
| Всего | 708 | |

Матрица совпадений для SC-NewbgrN (в строках показаны фактические значения)

| | AmUr50 | Dh50 | Others | Ox50 | Str50 | Ur50 |
|--------|--------|------|--------|------|-------|------|
| AmUr50 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dh50 | 0 | 221 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Others | 0 | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 |
| Ox50 | 0 | 1 | 0 | 262 | 0 | 0 |
| Str50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 56 | 0 |
| Ur50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 136 |

Примечание: Обозначения классов (типов) мочевых камней: Ox50 - оксалатные камни, Ur50 - уратные камни, Dh50 - фосфатные камни из карбонатапатита, Str50 - камни из струвита, AmUr50 - камни из урата аммония, Others (прочие или смешанные 2-х и 3-х компонентные камни, в которых доля любого компонента не превышала 50% состава)

было сделать вывод об использовании этой прогностической модели в других наборах данных, подобных тому набору данных, который служил для построения настоящей модели.

Модель машинного обучения, построенная на алгоритме C5.0, показывала высокую точность прогнозирования при классификации типов мочевого камней (табл. 2). В обучающей выборке (n=499) отсут-

ствовали ошибки классификации (предикции). В проверочной выборке (n=209) наблюдались две ошибки ложного отнесения: один карбонатапатитный камень (Dh50) был отнесен к группе оксалатных камней (Ox50), и один оксалатный камень (Ox50) был классифицирован моделью как карбонатапатитный (Dh50) (табл. 2).

Таким образом, модель может с высокой точностью предсказывать состав конкрементов в проверочной выборке. Единичные ошибки классификации относились к группе кальций-содержащих камней смешанного состава, представленных оксалатами и фосфатами (карбонатапатитом). По-видимому, эти ошибки классификации обусловлены тем, что оксалатные камни и оксалатно-карбонатные камни имеют некоторые общие механизмы литогенеза, связанные с нарушениями обмена камнеобразующих веществ [15-17].

Для более детальной оценки прогностических возможностей других моделей, проводили скрининг-анализ одиннадцати моделей, построенных на различных прикладных алгоритмах машинного обучения. Использовалась обучающая выборка (n=499). Сравнение проводили с фактическими значениями проверочной выборки (n=209) (табл. 3).

Таблица 2. Результаты классификации типов камней в Обучающей (n=499) и Проверочной (n=209) выборках, полученные моделью машинного обучения \$C-New6grN, алгоритм C5.0

Результаты для поля вывода New6grN

Общие результаты

Сравнение \$C-New6grN с New6grN

| 'Подмножества' | 1_Обучающее | | 2_Проверка | |
|----------------|-------------|------|------------|--------|
| Верно | 499 | 100% | 207 | 99,04% |
| Неверно | 0 | 0% | 2 | 0,96% |
| Всего | 499 | | 209 | |

Матрица совпадений для \$C-New6grN (в строках показаны фактические значения)

| 'Подмножества' = 1_Обучающее | AmUr50 | Dh50 | Others | Ox50 | Str50 | Ur50 |
|------------------------------|--------|------|--------|------|-------|------|
| AmUr50 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dh50 | 0 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Others | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| Ox50 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 |
| Str50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 42 | 0 |
| Ur50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 99 |

| 'Подмножества' = 2_Проверка | AmUr50 | Dh50 | Others | Ox50 | Str50 | Ur50 |
|-----------------------------|--------|------|--------|------|-------|------|
| AmUr50 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dh50 | 0 | 71 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Others | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| Ox50 | 0 | 1 | 0 | 72 | 0 | 0 |
| Str50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 |
| Ur50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 |

| Поля вывода* | Кол-во в наборе данных (n [%]) | Выборка | | | |
|--------------|--------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| | | Обучающая 70% (n=499) | | Проверочная 30% (n=209) | |
| | | Верно (n, [%]) | Неверно (n, [%]) | Верно (n, [%]) | Неверно (n, [%]) |
| AmUr50 | 7 [1,0%] | 5 [100%] | | 2 [100%] | |
| Dh50 | 222 [31,4%] | 150 [100%] | | 71 [98,6%] | 1 [1,4%] |
| Others | 24 [3,4%] | 13 [100%] | | 11 [100%] | |
| Ox50 | 263 [37,1%] | 190 [100%] | | 72 [98,6%] | 1 [1,4%] |
| Str50 | 56 [7,9%] | 42 [100%] | | 14 [100%] | |
| Ur50 | 136 [19,2%] | 99 [100%] | | 37 [100%] | |
| Всего | 708 [100%] | 499 [100%] | 0 [0,0%] | 207 [99,04%] | 2 [0,96%] |

Примечание: * обозначения типов (классов) камней те же, что и в таблице 1

Таблица 3. Сравнение общих результатов прогноза различных прикладных алгоритмов машинного обучения с фактическими значениями проверочной выборки (n=209)

| Алгоритмы моделей# | Выборка | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|------------------|-----------|-------------------------|------------------|-----------|
| | Обучающая 70% (n=499) | | | Проверочная 30% (n=209) | | |
| | Верно (n, [%]) | Неверно (n, [%]) | Всего (n) | Верно (n, [%]) | Неверно (n, [%]) | Всего (n) |
| C5.0 | 499 100,0% | 0 0,0% | 499 | 207 99,06% | 2 0,96% | 209 |
| SVM | 402 80,56% | 97 19,44% | 499 | 168 80,38% | 41 19,62% | 209 |
| CHAID исчерпывающий | 362 72,55% | 137 27,45% | 499 | 147 70,33% | 62 29,67% | 209 |
| Случайные деревья | 359 71,94% | 140 28,06% | 499 | 142 67,94% | 67 32,06% | 209 |
| Нейронная сеть | 341 68,34% | 158 31,66% | 499 | 73 34,93% | 136 65,07% | 209 |
| C&RT | 312 62,53% | 187 37,47% | 499 | 112 53,59% | 97 46,41% | 209 |
| Байесовская сеть | 291 58,32% | 208 41,68% | 499 | 126 60,29% | 83 39,71% | 209 |
| Логистическая регрессия | 252 50,5% | 247 49,5% | 499 | 102 48,8% | 107 51,2% | 209 |
| Дискриминантный анализ | 252 50,5% | 247 49,5% | 499 | 142 67,94% | 67 32,06% | 209 |
| KNN | 246 49,3% | 253 50,7% | 499 | 99 47,37% | 110 52,63% | 209 |
| QUEST | 241 48,3% | 258 51,7% | 499 | 94 44,98% | 115 55,02% | 209 |

Примечание: # - полные названия условных сокращений некоторых алгоритмов:

C5.0 – особый алгоритм для построения деревьев решений; **SVM** – механизм опорных векторов, один из способов классификации и регрессии, **CHAID** - алгоритм генерирования дерева решений с использованием статистик хи-квадрат, **C&RT** - алгоритм построения дерева решений для предсказания будущих наблюдений, **KNN** - метод классификации на основе сходства наблюдений, **QUEST** - метод бинарной классификации для построения деревьев решений

Можно видеть, что наибольшей точностью предикции обладает модель, построенная на алгоритме C5.0, с общей точностью классификации в проверочной выборке 99,06%. Заметно меньшую точность классификации в 70-80% демонстрировали модели алгоритмов SVM, CHAID исчерпывающий и Random Forest (Случайные деревья).

Проверочная выборка (n=209) использовалась также для оценки качества прогностических возможностей моделей по показателям чувствительности, специфичности и точности в отношении отдельных типов (классов) мочевых камней. Сравнение точности прогнозирования различных моделей машинного обучения при классификации типов мочевых камней свидетельствует о явных преимуществах модели, построенной на алгоритме C5.0. В некоторых моделях (C&RT, CHAID, QUEST, Random Forest) показатель чувствительности достигал 100%, однако это наблюдалось при верной классификации только двух из трех основных классов камней (Ox50, Dh50, Ur50), составляющих 34,9%, 34,4% и 17,7% соответственно от всех мочевых камней в проверочной выборке (n = 209), то есть, суммарно представляющих большую часть мочевых камней – 87,0% (табл. 2). Точность прогноза мочевых камней малочисленных классов Str50, Others и AmUr50, на долю которых во всей проверочной выборке (n=209) приходилось 7,9%, 4,7% и 0,8% от всех камней соответственно, в большинстве исследуемых моделей была низкой, за исключением модели C5.0.

Модель машинного обучения, построенная на алгоритме C5.0 показывала самые высокие показатели чувствительности (97,5-100%) и специфичности (99,3-100%), а также высокую точность прогнозирования при классификации всех шести типов мочевых камней (99,5-100%). По сравнению с другими моделями модель C5.0 показывала самый высокий результат верных прогнозов (100% распознавание) типа мочевых

камней не только в общей проверочной выборке (n=209), но также давала 100% верных прогнозов внутри каждого соответствующего класса конкрементов, включая плохо распознаваемые другими моделями малочисленные типы камней (Str50, AmUr50, Others).

Дальнейшая задача состояла в том, чтобы объективно оценить прогностические возможности модельного алгоритма C5.0, используя новый набор данных, не имеющий в целевом поле меток-идентификаторов типа камня; то есть, протестировать модель на наборе данных, не связанном с главным набором данных, послужившим для построения модели.

В связи с этим из основного набора данных (n=708) было выделено шесть небольших рандомизированных проверочных выборок, каждая из которых соответствовала своему типу мочевых камней. Пять таких выборок были представлены десятью случаями в своем классе (типе) мочевых камней (Ox50 [n=10]; Dh50 [n=10]; Ur50

[n=10]; Str50 [n=10]; Others [n=10]). Камней из урата аммония (AmUr50) насчитывалось всего 7 случаев в основном наборе данных (n=708), то есть 1% от общего количества камней. Поэтому в проверочную выборку вошло всего 3 случая (AmUr50) [n=3]), а остальные 4 случая были включены в новый модельный набор данных (n=655). Шесть проверочных выборок (n=53) были извлечены из основного набора данных (n=708). Оставшихся данные использовались для формирования нового набора данных (n=655), на котором была построена новая модель C5.0.

Каждая из тестирующих выборок не имела в своем целевом поле идентификаторов, определяющих тип мочевых камней, и поэтому воспринималась моделью как новый набор неизвестных данных. Это позволяло более объективно оценить точность предсказания моделью C5.0 метаболического типа мочевого камня *in vivo*.

Результаты, представленные в таблице 4, свидетельствуют о высо-

Таблица 4. Результаты классификации типов камней в шести тестовых выборках (всего n=53), полученные моделью машинного обучения C5.0 на обучающей выборке (n=655)

Результаты для поля вывода New6grN

Общие результаты

Сравнение \$C-New6grN с New6grN

| | | |
|---------|-----|--------|
| Верно | 655 | 92,51% |
| Неверно | 53 | 7,49% |
| Всего | 708 | |

Матрица совпадений для \$C-New6grN (в строках показаны фактические значения)

| | AmUr50 | Dh50 | Others | Ox50 | Str50 | Ur50 |
|----------|--------|------|--------|------|-------|------|
| AmUr50 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dh50 | 0 | 212 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Others | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | 0 |
| Ox50 | 0 | 0 | 0 | 253 | 0 | 0 |
| Str50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 |
| Ur50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 126 |
| \$null\$ | 0 | 15 | 1 | 23 | 4 | 10 |

| Тип (класс) камней | Модель C5.0 (\$null\$), n | Фактически, n | Общая тестовая выборка (n=53) | | | | Se (%) | Sp (%) | Ac (%) |
|--------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------|----|----|----|--------|--------|--------|
| | | | ИП | ЛО | ЛП | ИО | | | |
| AmUr50 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 50 | 0,0 | 100,0 | 94,3 |
| Dh50 | 15 | 10 | 10 | 0 | 5 | 43 | 100,0 | 89,6 | 91,4 |
| Others | 1 | 10 | 1 | 9 | 0 | 43 | 10,0 | 100,0 | 83,0 |
| Ox50 | 23 | 10 | 10 | 0 | 13 | 43 | 100,0 | 76,8 | 80,3 |
| Str50 | 4 | 10 | 4 | 6 | 0 | 43 | 40,0 | 100,0 | 88,7 |
| Ur50 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 40 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Всего | 53 | 53 | 35 | 18 | 18 | 0 | 66,0 | 0,0 | 49,3 |

Примечание: \$null\$ - созданное моделью C5.0 (\$C-New6grN) поле для записи классифицированных ею типов мочевых камней; Se, Sp, Ac - показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac) модельного прогноза соответственно; ИП, ЛО, ЛП, ИО - истинно положительные, ложно отрицательные, ложно положительные и истинно отрицательные результаты соответственно. AmUr50, Dh50, Others, Ox50, Str50, Ur50 - обозначения типов (классов) мочевых камней те же, что и в Таблице 1

ких показателях чувствительности, специфичности и точности модельного прогноза у трех основных типов камней (Ox50, Dh50, Ur50), составляющих большую часть (87,4%) всех мочевых камней. В тестовой выборке из 10 камней класса (типа) Str50 точное распознавание наблюдалось только в 4 случаях (прогностическая чувствительность 40%, специфичность 100%, точность 88,7%, табл. 4). По-видимому, это связано с низкой весовой долей струвитных камней, составляющей всего 8,1% от общего количества мочевых камней в модели. Можно полагать, что это обстоятельство объясняет также все ложно отрицательные результаты предсказания камней типа Others (табл. 4), представляющих всего 3,4% от всех мочевых камней. Следует отметить, что в проверочной выборке из 10 камней типа Others среднее содержание оксалатов (Ox) и карбонатапатита (Dh) в камнях приближалось к 50% (составляло 43,3% и 41,7% соответственно). Возможно, именно поэтому 90% камней класса Others были ошибочно распределены моделью между классами Ox50 и Dh50 (табл. 4). Как отмечалось, камни из урата аммония (AmUr50) встречаются крайне редко, всего 1% от общего количества мочевых конкрементов (табл. 2). Поэтому модельный прогноз формирования такого типа камней, выполняемый на малых тестовых выборках, пока недостаточно надежен.

Немногочисленные работы, посвященные прогнозированию химического состава камня *in vivo* по метаболическим показателям, демонстрируют невысокую точность предикции.

Так, в работе D.M. Moreira и соавт. попытка прогнозирования состава мочевых камней по показателям суточной экскреции мочи с отнесения камней к одному из 4-х типов камней (оксалатным, уратным, фосфатным и смешанным) показывала точность предикции 61%, 69%, 56% и 71% для оксалатных, уратных, фосфатных и смешанных

камней, соответственно, а общая точность прогноза составляла всего 64% [19]. Сокращение типов классифицируемых камней до двух (уратных и оксалатных) позволяло повысить диагностическую чувствительность в прогнозировании до 87,5-100%, однако это касалось только уратных камней и специфичность при этом оставалась неприемлемо низкой (42-68%) [20,21]. Применяя метод логистической регрессии, авторам удалось достаточно надежно предсказывать лишь вероятность наличия уратного камня по сравнению с оксалатным конкрементом. В отношении других типов камней предикция была неудовлетворительной. Использование другого статистического метода – дискриминантного анализа в собственной модификации с разработкой оригинального набора решающих правил и развернутого алгоритма было предложено Н.Н. Поповкиным с соавт. [18]. В 58,1% случаев состав камня был определен точно, в 22,5% – удовлетворительно, то есть верно был распознан основной минеральный компонент. Авторы использовали набор данных из 125 наблюдений с разделением их по химическому составу камня на 8 групп, 6 из которых представляли собой различные сочетания смесей камней, иногда не связанных между собой общими механизмами литогенеза (например, группа камней струвит с карбонатапатитом, группа камней струвит с карбонатапатитом и уратами). Прогностическая точность применяемого в работе метода, по-видимому, была бы выше при увеличении численности набора исходных данных и при выборе более четких критериев разделения типов камней на классы, например, используя общепринятый подход по преобладающему минеральному компоненту.

Несмотря на явные преимущества методов Data Mining, не всегда имеется возможность использовать в диагностических и прогностических целях такой сложный про-

граммный продукт, как построитель моделей IBM SPSS Modeler v18.0.

Следует отметить, что тестируемый в настоящей работе алгоритм C5.0 позволяет использовать его для построения как дерева решений, так и набора правил, которые можно использовать автономно без построителя моделей IBM SPSS Modeler v18.0. Таким образом, можно создать систему классификации на основе модели C5.0 с построением Деревя решений, которое будет служить для предсказания или классификации будущих наблюдений на основе имеющегося набора решающих правил. При этом выбор заключительного диагностического решения может быть выполнен путем применения специального программного обеспечения.

Как показано в настоящей работе, использование самой модели C5.0, построенной на подготовленном наборе данных, намного удобнее, поскольку дает возможность получить надежный диагностический вывод высокого качества без значительных затрат времени на анализ.

В целом, предлагаемая модель машинного обучения, построенная на алгоритме C5.0 и использующая метаболические показатели мочи и крови пациента с МКБ, может использоваться в клинике для достаточно надежного диагностического прогнозирования (предсказания) *in vivo* минерального состава мочевых камней наиболее распространенных метаболических типов (оксалатов, уратов, фосфатов, представленных карбонатапатитом), на долю которых приходится более 87% от всех камней.

Менее надежный прогноз ожидаем в случаях, редко встречающихся 3-х компонентных камней, в составе которых отсутствует преобладающий минеральный компонент камня. Невысокая точность прогноза наличия «инфекционных» камней из струвита и аммония урата, по-видимому, отчасти также объясняется более редкой встречаемостью

камней такого типа. Однако, можно полагать, что для повышения точности прогноза образования этих камней в качестве дополнительных переменных-предикторов, помимо значений pH мочи, целесообразно включать в модель показатели наличия инфекции мочевых путей, данные двухэнергетической компьютерной томографии и, возможно, другие показатели.

Применение методов прогностической аналитики имеет боль-

шие возможности для оптимизации диагностики и лечения урологических заболеваний. Прогностическая модель, построенная на алгоритме C5.0, может быть эффективно использована для определения химического состава мочевого камня перед выполнением ДУВЛ. Кроме того, модельное прогнозирование следует проводить в случаях выявления литогенных нарушений обмена веществ, которые пока не

привели к формированию мочевого камня, но указывают на необходимость начала превентивной персонализированной метафилактики, направленной на предотвращение образования камня конкретного метаболического типа. Это особенно важно при мониторинге больных после удаления у них камня, поскольку мочекаменная болезнь характеризуется рецидивирующим течением. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболизм, компьютерное моделирование, прогнозирование химического состава камней.

Key words: urolithiasis, metabolism, computer modeling, prediction of the chemical composition of stones.

Резюме:

Введение. Важное значение для выбора как инвазивных методов лечения мочекаменной болезни (МКБ), так и методов предупреждения повторного камнеобразования имеют данные о химическом составе мочевого камня, точнее о его метаболическом типе. Однако мочевые камни не всегда доступны для анализа, что затрудняет выбор оптимальных методов лечения и приводит к необходимости поиска (разработки) способов оценки химического состава мочевых камней у пациента *in vivo*. Одним из направлений поиска является всесторонний анализ литогенных метаболических факторов, длительное воздействие которых ведет к образованию мочевого камня.

Цель данной работы оценить возможность некоторых алгоритмов машинного обучения в прогнозировании метаболического типа мочевого камня *in vivo* по комплексу метаболических показателей.

Материал и методы. Исследован минеральный состав 708 мочевых конкрементов (от 305 мужчин и 403 женщин в возрасте от 16 до 81 лет), а также биохимические показатели сыворотки крови (кальций, мочевая кислота, фосфаты, магний) и показатели суточной экскреции с мочой кальция, мочевой кислоты, фосфатов, магния. Определяли удельный вес мочи, ее pH, суточный объем. Рассчитывали Индекс массы тела пациентов.

Результаты и обсуждение. Использование программного построителя моделей IBM SPSS Modeler v18.0 и подготовленного набора данных (n=708) позволило определить, что алгоритм C5.0 является лучшим для более точного предсказания химического типа мочевого камня по метаболическим показателям.

Совпадения предсказаний, сделанных моделью (алгоритм C5.0), в сравнении с фактическим распределением типов камней было практически абсолютным. Неверное определение типа камня наблюдалось лишь в 2-х случаях из 708 (0,28%).

При дальнейшем тестировании модели C5.0 с разделением основного набора данных (n=708) на две рандомизированные выборки Обучающую (70%, n=499) и Проверочную (30%, n=209) отмечено высокое качество предикции модели. В Проверочной выборке верное определение типа камня наблюдалось в 207 случаях из 209 (99,04%).

Summary:

Metabolic risk factors and urinary stone formation. Study IV: Prediction of the chemical composition of the stone *in vivo* according to metabolic parameters

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, M. Yu. Prosyannikov, V.V. Drozhzheva

Introduction. Chemical composition of the urinary stone, that is, of its metabolic type, are of great importance for the choice of both invasive methods of treatment of urolithiasis and methods of stone recurrence prevention. However, urinary stones are not always available for analysis, which makes it difficult to select the best treatment methods and leads us to the need to find methods for assessing the chemical composition of patient urinary stones in a patient *in vivo*. One of the search directions is a comprehensive analysis of lithogenic metabolic factors, the long-term effect of which leads to the urinary stone formation.

Goal. The purpose of this paper is to evaluate the possibility of some machine learning algorithms in predicting the metabolic type of urinary calculi *in vivo* in a set of metabolic parameters.

Material and methods. The mineral composition of 708 urinary calculi (from 305 men and 403 women aged 16 to 81 years), as well as biochemical parameters of blood serum (calcium, uric acid, phosphates, magnesium) and daily excretion in urine of calcium, uric acid, phosphates, magnesium. The specific gravity of urine, its pH, daily volume was determined. The body mass index of the patients was calculated too.

Results and discussion. Using the IBM SPSS Modeler v18.0 (software for models building) and the prepared data set (n = 708), it was possible to determine that the C5.0 algorithm is the best for accurate prediction of the chemical type of urinary stone by metabolic parameters.

The coincidence of predictions made by the model (algorithm C5.0), in comparison with the actual distribution of types of stones, was almost absolute. Incorrect definition of the type of stone was observed only in 2 cases out of 708 (0.28%).

Further testing of the C5.0 model with separation of the main data set (n = 708) into two randomized samples – Teaching (70%, n = 499) and Testing (30%, n = 209), marked the high quality of the model prediction. In the Testing sample the correct definition

Точности прогнозирования других моделей машинного обучения при классификации типов мочевых камней была заметно ниже (45-80%), что свидетельствует о явных преимуществах модели, построенная на алгоритме C5.0. Эта же модель показывала самый высокий процент верных распознаваний типов камней (100%), в то время как в других моделях машинного обучения верные предсказания типов камней составляли 34,8-90,2%.

Для практического применения в клинике модели C5.0 имеется возможность построения диагностического дерева решений или набора решающих правил, позволяющих выполнять модельный прогноз метаболического типа камня *in vivo*.

Заключение. Предлагаемая модель машинного обучения, построенная на алгоритме C5.0 и использующая метаболические показатели мочи и крови пациента с МКБ, может использоваться в клинике для достаточно надежного диагностического прогнозирования *in vivo* химического состава мочевых камней наиболее распространенных метаболических типов. Эта модель может быть использована для оценки химического состава мочевого камня перед выполнением литотрипсии, а также при мониторинге больных после удаления у них камня с целью прогнозирования риска формирования камня конкретного метаболического типа и своевременного начала проведения целенаправленной метафилактики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of the type of stone was observed in 207 cases out of 209 (99.4%).

The prediction accuracy of other machine learning models in classification of urinary stone types was significantly lower (45-80%), which indicates significant advantages of the model, built on C5.0 algorithm. The same model showed the highest percentage of correct stone type recognition (100%), while in other machine learning models the correct predictions of types of stones were 34.8-90.2%.

For practical clinical use of C5.0 model, there is an opportunity to build a diagnostic decision tree or create a set of decision rules that allow perform a model forecast of the metabolic type of stone *in vivo*.

Conclusion. The proposed machine learning model based on the C5.0 algorithm and using the metabolic parameters of urine and blood of a patient with urolithiasis can be used in the clinic for sufficiently reliable diagnostic prediction *in vivo* the chemical composition of urinary stones of the most common metabolic types. This model can be used for evaluation the urinary stone chemical composition before performing lithotripsy, as well as monitoring patients after removing stones from them in order to predict risk of forming a specific metabolic type stone and timely to initiate targeted metaphylaxis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12(2-3):e86-96.
- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6
- Заболееваемость населения России в 2003 году: Статистические материалы. М.; 2004 г. С. 153-154
- Заболееваемость населения в России в 2016. (электронная версия). URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>
- Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Tepeler A, Thomas K. EAU Guidelines on Urolithiasis. *EAU*, 2017 URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf].
- Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield Units as a predictive factor for the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy and stone composition. *Urolithiasis* 2015;43(1):69-75. doi: 10.1007/s00240-014-0712-x.
- Stewart G, Johnson L, Ganesh H, Davenport D, Smelser W, Crispin P, Venkatesh R. Stone size limits the use of Hounsfield units for prediction of calcium oxalate stone composition. *Urology* 2015;85(2):292-5. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.006.
- Tailly T, Larish Y, Nadeau B, Violette P, Glickman L, Olvera-Posada D, et al. Combining mean and standard deviation of hounsfield unit measurements from preoperative CT allows more accurate prediction of urinary stone composition than mean hounsfield units alone. *J Endourol* 2016;30(4):453-9. doi: 10.1089/end.2015.0209.
- Kulkarni NM, Eisner BH, Pinho DE, Joshi MC, Kambadakone AR, Sahani DV. Determination of renal stone composition in phantom and patients using single-source dual-energy computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(1):37-45. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182720f66.
- Руденко В.И., Серова Н.С./, Капанадзе Л.Б. Возможности двухэнергетической компьютерной томографии в диагностике мочекаменной болезни. Материалы 3-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ 20-21 апреля 2017 г. *Урологические ведомости* 2017;7(S): 92-93.
- Cicerello E, Merlo F, Maccatrozzo L. Urinary alkalization for the treatment of uric acid nephrolithiasis. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:145-148.
- Trinchieri A, Esposito N, Castelnuovo C. Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalization with potassium citrate/potassium bicarbonate. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81:188-191.
- Аль-Шукри СХ, Слесаревская МН, Кузьмин ИВ. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология* 2016;(2):23-27
- Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. *Urology* 2012;80(4):776-9. doi: 10.1016/j.urology.2012.06.034. Epub 2012 Aug 22
- Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):52-57
- Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метабо-

ЛИТЕРАТУРА

- лические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование II: влияние фосфатурии и магниурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):42 – 48
17. Голованов СА, Сивков АВ, Поликарпова АМ, Дрожжева ВВ, Андриухин МИ, Просяников МЮ. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: влияние рН мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*, № 1, 2018; (1):84 – 91
18. Поповкин НН, Гришкова НВ, Чудновская МВ, Даренков АФ, Голованов СА. Дифференциальная диагностика состава мочевого камня in vivo по метаболическим показателям у больных нефролитиазом. Актуальные вопросы урологии и оперативной нефрологии: Сборник научных трудов. М., 1994. С. 32-42.
19. Moreira DM, Friedlander JI, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Using 24-hour urinalysis to predict stone type. *J Urol* 2013;190(6):2106-11. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.115.
20. Torricelli FC, De S, Liu X, Calle J, Gebreselassie S, Monga M. Can 24-hour urine stone risk profiles predict urinary stone composition? *J Endourol* 2014;28(6):735-8. doi: 10.1089/end.2013.0769. Epub 2014 Feb 14.
21. Torricelli FC, Brown R, Berto FC, Tarplin S, Srougi M, Mazzucchi E, et al. Nomogram to predict uric acid kidney stones based on patient's age, BMI and 24-hour urine profiles: A multicentre validation. *Can Urol Assoc J* 2015;9(3-4):E178-82. doi: 10.5489/auaj.2682
22. Tseng CJ, Lu CJ, Chang CC, Chen GD, Cheewakriangkrai C. Integration of data mining classification techniques and ensemble learning to identify risk factors and diagnose ovarian cancer recurrence. *Artif Intell Med* 2017;78:47-54. doi: 10.1016/j.artmed.2017.06.003.
23. Shahmoradi L, Langarizadeh M, Pourmand G, Fard ZA, Borhani A. Comparing Three Data Mining Methods to Predict Kidney Transplant Survival. *Acta Inform Med* 2016;24(5):322-327. doi: 10.5455/aim.2016.24.322-327.
24. Tavares M, Paredes S, Rocha T, Carvalho P, Ramos J, Mendes D, et al. Expert knowledge integration in the data mining process with application to cardiovascular risk assessment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:2538-42. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318909
25. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 4:iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
26. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013 Feb;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
27. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. doi: 10.1007/s00240-006-0042-8].
28. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. doi: 10.1007/s00240-006-0042-8].

REFERENCES (3, 4, 10, 15-18)

3. Zabolvaemost naseleniya Rossii v 2003 godu: Statisticheskie materialy. M.; 2004 g. P. 153-154. (In Russian)
4. Zabolvaemost naseleniya v Rossii v 2016. (elektronnaya versiya). URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolvaemost-naseleniya.html>. (In Russian)
10. Rudenko V.I., Serova N.S., Kapanadze L.B. Vozmozhnosti dvuhenergeticheskoy kompyuternoy tomografii v diagnostike mochekamennoy bolezni. [Possibilities of dual energy computed tomography in the diagnosis of urolithiasis]. Materialy 3-y nauchno-prakticheskoy konferentsii urologov Severo-Zapadnogo federalnogo okruga RF 20–21 aprelya 2017 g. *Urologicheskie vedomosti* 2017;7(S): 92-93. (In Russian)
13. Al-Shukri SH, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV. Litoliticheskaya terapiya uratnogo nefrolitiaz. [Litholytic therapy for urate nephrolithiasis]. *Urologiya* 2016;(2): 23-27. (In Russian)
15. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzhzheva VV, Anokhin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i uriku-rii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(1):52 – 57. (In Russian)
16. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzhzheva VV, Anokhin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie II: vliyanie fosfaturii i magniyurii. [Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study II: effects of phosphaturia and magnesium]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(2):42–48. (In Russian)
17. Golovanov SA, Sivkov AV, Polikarpova AM, Drozhzhzheva VV, Andriyuhin MI, Prosyannikov MYu. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie III: vliyanie rN mochi. [Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: Effect of urine pH]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(1):84- 91. (In Russian)
18. Popovkin NN, Grishkova NV, Chudnovskaya MV, Darenkov AF, Golovanov SA. Diferentsialnaya diagnostika sostava mochevogo kamnya in vivo po metabolicheskim pokazatelyam u bolnyih nefrolitiazom. [Differential diagnosis of the composition of the urinary stone in vivo according to metabolic parameters in patients with nephrolithiasis]. Aktualnye voprosy urologii i operativnoy nefrologii: Sbornik nauchnyih трудов. М., 1994. P. 32-42. (In Russian)



- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса ОКСАЛИТ способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

ОКСАЛИТ

В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии

М.И. Давидов, А.М. Игошев

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

Сведения об авторах:

Давидов М.И. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера; e-mail: midavidov@mail.ru

Davidov M.I. – PhD, associate professor of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of Perm State Medical University named of acad. E.A. Wagner; e-mail: midavidov@mail.ru

Игошев А.М. – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера; e-mail: rector@psma.ru

Igoshev A.M. – assistant of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of Perm State Medical University named of acad. E.A. Wagner; e-mail: rector@psma.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает 2 место по распространенности среди всех урологических заболеваний, нарушает качество жизни человека, приводит к инвалидизации и является одной из ведущих причин смертности [1]. Ежегодная заболеваемость уролитиазом в мире составляет 0,5-5,5%, а в некоторых странах и эндемичных по МКБ районах – до 13-20% [2-5].

Внедрение в медицинскую практику дистанционной литотрипсии (ДЛТ) расширило возможности лечения нефролитиаза. По данным некоторых авторов до 90% больных МКБ в настоящее время подвергаются ДЛТ [6]. Однако этот высокотехнологичный малоинвазивный метод чреват рядом осложнений, поиск средств профилактики которых весьма актуален [7]. Нерешенной проблемой остается сравнительно медленное и часто неполное отхождение фрагментов разрушенного камня, которые могут стать ядром для формирования нового конкремента [6,7].

Некоторые авторы справедливо считают, что разработка и внедрение ДЛТ не произвели революции в лечении больных МКБ [8,9]. Ведь ДЛТ, разрушив камень, не излечивает саму болезнь. Экзо- и эндогенные факторы риска полностью сохраняются. В итоге после

ДЛТ первого камня вероятность формирования следующего очень высока и достигает 15-80% [8,10,11]. Вот почему так важна разработка и совершенствование способов и средств метафилактики МКБ. Работы в этом направлении в России ведутся и довольно успешно [8,12-14]. Разработаны стандартные схемы метафилактики МКБ, которые включены в Российские клинические рекомендации [10]. Однако большое число рецидивов МКБ после ДЛТ требует поиска все новых и новых средств метафилактики уролитиаза.

Весьма перспективным способом улучшения непосредственных и отдаленных результатов ДЛТ и метафилактики заболевания является фитотерапия с использованием растительных лекарственных препаратов нового поколения [15]. Это должны быть не БАДы, а полноценные лекарственные средства, приготовленные по высоким технологиям, с применением особых способов культивирования, сбора и обработки лекарственных растений, высокотехнологичного производства готовых лекарственных форм с многоступенчатым жестким контролем качества. Среди средств фитотерапии этим повышенным требованиям в наибольшей степени отвечает препарат канефрон Н (Bionogica SE, Германия).

В состав этого препарата входят золототысячник (*Centaureum*

umbellatum), любисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Активными веществами в нем являются фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталины, розмариновая кислота и флавоноиды. Препарат канефрон Н обладает диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, нефропротекторным, антиоксидантным и противомикробным эффектами [15].

Цель исследования – оценить эффективность использования растительного лекарственного препарата канефрон Н в ранней и отдаленной комплексной метафилактике уролитиаза после ДЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011 г. нами было запланировано многолетнее изучение непосредственных и отдаленных результатов применения растительного лекарственного препарата канефрон Н как возможного способа улучшения результатов ДЛТ. Работа состояла из двух этапов.

Первый этап выполнялся в течение 3 лет (2011-2013 гг.) и заключался в оценке лечебных возможностей канефрона Н для улучшения непосредственных результатов ДЛТ (сроков отхождения дезинтегрированных фрагментов конкрементов, профилактики осложнений после ДЛТ), а также как средства ранней профилактики реци-

дивов МКБ после литотрипсии. Исследование являлось проспективным, контролируемым и выполнялось в урологической клинике Пермского государственного медицинского университета у 642 больных с камнями почек и мочеточников (307 мужчин и 335 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст $43,7 \pm 4,2$ года), которым была выполнена ДЛТ. Больные методом случайных чисел были рандомизированы в две группы. В 1-й (основной) группе 320 больных за сутки до ДЛТ и в течение 90 суток после нее ежедневно получали препарат канефрон Н в дозе по 2 драже 3 раза в сутки. У 322 пациентов 2-й (контрольной) группы проводилась ДЛТ со стандартной послеоперационной терапией (водная нагрузка). Критерии включения: больные с одиночными камнями почки или мочеточника наибольшим диаметром от 0,6 до 2,0 см.

ДЛТ осуществлялась у всех 642 больных одним специалистом (врач высшей категории со стажем ДЛТ 20 лет) на одном аппарате «Dornier Compact Delta II» с электромагнитным принципом генерации ударных волн. Полная фрагментация камня до размеров фрагментов менее 2-3 мм достигнута у 298 (93,1%) больных 1-й группы и у 300 (93,2%) пациентов 2-й группы ($p > 0,05$). Частичная дезинтеграция произошла у 19 (5,9%) больных 1-й группы и у 19 (5,9%) пациентов 2-й группы ($p > 0,05$). По полу, среднему возрасту, среднему размеру и локализации камней, степени ДЛТ и результатам фрагментации камня больные 1-й и 2-й групп не различались между собой ($p > 0,05$ по всем показателям).

После выписки из стационара за больными осуществлялось диспансерное наблюдение в поликлинике с контрольным обследованием через 3 месяца (т.е. после завершения курса лечения канефроном Н).

Второй этап исследования выполняли в 2014-2017 гг. для изучения отдаленных результатов у каж-

дого больного после ДЛТ в течение 4 лет. Все больные являлись жителями г. Перми (96,5%) или Пермского края (3,5%). Они находились под диспансерным наблюдением урологов поликлиник и регулярно (1 раз в 3 месяца) осматривались ими, при этом осуществлялось обследование по медико-экономическим стандартам (МЭСам) и проводилась стандартная метафилактика МКБ в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [10].

Регулярность и качество диспансерного наблюдения контролировались нами с ведением картотеки на всех больных, сбором данных проведенных исследований и регистрацией рецидивов МКБ. При наличии показаний больные осматривались нами, им проводились дополнительные исследования, при необходимости осуществлялась госпитализация в стационар, а при рецидивах камня проводилось соответствующее лечение.

В динамике больным выполнялись следующие исследования: общие анализы крови и мочи, проба Де Альмейда-Нечипоренко, рН-метрия мочи, бакпосев мочи, биохимическое исследование крови (определение креатинина, мочевины, белка, альбуминов, мочевой кислоты, кальция, ионизированного кальция, калия, натрия, фосфора, глюкозы и др.), суточная экскреция мочевой кислоты и кальция с мочой стандартными наборами Hospitex Diagnostics, проба Реберга с определением клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, обзорная и экскреторная урография, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевых путей, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). По показаниям проводились радиоизотопная ренография или динамическая нефросцинтиграфия, определение канальцевой реабсорбции фосфора, исследование паратиреоидина крови радиоиммунологическим методом.

Из 642 больных, которым была проведена ДЛТ, полная дезинтегра-

ция камня наступила у 598 больных, которые перешли на 2-й этап исследования, подписав письменное информированное согласие. Однако в процессе 4-летнего диспансерного наблюдения из исследования были исключены 14 пациентов, сменившие место жительства.

Таким образом, во 2-м этапе исследования участвовали 584 человека. Они были разбиты на 3 группы.

Группу А составили 245 чел., у которых на 1-м этапе был использован канефрон Н за сутки до ДЛТ и 90 суток после ДЛТ, а в дальнейшем (на 2-й, 3-й и 4-й годы наблюдения) они, помимо стандартной метафилактики МКБ, продолжали получать препарат канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов в год по 2 драже 3 раза в день. Каждый больной получал таким образом по 540 капсул канефрона Н ежегодно.

Группу В составили 242 чел., у которых ДЛТ проводилось без использования канефрона Н, а в дальнейшем они в течение 4 лет получали стандартную метафилактику МКБ.

Группу С составили 97 чел., которые по различным причинам не смогли регулярно соблюдать назначенную лечащим врачом стандартную метафилактику и дополнительную профилактику канефроном Н. При этом 47 пациентов на 1-м этапе входили в 1-ю группу, а 50 – во 2-ю группу изучаемых. Основная причина, по которой эти пациенты не выполняли рекомендации уролога – нежелание менять диетические предпочтения и образ жизни.

Стандартные схемы метафилактики были основаны на определении состава фрагментов дезинтегрированных камней, которые были исследованы в специальной лаборатории методом инфракрасной спектроскопии на ИК спектрометре Фурье Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) или (реже) стандартным методом определения химического состава в клинической лаборатории больницы. Распределение камней

по химическому составу в 3 группах больных оказалось однородным и не имело различий ($p>0,05$) (табл. 1).

У больных всех групп преобладали кальций-оксалатные камни, на втором месте по частоте были уратные конкременты. Смешанные камни в качестве основной составной части чаще всего содержали также вевеллит и/или мочевую кислоту, нередко наружный слой смешанного конкремента состоял из фосфатов.

При проведении метафилактики мы избегали назначения медикаментозных средств (уралита U, аллопуринола и др.), чтобы объективно оценить действие испытуемого препарата – канефрона Н. В основе стандартной метафилактики лежали диета и прием минеральных вод.

Стандартная метафилактика при кальций-оксалатных камнях заключалась в диете, исключающей продукты, богатые щавелевой кислотой (щавель, салат, бобовые и др.) и ограничивающей потребление молока и молочных продуктов, картофеля, сыра, шоколада; рекомендовались слабоминерализованные минеральные воды (Эссентуки №20).

При уратных камнях ограничивали потребление продуктов, богатых пуринами и способствующих

образованию мочевой кислоты – мясо, субпродукты, рыба; диета была молочно-растительной; рекомендовали щелочные минеральные воды (Славяновская, Смирновская, Эссентуки №4, 17).

При фосфатных камнях диета была преимущественно мясной, ограничивали молоко и молочные продукты, сыры, овощи; рекомендовали минеральную воду Нарзан.

При конкрементах любого состава в стандартную метафилактику входило соблюдение Российских клинических рекомендаций по общей метафилактике: питье 2-3 л. жидкости в сутки, ограничение белков животного происхождения до 1 г/кг/сутки, поддержание нормального индекса массы тела и др. [9]. При смешанных камнях руководствовались только этими общими рекомендациями.

Результаты метафилактики на 2-м этапе оценивали по числу рецидивов МКБ в каждой группе.

Статистическая обработка показателей проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При создании базы данных использовался редактор Microsoft Excel. Достоверность различий между показателями в 2-х группах оценивалась по t-критерию Стьюдента, в 3 группах – по критерию χ^2 Пирсона. Резуль-

таты исследования признавались достоверными при значении вероятности различия $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Ранняя метафилактика на первом этапе исследования

Непосредственные результаты применения канефрона Н с целью снижения осложнений ДЛТ были подробно изложены нами ранее [15]. Осветим лишь наиболее важные аспекты, которые касаются ранней метафилактики МКБ в ближайшие месяцы после ДЛТ.

Канефрон Н способствовал более быстрому и полному отхождению из мочевых путей фрагментов разрушенных камней. Уже через 5 суток после ДЛТ у 262 (81,9%) больных достигнуто полное освобождение почек и мочевых путей от фрагментов конкрементов, а через 90 суток – у 298 (93,1%) больных, что достоверно ($p<0,05$) отличалось от контрольной группы. Поскольку полная дезинтеграция камней при ДЛТ была достигнута именно у этих 298 больных, налицо факт, что путем применения канефрона Н удалось добиться отхождения осколков камней у всех пациентов с технически успешной литотрипсией.

Быстрая и полная экспульсия фрагментов камней имела большое значение для ранней метафилактики МКБ, ибо оставшиеся фрагменты могли послужить ядром для быстрого образования нового, рецидивного конкремента.

Именно это произошло в группе сравнения, где за 90 суток полная элиминация фрагментов наступила только у 252 (78,3%) больных, а у 48 пациентов дезинтегрированные путем ДЛТ фрагменты так и не отошли из мочевых путей, в большинстве случаев в последующем став ядром для нового камнеобразования.

Более раннее и полное отхождение фрагментов разрушенного камня во многом связано с диуретическим и спазмолитическим эффектами канефрона Н. Суточный диу-

Таблица 1. Распределение больных в группах по химическому составу камней

| Состав конкрементов | Группа А | | Группа В | | Группа С | |
|--|----------|------|----------|------|----------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Кальций-оксалатные (вевеллит и/или вевделлит) | 124 | 50,6 | 122 | 50,4 | 48 | 49,5 |
| Уратные | 49 | 20,0 | 47 | 19,4 | 17 | 17,5 |
| Фосфаты кальция (брушит, апатит, витлокит) | 11 | 4,5 | 13 | 5,4 | 4 | 4,1 |
| Фосфатные инфекционные (струвит, карбонатапатит) | 12 | 4,9 | 14 | 5,8 | 6 | 6,2 |
| Цистиновые | – | – | 1 | 0,4 | 1 | 1,0 |
| Ксантиновые | – | – | – | – | 2 | 2,1 |
| Смешанные | 49 | 20,0 | 45 | 18,6 | 19 | 19,6 |
| Итого | 245 | 100 | 242 | 100 | 97 | 100 |

рез у больных 1-й группы через 5 суток после ДЛТ составил 143% и через 90 суток – 139,1% от исходного уровня и повысился более значительно, чем у больных 2-й группы ($p<0,01$), где использовалась рутинная водная нагрузка.

Другой немаловажный аспект ранней метафилактики – профилактика воспалительного процесса в почке и мочевых путях после ДЛТ. Обструкция мочеточника фрагментами камней и выход микроорганизмов из глубоких слоев разрушенного конкремента в просвет мочевых путей чреват развитием острого пиелонефрита или прогрессированием хронического пиелонефрита, создающими условия для формирования рецидива МКБ вследствие ухудшения почечного кровотока, снижения функции почки, образования слизи и других продуктов воспаления, а также увеличения числа микроорганизмов, которые могут стать матрицей для камнеобразования.

В этом плане канефрон Н оказался ценным средством ранней метафилактики. По сравнению с больными контрольной группы он достоверно ($p<0,05$) сократил обструктивные осложнения с 17,1% до 1,2%, случаи острого пиелонефрита – с 1,2% до 0,3%, а за 5 суток применения после ДЛТ уменьшил лейкоцитирию с 69,3% до 49,1% и бактериурию – с 42,9% до 25,0%. Через 90 суток после ДЛТ, благодаря противовоспалительному и антимикробному эффекту канефрона Н, в 1-й группе среднее число лейкоцитов в

1 мл мочи нормализовалось, а лейкоцитурия сохранилась лишь у 2,5% и бактериурия – у 0,9% больных. Достигнутая у 99,1% больных 1-й группы санация мочевых путей стала важным фактором профилактики раннего рецидива МКБ. В группе сравнения через 90 суток после ДЛТ лейкоцитурия сохранилась у 102 (31,7%) больных, а бактериурия – у 61 (18,9%), резко повышая риск камнеобразования.

Следует отметить и нефропротективное действие канефрона Н. Любая ДЛТ приводит к стрессушибу почечной паренхимы [6,7], при этом Канефрон Н уменьшал неблагоприятные последствия от воздействия ударных волн на почку. В 1-й группе после ДЛТ показатели клубочковой фильтрации, уровня креатинина крови и протеинурии изменялись незначительно, а у пациентов группы сравнения наблюдали более выраженное их отклонение ($p<0,05$).

Ранние истинные рецидивы камней почек и мочеточников после ДЛТ в течение 1-го года наблюдения зафиксированы у 2,8% больных 1-й группы и у 6,5% пациентов 2-й группы, т.е. 90-суточное применение канефрона Н после ДЛТ снизило число ранних рецидивов МКБ в 2,3 раза. При этом все рецидивы в 1-й группе развились в сроки от 6 до 12 месяцев после ДЛТ и, как правило, являлись следствием пренебрежения больными рекомендованной диеты и прекращением влияния уже отмененного канефрона Н.

2. Результаты второго этапа исследования

Более объективное представление о частоте рецидивов дает 2-й этап исследования, когда больные после успешной ДЛТ были разделены на группы А, В и С в зависимости от методики и полноты метафилактики.

В таблице 2 представлена частота рецидивов МКБ в отдаленные сроки после ДЛТ в трех группах больных, а в таблице 3 – число рецидивов в зависимости от состава конкрементов.

Рецидивные камни за 4 года наблюдения образовались у 75 (12,8%) больных, подвергнутых ДЛТ. Чаще всего (у 30,9±4,6% больных, доверительный интервал (ДИ) 26,3-35,5) конкременты рецидивировали в группе С, где больные не выполняли рекомендации врача по диете и общему режиму и продолжали жить обычной жизнью. В группе В при соблюдении стандартных мер метафилактики частота рецидивов составила 12,4±2,1% (ДИ 10,3-14,5). Добавление к стандартной метафилактике растительного лекарственного средства канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов ежегодно позволило еще больше снизить число рецидивов, которые встретились лишь у 15 (6,1±1,5%, ДИ 4,6-7,6) больных группы А.

При статистическом анализе с использованием критерия χ^2 установлено, что частота рецидивов МКБ в группе С достоверно ($p<0,001$) выше, чем в двух других группах, а в группе А рецидивы МКБ

Таблица 2. Частота рецидивов уролитиаза в трех группах наблюдения

| Сроки наблюдения после ДЛТ | Группа А n=245 | | | Группа В n=242 | | | Группа С n=97 | | |
|----------------------------|------------------|-----|-------------------------|------------------|------|-------------------------|------------------|------|-------------------------|
| | Рецидивов за год | | Накопленный % рецидивов | Рецидивов за год | | Накопленный % рецидивов | Рецидивов за год | | Накопленный % рецидивов |
| | Абс. | % | | Абс. | % | | Абс. | % | |
| До 1 года | 1 | 0,4 | 0,4 | 6 | 2,5 | 2,5 | 9 | 17,5 | 9,3 |
| От 1 до 2 лет | 4 | 1,6 | 2,0 | 8 | 3,3 | 5,8 | 7 | 4,1 | 7,2 |
| От 2 до 3 лет | 4 | 1,6 | 3,6 | 7 | 2,9 | 8,7 | 6 | 6,2 | 6,2 |
| От 3 до 4 лет | 6 | 2,5 | 6,1 | 9 | 3,7 | 12,4 | 8 | 1,0 | 8,2 |
| Итого | 15 | 6,1 | 6,1 | 30 | 12,4 | 12,4 | 30 | 100 | 30,9 |

встретились достоверно ($p < 0,05$) реже, чем в группе В.

Что касается состава конкрементов, то чаще всего рецидив возникал у больных с инфекционными (34,4% больных) и фосфатными (28,6%) камнями, реже со смешанными (15,0%) и еще реже – с кальций-оксалатными и уратными кам-

нями (табл. 3). Выводы по цистиновым и ксантиновым камням сделать невозможно ввиду их редкости.

Из 75 рецидивных камней тот же состав, что и первичный камень, имели 58 (77,3%) пациентов. В остальных 17 случаях вместо кальций-оксалатного или уратного камня образовались фосфатные или

смешанные. Фосфатные камни, в том числе инфекционные, всегда рецидивировали в фосфатные или струвитные.

В ходе исследования и проверки известных [15,17] и возникших у нас гипотез антилитогенного действия канефрона Н, мы подтвердили [15,17] или установили 8 наиболее важных механизмов противодействия этого фитопрепарата процессу формирования мочевых камней (табл. 4). При этом в группе А, исследования выполнены в конце очередного месячного курса приема канефрона Н (на фоне стандартной метафилактики) у 105 больных, а в группе В – во время строгого выполнения диетических мероприятий стандартной метафилактики у 102 пациентов. Выявленные механизмы антилитогенного действия канефрона Н будут обсуждены ниже.

Каждый больной группы А в течение 4 лет исследования получил по 2160 капсул препарата канефрон Н. Тем не менее, ни у одного из 245 пациентов не зафиксированы нежелательные явления и осложнения приема препарата. Это свидетельствует о полной безопасности фитопрепарата канефрон Н при длительном многолетнем применении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Успех метафилактики МКБ закладывается в раннем послеоперационном периоде. Метафилактика должна осуществляться с первого часа после ДЛТ! Ведь фрагменты разрушенного камня, многие тысячи микролитов, а также мельчайшие сгустки крови, микрофрагменты ушибленной почечной ткани, детрит, слизь и другие продукты воспаления, колонии и биопленки бактерий, белковые массы могут стать матрицей или зародышем кристаллизации и привести к формированию нового камня.

В этом плане канефрон Н является эффективным средством ранней метафилактики, что и продемонстрировало настоящее исследование. На рисунке 1 представлен

Таблица 3. Частота рецидивов уролитиаза в зависимости от состава камней

| Состав камней | Группа А n=245 | | Группа В n=242 | | Группа С n=97 | | Всего | |
|------------------------|-------------------|------|-------------------|------|------------------|------|------------------|------|
| | Абс.* | %** | Абс.* | %** | Абс.* | %** | Абс.* | %** |
| Кальций-оксалатные | $\frac{5}{124}$ | 4,0 | $\frac{10}{122}$ | 8,2 | $\frac{12}{48}$ | 25,0 | $\frac{27}{294}$ | 9,2 |
| Уратные | $\frac{1}{49}$ | 2,0 | $\frac{4}{47}$ | 8,5 | $\frac{4}{17}$ | 23,5 | $\frac{9}{113}$ | 8,0 |
| Фосфаты кальция | $\frac{3}{11}$ | 27,3 | $\frac{3}{13}$ | 23,1 | $\frac{2}{4}$ | 50,0 | $\frac{8}{28}$ | 28,6 |
| Фосфатные инфекционные | $\frac{2}{12}$ | 16,7 | $\frac{5}{14}$ | 35,1 | $\frac{4}{6}$ | 66,7 | $\frac{11}{32}$ | 34,4 |
| Цистиновые | – | – | $\frac{1}{1}$ | 100 | $\frac{1}{1}$ | 100 | $\frac{2}{2}$ | 100 |
| Ксантиновые | – | – | – | – | $\frac{1}{2}$ | 50,0 | $\frac{1}{2}$ | 50,0 |
| Смешанные | $\frac{4}{49}$ | 8,2 | $\frac{4}{75}$ | 15,6 | $\frac{6}{19}$ | 31,6 | $\frac{17}{113}$ | 15,0 |
| Итого | 15 | 6,1 | 30 | 12,4 | 30 | 30,9 | 75 | 12,8 |

* В числителе – число рецидивов, в знаменателе – число больных с такими камнями;

** % рецидивов от числа камней такого состава в группе

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и выраженность механизмов, препятствующих формированию камня в группах А и В ($M \pm m$)

| Исследуемые показатели | Группа А n=105 | Группа В n=102 | Уровень значимости, p |
|--|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Клубочковая фильтрация, мл/мин | 84,0 ± 3,2 | 73,2 ± 3,5 | < 0,05 |
| Суточный диурез, мл | 1988 ± 80 | 1790 ± 65 | < 0,05 |
| Число больных с лейкоцитурией | 9 (8,6 ± 2,7%) | 22 (21,6 ± 4,0%) | < 0,01 |
| Число больных с бактериурией | 3 (2,9 ± 1,6%) | 14 (13,7 ± 3,4%) | < 0,01 |
| pH мочи | 6,4 ± 0,3 | 5,9 ± 0,3 | > 0,05 |
| Число больных с pH в пределах 6,2-6,8 | 101 (96,2 ± 1,9%) | 65 (63,7 ± 4,8%) | < 0,001 |
| Число больных с нормализацией уровня кальция мочи после исходной гиперкальциурии | 24 (22,9 ± 4,1%) | 10 (9,8 ± 2,9%) | < 0,001 |
| Число больных с нормализацией уровня мочевой кислоты крови после исходной гиперурикемии | 26 (24,8 ± 4,2%) | 9 (8,8 ± 2,8%) | < 0,01 |
| Число больных с нормализацией уровня мочевой кислоты в моче после исходной гиперурикозурии | 25 (23,8 ± 4,1%) | 8 (7,8 ± 2,6%) | < 0,01 |

механизм влияния канефрона Н на результаты ДЛТ и раннюю метафилактику МКБ.

Второй (основной) этап метафилактики невозможен без исследования состава камней. Знание минералогического состава конкремента является краеугольным камнем любых метафилактических мероприятий.

Использование разработанных отечественными учеными стандартных схем метафилактики отдельно для кальций-оксалатных, уратных и фосфатных камней [8,12-14], полностью оправдало себя и показало высокую эффективность на территории Пермского края, который является эндемичной зоной уролитиаза. В отличие от контрольной группы С больные группы В, где ис-

пользовались указанные стандартные схемы диетических мероприятий и приема минеральных вод, имели значительно меньшее число рецидивов МКБ (12,4% против 30,9 % в группе С).

Проведенное исследование убедительно доказало, что метод ДЛТ, позволяющий на высоком техническом уровне эффективно дезинтегрировать камень, сам по себе, без применения медикаментозных средств, обеспечивающих быструю и полную элиминацию осколков, и при игнорировании методов метафилактики, кардинально не может решить проблему МКБ, ибо за 4 года после литотрипсии у 30,9% больных (группа С) формируется новый камень!

Вот почему необходимы поиск

и разработка новых способов, схем и средств метафилактики МКБ.

В этом плане изученный нами фитопрепарат канефрон Н заслуживает внимания, как высокоэффективное и безопасное лекарственное средство метафилактики МКБ.

Еще в 2012 г. Ю.Г. Аляев и соавт. убедились в высокой эффективности и безопасности канефрона Н, назначаемого после ДЛТ [15]. Препарат обеспечивал быстрое отхождение фрагментов конкрементов. Изучение на 57 больных канефрона Н как средства ранней метафилактики рецидивного камнеобразования показало, что в течение трех месяцев препарат снижает концентрацию мочевой кислоты в крови и моче, уменьшает гиперкальциурию, повышает pH мочи с 5,2 до

Канефрон Н

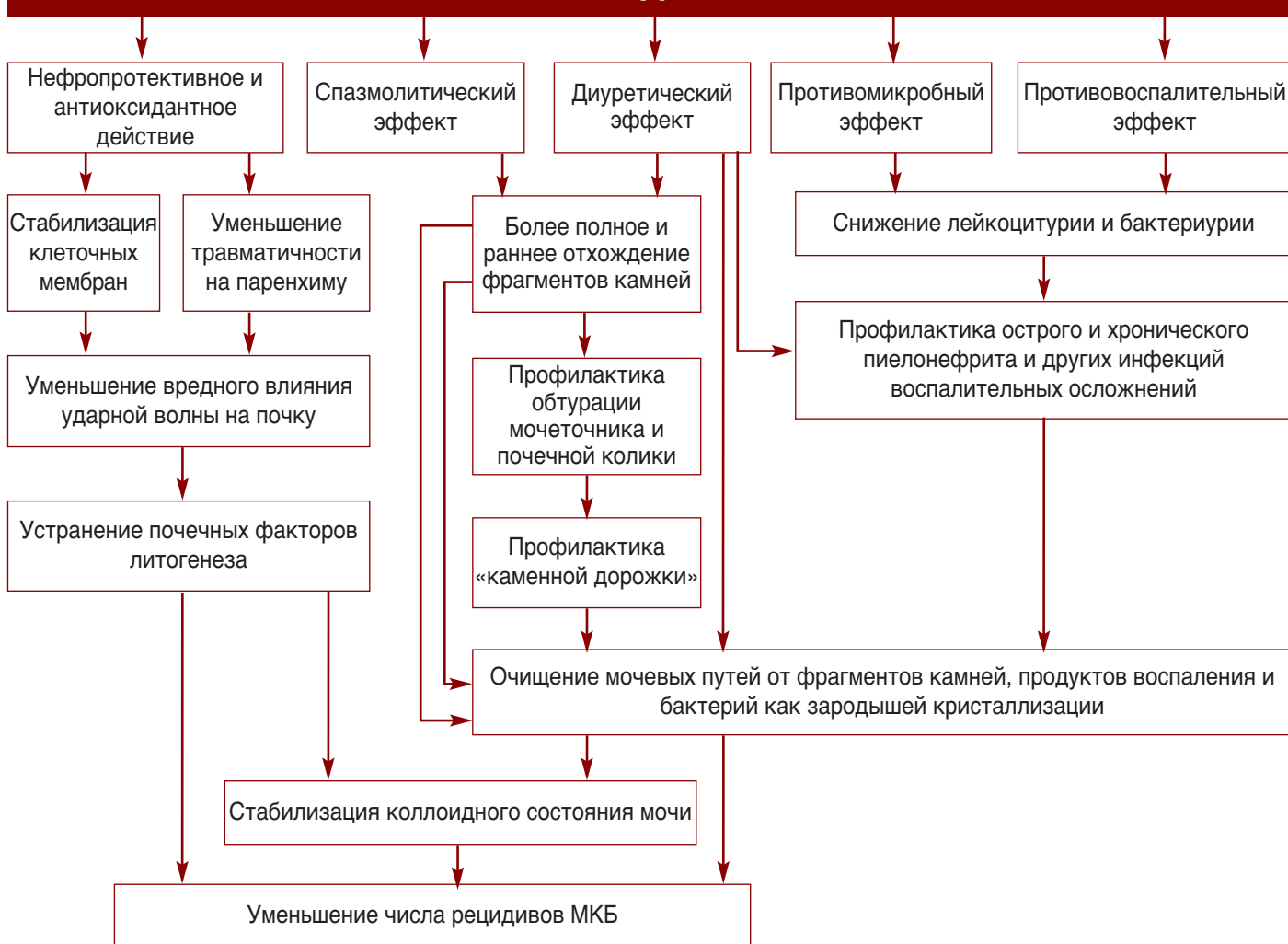


Рис. 1. Механизмы влияния канефрона Н на результаты ДЛТ и раннюю метафилактику МКБ

6,3 и поэтому является весьма перспективным средством для профилактики рецидивов МКБ.

Проведенное нами исследование позволило оценить канефрон Н как средство длительной (4-летней) метафилактики МКБ после ДЛТ на большом числе (245) пациентов с различными видами конкрементов в эндемичном районе МКБ, где имеется высокий риск рецидива заболевания.

Исследование подтвердило высокую эффективность и безопасность канефрона Н как средства многолетней метафилактики рецидивов МКБ после ДЛТ в зоне повышенного риска уrolитиаза. Частота рецидивов МКБ после ДЛТ в группе больных, где в схеме стандартной метафилактики (без использования других медикаментов) применялся канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов ежегодно, составила лишь $6,1 \pm 1,5\%$ и уменьшилась на 50,8% (или в два раза) по сравнению с группой больных, где использовалась стандартная схема метафилактики уrolитиаза.

Наилучшие результаты метафилактики с применением канефрона Н наблюдали у больных с уратными и кальций-оксалатными камнями (соответственно лишь 2,0 и 4,0% рецидивов за 4 года наблюдения). Это особенно ценно, потому что кальций-оксалатные и уратные конкременты встречаются, по нашим данным, у большинства (70,6%) больных уrolитиазом. Канефрон Н уменьшал число рецидивов МКБ (по сравнению с другими группами исследуемых) при смешанных камнях. Не отмечено положительного влияния канефрона Н на снижение числа рецидивов при конкрементах из фосфата кальция. Что касается инфекционных камней из струвита и карбонатапатита, которые рецидивируют очень часто [отмечено снижение числа рецидивов по сравнению с контрольными группами В и С, вероятно вследствие антимикробного эффекта канефрона Н [8,10,14,15,17]. Извест-

но, что в результате обработки смеси струвита и карбонатапатита в течение 14 суток раствором канефрона Н отмечается убыль массы камня на 63% [17]. Такой же положительный эффект *in vitro* отмечен при обработке канефроном Н оксалатных камней, особенно состоящих из ведделлита [17].

В таблице 4 указаны основные механизмы антилитогенного действия канефрона Н. Прежде всего, они связаны с повышением рН мочи (с 4,5-5,5, при которой образовывались уратные камни, и с 5,5-6,0, когда формировались кальций-оксалатные) до уровня $6,4 \pm 0,3$. У большинства больных с уратными, кальций-оксалатными и смешанными камнями рН стабилизировалась в диапазоне 6,2-6,8. Известно, что значение рН 6,2-6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи, когда кристаллы солей не выпадают в осадок [17].

Важными механизмами метафилактики также являлись снижение уровня кальция в суточной моче, уменьшение содержания мочевой кислоты в крови и моче. По данным литературы канефрон Н специфически усиливает выведение с мочой мочевой кислоты [17]. Поскольку для кальций-оксалатного и уратного камнеобразования характерны метаболические расстройства, связанные с гиперкальциемией, гиперурикемией и гиперурикозурией, становится понятно, почему канефрон Н так значительно препятствовал рецидивированию камней именно такого состава.

Антилитогенными свойствами канефрона Н являются также увеличение суточного диуреза, что ценно при профилактике камней любого состава, улучшение функции почек, о чем можно судить по повышению клубочковой фильтрации, а также антимикробное и противовоспалительное действия препарата со снижением бактериурии и лейкоцитурии, что важно для профилактики, в первую очередь, ин-

фекционных камней, но в принципе имеет значение при камнях любого состава, ибо матрицей камня могут стать микроорганизмы, слизь и другие продукты воспаления.

Таким образом, исследование показало, что основными механизмами антилитогенного действия канефрона Н являются: усиление диуреза, улучшение функции почек, санация мочевых путей за счет противовоспалительного и антимикробного эффектов, стабилизация рН мочи в диапазоне 6,2-6,8, устранение гиперкальциемии и снижение содержания мочевой кислоты в крови и моче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При несоблюдении после ДЛТ мер метафилактики МКБ в течение 4 лет у 30,9% больных формируются рецидивные камни. Метафилактика должна начинаться сразу после ДЛТ. Канефрон Н, способствующий быстрому и полному отхождению фрагментов камней и санации мочевых путей, является эффективным средством ранней метафилактики.

В отдаленные сроки после ДЛТ канефрон Н, назначаемый в виде трех 30-дневных курсов ежегодно на фоне стандартных схем метафилактики, снижает число рецидивов МКБ до уровня 6,1% и на 50,8% повышает эффективность противорецидивных мероприятий. Канефрон Н особенно эффективен в предупреждении кальций-оксалатных и уратных конкрементов, а также уменьшает число рецидивов смешанных и инфекционных камней. При указанных видах конкрементов целесообразно использование канефрона Н в схемах метафилактики.

Длительное применение канефрона Н (по 90 суток ежегодно в течение 4 лет) не имело побочных эффектов и осложнений у всех 245 пациентов и доказало полную безопасность этого лекарственного препарата. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метафилактика, рецидив камней почек, дистанционная литотрипсия, фитотерапия, канефрон Н.

Key words: urolithiasis, metaphylaxis, recurrence of kidney stones, extracorporeal shock wave lithotripsy lithotripsy, phytotherapy, canephron N.

Резюме:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из наиболее распространенных заболеваний в урологии. Заболеваемость МКБ в мире сильно различается: от 1-5% до 13-20%. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) не избавляет больного от болезни, и частота рецидива МКБ после ДЛТ составляет 15-80%.

Цель исследования – оценить эффективность использования фитотерапии растительным лекарственным препаратом канефрон Н в ранней и отдаленной комплексной метафилактике уролитиаза после ДЛТ.

Материалы и методы. В проспективное контролируемое исследование включены 642 больных с камнями почек и мочеточников, которым выполнена ДЛТ на аппарате «Dornier Compact Delta II». Полная дезинтеграция конкрементов достигнута у 598 больных, которые на первом этапе исследования были случайным образом распределены в 2 группы. В 1-й группе больные получали канефрон Н по 2 драже 3 раза в день в течение 90 дней, во 2-й группе проводилась только водная нагрузка. Изучены сроки и полнота отхождения фрагментов камней и ближайшие осложнения ДЛТ в аспекте ранней метафилактики рецидива МКБ. На втором этапе исследования в течение 4 лет изучали отдаленные результаты ДЛТ в плане выявления рецидивов МКБ у 584 чел., которые были разделены на три группы. Группу А составили 245 больных, у которых был использован канефрон Н в течение 90 дней после ДЛТ и в дальнейшем они, помимо стандартной метафилактики, получали ежегодно по три 30-дневных курса канефрона Н. Группу В составили 242 чел., которые получали стандартную метафилактику МКБ в зависимости от состава камня. Группу С составили 97 пациентов, отказавшихся от проведения метафилактики.

Результаты. На первом этапе исследования лучшие результаты получены в 1 группе, где использование после ДЛТ канефрона Н позволило добиться быстрого и полного отхождения фрагментов дезинтегрированных камней, а также снизить число осложнений, и у большинства больных санировать мочевые пути. На втором этапе худшие результаты получены в группе С, где в течение 4 лет у 30,9% больных образовались рецидивные камни. В группе В рецидивы зафиксированы у 12,4% пациентов. Наилучшие результаты достигнуты в группе А, где рецидивы МКБ отмечены лишь у 6,1% ($p < 0,05$). Канефрон Н был особенно эффективен в предупреждении кальций-оксалатных и уратных камней, а также уменьшал число рецидивов смешанных и инфицированных камней. Выявлены основные механизмы метафилактики МКБ канефроном Н: увеличение диуреза, улучшение функции почек, санация мочевых путей, стабилизация рН мочи в диапазоне 6,2-6,8, устранение гиперкальциурии, снижение содержания мочевой кислоты в крови и моче.

Заключение. Включение в стандартную схему метафилактики после ДЛТ ежегодных профилактических курсов канефрона Н на 50,8% снижает риск рецидивирования конкрементов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The role of phytotherapy in metaphylaxis of urolithiasis after extracorporeal lithotripsy

M.I. Davidov, A.M. Igoshev

Introduction. Urolithiasis is one of the most common diseases in urology. The percentage of incidence varies greatly in the world: from 1-5% to 13-20%. Extracorporeal lithotripsy (EL) does not cure the disease and the frequency of kidney stone recurrence reaches 15-80%.

The aim of our study was to assess the efficacy of the phyto-drug Canephron N use in the early and long-term complex metaphylaxis of urolithiasis after EL.

Materials and methods. The prospective study comprised 642 patients with kidney and ureteral stones, which underwent EL on the «Dornier Compact Delta II». Complete calculus disintegration was achieved in 598 patients, who were randomly divided into 2 groups at the first stage of the study. In the first group, patients received 2 tablets of Canephron N 3 times a day for 90 days; in the second group, only water load test was performed. The timescale and completeness of the stone fragments discharge and the immediate complications of the EL as regards early metaphylaxis of urolithiasis recurrence were studied. At the second stage of the research, the long-term results of EL were investigated for 4 years to detect kidney stone recurrence in 584 patients, which were divided into three groups. Group A consisted of 245 patients, who took Canephron N for 90 days after EL and then got three 30-day courses of that drug each year in addition to standard metaphylactics. Group B comprised 242 people who received standard urolithiasis metaphylaxis depending on the stone composition. Group C consisted of 97 patients who refused to take metaphylaxis.

Results. At the first stage of the study, the best results were obtained in group 1, where the use of Canephron N after EL allowed achieving the rapid and complete removal of disintegrated stones fragments as well as reduction in numbers of complications and urinary tract rehabilitation in most patients. At the second stage, the worst results were obtained in group C, where 30.9% of patients had recurrent kidney stones within 4 years. In group B, recurrences were recorded in 12.4% of patients. The best results were achieved in group A, where kidney stone recurrences were observed only in 6.1% of cases ($p < 0.05$). Canephron N was particularly effective in preventing calcium oxalate and uric acid stones, and also reduced the number of mixed and infected stones recurrences. The main mechanisms of urolithiasis metaphylaxis with Canephron N were revealed: the increase in diuresis, the improvement of kidney function, the urinary tract rehabilitation, the urine pH stabilization in the range of 6.2-6.8, the elimination of hypercalciuria, the uric acid reduction in the blood and urine.

Conclusion. The introduction of Canephron N annual preventive courses in the standard metaphylactic treatment programme after EL reduces the risk of calculus recurrence by 50.8%.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):10-17.
2. Ramello A, Vitale C, Marangella D. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13(Suppl. 3):45-50.
3. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):83-91. doi: 10.3238/arztebl.2015.0083.
4. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis. *Eur Urol* 2010;9(12): 802-806. doi: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
5. Яровой С.К., Голованов С.А., Хазиахметова М.Р., Джалилов О.В. Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2 типа: современные представления об особенностях камнеобразования и влиянии сахароснижающей терапии на литогенез. *Урология* 2017;(3):92-97. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.92-97>.
6. Miller N.L., Lingeman J.E. Management of kidney stones. *BMJ*. 2007; 334 (7591): 468-472.
7. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М.; 2003. 45с.
8. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью. *Урология* 2009;(5):61-66.
9. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагно-
10. стике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):19-24.
11. Руденко В.И., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К. Мочекаменная болезнь: Российские клинические рекомендации. *Урология* 2017;(2, Приложение):30-63.
12. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Urolithiasis. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2016-1.pdf>
13. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. М.: ЭКСМО; 2007. 224с.
14. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М.; 1999. 40 с.
15. Перепанова Т.С., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):96-99.
16. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Саенко В.С., Дзеранов Н.К., Амосов А.В. Растительный препарат канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью. *Урология* 2012;(6):22-25.
17. Давидов М.И., Игошев А.М. Влияние растительного препарата Канефрон Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):82-86.
18. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. *Урология* 2010;(5):65-71.

REFERENCES (1, 5, 7, 8-10, 12-17)

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii. [Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):10-17. (In Russian)
5. Yarovoi S.K., Golovanov S.A., Khaziakhmetova M.R., Dzhaliilov O.V. Nefrolitiaz na fone saharnogo diabeta 2 tipa: sovremennyye predstavleniya ob osobennostyah kamneobrazovaniya i vliyaniy saharosnizhayushey terapii na litogenez. [Nephrolithiasis coexisting with type 2 diabetes: current concept of the features of stone formation and the effects of hypoglycemic therapy on lithogenesis.] *Urologiia* 2017;(3):92-97. (In Russian)
7. Beshliev D.A. Opasnosti, oshibki, oslozhneniya distantsionnoy litotripsii. Ih lechenie i profilaktika. [Risks, errors, complications of lithotripsy. Their treatment and prevention]. *Dr Med Sci* [thesis]. M.; 2003. 45 p. (In Russian)
8. Yanenko E.K., Konstantinova O.V. Sovremennyy vzglyad na lechenie bolnykh mochekamennoy boleznuyu. [Modern view on the treatment of patients with urolithiasis]. *Urologiya* 2009;(5):61-66. (In Russian)
9. Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Sovremennyye tendentsii v epidemiologii, diagnostike i lechenii mochekamennoy boleznii. [Current trends in the epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2012; 3: 19-24. (In Russian)
10. Rudenko V.I., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K. Mochekamennaya bolezn: Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. [Urolithiasis. Russian clinical Guidelines]. *Urologiia*. 2017; 2: 30-63. (In Russian)
12. Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Saenko V.S. Metafilaktika mochekamennoy boleznii. [Metaphylaxis of urolithiasis]. M.: EKSMO; 2007. 224 p. (In Russian)
13. Konstantinova O.V. Prognozirovaniye i printsipy profilaktiki mochekamennoy boleznii. [Prediction and principles of prevention of urolithiasis]. *Dr Med Sci* [thesis]. M.; 1999. 40 p. (In Russian)
14. Perepanova T.S., Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D., Radzhabov U.A. Metafilaktika infektsionnykh kamney pochek posle perkutannoy nefrolitotripsii. [Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016; 4: 96-99. (In Russian)
15. Alyaev Yu. G., Rudenko V.I., Saenko V.S., Dzeranov N.K., Amosov A.V. Rastitelnyy preparat kanefron N v lechenii bolnykh mochekamennoy boleznuyu. [Herbal preparation Canephron N in the treatment of patients with urolithiasis]. *Urologiia* 2012;(6): 22-25. (In Russian)
16. Davidov M.I., Igoshev A.M. Vliyanie rastitel'nogo preparata Kanefron N na rezultaty distantsionnoy udarno-volnovoy litotripsii. [Effect of the phyto compound Canephron N on the efficacy of the extracorporeal shock-wave lithotripsy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015; 3: 82-86. (In Russian)
17. Amosov A.V., Alyaev Yu.G., Saenko V.S. Rastitelnyy lekarstvennyy preparat kanefron N v posleoperatsionnoy metafilaktike mochekamennoy boleznii. [Herbal drug canephron H in postoperative metaphylaxis of urolithiasis]. *Urologiia* 2010; 5:65-71 (In Russian)






Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/02



-  Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
-  Уменьшает количество повторных обострений
-  Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



РЕКЛАМА

Андрогенный скрининг у мужчин старше 50 лет с заболеваниями предстательной железы

А.А. Камалов¹, Р.П. Василевский², Д.А. Охоботов¹, Е.А. Неплохов³

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

²ГБУЗ «Городская поликлиника №134» ДЗМ

³ОГАУЗ ОПЦ имени И.Д. Евтушенко, г. Томск

Сведения об авторах:

Камалов А.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru
 Kamalov A.A. – Dr. Sc., professor, academician of RAS, Head of Urology and Andrology Department, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Director of Moscow Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru
 Охоботов Д.А. – к.м.н., врач уролог, старший научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, ученый секретарь Российского Общества «Мужское здоровье»; e-mail: 14032007m@gmail.com
 Okhobotov D.A. – PhD, urologist, senior researcher at the Scientific Department of Urology and Andrology, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, scientific secretary of the Russian Society "Men's Health"; e-mail: 14032007m@gmail.com
 Василевский Р.П. – врач уролог, заведующий урологическим отделением ГП №134; e-mail: urolog-rv@yandex.ru
 Vasilevsky R.P. – urologist, chief urologist in municipal polyclinic №134; e-mail: urolog-rv@yandex.ru
 Неплохов Е.А. – к.м.н., врач уролог отдела ВРТ Томского ОГАУЗ ОПЦ имени И.Д. Евтушенко; e-mail: md.neplov@mail.ru
 Neplovkhov E.A. – PhD, urologist of the Department of ART of the Regional State Autonomous Health Institution "Regional Perinatal Center I.D. Evtushenko"; e-mail: md.neplov@mail.ru

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное недостаточностью образования половых гормонов или нарушением их действия. Различают первичный, вторичный и возрастной гипогонадизм [1]. Возрастной гипогонадизм (ВГ), или возрастной андрогенный дефицит (ВАД) – биохимический синдром, развивающийся с возрастом, характеризующийся уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови и в ряде случаев сопровождающийся снижением рецепторной чувствительности к андрогенам. Синонимы ВАД – андропауза, мужской климакс и др. [2,3].

Отмечено, что начиная с 30-40-летнего возраста уровень тестостерона снижается примерно на 1-2% в год [4,5]. Кроме того, он неодинаков у мужчин одного возраста и зависит от многих факторов – образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, генетических и конституциональных особенностей [1,5].

У мужчин, страдающих хроническими сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) уровень тестостерона

на 10-15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста; при этом различия по скорости его снижения отсутствуют [6]. По данным литературы общая распространенность ВАД у мужчин в возрасте 45-85 лет – 38,7% [2].

Клинические проявления возрастного снижения уровня тестостерона разнообразны и зачастую малоспецифичны. Симптомы, характерные для клинической картины андрогенного дефицита, чаще всего встречаются у мужчин старше 50 лет, однако ожидать их появления следует уже после 30 лет [3,7]. Симптомы ВАД у мужчин развиваются постепенно, в силу чего не всегда проявляются ярко, закономерно сливаясь с общими признаками старости и потому не вызывая должной настороженности. На выраженные проявления ВАД жалуются только 20% мужчин [4,8].

Дефицит тестостерона приводит к ряду следующих расстройств, влияющих на все основные столпы мужского здоровья [8]:

1. Мочеполовые расстройства – снижение либидо, эректильная дисфункция, расстройства оргазма, снижение оплодотворяющей способности эякулята, учащенное мочеиспускание.;

2. Вегетососудистые расстройства – внезапное покраснение лица, шеи, верхней части туловища, чувство жара («приливы»), колебания уровня артериального давления, боли в сердце, головные боли, головокружение, чувство нехватки воздуха;

3. Психоэмоциональные расстройства – повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности;

4. Соматические расстройства – уменьшение мышечной массы и силы, снижение плотности костной ткани, увеличение грудных желез, повышение массы жировой ткани, уменьшение оволосения на голове, теле, лобке, истончение и атрофия кожи;

5. Лабораторные сдвиги – снижение уровня общего и биодоступного тестостерона, повышение уровня эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, анемия разной степени выраженности, повышение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Мы считаем, что андрогенный скрининг целесообразен у всех

мужчин старше 50 лет независимо от наличия жалоб, поскольку ранняя диагностика ВАД и своевременно начатое лечение предупреждают развитие серьезных заболеваний, из которых наиболее опасны сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.

К сожалению, верификация ВАД не всегда возможна из-за недостаточной компетентности специалистов как широкого (терапевты, врачи общей практики), так и узкого профиля (эндокринологи, урологи, кардиологи) и отсутствия должной материально-технической базы и стандартизированной системы диагностики.

Кроме того, ведение раннего гормонального скрининга, а тем более проведение в случае необходимости андрогенозаместительной терапии (АЗТ), неотъемлемо связано с контролем уровня простат-специфического антигена (ПСА) у мужчин, проходящих диспансеризацию с целью выявления заболеваний предстательной железы (ПЖ), преимущественно рака ПЖ (РПЖ). На сегодня, как показывают цифры годовых отчетов большинства городских поликлиник Москвы, первичная диагностика РПЖ в рамках скрининга недостаточно эффективна, несмотря на существенные финансовые и трудовые затраты на реализацию этой подпрограммы.

Проблема на наш взгляд заключается в отсутствии должной информационной поддержки и правильно выстроенной мотивации мужского населения города к онкологическому скринингу. По-видимому, среди целей скрининга следует указывать улучшение качества жизни, продление периода доброго здоровья, восстановление утраченной радости половой активности, достижение больших успехов во многих областях жизни, обеспечение независимости от окружающих.

Отметим сложности, с которыми сталкиваются урологи амбулаторной службы при проведении андрогенного скрининга. Исследование гормонального статуса в

условиях городской поликлиники подчас становится неразрешимой проблемой. Дело в том, что специализированная лаборатория окружного уровня, в которой выполняют, в том числе, и гормональные исследования, не определяет все необходимые показатели (например, содержание глобулина, связывающего половые гормоны, – ГСПГ). Количество выполняемых исследований регламентируется, как правило, выдчей ограниченного числа квот на одно лечебно-профилактическое учреждение Москвы. О каком скрининге при этом может идти речь?! Этих квот не хватает даже для пациентов с абсолютными показаниями к исследованию гормонального профиля. В связи с этим многие урологи стараются отказаться от изучения проблемы андрогенного дефицита на рабочем месте или вынуждены рекомендовать пациентам платные анализы и консультации в независимых медицинских клиниках, что вызывает недовольство неплатежеспособного населения.

Цель работы: разработать алгоритм скрининга гипогонадизма для мужчин, проходящих диспансеризацию по выявлению заболеваний предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводили с 2009 г. по настоящее время на базе трех городских поликлиник (№ 94, 68 и 37) Департамента здравоохранения города Москвы. Научной базой для реализации представленной работы послужила кафедра урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. На данном этапе в исследование включены 454 пациента. Критерии включения в исследование: возраст старше 50 лет, желание и готовность мужчин пройти данный скрининг вне системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Кроме того, в исследование включали и более молодых мужчин, если они имели нарушения эректильной или репродук-

тивной функций, а также при наличии избыточной массы тела.

Работа проведена в 3 этапа. На 1-м этапе путем опроса и анкетирования выявляли больных с симптомами ВАД. Проводили стандартное обследование: сбор общемедицинского и сексологического анамнеза (ответы на вопросы анкеты «Международный индекс эректильной функции» – МИЭФ); анкетирование по опроснику возрастных симптомов мужчины – AMS; IPSS-анкетирование; общий осмотр; измерение АД и окружности талии; клинические анализы крови и мочи; исследование гормонального и биохимического статуса крови, уровня ПСА (в случае его повышения – биопсия ПЖ); микроскопическое исследование секрета ПЖ; УЗИ органов малого таза.

На 2-м этапе верифицировали андрогенную недостаточность, оценивали общий статус мужского здоровья с применением доступных методов диагностики, изучали особенности клинического течения заболеваний ПЖ. Гипогонадизм диагностировали при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Показатель определяли на базе Научного центра молекулярно-генетических исследований «ДНК-диагностика» в городе Москве иммунохемилюминесцентным методом, а также измеряли значение свободного тестостерона по номограмме. При низких показателях свободного тестостерона (менее 225 пкмоль/л) также диагностировали гипогонадизм, даже в случаях уровня общего тестостерона выше 12 нмоль/л.

На 3-м этапе всех пациентов (n=454) распределяли на подгруппы по возрасту, определяли распределение частоты заболеваний в зависимости от диагностированного ВАД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов варьировал от 20 до 87 лет (в среднем – 62,5 года), подгруппы различались на 10 лет. ■

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Больше всего было пациентов в возрасте от 50 до 79 лет – 345 (76%). У каждого пациента определяли уровень общего тестостерона (нмоль/л) и уровень свободного тестостерона (пкмоль/л), рассчитывали по номограмме. Был проведен анализ различных возрастов распространенности ВАД в группах (табл. 2).

Исходя из указанных диагностических критериев, из всей группы больных отбирали пациентов с низким уровнем тестостерона. При этом ВАД диагностирован у 196 па-

циентов (43,2%), что близко к показателям зарубежной статистики. Столь высокая распространенность ВАД, а также явное его преобладание у мужчин в возрасте от 50 до 79 лет (84%), свидетельствуют в пользу необходимости проведения обязательного андрогенного скрининга у лиц старше 50 лет, а при наличии показаний – и раньше.

Помимо этого, проведен анализ наличия некоторых сопутствующих заболеваний (дислипидемия, гипергликемия, высокие значения ПСА и ГСПГ) у пациентов с ВАД (табл. 3). Выявлена достоверная корреляция между андроген-

ным дефицитом и этими состояниями ($r=0,675$, $p<0,05$).

В таблице 4 представлены данные, свидетельствующие о большей частоте заболеваний ПЖ у мужчин с ВАД по сравнению с мужчинами без ВАД. Следует обратить особое внимание на более чем трехкратное превышение частоты диагностированного РПЖ в группе больных гипогонадизмом ($p<0,05$).

В заключение приведем данные из наших наблюдений: число пациентов в группе с ВАД, получавших АЗТ, составило 39 человек (19,89%), т.е. лишь 1/5 всех нуждающихся в ней. Большая часть этих мужчин (исключая немногочисленные случаи противопоказаний) по экономическим соображениям не имеют возможности получать лечение препаратами тестостерона. Вопрос о доступности подобного лечения остается открытым.

Данное исследование является кросс-секционным и не может определить относительный риск или отношение шансов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании изучена эпидемиология ВАД в популяции, выявлена его высокая распространенность, определено преобладание частоты встречаемости ВАД в возрасте от 50 до 79 лет, продемонстрирована корреляция между ВАД и заболеваниями ПЖ. Доказана большая частота заболеваний предстательной железы (в том числе РПЖ) у мужчин с ВАД по сравнению с мужчинами без такового.

В будущем планируется проведение ретроспективного когортного исследования, которое сможет определить относительный риск развития РПЖ у пациентов с гипогонадизмом. ■

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным подгруппам

| Число пациентов в подгруппе, абс. (%) | Возраст, годы | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------|----------|-----------|------------|------------|------------|-----------|
| | до 29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | старше 80 |
| Число | 11 (2,4) | 27 (5,9) | 56 (13,5) | 110 (24,2) | 119 (26,2) | 116 (25,5) | 15 (3,3) |

Таблица 2. Распространенность ВАД

| Число пациентов в подгруппе, абс. (%) | Возраст, годы | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | до 29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | старше 80 |
| | 0 (0) | 8 (4,1) | 16 (8,2) | 49 (25,0) | 48 (24,5) | 68 (34,7) | 7 (3,6) |

Таблица 3. Наличие ряда сопутствующих заболеваний у пациентов (абс. %) без ВАД и с ВАД

| Показатели | Все пациенты (n=454) | Пациенты без ВАД (n=258) | Пациенты с ВАД (n=196) |
|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|
| Гипергликемия | 49 (10,8%) | 19 (7,3%) | 30* (15,3%) |
| Дислипидемия | 191 (42%) | 92 (35,7%) | 99* (50,5%) |
| Повышенный уровень ГСПГ | 51 (11,2%) | 23 (8,9%) | 28* (14,3%) |
| Повышенный уровень ПСА | 77 (17%) | 22 (8,5%) | 55* (28%) |

* $p < 0,05$ между пациентами с ВАД и без ВАД

Таблица 4. Частота различных заболеваний предстательной железы у пациентов (абс. %) без ВАД и с ВАД

| Заболевание | Все пациенты (n=454) | Пациенты без ВАД (n=258) | Пациенты с ВАД (n=196) |
|-----------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|
| Гиперплазия ПЖ | 203 (44,7%) | 98 (38%) | 105 (53,6%) |
| Хронический простатит | 114 (25,1%) | 60 (23,2%) | 54 (27,5%) |
| РПЖ | 19 (4,2%) | 5 (1,9%) | 14* (7,1%) |
| ПИН* | 16 (3,5%) | 5 (1,9%) | 11 (5,6%) |

* ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
 $p < 0,05$ между пациентами с ВАД и без ВАД

Ключевые слова: скрининг, возрастной гипогонадизм, тестостерон, гормон, предстательная железа, мужчина, андрогенозаместительная терапия, урология.

Key words: screening, age-related hypogonadism, testosterone, hormone, prostate gland, male, androgen replacement therapy, urology.

Резюме:

Цель исследования: разработать алгоритм скрининга гипогонадизма для мужчин, проходящих диспансеризацию по выявлению заболеваний предстательной железы.

Материалы и методы: в исследовании участвовало 454 пациента с различными заболеваниями предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы), хронический простатит, рак предстательной железы), отобранных случайно во время амбулаторного приема. Всем проведено комплексное урологическое обследование; гипогонадизм определяли при концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л.

Результаты и обсуждение: гипогонадизм диагностирован у 196 пациентов (43,2%), что близко к показателям зарубежной статистики. Столь высокая распространенность возрастного андрогенного дефицита (ВАД), а также явное его преобладание у мужчин от 50 до 79 лет (у 165 – 84%) больных с гипогонадизмом, свидетельствуют в пользу необходимости проведения обязательного андрогенного скрининга после 50 лет. У пациентов с андрогенным дефицитом также достоверно чаще встречаются рак предстательной железы.

Выводы: скрининг на возрастной андрогенный дефицит после 50 лет должен быть рутинной процедурой в связи с тем, что гипогонадизм – отягчающий фактор течения заболеваний предстательной железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Androgenic screening in men after 50 years with prostate diseases

A.A. Kamalov, R.P. Vasilevsky, D.A. Okhobotov, E.A. Neplokhov

Introduction. The Metabolic Syndrome (MS) is the modern pandemic both developed, and developing countries. The MS acts as risk factor of development of cardiovascular accidents, insulin resistance and an hypogonadism.

Research objective: searching of correlations of a metabolic syndrome with a syndrome of chronic pelvic pain and violation of a miktion at men.

Objective: to develop an algorithm for screening hypogonadism for men undergoing medical examination to detect diseases of the prostate.

Materials and methods: the study involved 454 people with various diseases of the prostate gland (benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, prostate cancer), which are randomly selected for the study during an outpatient admission. In the future, patients underwent a comprehensive urological examination. Hypogonadism was defined as testosterone concentration <12 nmol/l.

Results and discussion: hypogonadism was diagnosed in 196 (43.2%) patients, which is close to the indicators of foreign statistics. Such a high prevalence of VAD, as well as its apparent prevalence in men from 50 to 79 years (165 – 84%) of patients with hypogonadism, suggest the need for mandatory androgen screening in men after 50 years. In patients with androgen deficiency prostate cancer is also significantly more common.

Conclusions: screening for age-related androgen deficiency should be routine after 50 years, as hypogonadism is an aggravating factor in the course of prostate diseases.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под редакцией Э. Нишлаг, Г.М. Бере. М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2005 г. 554 с.
2. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации №8. М.: Правительство Москвы. Департамент Здравоохранения, 2012 г. 38 с.
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;28(3):125-127. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x
4. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С., Смыкова О.В. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;2:6-13.
5. Верткин А.Л., Калинин С.Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов. *Медицинская газета* 2006;17:2-3.
6. Гончаров Н.П. и соавт. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;3:32-38.
7. Гамидов С.И. Современная урология может обеспечить высокое качество жизни пациентов с возрастным гипогонадизмом. Интервью. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2012;1:3-6.
8. Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Метаболический синдром в урологии/ М.: Инсайт Полиграфик, 2010 г. 200 с.

REFERENCES (6, 10, 11, 13, 14)

1. Andrologiya. Muzhskoye zdorov'ye i disfunktsiya reproduktivnoy sistemy. Pod redaktsiyey E. Nishlag, G.M. Bere. M.: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo (MIA), 2005 g. 554 s (In Russian)
2. Vozrastnoy androgenny defitsit v obshchesomaticheskoy praktike: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika, lecheniye. Metodicheskiye rekomendatsii №8. M.: Pravitel'stvo Moskvy. Departament Zdravookhraneniya, 2012 g. 38 s. (In Russian)
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;Jun;28(3):125-127. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x (In Russian)
4. Alyayev YU.G., Chalyy M.Ye., Pronin V.S., Smykova O.V. Korrektsiya voznrastnogo androgennogo defitsita i yeye vliyaniye na funktsional'noye sostoyaniye muzhskogo organizma. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2006;2:6-13. (In Russian)
5. Vertkin A.L., Kalinchenko S.YU. Priobretennyy voznrastnoy defitsit androgenov. *Meditsinskaya gazeta* 2006;17:2-3. (In Russian)
6. Goncharov N.P. i soavt. Svobodnyy testosteron v slyune kak diagnosticheskiy marker androgennogo statusa muzhchin. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2006;3:32-38. (In Russian)
7. Gamidov S.I. Sovremennaya urologiya mozhet obespechit' vysokoye kachestvo zhizni patsiyentov s voznrastnym gipogonadizmom. Interv'yu. Effektivnaya farmakoterapiya. *Urologiya i nefrologiya* 2012;1:3-6. (In Russian)
8. Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Metabolicheskiy sindrom v urologii / M.: Insayt Poligrafik, 2010 g. 200 s. (In Russian)

Хроническая тазовая боль и дизурия у пациентов с метаболическим синдромом

С.В. Шкодкин¹, А.В. Полищук², С.В. Чирков³, К.Д. Шушпанова³

¹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

²ОГБУЗ «Городская больница № 2», г. Белгород

³Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Сведения об авторах:

Шкодкин С.В. – д.м.н., врач уролог ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород; e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Shkodkin S.V. – Dr.Sc., urologist of Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Полищук А.В. – врач уролог ОГБУЗ «Городская больница № 2», г. Белгород; e-mail: urobelgorod@rambler.ru

Polishchuk A.V. – urologist of Municipal Hospital № 2, Belgorod; e-mail: urobelgorod@rambler.ru

Чирков С.В. – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород; e-mail: stiletsv@list.ru

Chirkov S.V. – Belgorod National Research University, Belgorod; e-mail: stiletsv@list.ru

Шушпанова К.Д. – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород; e-mail: shushpanovaksden@yandex.ru

Shushpanova K.D. – Belgorod National Research University, Belgorod; e-mail: shushpanovaksden@yandex.ru

Полное или частичное сочетание таких симптомов как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертония, нарушения системы гемостаза, эндотелиальная дисфункция и хроническое субклиническое системное воспаление описывается в литературе как метаболический синдром (МС) [1]. С каждым годом проблеме МС заслуженно уделяется все больше внимания, так как отмечается значительный рост пациентов, страдающих данным синдромом как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [2,3]. Распространенность МС в средней возрастной группе (30-50 лет) в Европе составляет 19-29%, в США – до 39% [4,5,6]. К сожалению, эта тенденция актуальна и для России, что можно проследить в рамках проведенной программы «Целевая диспансеризация г. Москвы» [7].

Одной из причин развития МС является андрогенодефицит. Дефицит тестостерона наряду с гиподинамией и алиментарным фактором способствует прогрессированию МС. Следовательно, как показали ряд авторов, коррекция гипогонадизма оказывает положительное влияние на антропометрические и биохимические компоненты МС, а также на

концентрацию маркеров воспаления [8].

Не менее сложной проблемой является так называемый синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) 2015, СХТБ и простатический болевой синдром занимают 90% в структуре воспалительных заболеваний предстательной железы (ПЖ) [12]. В настоящее время СХТБ рассматривается как полиэтиологическая проблема патогенетические звенья которой до конца не ясны, что делает работу в этом направлении весьма актуальной. В своей работе мы попытались выявить взаимосвязи между наличием у пациентов МС и выраженностью таких урологических синдромов как СХТБ, симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) и эректильной дисфункцией (ЭД).

Цель исследования: поиск корреляций метаболического синдрома с синдромом хронической тазовой боли, нарушением микции и эректильной дисфункцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные обследования 16 мужчин с МС в возрасте от 40 до 50 лет, в среднем 48,5±2,8 года, которые обратились на прием к эндокринологу по поводу избыточного веса и не имели уста-

новленного диагноза сахарного диабета. В сопоставимую по возрасту группу сравнения (48,6±2,4 года, $p>0,05$) вошли 13 мужчин без МС. В группах отмечены достоверные различия по таким антропометрическим показателям как вес, окружность талии и индекс массы тела, которые в основной группе составили 94,1±7,7 кг, 108,3±10,3 см и 30,6±1,3 кг/м² и 77,9±6,4 кг, 87,8±4,8 см, и 24,4±0,5 кг/м² в группе контроля, соответственно ($p<0,05$) (рис. 1).

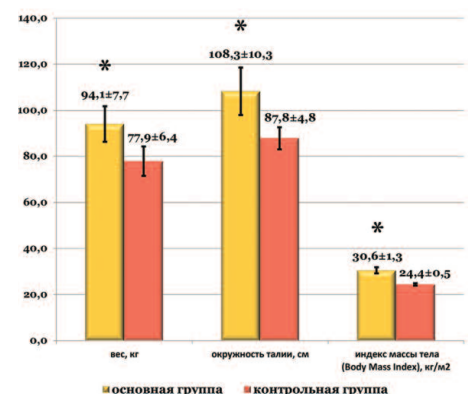


Рис. 1. Данные морфометрического исследования в группах наблюдения
* - имеются статистически достоверные различия ($p<0,05$)

Дополнительными критериями включения в исследование стали нормальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) и отсутствие воспалительных изменений в эякуляте. Все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии исключения: отказ пациентов от участия в исследова-

нии, установленный диагноз «Сахарный диабет», наличие лейкоцитов в анализе мочи после массажа ПЖ, наличие патогенной микрофлоры в секрете ПЖ.

Пациентам проводилось анкетирование по опросникам AMS (Опросник симптомов старения мужчин), IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ), болевая шкала LANSS (Шкала оценки невропатических симптомов и признаков), МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Проведено объективное (физикальное) обследование: измерение массы тела, окружность талии, индекс массы тела. Лабораторная диагностика включала определение следующих показателей: тестостерон общий и свободный, глобулин связывающий половые гормоны, лютеинизирующий гормон, инсулин, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный профиль. Всем пациентам выполнена урофлоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с измерением кровотока.

Достоверность различий определяли непараметрическим критерием Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при вероятности больше 95% [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании уровень тестостерона в основной группе наблюдения составил $10,3 \pm 0,9$ нмоль/л и был достоверно ниже данного показателя в контрольной группе – $16,0 \pm 1,3$ нмоль/л ($p < 0,05$, рис. 2)

Анализ субъективной оценки выраженности ЭД в группах наблюдения на основании валидной шкалы МИЭФ-5 позволил вполне адекватно и быстро оценить степень эректильных нарушений. При этом мы получили ожидаемые результаты, согласно которым пациенты в основной группе имели достоверно более низкий суммарный балл – $7,8 \pm 0,9$, по

сравнению с мужчинами, не имеющими МС – $14,3 \pm 1,0$ балла ($p < 0,05$, рис. 2). Полученные результаты, указывающие на наличие гипогонадизма у пациентов основной группы наблюдения, согласуются с данными литературы, посвященными проблеме МС [11]. Это так же подтверждает гипотезу о том, что МС выступает независимым фактором гипогонадизма и ЭД [9].

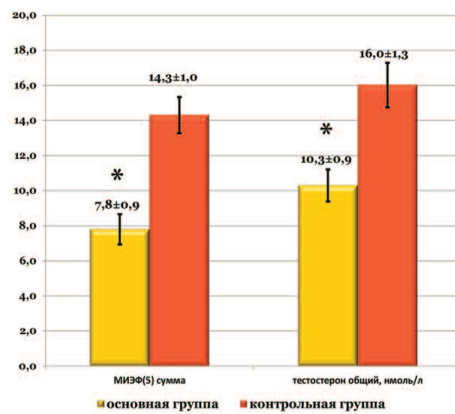


Рис.2. Индекс эректильной функции по шкале МИЭФ(5) в соотношении с уровнем общего тестостерона
* - имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

При анализе анкет IPSS было выявлено, что пациенты обеих групп наблюдения имели нарушение микции. В основной группе наблюдения суммарный балл по IPSS составил $24,6 \pm 2,7$ против $16,9 \pm 2,6$ баллов в контрольной группе наблюдения ($p < 0,05$, рис. 3). Респондентов основной группы, главным образом, беспокоила ирритативная симптоматика, что привело к достоверному снижению качества жизни в данной группе наблюдения. Среднее значение индекса качества жизни (QoL) в основной группе наблюдения составило $4,5 \pm 0,7$ балла, тогда как в контрольной группе этот показатель не превысил $3,2 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$, рис. 3). Рост выраженности СНМП мы не смогли объяснить механической обструкцией пузыряно-уретрального сегмента, так в группах исследования отсутствовали различия как по объему ПЖ, так и объему остаточной мочи. Объем ПЖ в основной группе наблюдения составил $41,4 \pm 3,5$ см³ против $39,1 \pm 3,7$ см³ в контрольной ($p > 0,05$, рис. 3). Объем остаточной

мочи у пациентов обеих групп наблюдения не превысил нормальных референтных значений и достиг в основной группе наблюдения $15,7 \pm 12,1$ мл, у мужчин контрольной группы – $7,2 \pm 5,8$ мл ($p > 0,05$, рис. 3).

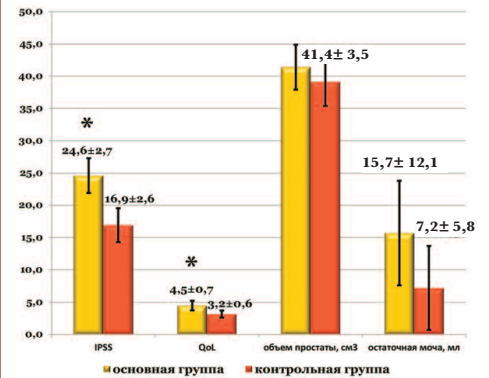


Рис.3. Корреляции между выраженностью симптомов нижних мочевых путей и данными УЗИ
* - имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

Урофлоуметрия так же не выявила признаков инфравезикальной обструкции, так при интерпретации урофлоурограмм в группах наблюдения не зарегистрировано достоверных различий по величине максимального потока мочи ($p > 0,05$, рис. 4). Однако у пациентов с МС средняя объемная скорость мочеиспускания была ниже за счет увеличения времени мочеиспускания. Средняя объемная скорость мочеиспускания в основной группе наблюдения составила $14,8 \pm 2,7$ мл/сек, тогда как в контрольной – $18,2 \pm 3,5$ мл/сек ($p < 0,05$, рис. 4). Увеличение времени мочеиспускания, выявленное в нашем исследовании у пациентов с МС, мы связываем с неоднократными повторными сокращениями детрузора, особенно в конце микции, что

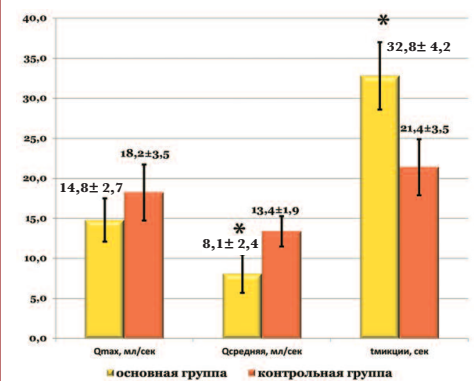


Рис.4. Показатели урофлоурограмм в группах наблюдения
* - имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

можно считать проявлением его гиперактивности. При этом длительность мочеиспускания в группе с МС составила $32,8 \pm 4,2$ в сравнении с контрольной – $21,4 \pm 3,5$ секунды ($p < 0,05$, рис. 4).

Анализ результатов анкетирования по болевой шкале LANSS показал достоверные различия в группах наблюдения, в группе с МС суммарный балл составил $17,4 \pm 0,9$, в то время как в контрольной $8,2 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$, рис. 5). В основной группе превалировала болевая симптоматика за счет орхидалгии, простатодинии, странгурии. Детальный распрос пациентов основной группы наблюдения установил, что хроническая боль, как проявление СХТБ, по сути выступала одним из основных факторов при обращении за медицинской помощью. В литературе имеется достаточно большое количество публикаций о зависимости СХТБ от степени развития атеросклероза и ишемии ПЖ и мочевого пузыря [10]. Для изучения

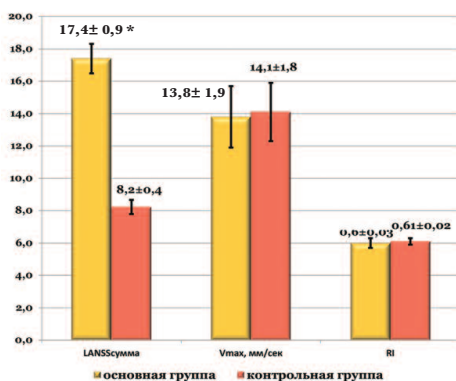


Рис.5. Выраженность синдрома хронической тазовой боли от кровотока в предстательной железе * - имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

этой гипотезы мы оценили кровоток в ПЖ у пациентов обеих групп наблюдения. Были получены следующие результаты: пиковая скорость кровотока Vmax в основной группе достигала $13,8 \pm 1,9$ мм/с, в контрольной Vmax – $14,1 \pm 1,8$ мм/с ($p > 0,05$, рис. 5). Отсутствие достоверных различий так же было продемонстрировано для индекса резистентности [RI], который в основной группе составил $0,6 \pm 0,03$, в контрольной – $0,61 \pm 0,02$ ($p > 0,05$, рис. 5). Таким образом, нами не получены корреляции между показателями магистрального кровотока в простате и наличием МС и СХТБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данные о распространенности МС можно судить о значительном его увеличении в популяции, что расценивается как негативный фактор не только для конкретного человека, но и для социума в целом. Имеющиеся в настоящее время публикации по проведенным ранее исследованиям, посвященным МС, не позволяют получить единое мнение о его влиянии на течение многих патологических процессов. Наряду с подтверждающими результатами есть и опровергающие. Ориентируясь на собственные и литературные данные, мы считаем доказанным факт гипогонадизма и связанные с этим нарушения эрекции у пациентов с МС. Полученные нами факты о преобладании ирритативной симптоматики у пациентов с МС до-

статочно интересны и требует дальнейшего исследования. Это может быть следствием системной провоспалительной цитокинемии ассоциированной с МС или ишемии детрузора в связи с дефицитом оксида азота, как следствие гипогонадизма. Однако, эти гипотезы и сам факт преобладания ирритативной симптоматики требуют дальнейшего изучения. Аналогичный генез может иметь и синдром хронической тазовой боли у пациентов с МС. Причем, по нашему мнению, отсутствие корреляций простатического кровотока по УЗИ не исключает данной гипотезы, а лишь ставит под вопрос чувствительность метода, а свет на данное предположение смогли бы пролить биохимические, иммунологические и гистохимические методы исследования эякулята и биоптатов предстательной железы. В отношении синдрома хронической тазовой боли мы не исключаем эффект небольшой выборки, что может так же объяснить противоречия с результатами, полученными другими авторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром выступает независимым фактором эректильной дисфункции и гипогонадизма, что ведет к нарушениям микции и развитию СХТБ. Необходимо продолжить исследования в данном направлении, т.к. понимание деталей патогенеза данных осложнений позволит проводить адекватную патогенетическую терапию. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром хронической тазовой боли, дизурия.

Key words: metabolic syndrome, syndrome of chronic pelvic pain, dysuria.

Резюме:

Введение. Метаболический синдром (МС) является современной пандемией как в развитых, так и развивающихся странах. МС выступает фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф, инсулинорезистентности и андрогенодефицита.

Цель исследования: поиск корреляций метаболического синдрома с синдромом хронической тазовой боли, нарушением микции и эректильной дисфункцией.

Материалы и методы. В исследование вошли 16 мужчин с МС в возрасте от 40 до 50 лет, в среднем $48,5 \pm 2,8$ года, которые не

Summary:

Chronic pelvic pain and dysuria in patients with metabolic syndrome

S.V. Shkodkin, A.V. Polishchuk, S.V. Chirkov, K.D. Shushpanova

Introduction. The Metabolic Syndrome (MS) is the modern pandemic both developed, and developing countries. The MS acts as risk factor of development of cardiovascular accidents, insulin resistance and an hypogonadism.

Research objective: searching of correlations of a metabolic syndrome with a syndrome of chronic pelvic pain and violation of

имели установленного диагноза сахарного диабета. В сопоставимую по возрасту группу сравнения (48,6±2,4 года) включено 13 мужчин без МС. Применялись анкеты: AMS (Опросник симптомов старения мужчин), IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы), болевая шкала LANSS (Шкала оценки невропатических симптомов и признаков), МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Проведено физикальное обследование, определяли уровень тестостерона общего и свободного, глобулина связывающего половые гормоны, лютеинизирующего гормона, инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидный профиль. Пациентам выполнялись урофлоуметрия, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с измерением параметров кровотока.

Результаты. Пациенты с МС имели статистически достоверно более выраженную симптоматику по шкале IPSS и более низкий индекс качества жизни (QoL). По данным урофлоуметрии показатели максимального потока не различались в группах наблюдения, однако в основной группе средняя скорость была ниже при увеличении длительности мочеиспускания. Пациенты с МС предъявляли более выраженные жалобы на болезненные ощущения по шкале LANSS в сравнении с контрольной группой наблюдения. Полученные данные позволяют связать МС с риском развития синдрома хронической тазовой боли и urgency у мужчин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

a miktion at men.

Materials and methods. 16 men with MS aged from 40 up to 50 years on average 48,5±2,8 years which had no the established diagnosis of a diabetes mellitus entered a research. 48,6±2,4 years were included 13 men without MS into comparable group of comparison on an age. Questionnaires were applied: AMS (Ageing Males Symptoms), IPSS (International Prostate Symptom Score), painful scale of LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), IIEF-5 (International Index of Erectile Function). Physical examination is conducted, common defined testosterone and the free, SHBG, lutropin, insulin, glucose, HbA1c, a lipide profile. To patients the uroflowmetriya, ultrasonography of a bladder, prostate with measurement of parameters of a blood-groove is executed.

Results. Patients with MS had statistically authentically more expressed symptomatology on a scale of IPSS and lower QoL index. According to an uroflowmetry indexes of the maximal stream did not differ in groups of observation, however in a basic group average speed was lower at increase in duration of an emiction. Patients with MS showed more expressed complaints to morbid feelings on LANSS scale in comparison with control group of observation. The obtained data allow to connect MS by risk of development of a syndrome of chronic pelvic pain and an urgency at men.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements*, Volume 7, Issue suppl_D, 1 June 2005, Pages D3–D5. doi.org/10.1093/eurheartj/sui021
- Ziramek P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003; 20(9): 693-702. oi: 10.1046/Дж.1464-5491.2003.01052.x
- Dekker M, Girmann C, Rhodes T. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516948;112:666-673.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002;288(14):1723–7. doi:10.1001/jama.288.14.1723.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40-47; https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24 .
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
- Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г.Москвы. *Российский кардиологический журнал* 2006(3):30-33. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2006-3-30-33
- Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Ожирение и метаболизм*. 2010.(2):36-43. doi: 10.2306/5524/1567-5688-2817.
- Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000; 23(4): 490–494. doi.org/10.1080/13685530008500343
- Кирпаговский В.И., Мудрая И.С., Греков Е.А., Кабанова И.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Надточий О.Н. Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*.2013(1):8-13.
- Мамедгасанов Р.М., Мехтиев Т.В. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2013(1):3-7. doi.org/10.14341/probl20135913-7
- D. Engeler (Chair), A.P. Baranowski, J. Borovicka, A. Cottrell (Guidelines Associate), P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *EAU 2015*. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Chronic-Pelvic-Pain-2015.pdf Accessed December 2017. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.020
- Wikipedia. Доступно по https://ru.wikipedia.org/wiki/U-критерий_Манна_—_Уитни. Ссылка активна на декабрь 2017.

REFERENCES (6, 10, 11, 13, 14)

- Gaynulin Sh.M., Lazebnik L.B., Drozdov V.N. [Increased body mass index prevalence in cardiovascular disease screening among Moscow citizens] Chastota povyshennogo indeksa massyi tela pri provedenii tselevoy dispanserizatsii po vyiyavleniyu serdechno-sosudistiyh zabolevaniy u naseleniya g.Moskvyi. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2006(3):30-33. (In Russian)
- Tishova Ju.A., Kalinchenko S.Ju. [The role of correction of hypogonadism in the treatment of the metabolic syndrome in men and safety aspects of therapy with a prolonged-release testosterone drug (results of a double-blind, randomized placebo-controlled study)] Rol' korrekcii gipogonadizma v lechenii metabolicheskogo sindroma u muzhchlin i aspekty bezopasnosti terapii preparatom testosterona prolongirovannogo dejstvija (rezultaty dvojnogo slepogo randomizirovannogo placebo-kontroliruemogo issledovaniya). *Zhurnal Ozhirenie i metabolizm*. 2010.(2):36-43. (In Russian)
- Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Grekov E.A., Kabanova I.V., Golovanov S.A., Drojjeva V.V., Nadtochiy O.N. [Influence of the experimental metabolic syndrome on the function of the urinary bladder in rats] Vliyaniye eksperimentalno vyizvannogo metabolicheskogo sindroma na funktsionalnoe sostoyaniye mochevogo puzyrya u krysis. *Ekspierimantalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2013(1):8-13. (In Russian)
- Mamedgasanov R.M., Mekhtiev T.V. [Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction in men of the reproductive age presenting with type 2 diabetes mellitus] Vozrastnoy androgennyi defitsit i erektilnaya disfunktsiya u muzhchlin reproduktivnogo vozrasta s saharim diabetom 2-go tipa. *Zhurnal Problemy endokriologii*. 2013(1):3-7. (In Russian)
- Wikipedia. Dostupno po https://ru.wikipedia.org/wiki/U-kriteriy_Manna_—_Uitni. Ssyilka aktivna na dekabr 2017

Опыт применения гексанового экстракта *Serehoa Repens* (Пермиксон) при хронических заболеваниях предстательной железы

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, В.В. Причеп, О.И. Аполихин

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

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sinyukhin@mail.ru

Siniukhin V.N. – Dr. Sc., professor, leader researcher of scitificlab. department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sinyukhin@mail.ru

Причеп В.В. – врач уролог Диагностического центра №3 Департамента здравоохранения Москвы, pvv979@mail.ru

Причеп В.В. – urologist Diagnostic center №3 of the Moscow Department of health, pvv979@mail.ru

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sekr.urolology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urolology@gmail.com

Лекарственную терапию широко применяют у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Это заболевание встречается у 15-25% мужчин в возрасте 50 – 65 лет и приводит к выраженному снижению качества жизни за счет прогрессирования симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП). Новые данные о патогенезе ДГПЖ в конце XX – начале XXI вв. позволили создать ряд эффективных лекарственных препаратов для терапии ДГПЖ/СНМП [1].

Согласно современной точке зрения, при формировании ДГПЖ имеет значение как генетическая предрасположенность, так и дисрегуляция гормонального обмена и метаболические нарушения, которые приводят к активации гиперпластических процессов в предстательной железе (ПЖ), торможению апоптоза, а также – к выделению целого ряда провоспалительных медиаторов, вызывающих хроническое воспаление [1].

Принцип современной терапии ДГПЖ/СНМП заключается в

комплексном воздействии на известные звенья патогенеза. Препаратами выбора считают $\alpha 1$ -адреноблокаторы ($\alpha 1$ -АБ): доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин, силодозин. При наличии т.н. факторов прогрессии ДГПЖ (объем ПЖ > 40 см³) применяют ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид, дугастерид), которые при длительной терапии способны привести к уменьшению объема ДГПЖ и снижению СНМП. М-холинolitikи (оксибутинин, тропиума хлорид, толтеродин, солифенацин, фезотеродин) и агонист $\beta 3$ -адренорецепторов – мирабегрон чаще используют в комбинации с $\alpha 1$ -АБ для купирования проявлений гиперактивного мочевого пузыря при ДГПЖ. Тадалафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа) улучшает симптомы ДГПЖ у больных, страдающих эректильной дисфункцией [2]. По показаниям применяют нестероидные противовоспалительные препараты [3], обсуждается возможность использования антиоксидантов [4]. Однако все эти лекарственные средства обладают целым рядом побочных эффектов и воздействуют только на отдельные фазы патогенеза ДГПЖ.

Медикаментозная терапия ДГПЖ/СНМП – процесс длительный, часто пожизненный, поэтому необходимо использовать лекарственные препараты, которые комплексно оказывают влияние на большинство звеньев патогенеза и обладают оптимальным терапевтическим действием при минимуме побочных эффектов. С другой стороны, комбинированная лекарственная терапия сопряжена со значительным ростом стоимости лечения и снижением комплаентности [5]. Именно поэтому большой интерес вызывают результаты применения препаратов на основе растительных соединений, в том числе экстракты *Serehoa repens*, которые широко используют в Европе и США для лечения ДГПЖ/СНМП [6,7]. Наиболее известным и изученным из них является гексановый экстракт – Пермиксон.

ПЕРМИКСОН: ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

Пермиксон (Permixon, Pierre Fabre Medicament, Франция) – это гексановый липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

Serenoa repens (*Sabal Serrulata*, Saw Palmetto), состоящий из смеси свободных и эстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, полипенов и фитостеролов. Он обладает специфичностью и селективностью по отношению к ПЖ, а благодаря большому количеству ингредиентов, имеет широкий спектр биологической активности по отношению к этому органу. Известные механизмы действия препарата Пермиксон основаны на его антиандрогенных (ингибирование активности 5 α -редуктазы), проапоптотических, антипролиферативных и противовоспалительных свойствах. В отличие от других ингибиторов 5 α -редуктазы этот препарат не влияет на выработку простатспецифического антигена (ПСА). Более того, он практически не вызывает побочных эффектов, которые встречаются при использовании синтетических лекарственных средств [8]. В России, как и во всем мире, Пермиксон зарегистрирован и разрешен к применению как лекарственное средство.

Возможность длительного применения этого нетоксичного препарата стала особенно актуальной в связи с установлением четкой взаимосвязи между хроническим воспалением в ПЖ и образованием ДГПЖ или рака предстательной железы (РПЖ) [9]. Кроме того, в опытах *in vitro* удалось показать, как на первичных культурах, так и на различных клеточных линиях РПЖ, что Пермиксон воздействует на супрессирующие механизмы генов воспаления путем активации транскрипционного ядерного фактора каппа (NF- κ B), что приводит к торможению роста раковых клеток [10]. Также показано, что препарат оказывает комплексное воздействие на организацию клеточной мембраны клеток РПЖ путем изменения их текучести, что приводит к стимуляции процессов апоптоза и торможению пролиферации [11]. Все это говорит в пользу применения препарата Пермиксон при

ДГПЖ/СНМП, хроническом простатите и изучения возможности его использования для профилактики РПЖ.

В настоящей работе обобщены результаты применения препарата Пермиксон у больных ДГПЖ/СНМП и хроническим абактериальным простатитом (ХАП) в различных исследованиях, проведенных с участием НИИ урологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН У БОЛЬНЫХ СНМП / ДГПЖ

В НИИ урологии в 1999 году были проанализированы результаты лечения 48 больных ДГПЖ, которые получали Пермиксон по 160 мг дважды в день в течение 12 месяцев [12]. Отмечено уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS с исходных 14,35 до 10,61 балла (-26,1%) через 6 месяцев и до 10,42 (-27,4%) через 12 месяцев лечения. В те же периоды времени средний показатель максимальной скорости мочеиспускания (Q \max) увеличился с 10,62 до 12,60 мл/сек (+18,7%) и до 12,73 мл/сек (+19,9%), соответственно. Индекс качества жизни QOL через 6 месяцев наблюдения снизился с 3,49 до 2,60 баллов (-25,3%), достигнув к концу года 2,49 (-28,7%). Также было зарегистрировано небольшое уменьшение среднего объема ПЖ: на 11,8% – через 6 месяцев и 15,6% – через 12 месяцев. Показатель ПСА не изменился в течение всего периода лечения.

Практический интерес представляют данные о результативности препарата, в зависимости от исходных клинических показателей, в первую очередь IPSS и Q \max . Если до начала исследования среди рес-

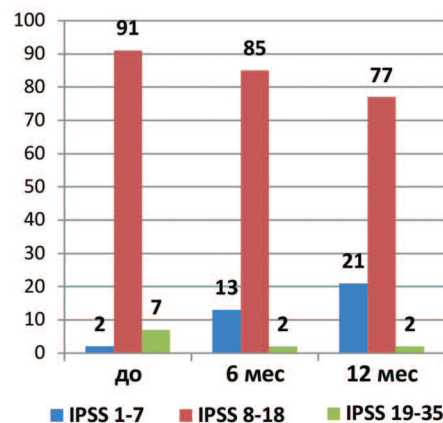


Рис. 1. Доля пациентов (%) с различной выраженностью СНМП по IPSS (%) исходно, через 6 и 12 месяцев лечения препаратом Пермиксон

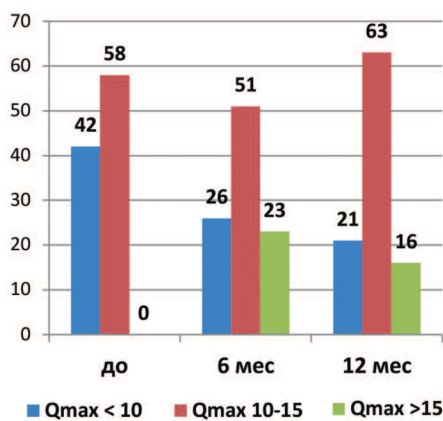


Рис. 2. Доля пациентов (%) с различными значениями Qmax (%) исходно, через 6 и 12 месяцев лечения препаратом Пермиксон

пондентов практически не было пациентов с IPSS менее 8 баллов и Q \max более 15 мл/с, то уже через 6 месяцев лечения таких пациентов стало 13% и 23%, а через 12 месяцев – 21% и 16%, соответственно (рис. 1,2).

Показательно перераспределение до и после года лечения подгрупп пациентов, сформированных по двум основным критериям: IPSS и Q \max . Отмечено увеличение на 26% доли пациентов с умеренно выраженными СНМП по шкале IPSS и Q \max > 10 мл/с за счет других подгрупп (табл. 1).

Изучение эффективности препарата Пермиксон у больных с

Таблица 1. Динамика доли больных в группах с различными показателями IPSS и Q \max до и через 12 мес. лечения препаратом Пермиксон

| | До лечения | | После лечения | |
|--------------------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| | IPSS \leq 18 | IPSS > 18 | IPSS \leq 18 | IPSS > 18 |
| Q \max \leq 10 | 37% | 5% | 16% | – |
| Q \max > 10 | 56% | 2% | 82% | 2% |

различными исходными значениями IPSS и Qmax дало возможность сделать заключение о том, что препарат наиболее результативен у мужчин с умеренной выраженностью симптомов ДГПЖ (IPSS ≤ 18) и умеренными уродинамическими нарушениями (Qmax > 10 мл/сек) [12].

На следующем этапе изучения препарата Пермиксон нами совместно с группой авторов из других медицинских учреждений было проведено долгосрочное исследование у больных с СНМП, обусловленными ДГПЖ [13]. В него было включено 155 мужчин, которые в течение двух лет получали препарат в капсулах по 160 мг 2 раза в день. Пациенты посещали врача каждые 3 мес. В ходе этих визитов оценивали эффективность препарата, его переносимость, регистрировали побочные явления. Обследование проводили раз в 6 месяцев (визиты V0, V6, V12, V18, V24). Возраст пациентов на момент включения в исследование колебался от 52 до 87 лет (средний возраст – 65,3 года).

Оценку эффективности лечения осуществляли на основе изучения динамики показателей СНМП и качества жизни относительно исходного уровня с использованием шкал IPSS и QOL. До начала лечения (V0) и в точках V6, V12, V18, V24 методом урофлоуметрии (УФМ) определяли скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи ультразву-

ковым методом. Объем ПЖ измеряли при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ).

Заключение о клинической безопасности препарата Пермиксон делали на основании регистрации побочных явлений на протяжении всего исследования: учитывали все нежелательные явления, независимо от того были ли они связаны с изучаемым препаратом. Кроме того, проводили измерения пульса, систолического и диастолического артериального давления. Влияние препарата на сексуальную функцию изучали с помощью опросника MSF-4, который пациент должен был заполнять самостоятельно [13].

Всем больным 1 раз в 6 месяцев выполняли общий и биохимический анализы крови, определяли уровни ПСА, гормонов плазмы крови (тестостерон, дигидротестостерон, А(Δ)-4-андростендион, 3α-5α-андростендиол, андростендион-глюкуронид, эстрадиол, ДНЕА, ДНЕА-сульфат, ТеВГ, лютеинизирующий гормон).

В качестве основного критерия эффективности лечения была определена динамика симптомов по шкале IPSS. При сравнении с исходным значением средний показатель IPSS статистически значимо ($p = 0,001$) снизился к моменту первого определения через 6 мес. и продолжал улучшаться до 24-го мес. лечения: с $12,83 \pm 3,82$ (V0) до $8,85 \pm 4,22$ (V6); до $7,93 \pm 4,56$ (V12) и до $7,53 \pm 4,50$

(V24) баллов. Относительное уменьшение величины IPSS составило: 31,0% через 6 мес.; 38,6% через 12 мес. и 41,4% через 24 мес. (табл. 2).

В описываемой работе нам удалось продемонстрировать зависимость терапевтического эффекта от исходных показателей выраженности симптомов: легкая степень IPSS 0-7 баллов; умеренная степень IPSS – 8-19 баллов, значительная степень – IPSS 20-35 баллов. Если на момент включения в исследование у подавляющего большинства пациентов (90%) наблюдали умеренную симптоматику, то уже через 6 мес. мужчин с незначительными СНМП стало 40%, а через 12-24 месяцев – примерно 50% (рис. 3).

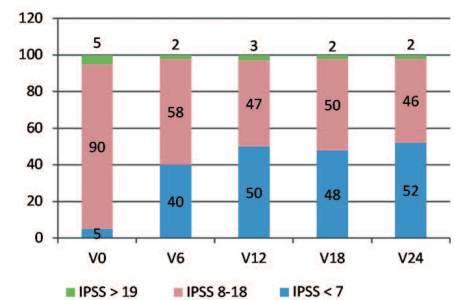


Рис. 3. Изменение доли пациентов (в %) с различной выраженностью СНМП в различные сроки терапии ДГПЖ препаратом Пермиксон (n = 154)

Таким образом, доля пациентов с умеренными симптомами прогрессивно снижалась в 1-й год лечения и осталась в последующем неизменной до конца исследования, на фоне соответствующего увеличения числа лиц с легкой симптоматикой. Начиная с 6-го месяца лечения улуч-

Таблица 2. Изменение основных клинических показателей при лечении ДГПЖ препаратом Пермиксон

| Показатель | V0 | V6 | | V12 | | V18 | | V24 | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | среднее значение (±m) | среднее значение (±m) | изменение | среднее значение (±m) | изменение | среднее значение (±m) | изменение | среднее значение (±m) | изменение |
| IPSS (n=154) | 12,83 (3,82) | 8,85(4,22) | -3,98 (3,62) | 7,93(4,46) | -4,98 (3,88) | 7,65 (3,98) | -5,24 (4,0) | 7,53 (4,5) | -5,33 (4,53) |
| QOL (n=154) | 3,25 (1,12) | 2,45 (1,13) | -0,8 (0,97) | 2,2 (1,04) | -1,09 (1,11) | 2,10 (0,91) | -1,19 (0,96) | 1,95 (0,82) | -1,31 (1,05) |
| Qmax мл/с (n=154) | 11,75 (5,28) | 15,82 (10,12) | 4,08 (10,97) | 15,06 (12,26) | 3,22 (11,7) | 12,76 (6,89) | 0,94 (8,71) | 12,99 (8,80) | 1,13 (10,3) |
| Объем мочи, мл (n=154) | 235,6 (77,0) | 276,9 (120,7) | 41,31 (132,1) | 250,0 (107,3) | 16,72 (129,0) | 253,1 (122,3) | 17,98 (141,3) | 225,0 (93,4) | -11,7 (118,7) |
| Объем ПЖ, см³ (n = 154) | 39,74 (16,82) | 34,06 (14,84) | -5,68 (12,42) | 33,47 (14,63) | -6,44 (13,68) | 34,30 (15,60) | -6,06 (15,07) | 34,47 (15,09) | -5,89 (14,96) |
| ПСА, нг/мл (n=154) | 2,47 (1,56) | 2,56 (1,93) | 0,09 (1,65) | 2,62 (1,79) | 0,18 (1,47) | 2,53 (1,62) | 0,10 (1,41) | 2,57 (2,33) | 0,17 (2,18) |
| MSF-4 (n=153) | 9,64 (5,3) | 9,35 (5,3) | -0,29 (1,9) | 9,52 (5,3) | -0,35 (2,4) | 8,71 (5,5) | -1,03 (3,4) | 8,56 (5,5) | -1,21 (3,7) |

шение обструктивных (фазы опорожнения) и ирритативных (фазы накопления) симптомов было отмечено у 46-69% пациентов, в зави-

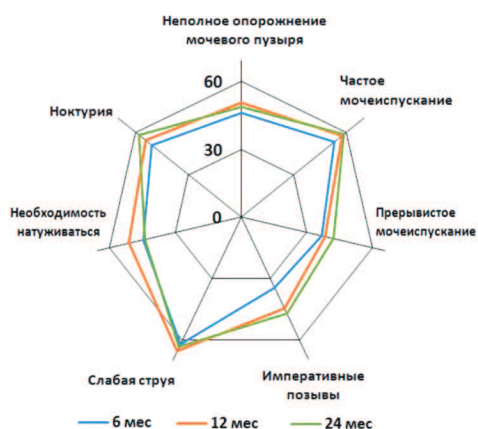


Рис. 4. Изменение клинических симптомов (в %) на фоне лечения ДГПЖ препаратом Пермиксон (n= 154)

симости от характера имевшихся у них СНМП (рис. 4).

Статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение показателя качества жизни относительно исходного было зарегистрировано уже к 6-му месяцу: произошло снижение индекса QOL с $3,25 \pm 1,12$ до $2,45 \pm 1,13$ (т. е. на $0,8 \pm 0,97$ балла). Эта тенденция сохранялась на протяжении двух лет исследования (табл. 2). Абсолютные изменения соответствовали процентному уменьшению на 24,6% через 6 месяцев; 33,1% – через 12 месяцев и 40,2% – через 24 месяца. Доля пациентов, почувствовавших улучшение качества жизни, прогрессивно возрастала с 58,4 до 77,3% в период от 6 до 24 месяцев лечения.

Данные урофлуометрии свидетельствовали об увеличении максимальной скорости потока мочи по сравнению с исходным значением в каждой точке определения. После среднего увеличения на 3,31 мл/с в течение 1-го года лечения Qmax оставалась выше исходных значений на 1,01-1,24 мл/с до конца исследования. Абсолютные изменения, наблюдавшиеся в 4 последовательных временных точках, соответствовали процентному увеличению: на 34,64% (V6); 28,17% (V12); 8,60% (V18) и 10,55% (V24) (табл. 2). После исключения из анализа па-

циентов с «выпадающими» значениями изучаемых показателей оказалось, что скорректированные значения изменений Qmax через 18 и 24 мес. существенно выше: 2,32 и 2,8 мл/с, соответственно, по сравнению общей выборкой. Кроме того, через 6 месяцев зарегистрировано статистически значимое увеличение объема мочеиспускания на 17,53%.

Объем ПЖ пациентов уменьшился в среднем на 14,29% через 6 мес. лечения и подобное уменьшение (от -13,26 до -15,78%) сохранялось в течение всего периода наблюдения (табл. 2). Интегральное уменьшение объема ПЖ, в той или иной степени зарегистрировано почти у 80% пациентов.

В ходе исследования не было выявлено статистически значимого изменения среднего уровня общего ПСА в плазме крови ($2,47 \pm 1,56$ нг/мл) по отношению к исходному показателю. В точках V6, V12, V18 и V24 средние значения ПСА соответственно составили: $2,56 \pm 1,93$; $2,62 \pm 1,79$; $2,53 \pm 1,62$ и $2,57 \pm 2,33$ нг/мл (табл. 2).

Прогрессивное уменьшение баллов шкалы MSF-4, соответствующее улучшению сексуальной функции, наблюдали на протяжении двух лет исследования, эти изменения были статистически значимыми через 18 и 24 мес. по сравнению с показателем до начала терапии ($p < 0,001$).

Не удалось выявить достоверных изменений уровней гормонов в плазме крови, а также других гематологических и биохимических параметров в каждой точке оценки. Также не отмечено никаких изменений жизненно-важных показателей.

У 5,8% респондентов (n = 9) зарегистрировали 10 нежелательных явлений, наиболее частыми из которых были сердечно-сосудистые расстройства (4 из 10). Лечение было прервано у трех пациентов (1,9%) в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, из которых только одно (аллергическая реакция),

возможно, было связано с приемом препарата. Летальных случаев зарегистрировано не было.

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН

Комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ) является объективным методом оценки фаз накопления и опорожнения мочевого пузыря и основным методом диагностики инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ / СНМП [14]. Существует небольшое число работ, в которых КУДИ является критерием оценки эффективности препаратов растительного происхождения у больных ДГПЖ [15].

У 20 больных ДГПЖ в возрасте от 58 до 75 лет (средний возраст 65,7 лет), которые принимали Пермиксон не менее 6 месяцев, до и после лечения методом КУДИ было изучено функциональное состояние мочевого пузыря, изменение основных уродинамических параметров и выраженность инфравезикальной обструкции (ИВО) [16].

Накопительную функцию мочевого пузыря изучали с помощью цистометрии наполнения. Основными параметрами были: максимальная цистометрическая емкость (МСС), значение давления детрузора при максимальном наполнении мочевого пузыря (Pdet), наличие или отсутствие гиперактивности детрузора. К проявлениям гиперактивности были отнесены непровольные сокращения детрузора с повышением детрузорного давления более 15 см вод. ст. в фазе накопления.

Эвакуаторную фазу оценивали по результатам УФМ и исследования отношения давление/поток, где учитывали максимальную скорость мочеиспускания (Qmax), среднюю скорость мочеиспускания (Qave), объем выделенной мочи (VV), давление детрузора при максимальной скорости мочеиспускания (Pdet/Qmax),

сократительную способность детрузора (слабая, нормальная, сильная), степень ИВО по номограмме Schafer (от 0 до V степени), объем остаточной мочи (PVR).

Каждому пациенту КУДИ проводили дважды с интервалом в 6 месяцев (24 недели). На основании характера изменения уродинамических показателей до и после лечения пациентов разделили на три группы: с положительной динамикой ($n = 8$); без динамики ($n = 8$); с отрицательной динамикой ($n = 4$).

Результаты КУДИ пациентов первой группы выявили положительную динамику функционального состояния мочевого пузыря и снижение степени ИВО. У них отмечено увеличение максимальной и средней скоростей мочеиспускания, объема мочеиспускания и макси-

мальной цистометрической емкости, а также снижение градиента давления детрузора при Q_{max} и степени обструкции по Schafer в среднем на одну степень. При этом сократительная способность детрузора и объем остаточной мочи достоверных изменений не претерпели. Последнее может быть связано с исходно небольшим объемом остаточной мочи в этой группе (табл. 3). У одного из пациентов первой группы имевшиеся изначально произвольные сокращения детрузора в фазе накопления при проведении контрольного КУДИ зарегистрированы не были.

У пациентов второй группы достоверного изменения уродинамических параметров не зарегистрировано, а в третьей – наблюдали их некоторое ухудшение.

Таблица 3. Результаты КУДИ у пациентов с улучшением уродинамических показателей ($n = 8$)

| Параметры | До лечения | После лечения | Изменение (%) |
|--------------------------------------|------------|---------------|---------------|
| Q_{max} , мл/с | 8,8 | 11,0 | + 25,0 |
| Q_{ave} , мл/с | 3,7 | 4,3 | + 16,2 |
| VV, мл | 201 | 318 | + 58,2 |
| PVR, мл | 55 | 50 | - 9,1 |
| MCC, мл | 195 | 375 | + 92,3 |
| Сократительная способность детрузора | Нормальная | Нормальная | |
| P_{det} / Q_{max} , см вод. ст. | 55,6 | 46,6 | - 16,2 |
| Степень обструкции по Schafer | III-IV | II, III | |

Таблица 4. Основные характеристики морфологических изменений в ткани предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон

| Показатель | Основная группа | | Контрольная группа | |
|---|-----------------|------|--------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Гистологическая форма ДГПЖ: | | | | |
| - нарастание фиброзной ткани | 18 | 60,0 | 3 | 23,1 |
| - отсутствие изменений | 11 | 36,7 | 9 | 69,2 |
| - нарастание железистой ткани | 1 | 3,3 | 1 | 7,7 |
| Изменения эпителия | | | | |
| - развитие атрофии | 27 | 90,0 | 8 | 61,5 |
| - отсутствие изменений | 2 | 6,7 | 4 | 30,8 |
| - рост пролиферативной активности | 1 | 3,3 | 1 | 7,7 |
| Стромально-паренхиматозное соотношение | | | | |
| - нарастание | 28 | 93,3 | 8 | 61,5 |
| - без изменений | - | - | 3 | 23,1 |
| - уменьшение | 2 | 6,7 | 2 | 15,4 |
| Воспалительная реакция | | | | |
| - уменьшение лимфогистиоцитарной инфильтрации | 16 | 53,3 | 4 | 30,8 |
| - отсутствие изменений | 9 | 30,0 | 3 | 23,1 |
| - нарастание лимфогистиоцитарной инфильтрации | 5 | 16,7 | 6 | 46,1 |

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ ДГПЖ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ПЕРМИКСОН

На группе из 49 больных ДГПЖ, средний возраст которых был равен 68,3 года, продолжительность заболевания – 3,7 лет, проведено изучение влияния препарата Пермиксон на ткань ПЖ. В основную группу путем рандомизации вошли 36 пациентов, которые принимали Пермиксон по 160 мг 2 раза в сутки в течение не менее 3-х месяцев (средняя продолжительность лечения – 7,2 месяцев). Контрольную группу составили 13 мужчин, находившихся такое же время под динамическим наблюдением и не получавших какого-либо лечения по поводу ДГПЖ [17].

До и после курса терапии препаратом Пермиксон (или периода наблюдения) пациентам выполнили трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ из 6-12 точек под УЗИ наведением. Показанием для ее проведения стало выявленное изначально повышение содержания ПСА сыворотки крови от 4,0 до 10,0 нг/мл (среднее значение – 6,0 нг/мл). Двум больным контрольные морфологические исследования были выполнены по результатам оперативного лечения – трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ). Сравнительный морфологический анализ ткани ПЖ проведен 30 больным основной группы (6 – отказались от повторной биопсии) и всем контрольным пациентам. Обобщенные результаты представлены в таблице 4.

В результате исследования достоверно подтверждено позитивное действие препарата на течение ДГПЖ. Так, у большинства пациентов получавших Пермиксон, в биоптатах наблюдали увеличение присутствия фиброзной ткани (60,0%), в отличие от контрольной группы, где доминирующей тенденцией было сохранение имеющейся морфологической архитектуры органа (69,2%).

На фоне применения препарата Пермиксон у подавляющего большинства пациентов (90,0%) зарегистрировано нарастание атрофии эпителия, в отличие от 3,3%, у которых наблюдали увеличение пролиферативной активности. В контрольной группе у 61,5% больных также имело место нарастание атрофии и у 7,7% – ирост пролиферативной активности. Кроме того, в контрольной группе у трети пациентов изменения пролиферативной активности в ПЖ выявлено не было.

Созвучно этим процессам, в группе пациентов, получавших изучаемый препарат, отмечено увеличение стадийности развития пролиферативных центров по классификации НИИ урологии [18] с II-III до IV-V, причем расчетный индекс пролиферативной активности эпителия снизился на 32% ($p = 0,0001$).

Нарастание относительного присутствия доли фиброзной ткани в ПЖ и атрофических процессов в эпителии на фоне приема препарата Пермиксон ожидаемо сказалось на величине стромально-паренхиматозного соотношения: в основной группе оно достоверно увеличилось у подавляющего (93,3%) большинства пациентов с 3,28 (0,25-9,61) до 5,22 (1,20-10,67) или на 59% ($p=0,0002$). Эта же тенденция прослежена и в контрольной группе, но у меньшего числа пациентов (61,5%) и в меньшей степени: увеличение стромально-паренхиматозного соотношения составило лишь 18%, что оказалось статистически недостоверным ($p = 0,36$). Показательно, что градиент нарастания этого коэффициента в каждом конкретном случае у мужчин, принимавших Пермиксон, был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы (рис. 6).



Рис. 6. Изменение стромально-паренхиматозного соотношения у больных основной и контрольной групп при лечении ДГПЖ препаратом Пермиксон

В группе пациентов, которым проводили терапию препаратом Пермиксон, выявлена тенденция снижения степени выраженности воспалительной реакции в ткани ПЖ. У 53,3% пациентов основной группы отмечено уменьшение воспаления в ткани ПЖ, у 30,0% – отсутствие изменений и лишь у 16,7% – нарастание площади, занимаемой лимфогистиоцитарным инфильтратом. В контрольной группе имела место обратная зависимость: увеличение выраженности продуктивного воспаления у 46,1% больных.

Значительно сложнее сделать заключение о влиянии препарата Пермиксон на простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН). С учетом особенности критериев включения пациентов в исследование и показаний к биопсии ПЖ, простатическая дисплазия различной степени была обнаружена у 30 пациентов основной группы и всех 13 – контрольной¹. Оказалось, что у большинства больных принимавших Пермиксон, частота и степень дифференцировки ПИН снизились, в то время как у мужчин контрольной группы, в подавляющем большинстве случаев, либо повысились, либо остались на том же уровне. Так, в основной группе понижение степени ПИН зарегистрировано у 18 больных (60,0%), отсутствие изменений – у 8 (26,7%) и повышение – у 4 (13,3%). Ни у одного из пациентов контрольной группы снижения степени дифференцировки ПИН отмечено не было. У 9 из них (69,2%) выявлено нарастание степени ПИН и у 4 (30,8%) – отсутствие изменений.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение препарата Пермиксон приводит к снижению пролиферативной активности железистых структур и атрофии эпителия ПЖ. Препарат вызывает достоверное увеличение стромально-паренхиматозного соотношения, уменьшение воспалительной реакции в ткани ПЖ и, возможно, влияет на течение простатической дисплазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

НИИ урологии инициировал открытое мультицентровое исследование эффективности и безопасности препарата Пермиксон у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (ХАП). Согласно протоколу в исследование было включено 120 пациентов, которые 6 месяцев принимали Пермиксон по 320 мг/сут (180 мг 2 раза в день) в режиме монотерапии, а в течение последующих 6 месяцев – находились под динамическим наблюдением [19].

На этапах отбора в исследование и динамического наблюдения все пациенты прошли стандартизованное обследование, включавшее: изучение анамнеза, клинический осмотр, пальцевое ректальное исследование ПЖ, оценку симптомов заболевания в баллах по шкале NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале выраженности симптомов, шкале сексуальной функции MSF-4 и качества жизни по шкале QOL.

В обязательном порядке выполняли: 3-стаканную пробу мочи, анализ секрета ПЖ, бактериологический анализ 3-й порции мочи, УФМ с определением остаточной мочи и трансректальную эхографию ПЖ.

В исследование включили мужчин в возрасте 18 – 50 лет с доказанным наличием ХАП (синдром хронической тазовой боли – СХТБ), преимущественно ША типа, длительностью заболевания не менее 6 месяцев, выраженностью симптомов по шкале NIH-CPSI в пункте 3 не менее 3 баллов и в пункте 4 – не менее 4 баллов, при отсутствии роста микрофлоры в 3-й порции мочи (титр $<10^3$ КОЕ в 1 мл).

К участию в программе не допускали пациентов, перенесших

¹ использованы критерии ПИН, действовавшие до 2016 года

оперативные вмешательства в области шейки мочевого пузыря, ПЖ или малого таза, лиц с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, склерозом шейки или камнями мочевого пузыря, раком мочевого пузыря или ПЖ, дивертикулами и другими заболеваниями мочевого пузыря, инфекцией мочевых путей, а также мужчины с отягощенным общесоматическим статусом. Противопоказанием для участия в исследовании являлся систематический прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеотделение, а также антибиотиков, анальгетиков и/или противовоспалительных средств.

Основным критерием эффективности лечения считали динамику суммарного показателя шкалы NIH-CPSI – признанного инструмента оценки симптомов ХАП. Градация полученных результатов была следующей: 0 – 14 баллов – легкая симптоматика; 15 – 29 баллов – умеренная симптоматика; 30 – 43 балла – выраженная симптоматика.

Вторичными критериями были: динамика групповых показателей (боль, дизурия, качество жизни) шкалы NIH-CPSI; динамика показателей частоты и выраженности симптомов при оценке по стандартизированным шкалам в модификации НИИ урологии [20]; изменение состояния сексуальной функции пациентов по шкале MSF-4; изменение числа лейкоцитов в секрете ПЖ или

3-й порции мочи (после массажа ПЖ); изменение Qmax; изменение показателя качества жизни по шкале QOL.

Безопасность препарата оценивали по характеру, частоте и выраженности побочных эффектов.

Отдаленные результаты в соответствии с протоколом исследования удалось проследить у 102 мужчин. Их средний возраст был равен $39,2 \pm 5,5$ лет, длительность заболевания – $48,1 \pm 12,2$ месяцев, выраженность симптомов по шкале NIH-CPSI – $21,8 \pm 4,6$ балла, Qmax – $19,5 \pm 1,9$ мл/с, а объем ПЖ – $25,0 \pm 5,2$ см³. То есть, для участия в программе были отобраны пациенты относительно молодого возраста, страдающие ХАП в течение нескольких лет, не имеющие нарушений мочеиспускания и клинических признаков ДГПЖ.

Полугодовая терапия препаратом Пермиксон привела к статистически достоверной регрессии симптомов по данным всех использованных стандартизированных шкал (табл. 5).

Динамика показателей шкалы NIH-CPSI показала статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение как общего балла на 37,6%, так и в пунктах, отражающих боль (NIH1 – вопросы 1-4), дизурию (NIH2 – вопросы 5, 6), качество жизни (NIH3 – вопросы 7-9), что наглядно демонстрирует приведенный рисунок 6.

Препарат способствовал достоверному ($p < 0,001$) снижению вы-

раженности боли на 42,4%, дизурии – на 39,6% и улучшению показателя качества жизни – на 30,8%.

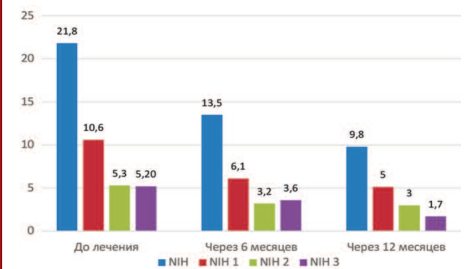


Рис. 6. Динамика симптомов по шкале NIH-CPSI на фоне лечения препаратом Пермиксон

Через 6 месяцев после прекращения приема препарата Пермиксон наблюдали дальнейшее, но не столь выраженное симптоматическое улучшение: снижение общего показателя NIH-CPSI на 27,4%, а также индексов, отражающих боль – на 16,4%, дизурию – на 6,3% и качество жизни – на 52,8%. Динамика первого и последнего показателей оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) в отличие от двух других, изменения которых не были достоверны ($p = 0,086$ и $p = 0,375$).

За весь период лечения и наблюдения уменьшение общего балла NIH-CPSI составило 55,0%, в том числе показателей, отражающих боль, дизурию и качество жизни – на 51,9%, 43,4% и 67,3%, соответственно. На этапе лечения наиболее выраженной динамике подверглись показатели, отражающие боль и дизурию, а в период наблюдения – показатель качества жизни.

Дополнительное применение шкалы частоты симптомов и линейной визуальной шкалы (ВАШ) выраженности симптомов дало возможность более детально оценить клинический эффект препарата [21]. Во всех контрольных точках исследования было отмечено статистически достоверное уменьшение частоты симптомов: через 6 месяцев – на 18,1% ($p = 0,03$) и на 55,9% к 12 месяцу наблюдения ($p < 0,001$). Суммарное уменьшение частоты симптомов составило 63,8%.

Изучить влияние препарата на выраженность симптомов ХАП могла линейная визуально-аналого-

Таблица 5. Динамика клинических показателей эффективности препарата Пермиксон у больных ХАП

| Показатель | До лечения | Через 6 мес. лечения | Через 6 мес. наблюдения |
|--------------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|
| NIH-CPSI | | | |
| - общий | $21,8 \pm 4,6$ | $13,6 \pm 3,4$ | $9,8 \pm 3,9$ |
| - боль | $10,6 \pm 5,3$ | $6,1 \pm 3,3$ | $5,1 \pm 3,1$ |
| - дизурия | $5,3 \pm 1,8$ | $3,2 \pm 0,9$ | $3,0 \pm 1,2$ |
| - качество жизни | $5,2 \pm 1,9$ | $3,6 \pm 1,9$ | $1,7 \pm 0,3$ |
| Шкала выраженности симптомов | $25,8 \pm 22,9$ | $18,9 \pm 12,5$ | $10,9 \pm 10,8$ |
| Шкала частоты симптомов | $16,6 \pm 8,1$ | $13,6 \pm 9,5$ | $6,0 \pm 4,8$ |
| Шкала MSF-4 | $5,4 \pm 0,8$ | $4,5 \pm 0,5$ | $2,6 \pm 0,9$ |
| Qmax | $19,5 \pm 1,9$ | $21,2 \pm 2,9$ | $22,0 \pm 2,1$ |
| Число лейкоцитов в секрете ПЖ | $24,0 \pm 6,2$ | $10,7 \pm 5,4$ | $7,9 \pm 5,9$ |
| Количество баллов по шкале QOL | $4,6 \pm 0,6$ | $3,3 \pm 1,1$ | $1,4 \pm 0,7$ |

вая шкала. Через 6 месяцев приема препарата Пермиксон было зарегистрировано достоверное снижение выраженности симптомов, в среднем, на 33,7%, а в дальнейшем – еще на 42,3% ($p < 0,001$). В целом, в ходе исследования отмечено уменьшение выраженности симптомов на 61,7%.

Шкала IPSS не является специфичной для ХАП. Анализ исходных данных свидетельствовал, что у большинства пациентов отсутствовали выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исходный показатель IPSS был равен всего 3,9 балла. Поэтому этот инструмент из дальнейшего анализа был исключен.

Исходно не было также отмечено существенных нарушений мочеиспускания по данным урофлоуметрии: Qmax составила в среднем 19,5 мл/с. Несмотря на это, через 6 месяцев лечения было зарегистрировано ее увеличение до 21,2 мл/с, или на 8,7%, а через 6 месяцев наблюдения – до 22,8 мл/с, или еще на 7,5%. За все время исследования увеличение Qmax составило 16,9% ($p < 0,001$).

Если до начала лечения в секрете ПЖ пациентов регистрировали выраженную воспалительную реакцию, а среднее число лейкоцитов в поле зрения было равно 24,4, то через 6 месяцев терапии препаратом Пермиксон этот показатель снизился до 10,7 (-56,1%), а за период наблюдения – до 7,9 (-26,2%). Указанные изменения оказались статистически достоверны ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно). Общее уменьшение числа лейкоцитов в секрете ПЖ было равно 67,6% ($p < 0,001$).

Состояние сексуальной функции относится к факторам, оказывающим значительное влияние на качество жизни мужчины и оценку безопасности лечения. В настоящем исследовании была применена анкета MSF-4, отражающая по 5-балльной шкале уровень интереса к сексу, качество эрекции, оргазма и эякуляции, причем уменьшение показателя свидетельствует об улуч-

шении состояния больного [22]. Этот параметр изменялся достаточно медленно. После 6 месяцев терапии достоверной динамики его значений выявлено не было: 5,4 и 4,8 балла, соответственно (11,1%; $p = 0,860$). Однако через год зарегистрировано уменьшение показателя MSF-4 до 2,6 баллов (-51,8%; $p < 0,001$). Эта тенденция оказалась неслучайной и наблюдалась практически во всех центрах, принявших участие в исследовании. Каких-либо побочных эффектов связанных с лечением, выявлено не было.

И наконец, на фоне позитивной динамики симптомов отмечено достоверное ($p < 0,001$) улучшение показателя качества жизни QOL: с исходных 4,6 балла до 3,3 через 6 месяцев лечения (-28,3%) и до 1,4 балла через 1 год наблюдения (-69,6%). Последний факт подтверждает длительный и стойкий эффект, достигнутый у больных ХАП при лечении препаратом Пермиксон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, НИИ урологии обладает опытом участия в клинических исследованиях эффективности и безопасности препарата Пермиксон, с участием 372 больных ДГПЖ / СНМП и ХАП.

Лечение препаратом в дозе 320 мг/сут облегчало симптоматику при ДГПЖ, на что указывает устойчивое и статистически значимое улучшение показателей IPSS и QOL – основных критериев эффективности. Также было продемонстрировано позитивное его влияние на параметры мочеиспускания (величину Qmax) и сексуальной функции по шкале MSF-4. Полученные данные в целом соответствуют результатам опубликованного в 2018 году R.Vela-Navarrete и соавт. систематического обзора и метаанализа 27 рандомизированных и наблюдательных клинических исследований применения препарата Пермиксон при ДГПЖ и СНМП [23].

Уродинамические эффекты препарата Пермиксон дополнительно изучены на группе пациентов с ДГПЖ. С использованием метода КУДИ зарегистрированы положительные изменения показателей у 40% больных: увеличение скорости мочеиспускания, объема мочеиспускания, максимальной цистометрической емкости, снижение градиента Pdet / Qmax и степени обструкции по Schafer.

В ряде исследований было отмечено некоторое уменьшение объема ПЖ на фоне лечения препаратом Пермиксон [24,25]. В представленном выше российском исследовании через 6 месяцев приема препарата зарегистрировано уменьшение среднего объема ПЖ на 14,3%, которое сохранилось до двух лет наблюдения.

Патогенетическое действие препарата Пермиксон было показано нами при морфологическом исследовании ткани ПЖ, в ходе которого подтверждено достоверное снижение пролиферативной активности железистых структур, нарастание их атрофии, увеличение стромально-паренхиматозного соотношения и уменьшение воспалительной реакции. Последний факт приобретает особое значение на фоне накопления информации о роли хронического воспаления в патогенезе ДГПЖ и РПЖ [26]. Полученные нами еще в 2004 году данные подтверждают более поздние клинические исследования, в которых изучали динамику маркеров воспаления в ткани ПЖ при лечении препаратом Пермиксон [27,28]. Показательно, что растительные экстракты, в первую очередь из *Serenoa Repens* – это единственная группа препаратов с противовоспалительным эффектом, которую можно применять длительно при лечении ДГПЖ / СНМП, также эти препараты обладают высоким профилем безопасности.

И наконец, противовоспалительная эффективность препарата Пермиксон была продемонстрирована

у больных ХАП/СНМП в ходе многоцентрового клинического исследования. Для применения препарата у больных ХАП имеется достаточно теоретических и экспериментальных обоснований. В нашей работе он показал выраженный

симптоматический и противовоспалительный эффект. Мы считаем важным факт быстрого, более чем на 50%, уменьшения числа лейкоцитов в секрете ПЖ, которое носило стойкий характер и после прекращения терапии. Полученные

результаты соотносятся с работами зарубежных авторов [29,30].

Наш опыт свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата Пермиксон – его применение во всех исследованиях сопровождало минимальное число осложнений. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушения функции нижних мочевых путей, хронический абактериальный простатит, лечение, Пермиксон.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, chronic abacterial prostatitis, treatment, Permixon.

Резюме:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием среди мужчин пожилого возраста, которое сильно влияет на их качество жизни, вызывая симптомы со стороны нижних мочевых путей. В последнее время особое внимание уделяют патогенетической роли хронического воспаления в патогенезе ДГПЖ. В связи с этим продолжается поиск лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием и пригодных для длительного применения.

Пермиксон (Permixon) – это гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*, состоящий из смеси свободных и эстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, полипренов и фитостеролов. Он обладает специфичностью и селективностью по отношению к предстательной железе (ПЖ), а благодаря большому количеству ингредиентов, имеет широкий спектр биологической активности. Основными механизмами действия Препарата Пермиксон являются его антиандрогенные (ингибирование активности 5 α -редуктазы), проапоптотические, антипролиферативные и противовоспалительные свойства. Пермиксон не влияет на выработку простатспецифического антигена и не вызывает побочных эффектов.

НИИ урологии обладает опытом участия в клинических исследованиях эффективности и высоком профиле безопасности препарата Пермиксон с участием около 400 больных.

Результаты применения препарата Пермиксон у больных СНМП / ДГПЖ. Исследования проведены на 400 больных ДГПЖ/СНМП (симптомы нижних мочевых путей) и хроническим абактериальным простатитом (ХАП). Показано, что лечение препаратом в дозе 320 мг/сут облегчало симптоматику при ДГПЖ, на что указывает устойчивое и статистически значимое улучшение показателей IPSS и QOL – основных критериев эффективности.

Уродинамические эффекты препарата Пермиксон. Было продемонстрировано позитивное его влияние на параметры мочеиспускания – величину Qmax и сексуальной функции по шкале MSF-4. С использованием метода КУДИ зарегистрированы положительные изменения показателей уродинамики у 40% больных: увеличение скорости мочеиспускания, объема мочеиспускания, максимальной цистометрической емкости, снижение градиента Pdet / Qmax и степени обструкции по Schafer.

Морфологические изменения ткани предстательной же-

Summary: Our experience in application of hexane extract of *Serenoa Repens* (Permixon) extract in case of chronic prostatitis

A.V. Sivkov, V.N. Sinyuhin, V.V. Prichepa, O.I. Apolihin

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease among older men, which has a strong effect on their quality of life causing lower urinary tract symptoms (LUTS). Recently, special attention has been paid to the pathogenetic role of chronic inflammation in the pathogenesis of BPH. In connection with this, researchers continue the search for drugs with anti-inflammatory action and suitable for long-term use.

Permixon is a hexane lipidosterol extract of *Serenoa repens*, consisting of a mixture of free and esterified long chain fatty acids, polyprenes and phytosterols. It has specificity and selectivity towards the prostate, and also has a wide range of biological activity due to the large number of ingredients. The Permixon main mechanisms of action are its anti-androgenic (inhibition of 5 α -reductase activity), pro-apoptotic, anti-proliferative and anti-inflammatory properties. Permixon has no effect on the production of prostate-specific antigen and does not cause side effects.

The Research Institute of Urology has experience of participation in clinical studies of the efficacy and safety of the Permixon based on 372 patients.

The results of the Permixon use in patients with LUTS / BPH. The prospective study comprised 203 patients with BPH / LUTS. It was shown that 320 mg of drug per day eased the symptoms of BPH what was indicated by a steady and statistically significant improvement in the main criteria for treatment efficacy: 38.6% of IPSS and 32.3% of QOL.

Urodynamic effects of Permixon. Its positive effect on urinary parameters was demonstrated. Positive changes in urodynamic parameters were recorded with the help of the KUDI method in 40% of patients: the increase in the speed of urination (25%), in the volume of urination (58.2%), in a maximum cystometric capacity (92.3%), in a decrease in the Pdet / Qmax gradient (16.2 %) and in the degree of obstruction according to Schafer (up to stages II and III).

Morphological changes in prostate tissue of patients with BPH in case of the Permixon treatment. We showed the pathogenetic ef-

лезы больных ДГПЖ при лечении препаратом Пермиксон. Патогенетическое действие препарата Пермиксон было показано нами при морфологическом исследовании ткани ПЖ, в ходе которого подтверждено достоверное снижение пролиферативной активности железистых структур, нарастание их атрофии, увеличение стромально-паренхиматозного соотношения и уменьшение воспалительной реакции.

Результаты применения Препарата Пермиксон у больных хроническим абактериальным простатитом. Противовоспалительная эффективность Препарата Пермиксон была продемонстрирована в ходе многоцентрового клинического исследования у больных ХАП/СНМП. В нашей работе он показал выраженный симптоматический и противовоспалительный эффект, что сопровождалось уменьшением на 50% числа лейкоцитов в секрете ПЖ, которое носило стойкий характер и после прекращения терапии.

Заключение. Наш опыт свидетельствует об эффективности и высоком профиле безопасности применения Препарата Пермиксон при ДГПЖ/СНМП и ХАП

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

fect of Permixon during the morphological study of prostate tissue, where a significant decrease in the proliferative activity of glandular structures, an increase in their atrophy (90%) and in their stroma-parenchyma ratio (93.3%) and also a decrease in the inflammatory response (53.3%) were confirmed.

The results of the Permixon use in patients with chronic non-bacterial prostatitis (CNBP). Anti-inflammatory efficacy of Permixon was demonstrated in a multicenter clinical study of 120 patients with CNBP/LUTS. During our work we showed that the drug had a pronounced symptomatic and anti-inflammatory effect, which was accompanied by a 50% decrease in the number of leukocytes in the prostate secret (that had a long-standing effect even after cessation of therapy); by a 63.8% decrease in the total frequency of symptoms; by the improvement of sexual function (by 51.8% decrease in the number of points on the MSF4 scale).

Conclusion. Our study demonstrates the efficacy and safety of Permixon use in BPH/LUTS and CNBP.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ji Yi Xue Za Zhi* 2017;29(2):79-83. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_20_17.
- Van Asseldonk B, Barkin J, Elterman DS. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol* 2015; 22 (Suppl 1):7-17.
- Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2013;111(2):304-311. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
- Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, Calapai G, Magno C, Gangemi S. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urol Int* 2015; 94:249-254. doi:10.1159/000366210
- Barron R, Campbell UA. Online survey of benign prostatic hyperplasia treatment and compliance. *J Med Econ* 2007;10(1):1-15. <https://doi.org/10.3111/200710001015>
- Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010;58:450-6. doi:10.1016/j.eururo.2010.05.045
- Lukacs B, Cornu JN, Aout M, Tessier N, Hodee C, Haab F, et al. Management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia in real-life practice in France: a comprehensive population study. *Eur Uro* 2013;64:493-501. doi:10.1016/j.eururo.2013.02.026
- Habib, FK. Serenoa repens: the scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Uro Suppl* 2009;8(13):887-893. doi: 10.1016/j.eursup.2009.11.005
- Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, Cucchiara V, Mirone V, Montorsi F, et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol* 2017, 27:99-106. doi:10.1097/MOU.0000000000000369
- Silvestri I, Cattarino S, Aglianò AM, Nicolazzo Ch, Scarpa S, Salciccia S, et al. Effect of Serenoa repens (PermixonW) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond)* 2013;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11
- Petrangeli E, Lenti L, Buchetti B, Chinzari P, Sale P, Salvatori L, et al. Lipido-Sterolic Extract of Serenoa repens (LSEsr, Permixon) treatment affects human prostate cancer cell membrane organization. *J Cell Physiol* 2009 ;219: 69-76. doi: 10.1002/jcp.21648
- Сивков А.В. Пермиксон: механизм действия, клиническая эффективность и место в лечении ДГПЖ. В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.; 1999. 117-133.
- Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А., Горюловский Л.М., Винаров А.З, Сивков А.В., Медведев А.А. Результаты долгосрочного применения препарата Пермиксон у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2004;2:3-7.
- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guide-lines. Management of non-neurogenic male LUTS. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.

ЛИТЕРАТУРА

15. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT, Chodak GW, Contreras BA. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998;51(6):1003-1007
16. Медведев А.А. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 1-146 с.
17. Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Медведев А.А., Разумов С.В., Кочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон. *Урология* 2004;(5):10-16.
18. Руководство по урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: Медицина, 1998, Т.3. С. 368-522.
19. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Аляев Ю.Г., Комяков Б.К., Журавлев В.Н и др. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2007;(5):1-7
20. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1996;9(5):379-95. doi: 10.2165/00002512-199609050-00008
21. Ощепков В.И., Дарий Е.В., Сивков А.В. Стандартизированная оценка симптомов хронического простатита. В кн.: Вопросы андрологии в урологии. М.; 2000. С. 100—109
22. Marquis P, Marrel A. Reproducibility and clinical and concurrent validity of the MSF-4: a four-item male sexual function questionnaire for patients with benign prostatic hyperplasia. *Value Health* 2001;4 (4):335-43. doi:10.1046/j.1524-4733.2001.44021.x
23. Vela-Navarrete R., Alcaraz A., Rodrigues-Antolin A., Minana Lopez B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BJU Int* 2018;122(6):1049-1065. doi: 10.1111/bju.14362
24. Al-Shukri SH, Deschaseaux P, Kuzmin IV, Amdiy RR. Early urodynamic effects of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(3):195-199. doi: 10.1038/sj.pcan.4500477
25. Maccagnano C, Brigant A, Teillac P, Schulman C, Francesco Montorsi et al, A Critical Analysis of Permixon™ in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement *Eur Urol Suppl* 2006;5(4): 430–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.02.006>
26. Tewari AK, Stockert JA, Yadav SS, Yadav KK, Khan I. Inflammation and prostate cancer. Chapter 3. in Cell and Molecular biology of prostate cancer. [Ed. Schatten H.]. Springer International Publishing AG: 2018, p. 41-65.].
27. Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J, Robert G de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2015;75(16):1857–1867. doi: 10.1002/pros.23059
28. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K., Tzortis V., Koukoulis G., Melekos M. The effect extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol* 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s00345-018-2409-1.
29. Reisiigi AE, Pointner J, Obwexer S, Djavan B. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome recurrence after initial effective phytotherapeutic treatment. *J Urol* 2005;173(4):30. doi: 10.1016/S0022-5347(18)34376-3
30. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G, Leonardi R, Gentile BC, et al. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation. *Arch Ital Urol Androl* 2012;84(2):94-8.

REFERENCES (12-13, 16-19, 21)

12. Sivkov A.V. Permixon: mekhanizm deystviya, klinicheskaya effektivnost' i mesto v lechenii DGPZH. V kn.: Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy. [Pod red. N.A. Lopatkina]. M.; 1999. 117—133. (In Russian)
13. Pytel' YU.A., Lopatkin N.A., Gorilovskiy L.M., Vinarov A.Z., Sivkov A.V., Medvedev A.A. Rezul'taty dolgosrochnogo primeneniya preparata Permixon u bol'nykh s simptomami narusheniya funktsii nizhnikh mochevykh putey, obuslovlennymi dobrokachestvennoy giperplaziyey predstatel'noy zhelezy. *Urologiya* 2004;2:3-7. (In Russian)
16. Medvedev A.A. Ekstrakty *Serenoa repens* v lechenii bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstatel'noy zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. 1-146 с. (In Russian)
17. Sivkov A.V., Kudryavtsev YU.V., Medvedev A.A., Razumov S.V., Kочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон. *Урология* 2004;(5):10-16. (In Russian)
18. Руководство по урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: Медицина, 1998, Т.3. С. 368-522. (In Russian)
19. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Аляев Ю.Г., Комяков Б.К., Журавлев В.Н и др. Резул'tаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2007;(5):1-7 (In Russian)
21. Ощепков В.И., Дарий Е.В., Сивков А.В. Стандартизированная оценка симптомов хронического простатита. В кн.: Вопросы андрологии в урологии. М.; 2000. С. 100—109 (In Russian)

ДГПЖ

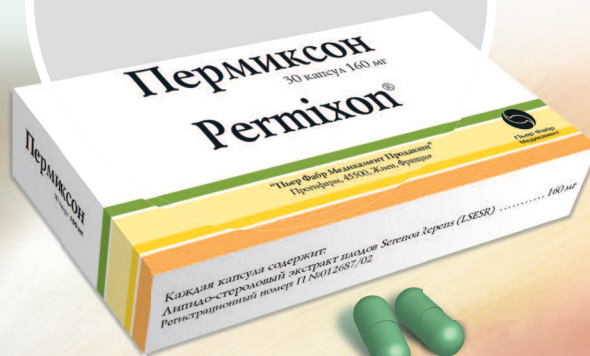
Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

Пермиксон

Липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

ОТЛИЧАЕТСЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
БЕЗОПАСНОСТЬЮ И СОСТАВОМ

1 капсула
2 раза в день
не менее 3 месяцев



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15;
Тел. +7 495 789 9533 www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Особенности инфравезикальных обструкций после хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и их лечение в одиночном центре

М.И. Коган, Н.В. Крючкова, В.П. Глухов, В.В. Митусов, Д.В. Сизякин, А.А. Бычков
ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Сведения об авторах:

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС РостГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Коган М.И. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology and reproductive health with Pediatric Urology and Andrology Course of the FPE and PRS, Rostov SMU of Ministry of Health of Russia, honored Scientist of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Крючкова Н.В. – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; Kriuchkova N.V. – postgraduate student at the Department of Urology and reproductive health with Pediatric Urology and Andrology Course of the FPE and PRS, RostSMU of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Глухов В.П. – к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Gluukhov V.P. – Ph.D, Associate Professor at the Department of Urology and reproductive health with Pediatric Urology and Andrology Course of the FPE and PRS, Rostov SMU of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Митусов В.В. – д.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: mvv55@list.ru

Mitusov V.V. – Dr. Sc., Associate Professor at the Department of Urology and reproductive health with Pediatric Urology and Andrology Course of the FPE and PRS, Rostov SMU of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: mvv55@list.ru

Сизякин Д.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dsiziakin@mail.ru

Sizyakin D.V. – Dr. Sc., Prof. at the Department of Urology and reproductive health with Pediatric Urology and Andrology Course of the FPE and PRS, Rostov SMU of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dsiziakin@mail.ru

Бычков А.А. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Bychkov A.A. – Ph.D., Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov SMU of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

До настоящего времени стандартными хирургическими подходами к удалению простатической ткани при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) являются открытая аденомэктомия (ОАЭ) и монополярная трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) [1-4], несмотря на многочисленные альтернативы с превосходными результатами в виде биполярной ТУРПЖ, лазерных и аблятивных технологий [5-7]. Как и любая деструктивная хирургия, ОАЭ и ТУРПЖ имеют свои ранние и поздние осложнения, среди последних на протяжении многих десятилетий продолжают доминировать стриктуры уретры (СУ) (2,2-9,8%) и стенозы шейки мочевого пузыря (ШМП) (0,3–9,2%) [8-12]. Рецидив инфравезикальной обструкции может развиваться в любом отделе уретры дистальнее выходного отверстия мочевого пузыря, иметь различную протяженность, включая субто-

альное поражение, и степень сужения просвета вплоть до облитерации. И если особенности поздних инфравезикальных обструкций после ТУРПЖ и результаты их хирургического лечения представлены в единичных работах [13,14], то подобных публикаций, касающихся ОАЭ, не удалось найти в современной литературе, и поэтому отсутствуют сравнительные оценки обструктивных осложнений ОАЭ и ТУРПЖ, их хирургической коррекции и эффективности лечения, что и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование включает в себя анализ хирургического лечения последовательно госпитализированных 68 пациентов со СУ и (или) стенозами ШМП, возникшими вследствие оперативного лечения ДГПЖ, выполненного в клиниках различных регионов страны. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили

30 пациентов, которым была ранее выполнена ОАЭ. Вторая группа представлена 38 пациентами после ТУРПЖ. Наличие СУ в анамнезе являлось критерием исключения из данного исследования.

Всем больным в составе комплексного урологического обследования проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних мочевых путей, предстательной железы и мочевого пузыря, восходящую уретрографию и микционную цистурографию.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ специального назначения SPSS 17.0. Определяли средние значения и среднеквадратичную ошибку, Т-критерий Стьюдента. При определении статистической значимости различий руководствовались общепринятым уровнем ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов в I группе составила 67,5 (62-75) лет, во

II – 66 (61-72) лет ($p>0,05$). На момент госпитализации в I группе у 20 (67%), а во II – у 16 (42%) больных деривация мочи осуществлялась посредством цистостомического дренажа. Основными жалобами пациентов с сохраненным мочеиспусканием были: слабая струя мочи и частое болезненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

Согласно анамнеза, у 13 (43%) пациентов I группы и у 9 (24%) пациентов II группы в послеоперационном периоде после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не было восстановлено. У больных с восстановленным мочеиспусканием срок возникновения обструктивной симптоматики после хирургии ДГПЖ в I группе составил 6 (3-24) месяцев, во II – 4 (3-5) месяца ($p<0,05$). Таким образом, трансуретральная хирургия приводит к более раннему развитию обструктивных симптомов, а операция ОАЭ чаще сопровождается развитием ранней и полной обструкции уретры/ШМП, чем ТУРПЖ.

Одиночные поражения в виде

СУ или стеноза ШМП являются доминирующими у пациентов I и II групп и составляют 93% и 89%, соответственно, и только 7% пациентов I группы и 11% пациентов II группы имеют сочетание СУ со стенозом ШМП. К моменту госпитализации у 9 (30%) пациентов I группы и у 5 (13%) пациентов II группы отмечены облитерации уретры в бульбозном и перепончато-простатическом отделах.

При анализе взаимосвязи локализации стриктур с видом первичной хирургии установлено, что ОАЭ более чем в 70% случаев сопровождается поражением двух и трех отделов мочеиспускательного канала с преимущественной локализацией в задней уретре (84,6%), тогда как большинство СУ после ТУРП локализуется в спонгиозной уретре, преимущественно в ее бульбозном отделе (80,6%).

Протяженность СУ в зависимости от локализации в обеих группах значимо не отличается ($p>0,05$) (табл. 1). На долю коротких (<2,0 см) СУ приходится 50% и 58% в I и II группах больных, соответственно. Протяженные стриктуры мочеис-

пускательного канала в основном локализуются в пенильном и пенильно-бульбозном отделах уретры, а также поражают переднюю и заднюю уретру с локализацией в бульбозно-перепончато-простатическом отделах. Субтотальное поражение пенильного отдела уретры в одном случае у пациента I группы, по всей видимости, не связано с техникой самой хирургии, а обусловлено формированием обширного спонгиозно-фиброза воспалительного генеза вследствие длительного расположения уретрального катетера в послеоперационном периоде.

Ранее 37 (54%) больных были подвержены повторному хирургическому лечению в связи с обструкцией уретры/ШМП в тех клиниках, где были оперированы первично (табл. 2). Большинство пациентов (86%) I группы и треть пациентов (34%) II группы, перенесли одну или несколько внутренних оптических уретротомий (ВОУТ).

Общее количество операций у пациентов I группы составило 30, у II – 51. Средний показатель операций на одного больного в I группе – 2,1, во II – 2,2.

Для рецидивного поражения чаще характерно развитие стеноза ШМП и его сочетание со СУ (38%), тогда как первичные поражения в большинстве случаев (97%) являются стриктурами мочеиспускательного канала. Большинство первичных обструкций (73,4%) локализируются в одном отделе уретры – в бульбозном или простатическом, в то время как 70% рецидивных обструкций поражают два и более отделов уретры. Соответственно и протяженность рецидивных СУ была выше по сравнению с первичными, в отдельных случаях более 5,5 см.

Из 68 больных в трех случаях нами было реализовано в качестве лечения программное бужирование уретры в связи с непротяженностью СУ (1,0-1,5 см) и диаметром 16-17 Ch. В других 65 наблюдениях было выполнено оперативное лечение (табл. 3). ■

Таблица 1. Протяженность СУ в связи с локализацией

| Локализация СУ, отдел | Протяженность, см | | p |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------|------|
| | I группа (n=26) | II группа (n=31) | |
| Пенильный | 15,0 | 7,0 | 0,66 |
| Пенильно-бульбозный | 6,0 | 4,5 ± 1,2 (3-6) | 0,33 |
| Бульбозный | 1,9 ± 1,2 (0,5-4) | 1,5 ± 0,7 (0,5-3) | 0,67 |
| Бульбозно-перепончатый | 2,1 ± 0,8 (0,5-3) | 1,25 ± 0,8 (0,5-2,5) | 0,07 |
| Перепончато-простатический | 3,2 ± 1,0 (1,5-4,5) | 3,75 ± 0,4 (3,5-4) | 0,35 |
| Бульбозно-перепончато-простатический | 5,8 ± 1,2 (4,5-7) | 5,25 ± 0,6 (4,5-6) | 0,62 |
| Простатический | 0,8 ± 0,5 (0,5-1,5) | 1,9 ± 0,74(1-2,5) | 0,15 |

Таблица 2. Характер ранее перенесенных операций

| Характер операций | I группа (n=14) | II группа (n=23) |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|
| ВОУТ | 8 (57%) | 1 (4%) |
| ТУР шейки мочевого пузыря | – | 13 (57%) |
| ВОУТ+ТУР шейки мочевого пузыря | 4 (29%) | 7 (31%) |
| Резекция уретры | 2 (14%) | 1 (4%) |
| Наружная уретротомия и перинеостомия | – | 1 (4%) |

Таблица 3. Типы операций

| Тип операции | I группа (n=28) | II группа (n=37) |
|--|-----------------|------------------|
| Резекция уретры, уретростомия | 7 (25%) | 4 (11%) |
| Резекция уретры с концевым анастомозом | 14(50%) | 16 (43%) |
| Различные виды уретропластик | 2 (7%) | 6 (16%) |
| ВОУТ | – | 1 (3%) |
| ТУР шейки мочевого пузыря | 4 (14%) | 8 (22%) |
| ВОУТ+ТУР шейки мочевого пузыря | 1 (4%) | 2 (5%) |

Наш опыт показывает, что обструкции уретры и ШМП, возникшие после ТУРП, удается значительно чаще (30%) разрешить путем эндоскопической трансуретральной хирургии, чем после ОАЭ (18%). Большая же часть больных обеих групп подвергнута открытой хирургии. При этом резекционно-анастомотическая техника хирургии была применена в 75% случаев после ОАЭ и у 54% больных после ТУРП.

Самостоятельное мочеиспускание восстанавливали на 10-14 сутки. При контрольной восходящей уретрографии во всех случаях в эти сроки отмечена нормальная проходимость уретры без признаков сужения, деформации и затеков. Таким образом, эффективность хирургического лечения достигнута у всех больных. Однако у трех (4,6%) пациентов из 65 после удаления уретрального катетера не удалось восстановить самостоятельное мочеиспускание, что потребовало анализа причин.

Приводим клинические случаи. Больной Ш., 59 лет, в течение 10 лет страдал тяжелой формой депрессивного расстройства, получал лечение антидепрессантами. 3 года назад отмечено появление обструктивной симптоматики, выполнена ТУРПЖ, деривация мочи осуществлялась посредством цистостомы. При восходящей и микционной уретроцистографии выявлена протяженная облитерация бульбозно-перепончато-простатического отделов уретры. Нами выполнена резекция рубцовых тканей и уретроцистоанастомоз. При перикатетерной восходящей уретро-



Рис.1. Перикатетерная восходящая уретрограмма больного Ш., 59 лет, на 14-е сутки после уретроцистоанастомоза

графии на 14-е сутки после операции контраст свободно проходит по широкой уретре в мочевой пузырь (рис. 1).

Неоднократные попытки в течение 1,5 месяцев восстановить естественное мочеиспускание не удались. Контрольная уретроцистоскопия установила хорошую проходимость уретры и шейки мочевого пузыря. Отказ от антидепрессантов по решению психиатра невозможен. В связи с этим больному предложено осуществлять периодическую катетеризацию (3-4 раза в сутки).

Причина невосстановления мочеиспускания у двух пациентов из I группы объяснена нами нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей, которая не была диагностирована до выполнения операции на предстательной железе.

Пациент М., 77 лет, 7 лет назад выполнена ОАЭ, через год развилось обструктивное мочеиспускание, по месту жительства выполнены многократные ТУР шейки мочевого пузыря, резекция уретры с концевым анастомозом, однако самостоятельное мочеиспускание не было восстановлено. Более 4-х лет деривация мочи по цистостоме. Нами выявлена протяженная (7,0 см) облитерация бульбозно-перепончато-простатического отдела уретры, выполнена резекция уретры и уретроцистоанастомоз. На 14-е сутки удален уретральный катетер, однако самостоятельное мочеиспускание не восстановилось. При восходящей уретроцистографии уретра проходима на всем протяжении, признаков сужения в зоне урет-



Рис.2. Восходящая уретроцистограмма больного М., 77 лет, на 14-е сутки после уретроцистоанастомоза

роцистоанастомоза нет (рис. 2). Комплексное уродинамическое исследование выявило дисфункцию нижних мочевых путей: фаза наполнения: низкий комплаенс со сниженной емкостью мочевого пузыря, нормосенсорный, терминально гиперактивный мочевой пузырь, уретральная функция компетентна; фаза выделения: нормоактивный детрузор, детрузорно-сфинктерная диссинергия (уродинамическая классификация) (рис 3). Пациент предпочел сохранение цистостомического дренажа.

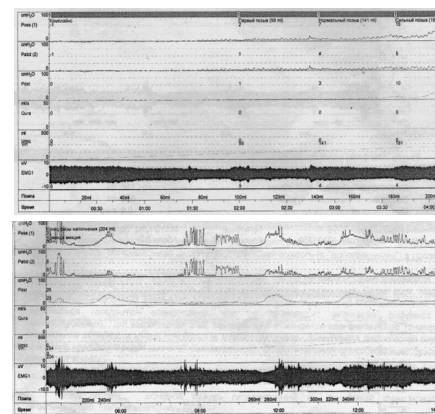


Рис.3. Восходящая уретроцистограмма больного М., 77 лет, на 14-е сутки после уретроцистоанастомоза

Пациент И., 66 лет, 10 лет назад по месту жительства произведена ОАЭ, после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, сохранена цистостоме. По месту жительства выполнены многократные ТУР шейки мочевого пузыря, резекция бульбозного отдела уретры, однако самостоятельное мочеиспускание не восстановлено. Нами при восходящей и микционной уретроцистографии выявлен стеноз шейки мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь (рис. 4).



Рис.4. Цистограмма больного И., 66 лет, после множественных операций на простате

Пациенту выполнена ТУР шейки мочевого пузыря, в послеоперационном периоде самостоятельное мочеиспускание не восстановлено, отмечено отсутствие позыва к мочеиспусканию при объеме более 600 мл. Пациенту сохранен цистостомический дренаж.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает клинический опыт, инфравезикальные обструкции после ОАЭ и ТУРПЖ в виде СУ и поражения ШМП имеют особенности возникновения и развития. Впервые, у некоторого числа больных не происходит восстановление мочеиспускания после удаления уретрального катетера. Конечно самым рациональным подходом в этой ситуации является немедленная уретроцистоскопия, которая во всех случаях позволяет выявить причину(ы) острой посткатетерной обструкции и тотчас ликвидировать ее или их. Однако на практике такой подход реализуется редко и, как правило, предпринимаются попытки бужирования, повторной установки уретрального катетера или восстановления надлонного мочепузырного дренажа. Такая тактика не ликвидирует причины обструкции и, более того, способствует процессу хронизации состояния. Безусловно, острая обструкция после ОАЭ и ТУРПЖ в большей части случаев связана с несовершенством хирургической техники уролога при удалении аденоматозной ткани, особенно часто это наблюдается при ОАЭ. Хотя этот же фактор может лежать в основе и в отдаленном периоде инфравезикальных обструкций, но на их развитие влияние оказывают и

другие факторы: одни из них связаны с недостатками в работе с резектоскопом и электрическим оборудованием («блуждающие» электрические токи, недостаточная смазка и т.д.), другие – с особенностями предстательной железы и здоровья пациента. Как показали исследования, выполненные в Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова, факторами риска развития СУ после ТУРПЖ являются хронический простатит, объем предстательной железы более 70 мл, продолжительность ТУР более 70 минут, диаметр резектоскопа 27 Ch, сахарный диабет 2 типа, повторное введение уретрального катетера [14].

Во-вторых, важно понимать, что своевременная уретроцистоскопия при острой задержке мочи после удаления уретрального катетера может не только устранить причины обструкции, но и предупредить развитие в последующем облитераций уретры и ШМП.

Нами показано, что СУ после ОАЭ и ТУРПЖ различаются рядом характеристик: сроками развития, локализацией, протяженностью, степенью обструкции, а также характером хирургии, предпринятой урологами после ОАЭ или ТУРПЖ для их коррекции, что пришлось учитывать при оперативном лечении госпитализированных пациентов. Совершенно ясно, что изолированные обструкции ШМП и простатической уретры устраняются эффективно путем трансуретральной хирургии. Но подавляющее большинство пациентов с множественными, протяженными, рецидивными, облитеративными поражениями требуют исключительно открытого хирургического подхода.

Причем, по нашему мнению, с целью излечения пациентов следует отдавать предпочтение резекционно-анастомотической хирургии. Конечно, это касается в полной мере случаев поражения бульбарной уретры и проксимальнее ее вплоть до ШМП, и только при пенильных и пенильно-бульбарных сужениях (необлитеративных) рационально использовать аугментационную пластику кожным или оральным трансплантатом.

В трех случаях из 68 мы столкнулись после дезоблитерации уретры с невозможностью восстановить естественное мочеиспускание при хорошей анатомической характеристике уретры и ШМП: в одном случае это оказалось связанным с более чем 10-летним приемом антидепрессантов, в двух других – с наличием нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, что в итоге потребовало с учетом коморбидности сохранения пузырной деривации мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обструкции уретры и ШМП после ОАЭ и ТУРПЖ отличаются своими особенностями возникновения и развития, требуют и своеобразных хирургических подходов к их коррекции. Опыт показывает, что при данного рода поражениях уретры и шейки мочевого пузыря в каждом отдельном случае можно добиться эффективного анатомического хирургического результата и восстановления мочеиспускания. Однако коморбидность в виде психических и неврологических поражений ограничивают функциональный успех при ликвидации уретральной обструкции. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, аденомэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы, стриктура уретры, стеноз шейки мочевого пузыря, осложнения, хирургическое лечение, резекция уретры.

Key words: benign prostatic hyperplasia, prostatectomy, transurethral resection of prostate, urethral stricture, bladder neck contracture, complications, surgical treatment, urethral resection.

Резюме:

Введение. Стандартным хирургическим подходом лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) или открытая аденомэктомия (ОАЭ). В части случаев хирургическое лечение ДГПЖ сопровождается развитием таких послеоперационных осложнений, как стриктуры уретры (СУ) и стеноз шейки мочевого пузыря (ШМП), приводящих к рецидиву инфравезикальной обструкции.

Цель: изучить особенности поздних обструктивных осложнений ОАЭ и ТУРПЖ, их хирургическую коррекцию и эффективность лечения.

Материалы и методы. Исследование включает в себя анализ хирургического лечения 68 пациентов, средний возраст которых 66 (61,5-73) лет, со стриктурами уретры и (или) стенозами шейки мочевого пузыря, возникшими вследствие хирургии ДГПЖ. Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 30 пациентов после ранее выполненной ОАЭ, II группа – 38 пациентов после ТУРПЖ.

Результаты. СУ и поражения ШМП после ОАЭ и ТУРП имеют особенности своего возникновения и развития, различаются рядом характеристик: сроками развития, локализацией, протяженностью, степенью обструкции, а также характером выполненной операции у больных с ДГПЖ.

Заключение. В каждом отдельном случае можно добиться эффективного хирургического результата при ликвидации уретральной обструкции и восстановления мочеиспускания. Однако коморбидность в виде психических и неврологических поражений ограничивают функциональный успех операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:
Peculiarities of infravesical obstructions caused by surgery of benign prostatic hyperplasia and their treatment in a single center**

M.I. Kogan, N.V. Kriuchkova, V.P. Glukhov, V.V. Mitusov, D.V. Sizyakin, A.A. Bychkov

Introduction. The standard surgical approach to the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) is transurethral resection of the prostate (TURP) or open prostatectomy. In some cases, surgical treatment of BPH is accompanied by the development of postoperative complications leading to recurrence of the infravesical obstruction, such as urethral stricture (US) and bladder neck contracture (BNC). Aim. To investigate the features of late obstructive complications after the open prostatectomy and TURP, their surgical correction and the effectiveness of treatment.

Materials and methods. This study includes an analysis of the surgical treatment of 68 patients aged 66 (61.5-73) years with US and (or) BNC caused by surgery of BPH. All patients were divided into 2 groups: 1 group – 30 patients after the previously performed open prostatectomy, 2 group – 38 patients after TURP.

Results. Infravesical obstructions after open prostatectomy and TURP in the form of US and BNC have the features of their origin and development, differ in a number of characteristics: development time, localization, extent, degree of obstruction, and the type of the performed surgery to eliminate this obstruction.

Conclusion. In each case it is possible to achieve effective surgical result in the liquidation of urethral obstruction and recovery of urination. However the comorbidity of mental and neurological lesions limits the functional success of the operation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Российские клинические рекомендации [под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря]. М.: Медфорум, 2018; 544 с.
2. Oelke M, Bachmann A, Descalzeau A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64(1):118-140. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.004.
3. Камалов А.А., Гушин Б.Л., Дорофеев С.Д., Комлев Д.Л., Токарев Ф.В., Ефремов Е.А. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2004;1:30-34.
4. Мартов А.Г., Андронов А.С., Дутов С.В., Байков Н.А. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы. *Урология* 2014;4:69-75.
5. McVary K, Roehrborn G, Avins A, Barry M, Bruskewitz R, Donnell R, et al. Management of benign prostatic hyperplasia (BPH). American Urological Association guideline. 2014. [Electronic resource]. URL: [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
6. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016-1.pdf>
7. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185(5):1793-1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074
8. Устинов Д.В., Холтобин Д.П., Кульчавеня Е.В., Айзикович Б.И. Применение лазерной вапоризации для лечения аденомы предстательной железы. *Урология* 2013;4:74-79.
9. Zheng W, Vilos G, McCulloch S, Borg P, Denstedt JD. Electrical burn of urethra as cause of stricture after transurethral resection. *J Endourol* 2000;14(2):225-228.
10. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-980. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.042>
11. Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N, Granieri MA, Gonzalez CM. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. *BJU Int* 2012;109(4):616-619.
12. Ramirez D, Simhan J, Hudak SJ, Morey AF. Standardized approach for the treatment of refractory bladder neck contractures. *Urol Clin North Am* 2013;40(3):371-380. doi: 10.1016/j.ucl.2013.04.012
13. Parker D, Simhan J. Management of complications after surgical outlet reduction for benign prostatic obstructions. *Can J Urol* 2015;22(1):88-92.
14. Греченков А.С., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Бутнару Д.В., Безруков Е.А., Винаров А.З., Суханов Р.Б. Факторы риска развития стриктуры уретры и/или контрактуры шейки мочевого пузыря после монополярной трансуретральной резекции гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2017;1:5-9. doi: 10/20953/2307-6631-2017-1-5-6

REFERENCES (1, 3, 4, 8, 14)

1. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii [Edit. Yu. G. Alyaeva, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkaryu]. M.: Medforum, 2018; 544 s. (In Russian)
3. Kamalov A.A., Guschin B.L., Dorofeev S.D., Komlev D.L., Tokarev F.V., Efremov E.A. Sovremennyye aspekty operativnogo lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezhi. [Current aspects of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2004;1:30-34. (In Russian)
4. Martov A.G., Andronov A.S., Dutov S.V., Baykov N.A. Eyakulyatorno-protektivnaya transuretralnaya rezektsiya predstatelnoy zhelezhi. [Ejaculatory-protective transurethral resection of the prostate]. *Urologiya* 2014;4:69-75. (In Russian)
8. Ustinov D.V., Holtobin D.P., Kulchavenya E.V., Ayzikovich B.I. Primenenie lazernoy vaaporizatsii dlya lecheniya adenomyi predstatelnoy zhelezhi. [The use of laser vaporization for the treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2013;4:74-79. (In Russian)
14. Grechenkov A.S., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Butnaru D.V., Bezrukov E.A., Vinarov A.Z., Suhanov R.B. Faktoryi riska razvitiya strikturyi uretryi i/ili kontrakturyi sheyki mochevogo puzryira posle monopolyarnoy transuretralnoy rezektsii giperplazii predstatelnoy zhelezhi. [Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2017;1:5-9. doi: 10/20953/2307-6631-2017-1-5-6 (In Russian)

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)



Уретропластика неофаллоса лучевым лоскутом с предварительной префабрикацией уретры буккальным графтом (клинический случай)

М.М. Сокольщик, П.С. Кызласов, А.И. Боков, Ф.Г. Колпациниди
Кафедра урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России

Сведения об авторах:

Сокольщик М.М. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; Москва; e-mail: 7203331@gmail.com
Sokolshchik M.M. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Inorganic Chemistry A. I. Burnazyan of the FMBA of Russia; Moscow; e-mail: 7203331@gmail.com

Кызласов П.С. – д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru
Kyzlasov P.S. – Dr. Sc., associate professor of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Inorganic Chemistry A. I. Burnazyan FMBA of Russia, Moscow; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Боков А.И. – ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва; e-mail: dr.Bokov@bk.ru
Bokov A.I. – assistant of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Inorganic Chemistry A. I. Burnazyan FMBA of Russia, Moscow; e-mail: dr.Bokov@bk.ru

Колпациниди Ф.Г. – ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва; e-mail: Fedor_dr@mail.ru
Kolpatsini F.G. – assistant of the Department of Urology and Andrology IOPS A. I. Burnazyan FMBA of Russia, Moscow; e-mail: Fedor_dr@mail.ru

Реконструкция уретры у пациентов с неофаллосом – одна из самых сложных проблем в урологии. Существуют множество методик реконструктивно-пластического лечения, такие как: перемещенные или ротированные кожные лоскуты и кожные ревазуляризованные аутотрансплантаты. Целью уретропластики является формирование способности к мочеиспусканию по мужскому типу. Реконструктивные операции на уретре не всегда сопровождаются удовлетворительными результатами функциональными в ближайшем, отдаленном послеоперационном периоде [1]. Хорошие результаты уретропластики с использованием свободно пересаженной слизистой оболочки (внутренней поверхности губ, щеки, языка или мочевого пузыря) как эквивалент слизистой уретры, наблюдались у пациентов с небольшой протяженностью дефектов уретры; однако для формирования неоуретры такой метод не применим [2,3]. В настоящее время, многими хирургами для формирования неоуретры используется лучевой кожный ревазуляризованный лоскут, не имеющий на сегодняшний день альтернатив. Особенностью метода яв-

ляется возможность создания неоуретры необходимой длины; эластичность ткани и скудность волосяного покрова данной области кожи [4-7]. Недостатками методики являются: возможность образования стриктур и свищей неоуретры; снижение в отдаленном периоде при длительном контакте кожи с мочой эластичности неоуретры; рост волос в просвет сформированной уретры, ведущий к инкрустации и последующего формирования конкрементов и расстройству мочеиспускания [8-10].

Именно для исключения этих осложнений мы разработали новый способ пластики уретры, заключающийся в предварительном замещении дермы предплечья слизистой щеки с последующей уретропластикой. Применение буккальных графтов широко применяется как при одномоментной уретропластике, так и при этапном реконструктивно-пластическом вмешательстве. Преимущества аутотрансплантата заключается в том, что имеется возможность закрытия дефекта размером от 2,5 до 20 см; легко выполняется забор лоскута; обладает иммунологическими свойствами; легко растяжим и устойчив к разрывам и самое главное по своему строению схож с уротелием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим описание клинического случая уретропластики неофаллоса лучевым кожным ревазуляризованным лоскутом с предварительной префабрикацией уретры буккальным графтом.

Пациент Ш., 20 лет поступил в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ с диагнозом: врожденная аномалия развития половой системы: тотальная эписпадия, недержание мочи; микропенис; формирование неофаллоса торакодорсальным лоскутом (ТДЛ) на микрохирургических анастомозах от 20.07.16.; префабрикация уретры буккальным графтом от 05.04.17.

В анамнезе множественные реконструктивно-пластические операции по поводу врожденной аномалии развития половой системы.

При осмотре: буккальный графт на внутренней поверхности левого предплечья прижился удовлетворительно, розового цвета, без признаков воспаления, по краям графта – скудный волосяной покров.

Половые органы: наружные половые органы по мужскому типу, развиты неправильно; представлены неофаллосом из ТДЛ, послеоперационные рубцы без признаков воспаления.

Наружное отверстие уретры располагается в области пенискокротального угла. При пальпации неофаллос безболезненный, очагов уплотнения не выявлено. Органы мошонки: яички в полости мошонки, справа и слева яички тугий консистенции, придатки и канатики, не изменены.

Описание операции: под эндотрахеальным наркозом, после предварительной разметки (рис. 1а) произведено иссечение рубцовых тканей по вентральной поверхности неофаллоса с переходом на пенискокротальный угол. С большими техническими трудностями (за счет ранее перенесенных операций) тупым и острым путем осуществлена мобилизация культи уретры и площадка под неоуретру. По медиальной поверхности левого бедра осуществлен доступ к большой подкожной вене и бедренной артерии. После перевязки мелких ветвей, артерия мобилизована под анастомотическую площадку, вена выделена и легирована дистально, отсечена, на проксимальный отдел наложен зажим типа «Бульдог». В соответствии с предоперационной разметкой (рис. 1б), произведен разрез кожи левого предплечья. Сформирован кожно-фасциальный аутографт (неоуретра), кровоснабжаемый

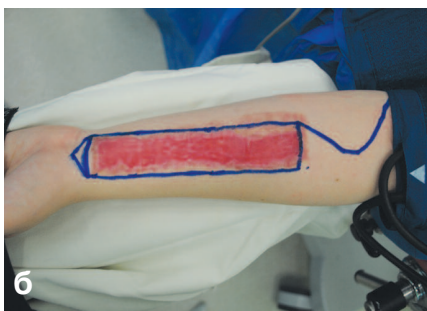
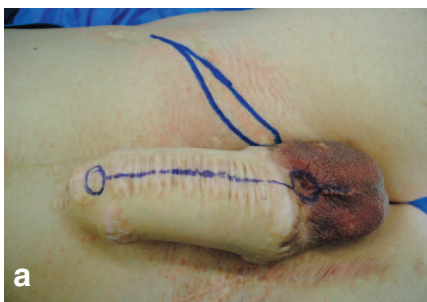


Рис. 1. Предоперационная разметка (1а - Разметка на неофаллосе, 1б - Разметка неоуретры).

лучевой артерией, далее сосудистая ножка мобилизована до локтевого сгиба (рис. 2). Длина сосудисто-нервной ножки составила около 5 см. На проксимальные отделы на-

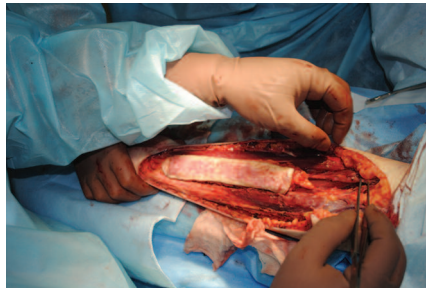


Рис. 2. Выделение сосудистого пучка

ложены зажимы, сосуды пересечены. Дефект в области забора аутографта закрыт расщепленным кожным лоскутом («сетчатая аутодермопластика»). Аутографт перемещен в область корня полового члена, фиксирован узловыми швами к неофаллосу. Из кожно-фасциального лоскута сформирована неоуретра (рис. 3).

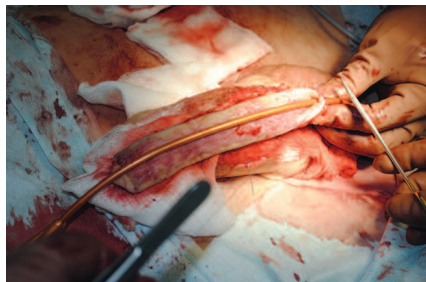


Рис. 3. Формирование неоуретры на уретральном катетере

Сформированы два анастомоза – артериальный – конец в бок и венозный – конец в конец; между лучевой артерией через сегмент большой подкожной вены в бок бедренной артерии и комитантной веной в проксимальную часть большой подкожной вены (рис. 4). Пуск кровотока. Лоскут жизнеспособен. Следующим этапом по стандартной методике наложен анастомоз между

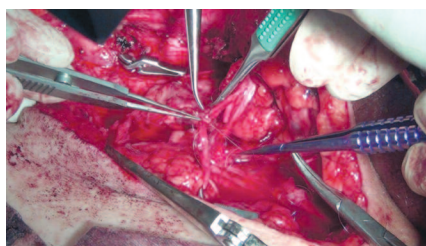


Рис. 4. Микрохирургический сосудистый этап

уретрой и неоуретрой конец в конец моносином 5/0 (рис. 5). В рану уста-

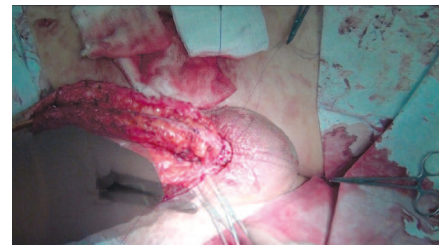


Рис. 5. Уретронеоуретроанастомоз

новлен активный страховочный дренаж. Гемостаз. Послойное ушивание ран (рис. 6). Ас. Повязка. Мочевой пузырь дренирован серебряным катетером СН14, баллон на 10 мл.



Рис. 6. Уретронеоуретроанастомоз

Пациент выписан на 12 послеоперационные сутки, в удовлетворительном состоянии. При контрольной урофлоуметрии, максимальная скорость мочеиспускания 18 мл/сек., график – необструктивного типа (рис. 7). Пациент

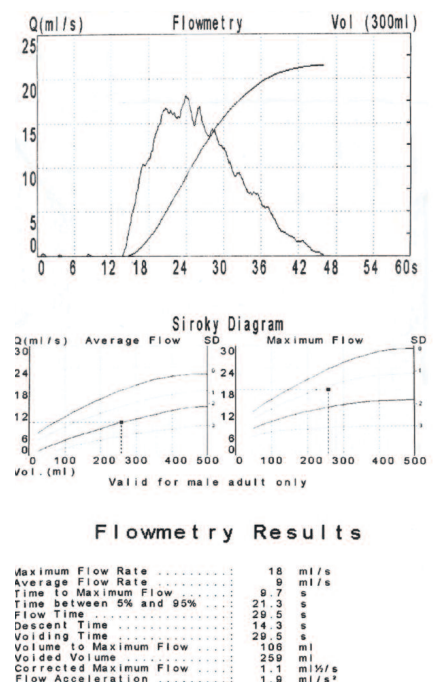


Рис. 7. Урофлоуметрия

удовлетворен качеством мочеиспускания (QOL 0). При контрольной уретроцистоскопии через 3 месяца, уретра проходима до мочевого пузыря, данных за стриктуру уретры не получено. Отмечаются единичные волосы в просвете неоуретры.

При гистологическом исследовании слизистой щеки: Пласты многослойного плоского эпителия (рис. 8).

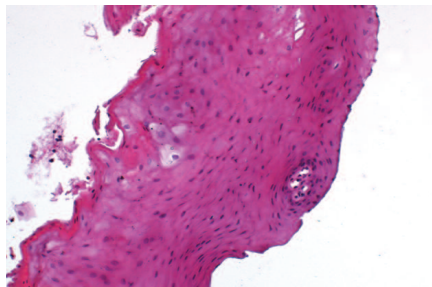


Рис. 8. Гистологическое исследование щеки, окрашивание гематоксилин - эозин, увеличение x200

При гистологическом исследовании ткани неоуретры: фрагменты слизистой оболочки, покрытые частично многослойным плоским неороговевающим эпителием без дисплазии и с единичными внутриэпителиальными лимфоцитами. В подлежащей строме – фиброз, единичные лимфоциты. Участки выстилки уротелием, воспалительная инфильтрация и признаки опухолевого роста отсутствуют (рис. 9).

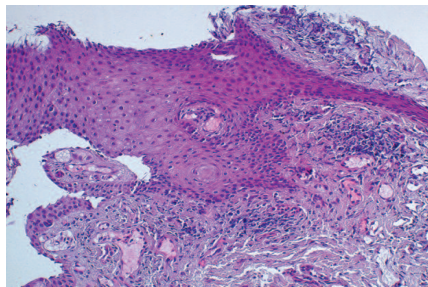


Рис. 9. Гистологическое исследование неоуретры, окрашивание гематоксилин - эозин, увеличение x200

ВЫВОДЫ

Таким образом, уретропластика лучевым лоскутом с префабрикацией уретры слизистой щеки является эффективным методом при формировании неоуретры необходимой длины и со схожим функциональным состоянием. При этом предварительная префабрикация является профилактикой таких осложнений как свищи и стриктуры области анастомоза; роста волос в просвет неоуретры, отложение солей и как следствие камнеобразование. Данная методика может применяться при одномоментной пластики уретры, так и при этапном реконструктивно-пластическом вмешательстве. ■

Ключевые слова: уретропластика, фаллопластика, неофаллос, буккальный лоскут, врожденные заболевания, травматическая ампутация полового члена, протяженная стриктура уретры.

Key words: urethroplasty, phalloplasty, neophallus, buccal flap, congenital diseases, traumatic amputation of the penis, extensive stricture of the urethra.

Резюме:

Осложнения при реконструкции уретры у пациентов с неофаллосом остаются одной из главных проблем в урологии. Неудовлетворительность результатов как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, таких как: стриктуры и свищи неоуретры, снижение эластичности неоуретры, рост волос в просвете сформированной уретры, и как следствие инкрустация ведущая к формированию конкрементов неоуретры. Для замещения протяженных дефектов уретры (травматических, ятрогенных) или протяженных стриктур уретры используются аутокани: местные перемещенные и ротированные кожные лоскуты, свободные слизистые и кожные аутооттрансплантаты, однако данные методики при формировании неоуретры не применимы ввиду дефицита местных тканей и особенности кровоснабжения неофаллоса. На сегодняшний день методом выбора для формирования неоуретры у пациентов с неофаллосом является реваскуляризируемый аутооттрансплантат. Основным недостатком пластики является резкое снижение возможно-

Summary:

Urethroplasty of neophallus with radial forearm flap with prefabrication of urethra by buccal graft (clinical case)

M.M. Sokolschik, P.S. Kyzlasov, A.I. Bokov, F.G. Kolpatsinidi

Complications of urethral reconstruction in patients with neo-phallus remain one of the main problems in urology. The unsatisfactory results both in the longest and the longest postoperative period, such as strictures and fistulas of the neo-urethra, a decrease in the elasticity of the neourater, the growth of hair in the lumen of the formed urethra, and as a consequence, incrustation leading to the formation of neo-urethral stones. Autotubes are used to replace extended defects of the urethra (traumatic, iatrogenic) or long urethral strictures: local displaced and rotated skin flaps, free mucous membranes and skin autografts, but these techniques are not applicable to the formation of neo-phallus due to a deficiency of local tissues and the peculiarities of the blood supply to the neo-phallus. To date, the

сти анатомического и функционального восстановления тканевых структур мочеполовой области. Для уменьшения количества осложнений и улучшения непосредственных и отдаленных результатов нами разработан новый способ пластики уретры, заключающийся в предварительном замещении дермы предплечья слизистой щеки, с последующим формированием уретры кожным лучевым тубуляризованным лоскутом на микрохирургических анастомозах. Представляется описание клинического случая, методики и результатов. Получены хорошие пластические и функциональные результаты пластики уретры неофаллоса, что приводит к социальной и сексуальной адаптации. Данная методика может применяться как при одномоментной пластики уретры, так и при этапном реконструктивно-пластическом вмешательстве.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

neovascular method for neo-phallic patients is a revascularized autograft. The main drawback of plastics is a sharp decrease in the possibility of anatomical and functional restoration of the tissue structures of the urogenital area. To reduce the number of complications and improve immediate and long-term results, we developed a new method of urethral plasty, consisting of pre-replacement of the dermis of the forearm of the mucosa of the cheek, followed by the formation of the urethra by a cutaneous radial tubularized flap on microsurgical anastomoses. A description of the clinical case, methodology and results is provided. Good plastic and functional results of plasty of the neo-phallic urethra have been obtained, which leads to social and sexual adaptation. This technique can be used both for the simultaneous plasty of the urethra and for the stepwise reconstructive-plastic intervention.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gurjala AN, Nazerali RS, Salim A, Lee GK. World's First Baby Born Through Natural Insemination by Father with Total Phalloplasty Reconstruction. *Ann Plast Surg* 2016; 76 (3): 179-183
2. Lauer G, Schimming R, Frankenschmidt A. Intraoral wound closure with tissue-engineered mucosa: new perspectives for urethra reconstruction with buccal mucosa grafts, *Plast Reconstr Surg* 2001; 107 (1): 25-33.
3. Marte A, Cotrufo AM, Del Monaco C et al. Mouth mucosa free-flap grafts in repeat operations of hypospadias. *Minerva Pediatr* 2000; 52 (12): 713-7.
4. Song R, Song Y, Yu Y, Song Y. The upper arm free flap. *Clin Plast Surg* 1982; 9 (1): 27-35.
5. Lumen N., Monstrey S., Goessaert A. S., Oosterlinck W., Hoebeke P. Urethroplasty for strictures after phallic reconstruction: a single-insitution experient. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):150-158
6. Perovic SV, Djinovic R, Bumbasirevic M et al. Total phalloplasty using a musclocuta neouslatissimus dorsi flap. *BJU Int* 2007; 100 (4): 899-905.
7. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Карибеков Т.С. Аутоотрансплантация реваскуляризованных тканей в пластической хирургии урогенитальной области. М., 2007.
8. Chang T.S., Hwang W.Y. Forearm flap in one-stage reconstruction of the penis.// *Plast Reconstr Surg* 1984;74: 251-258.
9. Schreiter F. Die zweizeitige Meshgraft-Urethroplastik.// In:Schreiter F. (ed) *Plastisch-rekonstruktive Chirurgie in der Urologie*. Thieme Stuttgart 1999.- С. 355-361
10. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Истратов А.Л. Микрохирургическая аутоотрансплантация комплексов реваскуляризуемых тканей в решении проблем ситуаций при реконструкции нижних мочевыводящих путей.// *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*.2012(2):49-54

REFERENCES (7, 10)

7. Milanov N.O., Adamyan R.T., Karibekov T.S. Autotransplantatsiya revaskulyarizirovannykh tkaney v plasticheskoy khirurgii urogenital'noy oblasti. M., 2007 (In Russian)
10. Milanov N.O., Adamyan R.T., Istratov A.L. Mikrokhirurgicheskaya autotransplantatsiya kompleksov revaskulyariziruyemykh tkaney v reshenii problem situatsiy pri rekonstruktsii nizhnikh mochevvyvodyashchikh putey.// *Khirurgiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum*.2012;(2):49-54 (In Russian)

Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков

В.И. Морозов^{1,2}, Р.С. Байбиков², А.К. Закиров^{1,2}, Г.А. Юльметов¹

¹ Кафедра детской хирургии ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России

² ГАУЗ «Детская Республиканская Клиническая Больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан».

Сведения об авторах:

Морозов В.И. – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: Morozov.valer@rambler.ru

Morozov V.I. – Dr.Sc. in Medical Sciences, professor; e-mail: Morozov.valer@rambler.ru

Байбиков Р.С. – к.м.н., врач детский хирург урологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань; e-mail: rashit.b@rambler.ru

Baybikov R.S. – PhD in Medical Sciences, surgeon at the Children's Republican Clinical Hospital; e-mail: rashit.b@rambler.ru

Закиров А.К. – к.м.н., врач детский хирург урологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань, ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: docaydar@gmail.com

Zakirov A.K. – PhD in Medical Sciences, surgeon at the Children's Republican Clinical Hospital; e-mail: docaydar@gmail.com

Юльметов Г.А. – врач-ординатор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: Garifyulm@mail.ru

Yulmetov G.A. – resident physician at the pediatric surgery department of Kazan SMU; e-mail: Garifyulm@mail.ru

Под нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) следует понимать разнообразные формы нарушения его резервуарной и эвакуаторной функции, развивающиеся вследствие поражения нервной системы на ее различных уровнях – от коры головного мозга до интрамурального аппарата [1,3,5,8,9,16,17,19]. Несмотря на пограничный характер данной патологии исследования НДМП ведутся, чаще всего, в рамках одной специальности [4,6,7,18]. До настоящего времени нет единого мнения в отношении этиологии данного заболевания. Большинство авторов занимающихся изучением НДМП, отмечают ведущую роль нарушений нервной системы в развитии заболевания [13,14,20], но акцент в лечении делается все же на стабилизацию функционального состояния мочевого пузыря различными методами симптоматической терапии [2,15,21]. При этом явно недооцениваются перспективы лечения самого очага поражения нервной системы как первопричины заболевания [10]. На наш взгляд, топическая диагностика поражений нервной системы и целенаправленное терапевтическое воз-

действие на указанные структуры в сочетании с симптоматической терапией функциональных расстройств мочевого пузыря могут существенно улучшить результаты лечения НДМП, которые до настоящего времени остаются пока еще малоутешительными. Несмотря на достигнутые определенные успехи в этом направлении общая эффективность проводимого лечения у больных НДМП остается пока еще невысокой: 44,4% – у пациентов с поражением конуса и эпиконуса спинного мозга и 50,0-70,5% – у детей с высокими уровнями поражения центральной нервной системы (цервикальный и церебральный) [1,7]. Таким образом, остаются нерешенными вопросы качества жизни детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и вторичным энурезом, а также вопросы рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей при клинических формах НДМП, сопровождающихся нарушениями уродинамики [11,12,21]. Все это обуславливает актуальность обсуждения проблемы НДМП и требует дальнейших усилий научных работников и практических врачей различных специальностей в изучении этой патологии детского возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 133 ребенка с НДМП в возрасте от 3 до 14 лет, из них мальчиков было 63, девочек – 70. Распределение пациентов по возрасту было следующим: от 3 до 7 лет – 39 детей, от 8 до 11 лет – 55, от 12 до 14 лет – 39 детей. У 52% пациентов наряду с НДМП определялся вторичный энурез. Всем детям проводилось комплексное урологическое (включая уродинамическое) и неврологическое обследование, включающее в себя ЭМГ, РЭГ, ЭхоЭГ, ЭЭГ (электроэнцефалограмма). По результатам неврологического обследования пациенты были распределены на группы по уровню поражения нервной системы – церебральный, цервикальный, пояснично-крестцовый, сочетанный и отдельная группа объединила пациентов с невротическими состояниями (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня поражения нервной системы

| Уровень поражения | Количество больных | |
|-------------------------|--------------------|-------|
| | абс. | % |
| Церебральный | 22 | 16,5 |
| Цервикальный | 59 | 44,4 |
| Пояснично-крестцовый | 31 | 23,3 |
| Сочетанный | 18 | 13,5 |
| Невротические состояния | 3 | 2,3 |
| Всего | 133 | 100,0 |

Функциональное состояние мочевого пузыря и уретры по данным уродинамических исследований в зависимости от уровня поражения нервной системы представлено в таблице 2. Всем пациентам, распределенным по перечисленным выше группам, были выполнены ретроградная цистометрия и профилометрия уретры, в зависимости от результатов пациенты были распределены на тех, у кого были выявлены нормо-, гипер- и гипорефлексия, а также нормальный, повышенный и сниженный тонус, соответственно.

Лечение пациентов проводили с учетом функционального состояния мочевого пузыря и уровня (или очага) поражения нервной системы. Основное (фоновое) неврологическое лечение назначалось при участии невропатолога. При церебральных поражениях больным назначались препараты, улучшающие метаболизм нервной ткани и восстанавливающие в ней обменные процессы: витамины группы В, АТФ, кокарбоксилаза, ноотропил (пирацетам, аминалон, энцефабол, церебролизин), глутаминовая кислота как препарат, улучшающий кислородный обмен, повышающий устойчивость нервной ткани к гипоксии, стимулирующий ее регенерацию. При наличии симптомов гиперактивности в качестве седативных препаратов назначали настойку валерианы или пустырника, глицин или тенотен детский.

Таблица 2. Данные уродинамических исследований у больных с НДМП при различных уровнях поражения нервной системы

| Уровень поражения нервной системы | Данные уродинамических исследований | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|---------------|----------------------|------------------|-----------------|
| | Ретроградная цистометрия | | | Профилометрия уретры | | |
| | Норморефлексия | Гиперрефлексия | Гипорефлексия | Нормальный тонус | Повышенный тонус | Сниженный тонус |
| Церебральный (n=22) | 5 (22,7%) | 17(77,3%) | – | 5 (22,7%) | 17(77,3%) | – |
| Цервикальный (n=59) | 13(22%) | 46 (78%) | – | 33 (56%) | 26 (44%) | – |
| Пояснично-крестцовый (n=31) | 3 (9,7%) | – | 28 (90,3%) | 17(54,8%) | – | 14(45,2%) |
| Сочетанный (n=18) | 3 (16,7%) | 10(55,5%) | 5(27,8) | 3 (16,7%) | 10 (55,5) | 5(27,8%) |
| Невротические состояния (n=3) | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) | – | 1 (33,3%) | 2(66,7%) | – |

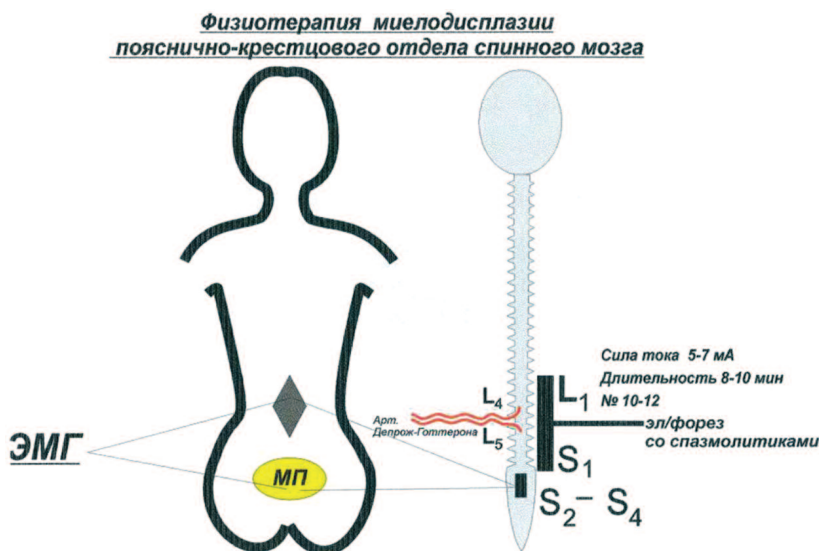


Рис. 1. Схема проведения физиотерапии при миелодисплазии пояснично-крестцового отдела спинного мозга

Проводились также различные физиотерапевтические процедуры и, прежде всего, электрофорез со спазмолитиками на различные отделы позвоночника и спинного мозга (рис. 1). У больных с клиникой родовой травмы шейного отдела позвоночника и позвоночных артерий электроды накладывались поперечно на верхне-шейный отдел позвоночника: один электрод на рукоятку грудины, другой – на шейно-затылочную область. В качестве спазмолитика использовали 1% раствор эуфиллина или 1% раствор никотиновой кислоты. Сила тока не превышала 5-7 мА, а длительность процедуры – не более 8-10 мин. Курс лечения состоял из 10-12 процедур. При поражении терминальных отделов спинного мозга электрофорез со спазмолитиками проводили с двух полей по продольной

методике на область L1-Lv-S1, т. е. у места вхождения в спинно-мозговую канал артерии Держо-Готтерона (L1v-Lv). При поражении зоны поясничного утолщения электроды накладывали на уровне Dlx-L1 позвонков – зона кровоснабжения артерии Адамкевича, которая на уровне Dxl-Dx11 позвонков входит в спинномозговой канал.

После курса электрофореза со спазмолитиками на те же области назначали индуктотермию или парафин-озокеритовые аппликации – метод глубокого теплового воздействия на нервную ткань спинного мозга. Таким образом, после улучшения гемодинамики в пораженных сегментах спинного мозга методом электрофореза со спазмолитиками, глубокого прогревания индуктотермией или парафином заметно улучшались обменные процессы в нервной ткани. Одновременный прием ноотропных препаратов на фоне проводимой физиотерапии, на наш взгляд, постепенно приводит к регенерации пораженных участков спинного мозга (или их «созреванию» при миелодисплазии) и восстановлению функций иннервируемых ими органов.

При наличии спастических явлений в нижних конечностях, гипертонусе мышц тазовой диафрагмы назначали расслабляющий массаж мышц промежности и нижних конечностей, а при вялых парезах

этих мышц – тонизирующий массаж. При истинном сфинктерном недержании мочи (и кала) назначали лечебную гимнастику на укрепление мышц промежности по Кегелю. При проявлениях микционной недостаточности (нарушение накопления и выведения мочи) – упражнения на укрепление мышц передней брюшной стенки с целью повышения абдоминального давления. Дифференцированно назначали препараты, нормализующие деятельность вегетативной нервной системы – при парасимпатикотонии назначали холинолитические препараты, а при дистонии вегетативной нервной системы – вегетотропные препараты. В лечении больных с незаторможенным мочевым пузырем (при парасимпатикотонии) использовали спазмекс по 2,5 мг 2 раза в сутки с 6-летнего возраста, продолжительность терапии составила 1 месяц.

Одновременно с фоновым (неврологическим) лечением проводили лечение, направленное на стабилизацию функции мочевого пузыря, профилактику и ликвидацию различных осложнений, возникших в результате как неврологических, так и урологических нарушений. При этом использовали консервативные и хирургические методы лечения. Характер симптоматической терапии зависел прежде всего от функционального состояния мочевого пузыря. Больным с гиперрефлексией детрузора назначали тепловые процедуры (парафин-озокеритовые аппликации) на надлобковую область, КВЧ-терапию или лазеротерапию на биологически активные точки (меридиан мочевого пузыря – V 2, V 14, V 19) и проекцию мочевого пузыря. Низкоинтенсивное лазерное облучение (гелий-неоновый лазер) дает хороший лечебный эффект и при непосредственном воздействии на мочевой пузырь (внутрипузырное лазерное облучение). Применялся гелий-неоновый лазер с диаметром светового пятна 6-7 мс, плотностью мощности 1 МВт/см²,

экспозиция составила 3,4,5,7,10,5,4,3 мин (возрастание и убывание), длительность курса лечения 10 дней. При таком воздействии лазера на мочевой пузырь восстанавливался регионарный кровоток, устранялась гипоксия детрузора, которая играет значительную роль в формировании гиперрефлексии мочевого пузыря [3].

Из фармакологических препаратов при гиперрефлексии мочевого пузыря пациентам назначали пикамилон (0,075-1,3 мг/кг) 3 раза в день в течение 30 дней, спазмекс по 2,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель. Преимущество последнего препарата (в сравнении с дриптаном, детрузитолом и др.) в том, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер и может назначаться уже с 6-летнего возраста (очень важно у детей с перинатальными поражениями головного мозга), что отражено в инструкции к препарату. Кроме того, спазмекс оказался весьма эффективным и при синдроме вторичного энуреза на фоне гиперрефлексии детрузора. Также пациентам ректально назначались свечи с красавкой (беладонной) курсом до 10 дней.

Больным с гипорефлексией детрузора и скрытой миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга проводилась электростимуляция мочевого пузыря. Для восстановления нормального мочеиспускания применяли высокую трансректальную электростимуляцию мочевого пузыря. При этом активный электрод вводили на глубину 5-8 см в зависимости от возраста пациента, частота тока составляла 120 Гц, длительность импульса – 3 мс, продолжительность сеанса электролечения – 18-20 мин. Курс электролечения составил 10-12 дней. Из фармакологических препаратов этой группе больных назначали витамин B12 внутримышечно в сочетании с фолиевой кислотой per os в течение 10 дней, прозерин в инъекциях или порошках в возрастной дозировке до 20-30 дней.

Больным с детрузорно-сфинктерной диссинергией и гипертонусом мышц уrogenитальной диафрагмы назначали миорелаксанты: сирдалуд или мидокалм per os. Данные препараты подавляют полисинаптические спинно-мозговые рефлексы и понижают повышенный тонус поперечно-полосатых мышц промежности. Расслабление поперечно-полосатой мускулатуры тазового дна позволяло снизить повышенное уретральное сопротивление. Эффективность лечения контролировали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря до и после мочеиспускания, а также урофлоуметрии (УФМ) (фармакопроба с миорелаксантами) (рис 2, 3).

Тест – УРОФЛОУМЕТРИЯ – №1.

| Параметр | Измер. | Доплн. | УД | Параметр | Измер. | Доплн. | УД |
|------------|--------|--------|----|------------|--------|--------|----|
| T_0 [сек] | 14.79 | | | Q_ср [л/с] | 7.65 | | |
| V_0 [л] | 137.33 | | | T_0м [сек] | 11.32 | | |
| Q_м [л/с] | 17.72 | | | T_ис [сек] | 17.95 | | |
| P_1с [л/с] | 0.57 | | | T_0б [сек] | 32.74 | | |

Медицинское заключение : Тек.

Врач :

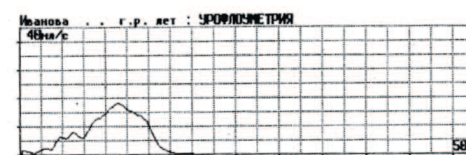


Рис. 2. Урофлоуметрия исходная у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией и гипертонусом мышц уrogenитальной диафрагмы

Тест – УРОФЛОУМЕТРИЯ – №2.

| Параметр | Измер. | Доплн. | УД | Параметр | Измер. | Доплн. | УД |
|------------|--------|--------|----|------------|--------|--------|----|
| T_0 [сек] | 3.68 | | | Q_ср [л/с] | 13.79 | | |
| V_0 [л] | 220.66 | | | T_0м [сек] | 5.53 | | |
| Q_м [л/с] | 19.86 | | | T_ис [сек] | 16.00 | | |
| P_1с [л/с] | 10.49 | | | T_0б [сек] | 19.68 | | |

Медицинское заключение : Тек.

Врач :

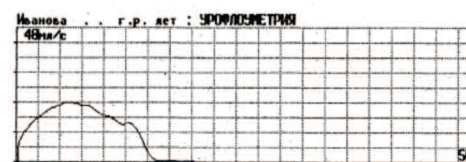


Рис. 3. Урофлоуметрия на фоне курсового приема мидокалма (через 30 мин после внутримышечного введения разовой дозы препарата: уменьшилось время задержки акта мочеиспускания и увеличилась максимальная и средняя скорость потока мочи)

При гипо- и арефлекторном мочевом пузыре у детей с грубой миелодисплазией терминальных сегментов спинного мозга применяли различные методы лечения, в том числе и только паллиативные, к ко-

торым относились принудительный ритм мочеиспускания и периодическая катетеризация мочевого пузыря. Принудительный ритм мочеиспускания с вовлечением мышц брюшного пресса (брюшной тип мочеиспускания) назначали во всех случаях при компенсированной микционной недостаточности.

Эффективность паллиативного лечения контролировали с помощью УЗИ мочевого пузыря до и после мочеиспускания. Если после натуживания и микции (иногда в 2-3 приема) остаточная моча не определялась или определялась в небольшом количестве (до 10-15% от исходного объема), то этот метод лечения считался приемлемым для данного пациента. Большую помощь в лечении подобных пациентов оказывали детские психологи, которые во время сеансов психотерапии давали пациентам «установку» на принудительный ритм мочеиспускания. В случаях неэффективности при больших объемах остаточной мочи (до 20-25% и более) проводили периодическую катетеризацию мочевого пузыря – у 6 (19,4%) детей из 31 с перинатальной патологией пояснично-крестцового отдела спинного мозга. Режим катетеризации назначали индивидуально (от 5 до 6 раз в течение дня). Таким образом, устранение хронической задержки мочи, а следовательно, и ишемии детрузора позволяло предупредить развитие различных осложнений (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретерогидронефроз, хронический пиелонефрит), которые в итоге приводят к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

Показанием к хирургическому лечению НДМП, на наш взгляд, являются: резистентность к консервативной терапии и угроза быстрого развития ХПН. Предпочтение отдавалось малоинвазивным хирургическим вмешательствам. При гиперрефлекторной форме НДМП (10 детей) применяли методику гидродилатации мочевого пузыря «на

утомляемость» (5-6 дилатаций на курс лечения), что приводило к увеличению объемов мочевого пузыря, первого и второго позывов при цистометрии на 30-35%. После введения в практику лечения НДМП фармакологических препаратов, снижающих тонус детрузор (дриптан, спазмекс), необходимость в подобных хирургических манипуляциях отпала. У больных с гипорефлекторной формой НДМП оперативные методы лечения применялись значительно чаще. При этом учитывались преобладающие клинические синдромы заболевания (хроническая задержка мочи, недержание мочи, сочетание этих симптомов), стадии микционной недостаточности и угроза развития ХПН. При выраженных нарушениях уродинамики верхних и нижних мочевых путей, чаще всего у детей оперированных по поводу спинномозговой грыжи, угрозе или уже развившейся ХПН больным накладывали цистокутанеостому (8 детей). В процессе длительной консервативной терапии периодически проводили контрольное обследование мочевыводящей системы (УЗИ 1 раз в 3 месяца, цистометрия 1 раз в 6 месяцев) в целях определения динамики заболевания. После восстановления рефлекторной деятельности мочевого пузыря (3 ребенка за время наблюдения в течение 3 лет) проводили иссечение и «закрытие» цистокутанестомы с последующим принудительным ритмом акта мочеиспускания. Одному больному с ис-

тинным (сфинктерным) недержанием мочи проведена операция пластики шейки мочевого пузыря по В.М. Державину с хорошими функциональными результатами.

При детрузорно-сфинктерной диссинергии и гипертонусе урегнитальной диафрагмы наряду с консервативной терапией у 7 больных проводили поднаркозную дилатацию мембранозной части уретры механическим уретродилататором (рис. 4).



Рис. 4. Механический уретродилататор

При сопутствующих запорах выполняли пальцевую дилатацию анального сфинктера по Рекамье. У всех 7 больных после дилатации уретры на фоне проводимой консервативной терапии исчез повышенный тонус мышц тазового дна, о чем свидетельствовало снижение уретрального давления до нормальных цифр по данным профилометрии уретры и УФМ.

Виды оперативных вмешательств и манипуляций у больных с НДМП при различных уровнях поражения ЦНС представлены в таблице 3.

Таким образом, описанные выше комбинированные методы

Таблица 3. Оперативные методы лечения и инвазивные вмешательства у детей с НДМП

| Уровень поражения ЦНС | Вид оперативного вмешательства | | Катетеризация мочевого пузыря | Итого |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------|
| | Цисто-кутанеостомия | Дилатация уретры | | |
| Церебральный (n=22) | 1 (4,5%) | 2 (9,1%) | – | 3(13,6%) |
| Цервикальный (n=59) | 3 (5,1%) | – | – | 3 (5,1%) |
| Пояснично-крестцовый (n=31) | 8 (25,8%) | 4(12,9%) | 6 (19,4%) | 18(58,1%) |
| Сочетанный (n=18) | – | 1 (5,6%) | – | 1 (5,6%) |
| Невротические состояния (n=3) | – | 1 (33,3%) | – | 1 (33,3%) |
| Всего (n =133) | 12 (9,0%) | 8 (6,0%) | 6 (4,5%) | 26 (19,5%) |

лечения различных клинических форм НДМП у детей позволили существенно улучшить результаты лечения (табл. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения всех больных оценивались при катанестическом обследовании не ранее одного года после завершения этапного лечения. При этом учитывались жалобы больного, клиническая симптоматика, данные лабораторных исследований, УФМ, УЗИ почек и мочевого пузыря до и после мочеис-

пускания. Инвазивные методы контрольной диагностики (микционная цистоуретрография, цистоуретроскопия с калибровкой уретры) назначали строго по показаниям. Результаты лечения, полученные через 1 год в каждой из 5 клинических групп больных, отражены в таблице 4.

Последующее этапное лечение, проводимое курсами через 3 мес., позволило значительно улучшить вышеизложенные показатели. Результаты лечения через 3 года реабилитации больных отражены в таблице 5.

Наилучшие результаты лечения получены в группе больных с «высо-

ким» уровнем поражения ЦНС и, прежде всего, у больных с последствиями родовой травмы шейного отдела позвоночника. Менее оптимистическими оказались результаты лечения больных энурезом и миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Лечение НДМП у детей и подростков должно проводиться индивидуально у каждого больного с учетом уровня и характера поражения нервной системы, а также функционального состояния мочевого пузыря и мышц урогенитальной диафрагмы.

2. При лечении НДМП у детей и подростков основной или базисной должна быть терапия первичного очага поражения нервной системы.

3. При антенатальных, диспластических поражениях нервной системы прогноз заболевания в плане полного выздоровления при проведении консервативной терапии, чаще всего, сомнительный, в связи с чем у этой группы пациентов целесообразно применять и оперативные (предпочтительнее малоинвазивные) методы лечения при наличии медицинских показаний к ним. Основой успешной реабилитации детей с НДМП должен быть принцип этапного лечения и преемственности этих больных при «передаче» их во взрослую сеть с постоянной и длительной диспансеризацией с участием врачей-специалистов смежных специальностей (уролога, нефролога, невропатолога). ■

Таблица 4. Результаты лечения 133 больных с НДМП через 1 год

| Уровень поражения ЦНС | Результат лечения | | |
|-------------------------------|-------------------|-------------|------------|
| | Без динамики | Улучшение | Излечение |
| Церебральный (n=22) | – | 19(86,41%) | 3 (13,6%) |
| Цервикальный (n=59) | – | 45 (76,3%) | 14 (23,7%) |
| Пояснично- крестцовый (n=31) | – | 30 (96,8%) | 1 (3,2%) |
| Сочетанный (n=18) | – | 15 (83,3%) | 3 (16,7%) |
| Невротические состояния (n=3) | – | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
| Всего (n =133) | – | 111 (83,5%) | 22 (16,5%) |

Таблица 5. Результаты лечения 133 больных с НДМП после завершения этапного лечения через 3 года

| Уровень поражения ЦНС | Результат лечения | | |
|-------------------------------|-------------------|------------|------------|
| | Без динамики | Улучшение | Излечение |
| Церебральный (n=22) | – | 14 (63,6%) | 8 (36,4%) |
| Цервикальный (n=59) | – | 29 (49,2%) | 30 (50,8%) |
| Пояснично- крестцовый (n=31) | – | 25 (80,6%) | 6 (19,4%) |
| Сочетанный (n=18) | – | 12 (66,7%) | 6 (33,3%) |
| Невротические состояния (n=3) | – | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) |
| Всего (n =133) | – | 81 (60,9%) | 52 (39,1%) |

Ключевые слова: дети, нейрогенный мочевой пузырь, энурез.

Key words: children, neurogenic bladder, enuresis.

Резюме:

Введение: Под нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) следует понимать разнообразные формы нарушения его резервуарной и эвакуаторной функции, развивающиеся вследствие поражения нервной системы на ее различных уровнях – от коры головного мозга до интрамурального аппарата, до сих пор нет единого мнения об этиологии данного заболевания.

Цель исследования: обобщить результаты обследования и лечения 133 детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) в возрасте от 3 до 14 лет.

Summary:

Treatment of neurogenic bladder dysfunction and secondary enuresis in children and adolescents

V.I. Morozov, R.S. Baybikov, A.K. Zakirov, G.A. Yulmetov

Introduction: The article presents the results of examination and treatment of 133 children with neurogenic bladder dysfunction aged 3 to 14 years.

Материалы и методы: Авторами предложен двухэтапный алгоритм обследования детей с НДМП: уронефрологический и неврологический этапы диагностики. Рассматривается необходимость топической диагностики поражения нервной системы у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Приводятся данные корреляции функционального состояния мочевого пузыря в зависимости от уровня поражения центральной нервной системы. Описаны методики базисной терапии очагов перинатальных поражений нервной системы как причины нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей, а также методы симптоматической фармако- и физиотерапии, направленных на нормализацию функционального состояния мочевого пузыря и уродинамики мочевых путей в целом.

Результаты. Определены показания к хирургическому лечению отдельных клинических форм нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Описаны возможные осложнения у детей при данном заболевании. У детей с детрузорно-сфинктерной диссинергией и сопутствующими функциональными запорами вследствие гипертонуса анального сфинктера предложена методика пальцевой дилатации анального кольца по Рекамье. Представлены данные катamnестического исследования: результаты лечения детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря через 1 год и через 3 года после поэтапных курсов терапии.

Заключение. При лечении НДМП у детей и подростков основной или базисной должна быть терапия первичного очага поражения нервной системы. При антенатальных, диспластических поражениях нервной системы целесообразно применять и оперативные (предпочтительнее малоинвазивные) методы лечения при наличии медицинских показаний к ним. Основой успешной реабилитации детей с НДМП должен быть принцип этапного лечения и преемственности этих больных при «передаче» их во взрослую сеть с постоянной и длительной диспансеризацией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Materials and methods: A two-stage algorithm of examination with this pathology is proposed: urological and neurological stages of diagnosis. The necessity of topical diagnosis of nervous system damage in patients with neurogenic bladder dysfunction is considered. The data of correlation of the functional state of the bladder depending on the level of Central nervous system damage are presented. The methods of basic therapy perinatal injuries foci of the nervous system as the root cause of neurogenic bladder dysfunction in children, as well as methods of symptomatic pharmacotherapy and physiotherapy aimed at normalizing the functional state of the bladder and urodynamic are described.

Results: Indications for surgical treatment of certain clinical forms of neurogenic bladder dysfunction in children are showed. Possible complications in children with this disease are described. In children with detrusor sphincter dyssynergia and related functional constipation due to hypertonicity of the anal sphincter the proposed method of the Recamier (the digital anal ring dilatation). All types of surgical interventions and surgical procedures in children with neurogenic bladder dysfunction at different levels of perinatal nervous system damage are presented in a separate summary table. In the final part of the article presents the data of a catamnestic study: the results of the children treatment with neurogenic bladder dysfunction 1 year and 3 years later of step-by-step therapy courses.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биялов М.Г. Роль вегетативной нервной системы в генезе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по типу незатормозженности у детей и ее коррекция: автореф. дис. канд. мед. наук / М.Г. Биялов. Казань, 1998; 20.
2. Бондаренко С.Г., Абрамов Г.Г. Этаноловая блокада при резистентной форме нестабильного мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия*. 2004 (1):31-33.
3. Вишневецкий Е.Л. Важнейшие итоги и перспективы исследований в урологии детского возраста. Е.Л. Вишневецкий, В.Г. Гельд // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2002(6); 44-48.
4. Вишневецкий Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. *Педиатрия*. 1997; 3: 42-44.
5. Вишневецкий Е.Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. Е.Л. Вишневецкий, О.Б. Лоран, А.Е. Вишневецкий. М., 2001:95.
6. Державин В.М., Вишневецкий Е.Л., Гусарова Т.Н. Диагностика и лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей: Методическое пособие. Москва, 1993.
7. Игнат'ев Р.О. Эффективность малоинвазивных хирургических методов лечения расстройств эвакуаторной функции толстой кишки у детей с милодисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Р.О. Игнат'ев. М., 2003:20.
8. Кириллов В.И. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей. Кириллов В.И., Киреева Н.Г. // *РМЖ*. 1998(9):7.
9. Колбе О.Б., Сазонов О.Н., Моисеев А.Б. и др. Сочетанные нарушения функции мочевого пузыря и толстой кишки у детей. *Педиатрия*. 2003; 6: 91-94.
10. Морозов В.И., Ахунзянов А.А., Биялов М.Г., Байбиков Р.С. Неврологические аспекты диагностики нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия*, 2000(2):18-22.
11. Морозов В.И., Рашитов Л.Ф. Энурез и нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей: Метод. пособие. Казань. 2011: 59 с.
12. Морозов В.И., Рашитов Л.Ф., Морозов Д.В. Нейрогенные дисфункции висцеральных органов у детей (хирургические и педиатрические аспекты). Казань. 2008: 152 с.
13. Мохорт В.А., Гресь А.А. Лечение сочетанных нейрогенных дисфункций мочевого пузыря и прямой кишки. *Хирургия*. 1985; 9: 57-61.
14. Нестеренко О.В. Дифференцированный алгоритм лечения детей с первичным ночным энурезом. Нестеренко О.В., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Сидорович О.В. *Современные проблемы науки и образования*. 2013(2).
15. Нестеренко О.В., Горемыкин В.И., Мещерякова Е.Е., Елизарова С.Ю., Сидорович О.В. Нарушения уродинамики у детей с вторичным хроническим пиелонефритом. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2014(2):82-82.
16. Рудакова Э.А. Дисфункции мочевого пузыря у детей раннего возраста: автореф. дис. докт. мед. наук / Э.А. Рудакова. М., 1995:28.
17. Салов П.П. Нейрогенные дисфункции тазовых органов. П.П. Салов. Новокузнецк, 2002:592.
18. Albright L., Pollock E., Adelson P.D. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York. 1999: 291-320.
19. Function of Hollow Viscera in Children with Constipation and Voiding Difficulties. C. Luccanto, S.B. Bauer, P.E. Hyman, A.F. Flores. *Dig Dis Sci* 2000;45(7):1274-1280.
20. Sturm M., Cheng Y. The Management of the Pediatric Neurogenic Bladder. 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992015/>
21. Vega, P.J.M. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? / P.J.M. Vega, L.A. Pascual. *BJU Int*. 2001;(86):6:581-584.

REFERENCES (2-6, 12)

1. Bilyalov M.G. Rol' vegetativnoy nervnoy sistemy v geneze neyrogennoy disfunktsii mochevogo puzryra po tipu nezatormozhenosti u detey i yeye korrektsiya: avto-ref. dis. kand. med. nauk / M.G. Bilyalov. Kazan', 1998; 20.
2. Bondarenko S.G., Abramov G.G. Etanolovaya blokada pri rezistentnoy forme nestabil'nogo mochevogo puzryra u detey. *Detskaya khirurgiya*. 2004 (1):31-33.
3. Vishnevskiy Ye.L. Vazhneyshiyeh itogi i perspektivy issledovaniy v urologii detskogo vozrasta. Ye.L. Vishnevskiy, V.G. Gel'd. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2002(6); 44-48.
4. Vishnevskiy Ye.L. Diagnostika i lecheniye neyrogennykh disfunktsiy mochevogo puzryra u detey. *Pediatrya*. 1997; 3: 42-44.
5. Vishnevskiy Ye.L. Klinicheskaya otsenka rasstroystv mocheispuskaniya. Ye.L. Vishnevskiy, O.B. Loran, A.Ye. Vishnevskiy. M., 2001:95.
6. Derzhavin V.M., Vishnevskiy Ye.L., Gusarova T.N. Diagnostika i lecheniye neyrogenno mochevogo puzryra u detey: Metodicheskoye posobiye. Moskva. 1993.
7. Ignat'yev R.O. Effektivnost' maloinvazivnykh khirurgicheskikh metodov lecheniya rasstroystv evakuatornoy funktsii stoltoy kishki u detey s miyelodisplaziyey: avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. R.O. Ignat'yev. M., 2003:20.
8. Kirillov V.I. Neyrogennyye disfunktsii mochevogo puzryra u detey. Kirillov V.I., Kireyeva N.G. *RMZH*. 1998(9):7.
9. Kolbe O.B., Sazonov O.N., Moiseyev A.B. i dr. Sochetannyye narusheniya funktsii mochevogo puzryra i stoltoy kishki u detey. *Pediatrya*. 2003; 6: 91-94.
10. Morozov V.I., Akhunzyanov A.A., Bilyalov M.G., Baybikov R.S. Nevrologicheskiye aspekty diagnostiki neyrogennoy disfunktsii mochevogo puzryra u detey. *Detskaya khirurgiya*, 2000(2):18-22.
11. Morozov V.I., Rashitov L.F. Enurez i neyrogennyye disfunktsii mochevogo puzryra u detey: Metod. posobiye. Kazan'. 2011: 59.
12. Morozov V.I., Rashitov L.F., Morozov D.V. Neyrogennyye disfunktsii vissteral'nykh organov u detey (khirurgicheskiye i pediatricheskiye aspekty). Kazan'. 2008: 152.
13. Mokhort V.A., Gres' A.A. Lecheniye sochetannykh neyrogennykh disfunktsiya mochevogo puzryra i pryamoy kishki. *Khirurgiya*. 1985; 9: 57-61.
14. Nesterenko O.V. Differentsirovannyy algoritm lecheniya detey s pervichnym nochnym enurezom / Nesterenko O.V., Goremykin V.I., Yelizarova S.YU., Sidorovich O.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013(2).
15. Nesterenko O.V., Goremykin V.I., Meshcheryakova Ye.Ye., Yelizarova S.YU., Sidorovich O.V. Narusheniya urodinamiki u detey s vtornichnym khronicheskim piyelonefritom. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskoye nauki*. 2014(2):82-82.
16. Rudakova E.A. Disfunktsii mochevogo puzryra u detey ranнего vozrasta: avto-ref. dis. doкт. med. nauk. E.A. Rudakova. M., 1995:28.
17. Salov P.P. Neyrogennyye disfunktsii tazovykh organov. P.P. Salov. Novokuznetsk, 2002:592.

Сравнение результатов коррекции срединной и проксимальной гипоспадии у детей методикой Graft Tubularized Incised Plate

И.М. Казанцов^{1,2}, Р.В. Суров³, В.И. Дубров⁴, В.Г. Сварич^{1,2}, А.В. Головин¹

¹ ГУ Республиканская детская клиническая больница, Сыктывкар

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский ГУ им. Питирима Сорокина»

³ ГАУЗ КО Областная детская клиническая больница, Кемерово

⁴ 2-я детская больница, Минск, Республика Беларусь

Сведения об авторах:

И.М. Казанцов – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», зав. отд. урологии ГУ РДКБ; e-mail: ilkagan@rambler.ru

I.M. Kaganstov – Dr.Sc., Professor at the Department of Surgical Diseases, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Head of Department of Urology, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia; e-mail: ilkagan@rambler.ru

Р.В. Суров – врач детский уролог-андролог, ГАУЗ КО ОДКБ, г. Кемерово; e-mail: rimvs@mail.ru

R.V. Surov – pediatric urologist-andrologist, Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia; e-mail: rimvs@mail.ru

В.И. Дубров – к.м.н. заведующий отделением урологии, 2-я детская больница, Минск, Республика Беларусь; e-mail: dubroff2000@mail.ru

V.I. Dubrov – PhD, Head of the Department of Urology, the 2nd Children's Hospital, Minsk, Republic of Belarus; e-mail: dubroff2000@mail.ru

В.Г. Сварич – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», зав. отд. хирургии ГУ РДКБ; e-mail: svarich61@mail.ru

V.G. Svarich – professor at the Department of Surgical Diseases, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Head of the Department of Surgery, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia; e-mail: svarich61@mail.ru

А.В. Головин – врач детский уролог-андролог ГУ РДКБ; e-mail: agolowin@mail.ru

A.V. Golovin – pediatric urologist-andrologist, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia; e-mail: agolowin@mail.ru

Тубуляризация рассеченной уретральной площадки, предложенная W. Snodgrass (TIP), сегодня стала наиболее распространенной процедурой, используемой для коррекции дистальной гипоспадии у детей [1]. Достаточно большое количество публикаций демонстрируют превосходные косметические и функциональные результаты данной методики [2,3]. Однако при невыраженной уретральной площадке или незначительной ее ширине, малых размерах головки полового члена проведение операции TIP сопряжено с риском развития стриктуры неоуретры [4,5,6]. В случаях, когда ширина уретральной площадки недостаточна W. Snodgrass было предложено использовать свободный лоскут (кожи крайней плоти или слизистой ротовой полости) для ее аугментации по методике GTIP (уретропластика тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой со вставкой свободного лоскута крайней плоти в зону рассечения). Имеющиеся данные по использованию данной методики очень разноречивы и освещают ее применение в основном либо при дистальной

форме гипоспадии, либо при повторных вмешательствах [7]. Данная работа посвящена анализу использования операции Snodgrass при срединной и проксимальной форме гипоспадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым проводилась коррекция срединной и проксимальных форм гипоспадии по методике GTIP в период с 2014 по 2017 годы. В общей сложности в трех детских урологических отделениях оперативное лечение проведено 82 детям, которые были включены в исследование. Первичных пациентов было 70 (85,4%), ранее оперированных 12 (14,6%). У 45 (54,9%) детей отмечена срединная и у 37 (45,1%) проксимальная форма гипоспадии. Средний возраст пациентов на момент операции при срединной форме гипоспадии составил 49,1 месяц (от 14 до 240 мес.), при проксимальной – 36,9 месяцев (от 9 до 144 мес.). Показанием к операции GTIP считали узкую (гипоплазированную) уретральную площадку и возможность полного выпрямления

полового члена без ее пересечения (рис. 1).

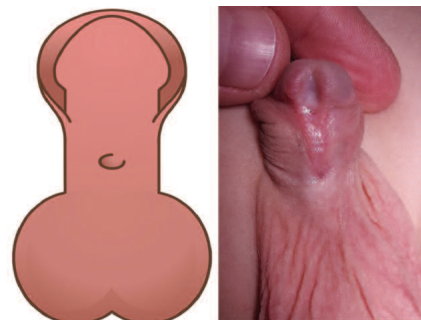


Рис. 1. Срединная гипоспадия.

Методика операции GTIP

Проводился двухмиллиметровый разрез кожи проксимальнее гипоспадического меатуса с окаймлением уретральной площадки и циркулярно по венечной борозде, далее половой член обнажался до корня (рис. 2). Выполнялся тест искусствен-

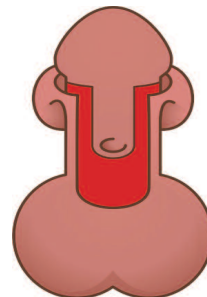


Рис. 2. Двухмиллиметровый разрез кожи проксимальнее гипоспадического меатуса с окаймлением уретральной площадки и циркулярно по венечной борозде.

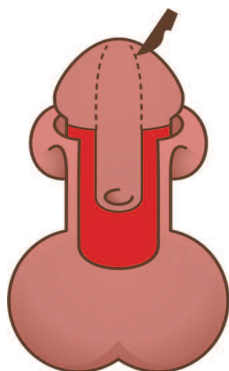


Рис. 3. Латеральные края уретральной площадки отделялись от головки параллельными продольными разрезами на расстоянии приблизительно 6-8 мм друг от друга

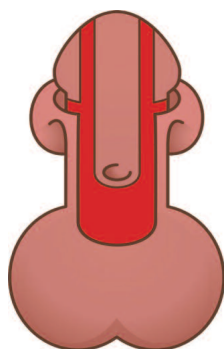


Рис. 4. Формирование крыльев головки полового члена

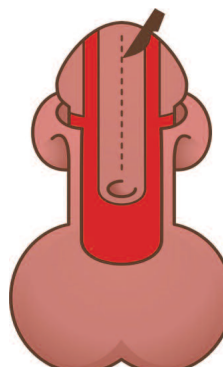


Рис. 5. Рассечение уретральной площадки

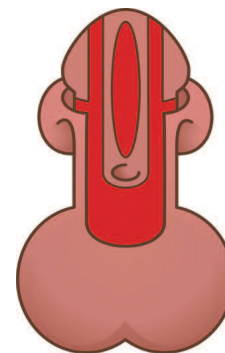


Рис. 6. Образовавшийся дефект уретральной площадки

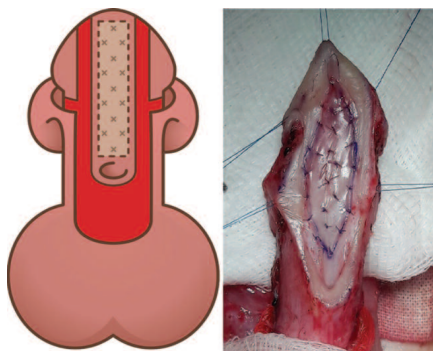


Рис. 7. Свободный трансплантат из внутреннего листка крайней фиксирован в образовавшийся дефект уретральной площадки

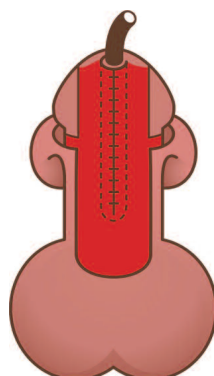


Рис. 8. Уретральная площадка тубуляризована вентрально над катетером

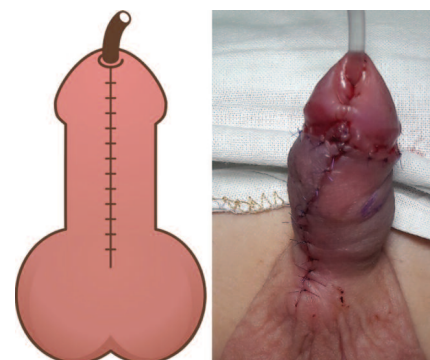


Рис. 9. Окончательный вид полового члена после операции GTIP

ной эрекции для контроля наличия искривления полового члена, при выявлении которого осуществлялось его выпрямление пликацией по методу Nesbit или Baskin. Латеральные края уретральной площадки отделялись от головки полового члена параллельными продольными разрезами на расстоянии приблизительно 6-8 мм друг от друга, при этом формировались крылья головки полового члена (рис. 3, 4). Легкой ретракцией вдоль краев уретральной площадки определяли ее срединную линию, по которой она отсекалась от меатуса дис-

тально на всем протяжении (рис. 5, 6). Рассечение захватывало ткани слизистого и подслизистого слоев уретральной площадки. В образовавшийся дефект укладывали свободный трансплантат, взятый из внутреннего листка крайней плоти или из ротовой полости (слизистая нижней губы, щеки). Трансплантат сшивали с краями дефекта. Дополнительно его подшивали рассасывающимися нитями 6/0-7/0 к подлежащим тканям для обеспечения лучшего приживления и предотвращения скопления крови и экссудата под ним (рис. 7). Уретральная пло-

щадка сшивалась вентрально над катетером 6F (рис. 8). Лоскут подкожной ткани на сосудистой ножке, формирующийся из крайней плоти и кожи ствола полового члена, использовался для укрытия неоуретры. Крылья головки затем закрывались по срединной линии, сшивалась кожа ствола полового члена (рис. 9).

В послеоперационном периоде уретральный катетер 6-8-1F оставляли на 7-14 суток. Использовались давящие повязки. В послеоперационном периоде всем детям назначалась антибактериальная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через год после операции были изучены ее отдаленные результаты. Осложнения, развившиеся после проведения операции GTIP при срединной и проксимальной гипоспадии, представлены в таблице 1. ■

Таблица 1. Осложнения после проведения операции GTIP у детей со срединной и проксимальной гипоспадией

| Осложнение | Форма гипоспадии | | P |
|-----------------------|------------------|----------------------|----------|
| | Срединная (n=45) | Проксимальная (n=37) | |
| Свищ | 2 (4,4%) | 7 (18,9%) | p<0,05 |
| Стриктура | 1 (2,2%) | 2 (5,4%) | p>0,05 |
| Меатостеноз | - | 1 (2,7%) | p>0,05 |
| Расхождение неоуретры | Полное | 6 (16,2%) | p<0,05 |
| | Частичное | 2 (4,4%) | 2 (5,4%) |
| Всего | 6 (13,2%) | 18 (48,7%) | p<0,05 |

Всего в послеоперационном периоде осложнения отмечены у 24 (29,3%) пациентов. После проведения операции при срединной форме гипоспадии осложнения отмечены у 6 (13,0%) детей, что достоверно меньше количества осложнений, развившихся после оперативного вмешательства по поводу проксимальной формы гипоспадии 16 (43,0%) пациентов.

При проведении повторных вмешательств не отмечено различия в результатах лечения в зависимости от формы гипоспадии (табл. 2).

Слизистая ротовой полости при повторных операциях была использована у 12 детей. При этом достоверной разницы в результатах операции не получено.

Всем детям со свищом неоуретры из обеих групп успешно произведено закрытие свища через 6-12 месяцев после операции. Ребенку с меато-стенозом была осуществлена меато-пластика. Трем детям со стриктурой уретры произведено рассечение артифициальной уретры с последующей двухэтапной пластикой по Bracka с положительным результатом.

Пациентам с частичным или полным расхождением неоуретры потребовалось проведение повторной тубуляризации уретры. При этом у трех из них вновь отмечено расхождение неоуретры, которое в дальнейшем было устранено двухэтапной операцией Bracka с положительным результатом у двух пациентов. Еще у трех детей после повторной тубуляризации образовался свищ неоуретры, который был закрыт оперативным путем с благоприятным исходом.

Таким образом, отмечены осложнения у 24 (29,3%) из 82 детей с недостаточно развитой (истонченной) уретральной площадкой при тяжелых формах гипоспадии, что позво-

лило у 70% пациентов избежать двухэтапного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первое упоминание о применении свободного трансплантата в рассеченной уретральной площадке было в работе R. Ehrlich и G. Alter [7]. W.C. Hayes and P.C. Malone в 1999 году сообщили о 3 мальчиках, у которых применялась данная техника [8]. Впоследствии A. Bracka назвал этот подход – «Snodgraft» или «процедура» [9]. Сейчас указанный метод чаще применяется при использовании внутреннего листка крайней плоти в качестве пластического материала для одномоментной пластики при гипоспадии без выраженного искривления полового члена, но при узкой уретральной площадке, и интерпретируется как улучшенная модификация операции TIP, получившая название GTIP (G от англ. graft – трансплантат) или «Snodgraft» (совмещение фамилии Snodgrass и слова graft) [10]. W. Snodgrass считает, что данная операция показана в случаях, когда уретральная площадка не выражена и/или имеет повреждения от предыдущих вмешательств. По его мнению, нельзя использовать данную операцию, когда имеются выраженные рубцы, которые нельзя использовать для формирования неоуретры и в случае, если имеется вентральное искривление полового члена более 30° [7]. Другие же исследователи считают, что данная операция показана в случаях, когда ранее была неудачно проведена операция при условии сохраненной уретральной площадки [11]. Авторы, использующие данный метод, считают, что образующийся при рассечении узкой уретральной площадки ромбовидный дефект доста-

точно велик для удовлетворительной спонтанной эпителизации, что повышает риск его рубцевания в послеоперационном периоде и требует дополнительного замещения листком крайней плоти [10]. В исследовании, проведенном нами, не было выявлено различия в частоте осложнений между первичными или повторно оперированными детьми по данной методике.

Ю.Э. Рудин с соавт. обосновывают показания к операции GTIP имеющимся дефицитом ткани головки полового члена, который не позволяет создать широкий участок уретры в этой зоне. Авторы считают, что трансплантат позволяет избежать образования рубцов дистального отдела мочеиспускательного канала в раннем послеоперационном периоде [12]. Мы согласны, что недостаточная ширина уретральной площадки требует ее аугментации трансплантатом для предотвращения рубцового процесса и стриктуры неоуретры. На наш взгляд это подтверждается тем, что у пациентов с расхождением уретры повторная тубуляризация аугментированной уретральной площадки была успешна у 8 из 11 детей. Тем не менее, мы считаем, что трансплантат дает дополнительный объем неоуретры и еще больше затрудняет тубуляризацию дистального отдела неоуретры при дефиците тканей головки полового члена. Поэтому свои неудачи мы в большей степени связываем с недооценкой гипоплазии уретральной площадки, потребовавшей перехода на двухэтапное оперативное лечение. Значимо большое количество осложнений, а именно расхождения неоуретры при проксимальной форме гипоспадии, обусловлено, на наш взгляд, более протяженной тубуляризацией и выраженным недоразвитием вентрального треугольника (гипоплазией уретральной площадки, расщеплением спонгиозы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция GTIP может быть успешно применена у детей с про-

Таблица 2. Осложнения после операции GTIP у детей спервичной и ранее оперированной гипоспадией

| Пациенты | Срединная | | Проксимальная | | P |
|-----------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------|
| | Количество (чел.) | Осложнения (чел/%) | Количество (чел.) | Осложнения (чел/%) | |
| Первичные | 40 | 4 (10,0%) | 30 | 16 (53,3%) | p<0,05 |
| Повторные | 5 | 2 (40,0%) | 7 | 2 (28,6%) | p>0,05 |
| P | p>0,05 | | p>0,05 | | |

ксимальной и срединной формой гипоспадии, при узкой (гипоплази-

рованной) уретральной площадке, а также при устранении имеющегося

искривления полового члена без пересечения последней. ■

Ключевые слова: дети, гипоспадия, тубуляризованная рассеченная уретральная площадка.

Key words: children, hypospadias, Graft Tubularized Incised Plate.

Резюме:

Введение: лечение гипоспадии зачастую связано с целым рядом сложностей и нередко многократными неудачными операциями. Изменяющиеся подходы к лечению гипоспадии с пересмотром отношения к уретральной площадке дают новые возможности в разрешении данной проблемы.

Материалы и методы: за период с 2014 по 2017 гг. нами прооперировано методом Graft Tubularized Incised Plate (GTIP) 82 мальчика. Первичных пациентов было 70 (85,4%), ранее оперированных 12 (14,6%). У 45 (54,9%) детей отмечена срединная и у 37 (45,1%) проксимальная форма гипоспадии. Средний возраст пациентов на момент операции при срединной форме гипоспадии составлял 49,1 месяц, при проксимальной – 36,9 месяцев.

Результаты: Всего осложнения отмечены у 24 (29,3%) пациентов. После проведения операции по поводу срединной формы гипоспадии осложнения отмечены у 6 (13,0%) детей, что достоверно меньше количества осложнений, развившихся после проведения оперативного лечения по поводу проксимальной формы гипоспадии (16 - 43,0% пациентов).

Заключение: Операция GTIP может быть успешно применена у детей с проксимальной и срединной формой гипоспадии, при узкой (гипоплазированной) уретральной площадке, а также при возможности устранения имеющегося искривления полового члена без пересечения последней.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Comparison of the results of the correction of the median and proximal hypospadias in children using the Graft Tubularized Incised Plate method.

I.M. Kagantsov, R.V. Surov, V.I. Dubrov, V.G. Svarich, A.V. Golovin

Introduction: Treatment of hypospadias is often associated with the great number of complications and, sometimes, multiple failed reoperations. Changing approaches to hypospadias treatment with the review of the attitude towards the urethral plate give new opportunities in resolving this problem

Materials and methods: Between 2014 and 2017, 105 boys underwent the Graft tubularization of incised urethral plate (GTIP). There were 70 (85.4%) primary patients, previously operated on 12 (14.6%), 45 (54.9%) children with mid shaft form and 37 (45.1%) with the proximal form of hypospadias. The average age of patients at the time of surgery with the mid shaft hypospadias was 49.1 months, with the proximal form 36.9 months.

Results: In total, we had 24 (29.3%) complications. There were complications in 6 (13 %) children after the mid shaft repair, that is less than proximal repair 16 (43.0%).

Conclusion: The GTIP surgery can be successfully used in children with mid shaft and proximal hypospadias with narrow urethral plate, in case if it was managed to eliminate the penile curvature without its incision.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snodgrass W. Tubularised incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994;151:464e5.
2. Каганцов И.М., Snodgrass W.T., Bush N. Сравнение результатов пластики уретры тубуляризацией рассеченной уретральной площадки при лечении дистальной гипоспадии у детей. *Детская хирургия* 2012; 1:14-17.
3. Суров Р.В., Каганцов И.М. Хирургическое лечение гипоспадии у детей: фундаментальные основы и новейшие тенденции. *Андрология и генитальная хирургия* 2017; 18(4):34-42.
4. Каганцов И. М. Хирургическая коррекция тяжелых форм гипоспадии. *Казанский медицинский журнал* 2012;93(2):255-260.
5. Каганцов И.М. Сравнение результатов коррекции средней и проксимальной гипоспадии у детей методом onlay island flap и tubularized incised plate. *Урология* 2013; 5:89-91.
6. Коган М.И., Панченко С.Н., Митусов В.В., Сизонов В.В., Набока Ю.Л., Шангичев В.А. Микробная обсемененность тканей полового члена как фактор риска осложнений при лечении гипоспадии. *Урология* 2011; 2:43-48.
7. Snodgrass W, Bush N. Hypospadiology, 2015:194.
8. Hayes MC, Malone PS. The use of a dorsal buccal graft with urethral plate incision (Snodgrass) for hypospadias salvage. *BJU Int* 1999;83:508e9.
9. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom? *BJU Int* 2004; 94 (8):1188-1195. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2004.05128.x
10. Queteishat A, Desai D, Cuckow P, Gundeti M. Use of an inner preputial free graft to extend the indications of Snodgrass hypospadias repair (Snodgraft). *J Pediatr Urol* 2005;1(6):395-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.03.010.
11. Kolon TF, Gonzales Jr ET. The dorsal inlay graft for hypospadias repair. *J Urol* 2000;163(6):1941-3.
12. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Бачиев С.В., Макеев Р.Н., Гарманова Т.Н. Одномomentная уретропластика с увеличением площади головки полового члена при лечении гипоспадии у детей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010; 3: 66-69.

REFERENCES (2-6, 12)

2. Kagantsov I.M., Snodgrass W.T., Bush N. Sravnenie rezul'tatov plastiki uretry tubulyarizatsiej rassechennoj uretral'noj ploshchadki pri lechenii distal'noj gipospadii u detej. [Comparison of the results of urethral plasty with tubularization of the dissected urethral site in the treatment of distal hypospadias] *Detskaya hirurgiya* 2012; 1:14-17. (In Russian)
3. Surov R.V., Kagantsov I.M. Hirurgicheskoe lechenie gipospadii u detej: fundamental'nye osnovy i novejshe tendencii. [Surgical correction of severe forms of hypospadias.] *Andrologiya i genital'naya hirurgiya* 2017; 18(4):34-42. (In Russian)
4. Kagantsov I. M. Hirurgicheskaya korrektsiya tyazhelyh form gipospadii. [Surgical treatment of hypospadias in children: fundamental principles and the latest trends.] *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2012;93(2):255-260. (In Russian)
5. Kagantsov I.M. Sravnenie rezul'tatov korrektsii srednej i proksimal'noj gipospadii u detej metodom onlay island flap i tubularized incised plate. [Comparison of the results of correction of the average and proximal hypospadias in children using the onlay island flap method and tubularized incised plate.] *Urologiya* 2013; 5:89-91. (In Russian)
6. Kogan M.I., Panchenko S.N., Mitusov V.V., Sizonov V.V., Naboka YU.L., SHangichev V.A. Mikrobnaya obsemenennost' tkanej polovogo chlena kak faktor riska oslozhenij pri lechenii gipospadii. [Microbial contamination of penile tissue as a risk factor for complications in the treatment of hypospadias.] *Urologiya* 2011; 2:43-48. (In Russian)
12. Rudin YU.EH., Maruhenko D.V., Bachev S.V., Makeev R.N., Garmanova T.N. Odnomomentnaya uretroplastika s uvelicheniem ploshchadi golovki polovogo chlena pri lechenii gipospadii u detej. [Single-stage urethroplasty with an increase in the area of the head of the penis in the treatment of hypospadias in children.] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2010; 3: 66-69 (In Russian)

Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии

И.В. Мирошкина, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, С.С. Пьяникин, А.Г. Аревин, Д.В. Калинин, В.С. Демидова, А.А. Теплов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Мирошкина И.В. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: homa0308@gmail.com

Miroshkina I.V. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: homa0308@gmail.com

Грицкевич А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: grekaa@mail.ru

Gritskevich A.A. – PhD, the senior research of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: grekaa@mail.ru

Байтман Т.П. – ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

Baytman T.P. – resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow

Пьяникин С.С. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: Sergey.altoshkandy@gmail.com

Pyanikin S.S. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: Sergey.altoshkandy@gmail.com

Аревин А.Г. – ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: arevin1@yandex.ru

Arevin A.G. – resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: arevin1@yandex.ru

Калинин Д.В. – к.м.н., руководитель патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com

Kalinin D.V. – PhD, head of the Pathoanatomical department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com

Демидова В.С. – д.б.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: demidova@ixv.ru

Demidova V.S. – Dr. Sc., head of the Clinical diagnostic laboratory of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: demidova@ixv.ru

Теплов А.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, e-mail: a.a.teplov@yandex.ru

Teplov A.A. – Dr. Sc., professor, Deputy Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, e-mail: a.a.teplov@yandex.ru

Существуют различные методы способные оценить функцию почек и их повреждение при различных заболеваниях и стрессовых состояниях органа. Проводимые в настоящее время исследования помогают определить место новых маркеров для диагностики острого повреждения почек (ОПП) интраоперационно или же в раннем послеоперационном периоде больным, после хирургической травмы почки. Эти маркеры могут дать оценку состояния почечной паренхимы во время ишемии почки, а также выявляют воздействие фармакологических препаратов на функцию почки.

Быстрое развитие научных исследований привело к внедрению стратегий, основанных на новых маркерах, которые позволяют оценить латентный период заболевания до выявления клинических симптомов фактической почечной недостаточности [1].

Ранняя диагностика острой почечной недостаточности (ОПН), связанной с хирургическим вмешательством, с помощью новых почечных биомаркеров дает пространство для терапевтического маневра. Хирургическое вмешательство приводит к травме внутри нефрона, которая в свою очередь, приводит к потере полярности клетки и последующей ее гибели. Вследствие чего нарушаются функциональные возможности почки (рис. 1). Современные биомаркеры способны выявить нарушение на этапе повреждения нефрона до появления первых функциональных нарушений [2].

Представление об остром повреждении почек (ОПП) в наши дни подверглось существенному пересмотру. Растет число данных, указывающих на то, что острое, относительно незначительное повреждение почек или нарушение почечной функции, проявляющееся изменением объема выделяемой мо-

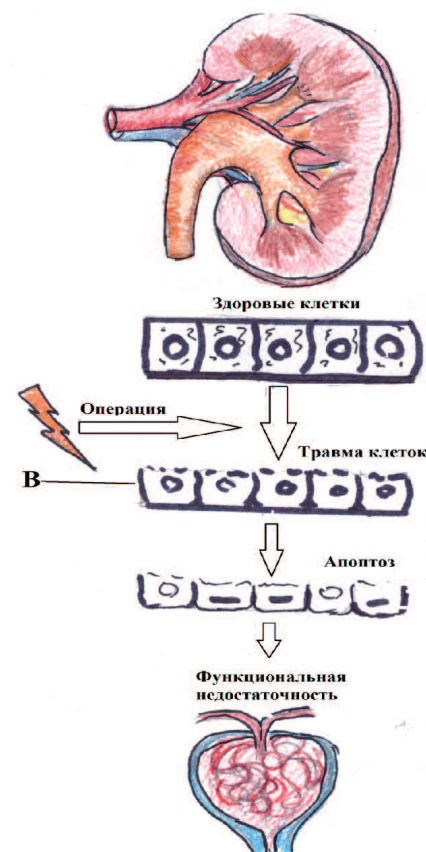


Рис. 1. Схема внутриклеточного повреждения почки, развившегося вследствие хирургического воздействия. (В - почечные биомаркеры).

чи и биохимического состава крови, имеет серьезные клинические последствия. Установлено, что у пациентов, имеющих в анамнезе ОПП, риск развития хронической почечной болезни является очень высоким.

Исторически сложилось, что мочевины стала первым маркером, который использовался для оценки функции почек. В 1827 году Richard Bright первым связал накопление мочевины в крови и ее снижение в моче у больных с заболеванием почек. В клиническую практику, как диагностический тест, в начале 1900-х было введено количественное определение азота мочевины. Несмотря на то, что оценка азота мочевины остается широко применяемым тестом при оценке функции почек, в настоящее время признается, что данный тест является субоптимальным маркером для данной цели [3].

Следующим маркером, пришедшим на смену азоту мочевины, стал креатинин. В середине 1900-х он стал широко применяться в лабораторных тестах при оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и применяется в повседневной практике по сей день. Креатинин свободно фильтруется клубочками и не реабсорбируется почечными канальцами, но он секретруется с разной скоростью. Такие лекарства, как циметадин и триметоприм, тормозят канальцевую секрецию. Также сомнительно утверждение о том, что канальцевая секреция относительно пропорциональна его клубочковой фильтрации, так как функция почки снижена, что приводит к неправильной оценке СКФ и, как следствие, увеличение креатинина сыворотки может не наблюдаться до того момента, когда СКФ существенно снизится. Еще один фактор, создающий трудности в диагностике при использовании креатинина сыворотки – это внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность образования креатинина. Исторически значи-

тельная вариабельность, связанная с изменением креатинина в сыворотке, обычно приводит к менее точной оценке СКФ в случаях, когда концентрация креатинина в сыворотке была в пределах референсного значения или несколько ниже [4].

В наши дни ведется поиск диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование ОПП. В качестве диагностических критериев предложены биомаркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек.

Липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) – этот белок принадлежит к суперсемейству липокалина, которые являются секретруемыми или цитозольными белками, переносящими гидрофобные лиганды (такие как жирные кислоты, ретиноиды и феромоны) [5]. Человеческий NGAL существует как мономер или как гомодимер, а также он может существовать как гетеродимер, где он конъюгирован с желатиназой и специфичен к нейтрофилам. Мономер представляет собой продукт гена, который очень быстро выделяется из поврежденных эпителиальных клеток [6]. Функции NGAL обусловлены его способностью связывать железо-сидерофорные комплексы. Он формирует бактериостатическую функцию врожденной иммунной системы путем секвестрации железо-сидерофорных комплексов и тем самым предотвращает поглощение железа бактериями [7]. Эта функция также может быть кооптирована для транспортировки железа в цитоплазму через комплексы «катехолат-железо», где данный комплекс активирует или репрессирует гены, чувствительные к железу. После поглощения сидерофора, связанный NGAL перемещается в эндосому, от комплекса отщепляется железо. Это приводит к регуляции генов, чувствительных к железу (рис. 2А). Не связанный NGAL захватывает сидерофорсвязанное железо и переносит его во внеклеточное простран-

во. NGAL связывает бактериальные сидерофоры и, тем самым, ограничивает потребление железа бактериями и регулирует потребление железа клетками организма (рис. 2Б) [8].

Данный белок (NGAL) был открыт в 1993 году и вскоре получил признание у нефрологов в качестве маркера ОПП. Причиной повышенного интереса к данному белку явилось то обстоятельство, что при остром повреждении в моче преобладает «ренальный» пул NGAL, синтезируемый в почках, и не поступающий в систему кровообращения. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев связано с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями. Плазменный NGAL свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалинзависимым эндоцитозом, возвращая

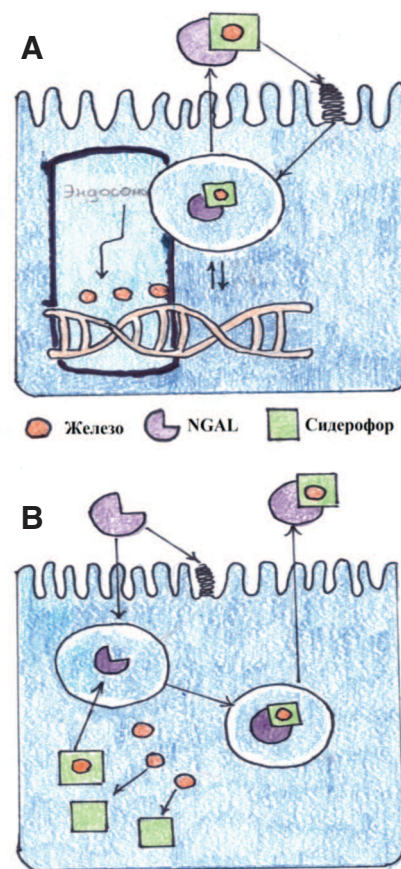


Рис. 2. Схематическая модель транспортной функций NGAL. А - регуляции генов, чувствительных к железу. Б - регуляция потребления железа клетками организма.

таким путем железо клеткам. В моче NGAL появляется только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза NGAL *de novo* в дистальных отделах нефрона, что и происходит при ОПП. В ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL возрастает в плазме крови в 7-16 раз (уровень сывороточного NGAL (s-NGAL)) и в моче в 25-1000 раз (уровень NGAL в моче (u-NGAL)). Экскреция NGAL с мочой на 24-48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Рост концентрации NGAL в моче наблюдается при ОПП, остром тубулярном некрозе или тубулоинтерстициальной нефропатии [9-11].

В 2011 году было проведено исследование, которое поставило своей целью проверить гипотезу о том, что без изменения креатинина сыворотки крови у пациентов с субклинической ОПН повышается уровень NGAL, что может определить дальнейший прогноз таких больных. В исследовании были проанализированы данные 2 322 пациентов с кардиоренальным синдромом из 10 проспективных независимых исследований. В исследовании использовались NGAL (-) и NGAL (+), для оптимального прогнозирования ОПП и термины Креатинин (-) или Креатинин (+). Априорные исходы включали необходимость применения заместительной почечной терапии, летальные исходы, их сочетание и продолжительность пребывания в реанимации и стационаре. На основе проведенных исследований ученые пришли к выводу, что при отсутствии диагностического повышения уровня креатинина в сыворотке крови повышение уровня NGAL выявляется у пациентов с вероятной субклинической ОПН [12].

В 2015 году в Мельбурне проведено исследование, которое оценивало способность NGAL прогнозировать у кардиохирургических больных ОПН, а также влияние искусственного кровообращения на уровень NGAL. В исследование бы-

ло включено 288 кардиохирургических больных старше 18 лет. NGAL измерялся в начале исследования, сразу после операции и в 1, 2 дни послеоперационного периода. Было установлено, что NGAL может использоваться как маркер повреждения при развитии ОПП и его уровень тесно связан с продолжительностью искусственного кровообращения [13].

Таким образом, был сделан вывод о пограничных уровнях NGAL, позволяющих с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП. Установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, значения NGAL находятся в диапазоне 100 – 270 нг/мл. Для рутинного измерения NGAL с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень NGAL, равный 150 нг/мл [14].

Цистатин С – хорошо изученный современный маркер ОПП. В качестве маркера повреждения почек цистатин С оценивают в двух средах: сыворотке крови и в моче. Сывороточный цистатин С – белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов. Цистатин С содержится в плазме крови человека, функцию выведения белка из организма осуществляют почки [10-11]. Цистатин С представляет собой негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при pH 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гамма-глобулину; впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи [15]. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от питания, массы тела, пола, возраста. Поэтому как эндогенный биомаркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты по сравнению с креатинином [10,11]. Исходно высокие при рождении уровни циста-

тина С в первый год жизни снижаются и остаются стабильными до 50 лет, а затем повышаются. В большинстве исследований обнаружено, что референтный интервал значений концентрации цистатина С в сыворотке составляет для женщин 0,52 – 0,90 мг/л со средним значением 0,71 мг/л и 0,56 – 0,98 мг/л – для мужчин, среднее значение – 0,77 мг/л [16]. Цистатин С мочи в настоящее время является индикатором количественной оценки тяжести канальцевых нарушений [11].

Цистатин С является одним из самых точных эндогенных маркеров и по своим диагностическим возможностям значительно превосходит креатинин, также высокочувствительный маркер при кардиохирургических вмешательствах, независимый от каких-либо кардиомаркеров (кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок) [17-22]. Впервые уровень цистатина С мочи был определен в 1979 г. и составил $0,095 \pm 0,057$ мг/л [23]. На данный момент установлена связь между уровнем цистатина С мочи и концентрацией креатинина в моче, что было выявлено у пациентов с персистирующей протеинурией. Установлена также связь уровня креатинина с возрастом и количеством мышечной массы (средний уровень креатинина мочи возрастает с возрастом и увеличением мышечной массы). В то же время уровень цистатина С не зависит ни от одного из этих факторов. Уровень цистатина С мочи четко отражает эффективность реабсорбции цистатина С в проксимальных канальцах. В том случае, если соотношение цистатина С мочи и креатинина мочи находится в нормальном диапазоне, то цистатин С более точно отражает фильтрационную способность клубочков [24].

Молекула-1 поражения почек (КМ-1) – трансмембранный гликопротеин 1-го типа, который в норме присутствует в почечной ткани в

минимальном количестве. В результате ишемического или нефротоксического ОПП происходит его значительное увеличение в клетках проксимальных почечных канальцев. KIM-1 является ранним неинвазивным биомаркером для ОПП, связанного с повреждением проксимальных почечных канальцев [9-11]. KIM-1 действует как фосфатидилсериновый рецептор, связывающий апоптотические тельца. KIM-1 связывается с альфа-субъединицей гетеротримерного белка G12, тем самым опосредуя фагоцитоз апоптотических телец (рис. 3). Внеклеточный домен KIM-1 выводится с поверхности клетки металлопротеиназой [8].

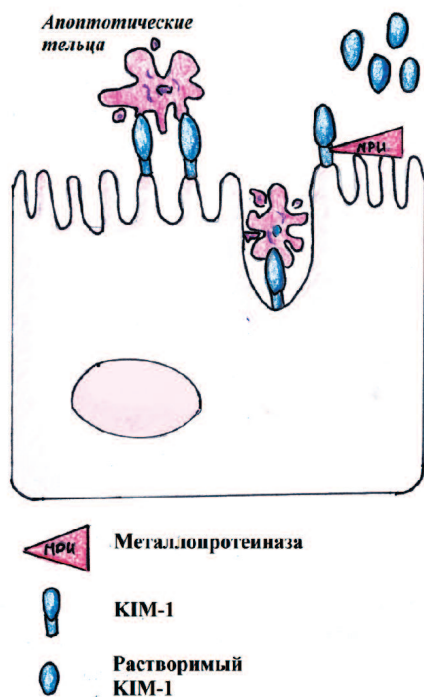


Рис. 3. Схема действия KIM-1 при фагоцитозе апоптотических телец

Имеются исследования, подтверждающие экспрессию KIM-1 в клубочках, в ходе очагового клубочкового некроза почек, нефропатии IgA или мембранно-пролиферативной гломерулопатии. У пациентов с высокой степенью протеинурии в результате хронического повреждения клубочков чаще развивается ОПП. На этом основании можно утверждать, что KIM-1 может являться маркером повреждения почек [25- 26].

Особая значимость KIM-1 была обнаружена при остром повреждении канальцев, которые могут быть следствием гипоксии (шок, обширное хирургическое вмешательство, трансплантация почки), септического или токсического повреждения почек, повреждения индуцированного контрастными, антибактериальными, противогрибковыми и цитотоксическими препаратами. Появляется KIM-1 в моче в первый день после токсического или ишемического повреждения канальцев почек, в то время как креатинин плазмы увеличивается только на третий день. Более того, было отмечено увеличение концентрации KIM-1 через час после хирургического вмешательства [27-28].

Экспериментальные испытания, проведенные на животных и генетическом материале, полученном из проксимального канальца, позволили обнаружить гены, которые индуцируются в начале и после повреждения почки. Белковые продукты этих генов можно рассматривать как полезные маркеры для диагностики почечной недостаточности. Индукция гена *KIM-1* (называемая молекулярной патологией почек-1) приводит к образованию белка, который можно рассматривать как диагностический маркер. Также KIM-1 является еще и маркером почечно-клеточного рака (ПКР) до проявления клинических признаков. Группой ученых нескольких европейских стран было проведено исследование, в ходе которого удалось доказать значимость KIM-1 при ранней диагностике ПКР. Так, повышение концентрации в плазме крови KIM-1 может предсказать развитие ПКР за 5 лет до установления диагноза и, как следствие этого, может повлиять на выживаемость больных [29].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1. Синтезируется макрофагами и другими клетками организма. Был впервые открыт в 1995 году в каче-

стве интерферон-гамма-индуцирующего фактора, который увеличивал активность клеток естественных киллеров в селезенке, причем его активность выше, чем у интерлейкина 12 [30]. ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, продуцируемым в проксимальных канальцах, и определяется в моче у больных с ишемическим ОПП. Кроме того, было обнаружено, что увеличение концентрации ИЛ-18 мочи в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью 73%. Установлено, что повышение концентрации ИЛ-18 опережает повышение концентрации креатинина сыворотки крови на 48-72 часа. Повышение концентрации ИЛ-18 в моче более 100 пг/мл указывает на ОПП [10-11]. ИЛ-18 играет активную роль в различных процессах почечных заболеваний, включая апоптоз, ишемию/реперфузию, отторжение аллотрансплантата, инфекцию, аутоиммунные состояния и злокачественность.

Белок, связывающий печеночные жирные кислоты (L-FABP) представляет собой протеин, который в норме проявляется в проксимальных извитых и прямых канальцах почек. В случае ОПП повышение L-FABP определяется в первые 24 часа, в то время как повышение креатинина отмечается только через 72 часа [9-11]. L-FABP представляет собой белок из большого надсемейства липидсвязывающих белков [31]. Общей функцией всех членов этого семейства является внутриклеточный транспорт. L-FABP переносит альбумин в митохондрии и пероксисомы, в которых белок метаболизируется. В почках L-FABP преимущественно располагается в проксимальных канальцах и выводится вместе со связанными токсичными продуктами окисления, в случае травмы почек данные продукты накапливаются в клетках почки [32].

L-FABP является новым потенциальным биомаркером почечной

дисфункции. В Дании провели диагностическое исследование, представлявшее собой анализ информативности экскреторного мочевого L-FABP в отношении установленных маркеров риска, таких как артериальное давление, экскреция альбумина и СКФ, относительно прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Было установлено, что уровень экскреторного мочевого L-FABP постоянно повышается у пациентов с ХПН, но коррелирует только со снижением СКФ у пациентов без альбуминурии [33].

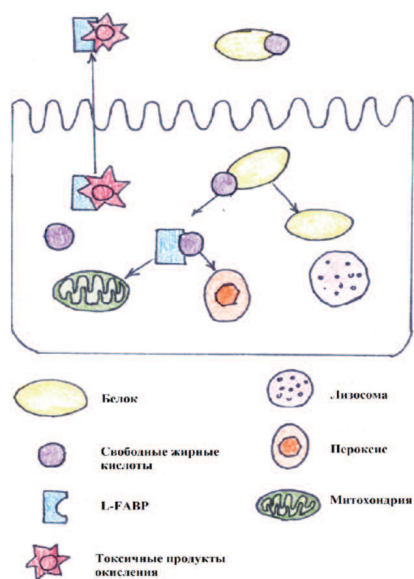


Рис. 4. Схематическая модель транспортной функции L-FABP. L-FABP транспортирует свободные жирные кислоты в митохондрии и пероксисомы, а затем L-FABP выводится из клетки вместе с токсичными продуктами окисления.

В настоящее время проведенные исследования показали возможность применения новых биомаркеров с целью диагностики поражения почек на ранних этапах, когда еще не наступила развернутая клиническая картина ОПП. Это является важным диагностическим

фактором, особенно во время проведения хирургического вмешательства на почке.

В мировой практике широко применяются различные маркеры почечного повреждения. Так, с 2012 по 2014 г. в Университетской больнице Гента проводилось когортное исследование кардиохирургических пациентов. В исследование было включено 211 пациентов, в предоперационном периоде не имевших ОПП. Целью исследования являлось установить, может ли хитиназа-3-подобный белок мочи быть использован в прогностических целях для предсказания развития острой почечной недостаточности у взрослых больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство и сравнить такую способность указанного белка с NGAL и креатинином сыворотки. По результатам данного исследования установлено, что в раннем послеоперационном периоде хитиназа-3-подобный белок сыворотки, в сочетании либо с хитиназа-3-подобным белком мочи (ОР 0,773, 95% ДИ 0,708-0,829), либо с NGAL (ОР 0,774; 95% ДИ 0,710-0,830), является хорошим предиктором стадии ОПП ≥ 2 в течение 12 часов после завершения операции [34].

В России же подобные работы проводились в контексте оценки функции почки после органосохраняющих операций при ПКР. Изучалось влияние эпидуральной блокады на функциональное состояние почки во время резекции в условиях тепловой ишемии. В исследование было включено 35 больных локализованным раком почки, которым проводилась эпидуральная блокада при резекции почки и имелась конт-

рольная группа из 37 пациентов с локализованным раком без проведения эпидуральной блокады. Маркеры оценивались в крови и моче до вмешательства и через 40 мин после начала операции, а также на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. Методом иммуноферментного анализа были исследованы 5 маркеров острого повреждения почек: цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP и KIM-1. По фоновому уровню цистатина С в сыворотке крови все больные были разделены на 2 группы: с уровнем показателя ≤ 1000 нг/мл и >1000 нг/мл.

По результатам исследования было установлено, что применение эпидуральной блокады в периоперационном периоде у больных локализованным ПКР при резекции почки в условиях тепловой ишемии оказывает нефропротективный эффект, позволяя сохранить функциональные показатели почек на исходном уровне в отличие от стандартного ведения больных [35].

Таким образом, поиск идеального биомаркера повреждения почки продолжается до сих пор. Для клинициста биомаркер должен быть неинвазивным, обнаруживаемым на ранних стадиях заболевания и прогностически эффективным, но он также должен быть специфичным для типа ткани и иметь тесное патологическое отношение к болезни. Установленные в настоящее время биомаркеры имеют свои преимущества и недостатки. Однако применение данных биомаркеров в клинической практике помогает своевременно выявлять ОПП, что в свою очередь способствует снижению частоты серьезных осложнений. ■

Ключевые слова: острая почечная травма, биомаркеры, молекула повреждения почек 1 (KIM-1), липокалин, связанный с нейтафильной желатиназой (NGAL), цистатин С, креатинин, мочевины.

Key words: acute kidney injury, biomarkers, calprotectin, kidney injury molecule 1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, creatinine, urea.

Резюме:

В настоящее время установлены различные биомаркеры острой почечной недостаточности (ОПН). Данные биомаркеры обнаруживаются в моче или крови и характеризуют структурное повреждение почки. В клинике они используются как дополнительные биомаркеры повреждения к креатинину, и используются для дифференциальной диагностики и прогностической оценки ОПН. Наиболее очевидным требованием к биомаркерам является отражение ими патофизиологии болезни. К сожалению, установленные функциональные биомаркеры скорости клубочковой фильтрации, такие как креатинин сыворотки крови, мочевины выявляются только через 24 – 48 часов. Новые биомаркеры повреждения почек указывают на почечную травму на начальном этапе развития ОПН. В статье приведен обзор современных биомаркеров повреждения почки – их патофизиологическая основа, клиническая эффективность и функциональная значимость. Основное внимание уделяется тем новым биомаркерам повреждения почек, которые обладают наиболее перспективными биологическими характеристиками и клиническими доказательствами прогноза развития ОПН, таким как: липокалин, связанный с нейтафильной желатиназой, молекула повреждения почек-1, интерлейкин 18, цистатин С, креатинин, мочевины. Данные биомаркеры расширяют терапевтическое окно, с помощью которого становится возможной индивидуальная терапия для каждого отдельно взятого пациента. Применение данных биомаркеров в клинической практике помогает своевременно выявлять ОПН, что в свою очередь способствует снижению частоты серьезных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia**

I.V. Miroshkina, A.A. Gritskevich, T.P. Baytman, S.S. Pyanikin, A.G. Arevin, D.V. Kalinin, V.S. Demidova, A.A. Teplov

At present, various biomarkers of acute renal failure are established. These biomarkers can be detected in urine or blood and signify structural damage to the kidney. Clinically, they are proposing as adjunct diagnostics to serum creatinine and urinary output to improve the early detection, differential diagnosis and prognostic assessment of AKI. The most obvious requirements for a biomarker include its reflection of the underlying pathophysiology of the disease. Unfortunately, established functional biomarkers of glomerular filtration rate such as serum creatinine, urea delay AKI diagnosis by 24 to 48 hours. Novel renal biomarkers indicating tubular injury are emerging and may have wide implications. Here, we provide an overview of the basic pathophysiology, the cellular sources, the clinical performance, the functional significance. This review focuses on several novel renal biomarkers with the most promising biologic characteristics and clinical evidence for their AKI predictive ability: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, interleukin 18, cystatin C, creatinine and urea. These markers might extend the therapeutic window during which timely and individualized patient management might be possible. The use of these biomarkers in clinical practice helps to detect acute renal failure in a timely manner, which in turn helps to reduce the frequency of serious complications.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Gaião SM, Paiva JAOC. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(3):373-381. doi: 10.5935/0103-507X.20170051.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.
- Steensma DP, Kyle RA. A history of the kidney in plasma cell disorders. *Contrib Nephrol* 2007;153:5-24. doi: 10.1159/000096757
- Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102(1):37-43. doi: 10.1136/archdischild-2016-311062.
- Schiefner A, Skerra A. The menagerie of human lipocalins: a natural protein scaffold for molecular recognition of physiological compounds *Acc Chem Res* 2015;48(4):976-85. doi: 10.1021/ar5003973
- Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2229-35. doi: 10.2215/CJN.00980110.
- Bao GH, Ho CT, Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *RSC Adv* 2015;5(126):104363-104374.
- Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol* 2017;219(3):556–574. doi: 10.1111/apha.12764.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г.: Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология* 2009;(1):11 – 15;
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков Ю.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79 – 104;
- Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина* 2014;1 (4):125 – 130;
- Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Pharm D, Bellomo R, Wagener G, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;7(17):1752–1761. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
- Garcia-Alvarez M, Glassford NJ, Betbese AJ, Ordoñez J, Baños V, Argilaga M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of short or long-term outcomes in cardiac surgery patients. *Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(6):1480-8. doi: 10.1053/j.jvca.2015.05.060
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1012-1024.
- Zhai JL, Ge N, Zhen Y, Zhao Q, Liu C. Corticosteroids Significantly

ЛИТЕРАТУРА

- Increase Serum Cystatin C Concentration without Affecting Renal Function in Symptomatic Heart Failure. *Clin Lab* 2016;62(1-2):203-7.
16. Iversen E, Bodilsen AC, Klausen H, Tredal C, Andersen O, Houliand M, Petersen J. Kidney function estimates using cystatin C versus creatinine: Impact on medication prescribing in acutely hospitalized elderly patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018 Oct. doi: 10.1111/bcpt.13156.
17. Jalalonmuhali M, Elagel SMA, Tan MP, Lim SK, Ng KP. Estimating Renal Function in the Elderly Malaysian Patients Attending Medical Outpatient Clinic: A Comparison between Creatinine Based and Cystatin-C Based Equations. *Int J Nephrol* 2018;2018:3081518. doi: 10.1155/2018/3081518.
18. Khosravi N, Zadkarami M, Chobdar F, Hoseini R, Khalesi N, Panahi P, Karimi A. The value of urinary cystatin C level to predict neonatal kidney injury. *Curr Pharm Des* 2018 Sep 17. doi: 10.2174/1381612824666180918100819.
19. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3-4):153-61.
20. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):154-60.
21. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395-406.
22. Sterner G, Björk J, Carlson J. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the modification of diet in renal disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):242-249.
23. Lofberg H, Grubb A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 619-626;
24. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L. Measurement of urinary cystatin C by particle enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability, and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004;41 (Part 2):111-118.
25. Comnick M, Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8(2):99-105. doi: 10.1007/s11897-011-0052-x.
26. Nijboer WN, Schuur TA, Damman J, van Goor H., Vaidya VS, van der Heide JJ, et al. Kidney injury molecule-1 is an early noninvasive indicator for donor brain death-induced injury prior to kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(8):1752-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02713.x.
27. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers* 2010;15(4):332-9. doi: 10.3109/13547501003706558.
28. Liang XL, Shi W. Beyond early diagnosis: prognostic biomarkers for monitoring acute kidney injury. *Hong Kong J Nephrol*. 2010;12(2):45-49.;
29. Bagshaw SM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2(9):1041-54. doi: 10.1517/17530059.2.9.1041.
30. Appenrodt B, Lammert F. Renal Failure in Patients with Liver Cirrhosis: Novel Classifications, Biomarkers, Treatment. *Visc Med* 2018;34(4):246-252. doi: 10.1159/000492587.
31. Gohda T, Nishizaki Y, Murakoshi M, Nojiri S, Yanagisawa N, Shibata T, et al. Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;141:62-68. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.026.
32. Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kamura Y. The protective effect of human atrial natriuretic peptide on renal damage during cardiac surgery. *J Anesth* 2017;31(2):163-169. [doi: 10.1007/s00540-016-2284-0.
33. Khatir DS, Bendtsen MD, Birn H, Nørregaard R, Ivarsen P, Jespersen B, et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(7):549-554. doi: 10.1080/00365513.2017.1355561;
34. De Loor J, Ingrid H, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1):24. doi: 10.1186/s13613-017-0251-z.
35. Кит О.И., Франциянц Е.М., Розенко Д. А., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н., Погорелова Ю.А., и др. Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии. *Онкоурология* 2017;13(4): 25-33. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-25-33

REFERENCES (9-11, 35)

9. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Kucher A.G. Ostrое povrezhdenie pochek – novoe ponyatie v nefrologii. [Acute kidney injury – a new definition in nephrology]. *Klinicheskaya nefrologiya* 2009;(1):11 – 15. (In Russian)
10. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Romyancev A.SH., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov Yu.G. i dr. Nacional'nye rekomendacii. Ostrое povrezhdenie pochek: osnovnye principy diagnostiki, profilaktiki i terapii. CHast' I. [National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I]. *Nefrologiya* 2016;20 (1):79 – 104. (In Russian).
11. Urazaeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkery rannego povrezhdeniya pochek: obzor literatury. [Biomarkers of early renal injury: review of literature]. *Prakticheskaya medicina* 2014 (4-1):125 – 130. (In Russian)
35. Kit O.I., Franciyanc E.M., Rozenko D. A., Ushakova N.D., Dimitriadi S.N., Pogorelova YU.A., I dr. Dinamika markerov ostrogo povrezhdeniya pochek pri ispol'zovanii ehpidural'noj blokady vo vremya rezekcii v usloviyah teplovoj ishemii. [Dynamics of markers of markers of acute kidney injury when using epidural block during resection under warm ischemia]. *Onkourologiya* 2017;13(4): 25-33. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-25-33. (In Russian)



ПРИШЛО ВРЕМЯ СОХРАНЯТЬ ВАЖНОЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Применяйте **КСТАНДИ** в 1-й линии терапии мКРРПЖ, до химиотерапии, чтобы помочь пациенту продолжать делать то, что для него важно.

КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни.^{1,2,3}



АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16
Тел.: +7 (495) 737-07-56

ЗАЩИТИТЕ ЕГО ДРАГОЦЕННОЕ ВРЕМЯ



Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кстанди

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое название препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное название (МНН):** энзалутамид. **Показания для применения:** Кстанди показан для лечения метастатического кastrационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ препарата; противопоказано женщинам и детям; тяжелое нарушение функции печени. **С осторожностью. Риск развития судорог:** Кстанди следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих эпилептическими припадками или другими предрасполагающими факторами, включая, но не ограничиваясь, травмы головного мозга, инсульт, первичные опухоли головного мозга или метастазы в головной мозг, алкоголизм. Кроме того, риск развития судорог может быть повышен у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными средствами, которые снижают судорожный порог. **Синдром задней обратной энцефалопатии:** в ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами:** энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности много число используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопоставляющих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамидом с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Печеночная недостаточность:** с осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, так как действие энзалутамидом в этой группе пациентов не изучено. **Печеночная недостаточность:** с осторожностью следует назначать пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по шкале Чайлд-Пью), так как соотношение конечные данные о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку нет данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и энзалутамид выводится, главным образом, через печень, Кстанди не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания:** в исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT:** у пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врач перед назначением Кстанди должен оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией:** безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамидом не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. **Вспомогательные вещества:** Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать эту лекарственную форму. **Способ применения и дозы:** Дозы: рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если пациент пропустил прием Кстанди в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Если у пациента развивается тошнота 3 степени и выше или опасные неврологические реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8:** по возможности, следует избегать одновременного

временного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамидом необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамидом следует повысить до первоначального уровня. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертензия. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов в группе энзалутамидом и у 0,1% пациентов в группе плацебо. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Все нежелательные реакции в каждой группе представлены в порядке убывания серьезности. **Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы - нечасто:** лейкопения, нейтропения. **Нарушения со стороны иммунной системы - неизвестно:**** отек языка, отек губ, отек плоти. **Системные нарушения - очень часто:** астения/усталость. **Психические расстройства - часто:** чувство страха, нечетко: визуальные галлюцинации. **Нарушения со стороны нервной системы - очень часто:** головная боль; часто: ухудшение памяти, потеря памяти, нарушение внимания, синдром беспокойных ног; нечасто: когнитивные расстройства, судороги; неизвестно:** синдром задней обратной энцефалопатии. **Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы - часто:** гинекомастия. **Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы - очень часто:** «приливы», гипертензия; неизвестно:** удлинение интервала QT. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - неизвестно:**** тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - часто:** сухость кожи, кожный зуд; неизвестно:** сыпь. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани - часто:** переломы**; неизвестно:** миалгия, мышечный спазм, мышечная слабость, боль в спине. **Травмы, опрелости и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур - часто:** падения. **Сообщения, полученные в пост-маркетинговый период. ** Любые переломы, за исключением патологических.** Судороги. В ходе клинических исследований III фазы судороги отмечались у 7 пациентов (0,4%) из 1671 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамидом в дозе 160 мг, и у 1 пациента (<0,1%), получавшего плацебо. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований у пациентов с дозой. Из 800 исследований III фазы включались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В исследовании AFFIRM судороги наблюдались у шести из 800 пациентов (0,8%), которые принимали 160 мг энзалутамидом в сутки после перенесенной химиотерапии, в то время как у пациентов, получавших плацебо, судорог не наблюдалось. Потенциально способствующие факторы, которые могли увеличить риск развития судорог, присутствовали у большинства из этих пациентов. В исследовании PREVAL судороги наблюдались у одного из 871 пациента (0,1%), получавших плацебо. Механизм, посредством которого энзалутамидом может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамидом и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность слюнных каналов ГАМК-рецепторов. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** **Ингибиторы и индукторы CYP2C8:** фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамидом и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АУС энзалутамидом увеличилась на 326%, тогда как Сmax энзалутамидом уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамидом плюс несвязанный активный метаболит, АУС увеличилась на 77%, в то время как Сmax снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или индукторов (например, рифамицина) фермента CYP2C8, или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамидом следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы и индукторы CYP3A4:** фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамидом. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АУС энзалутамидом увеличилась на 41%, в то время как Сmax не изменился. На сумму несвязанного энзалутамидом плюс несвязанный активный метаболит, АУС увеличилась на 27%, тогда как Сmax остался без изменений. **Индукция ферментов:** энзалутамидом является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими общими лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным вест к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, индукция которых может быть индуцирована, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2C9, CYP2C19, CYP1B6 и уридин-5'-дифосфат глюкоксилирансфераза. Также возможна индукция транспортера белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка

множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамидом является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамидом (160 мг один раз в день) у больных раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АУС мидозолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АУС С-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АУС омерсазола (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). АУС доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767, 1,02)), тогда как С_{max} снизилась на 4% (СГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,11)). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводится индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, но не ограничиваясь: аналгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые агенты (например, карбазатаксел); антикоагулянты (например, вальпроат, варфарин); антиэпилептики (например, карбамазепин, клозапин, фенитоин, примидол, вальпроевая кислота); нейротрофики (например, галоперидол); бета-блокаторы (например, пропранолол); антигипертензивные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидозолам, зопидем); статины; метаболитизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симvastatin); тиреостатические средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамидом могут проявиться постепенно, начиная с 1 месяца после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамидом, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом (160 мг один раз в день) и корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамидом (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамидом. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8:** энзалутамидом (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АУС или Сmax пиоглитазона (субстрат CYP2C8). АУС пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как Сmax снизилась на 18%. Если субстрат CYP2C8 применяют совместно с Кстанди, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина:** данные *in vitro* показывают, что энзалутамидом может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамидом на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамидом может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора (препан-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами Р-гликопротеина (например, колихин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с Кстанди следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1)** – на основе данных лабораторных исследований, нельзя исключать ингибирование BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Терапевтические, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Периоды удлинения интервала QT:** в связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызвать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилил, ибутиламид), метадон, моксифлоксацин, нейтропении и др. **Влияние пищи на воздействие энзалутамидом - прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамидом.** В клинических исследованиях Кстанди применялись независимо от приема пищи.

1. Исследование (PREVAL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалутамидом по сравнению с плацебо: 35,3 мес vs 31,3 мес соответственно (разница 4 мес, p<0.001). Адаптировано из Beer TM, et al. Eur Urol 2017;71:151–4. 2. Исследование (PREVAL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное увеличение качества жизни у 40% пациентов при приеме энзалутамидом vs 23% в группе плацебо (p<0.0001); увеличение медианы времени до снижения качества жизни при приеме энзалутамидом по сравнению с плацебо: 11,3 мес vs 5,6 мес соответственно (разница 5,7 мес, p<0.0001). Адаптировано из Lohr Y et al. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509–5213. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grfs.roslinpharm.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



«Человечество должно осознать необходимость общих ценностей, чтобы уйти от агрессивности и выжить»

**Л.М. Рошаль,
директор НИИ неотложной детской хирургии
и травматологии, «Детский доктор мира»**



Москва 2018
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2017 года.

