

УРОЛОГИЯ



Медицинская помощь пациентам с острой задержкой мочеиспускания

Прогностическое значение истинного кастрационного уровня тестостерона при гормоночувствительном РПЖ

Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей

Лечение рака полового члена методом высокомогностной брахитерапии



НИИ УРОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.А. ЛОПАТКИНА
– ФИЛИАЛ ФГБУ «НМИРЦ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2016

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*
М.К. Алчинбаев, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*
С.Х. Аль-Шукри, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*
А.В. Амосов, *д.м.н., профессор (Москва)*
А.В. Гудков, *д.м.н., профессор (Томск)*
А.А. 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, чл.-корр. РАН (Москва)*
В.Л. Медведев, *д.м.н., профессор (Краснодар)*
А.И. Неймарк, *д.м.н., профессор (Барнаул)*
В.Н. Павлов, *д.м.н., профессор (Уфа)*
Н.И. Тарасов, *д.м.н., профессор (Челябинск)*
А.Ч. Усупбаев, *д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)*
А.В. Шуляк, *д.м.н., профессор (Украина)*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Е.В. Болотова

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2015 г. № 13-6518)

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

*Д.Ю. Пушкарь, В.А. Малхасян, Л.А. Ходырева,
П.И. Раснер, Ю.А. Куприянов, А.А. Дударева,
И.В. Семенякин, В.А. Енгай, М.Б. Зингеренко,
А.Ф. Зинухов, И.Э. Мамаев, И.Н. Ответчиков,
В.И. Редькович, С.И. Сулейманов, Т.Б. Тахирзаде,
В.В. Тедеев, Р.Н. Трушкин, С.В. Цыганов, П.И. Мотин,
И.А. Ласский, Д.Н. Колбасов, К.С. Скупский*

Анализ и оптимизация медицинской помощи
пациентам с острой задержкой мочеиспускания,
поступающим в стационары г. Москвы. 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

Г.В. Сипливый, Л.Е. Сипливая, А.В. Кукурека

Эффективность свободных и клеточных форм
аминогликозидов и фторхинолонов при
экспериментальном пиелонефрите. 8

ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, М.В. Казанцева,
А.А. Теплов, В.Л. Медведев, И.Г. Русаков*

Прогностическое значение истинного кастрационного
уровня тестостерона при гормоночувствительном
раке предстательной железы. 16

*А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, А.Г. Мартов,
А.В. Кнутов, Д.В. Семенычев, В.П. Сергеев,
А.Б. Новиков, И.Н. Орлов*

Лапароскопическая трансмезентериальная
резекция почки. 24

*М.А. Гаврилова, Е.В. Садыкова, А.В. Логвиненко,
Н.А. Цапенков, В.Г. Знобищев, А.В. Лыков,
А.А. Кельн, В.Н. Ощепков*

Клинический случай лечения рака полового члена
методом высокомоментной брахитерапии (HDB). 28

*А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Д.С. Михайленко,
М.В. Григорьева, А.Д. Каприн, О.И. Аполихин*

Клинико-экономическое обоснование стратегии
определения ПСА3 в моче при диагностике рака
предстательной железы. 34

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Д.С. Меринов, Ш.Ш. Гурбанов, Л.Д. Арустамов,
А.В. Артемов, В.А. Епишов*

Применение гемостатического матрикса
при бездренажной методике выполнения
перекутанной нефролитотрипсии. 42

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

*D.Y. Pushkar, V.A. Malkhasyan, L.A. Khodyreva,
P.I. Rasner, Yu.A. Kupriyanov, A.A. Dudareva,
I.A. Semenyakin, V.A. Ingay, M.B. Zingerenko,
A.F. Zinukhov, I.E. Mama, I.N. Otvetchikov,
V.I. Redkovich, S.I. Suleimanov, T.B. Takhirzade,
V.V. Tedeev, R.N. Trushkin, S.V. Tsiganov, P.I. Motin,
I.A. Lasskiy, D.N. Kolbasov, K.S. Skoupskiy*

Analysis and optimization medical care for patients
with acute urinary retention admitted to
Moscow hospitals. 4

EXPERIMENTAL UROLOGY

G. V. Siplivyi, L.E. Siplivaya, A. V. Kukureka

The effectiveness of free and cellular forms of
aminoglycoside fluoroquinolones in
experimental pyelonephritis. 8

ONCOUROLOGY

*A.A. Gritskevich, S. V. Mishugin, M. V. Kazantseva,
V.L. Medvedev, A.A. Teplov, I.G. Rusakov*

Prognostic value of true castration levels of testosterone in
patients with hormone-sensitive prostate
cancer. 16

*A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, A.G. Markov,
A.V. Knutov, D.V. Semenychev, V.P. Sergeev,
A.B. Novikov, I.N. Orlov*

Laparoscopic transmesenteric partial
nephrectomy. 24

*M.A. Gavrilova, E. V. Sadykova, A. V. Logvinenko,
N.A. Tsapenkov, V.G. Znobishchev, A. V. Lykov,
A.A. Keln, V.N. Oshchepkov*

A clinical case of a penile cancer therapy by method of
high doses brachytherapy (HDB). 28

*A. V. Sivkov, G.D. Efremov, D.S. Mikhailenko,
M. V. Grigorieva, A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin*

Clinical economic justification of a strategy of determination
PSA3 in urine for diagnosis of prostate cancer. 34

ENDOUROLOGY

*D.S. Merinov, Sh.Sh. Gurbanov, L.D. Arustamov,
A.V. Artemov, V.A. Epishov*

The application of hemostatic
matrix with tubeless execution percutaneous
nephrolithotripsy. 42

ЭНДОУРОЛОГИЯ**Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев**

Осложнения лапароскопической пиелопластики по классификации Клавьева.....47

С.В. Попов, О.Н. Скрибин, И.Н. Орлов, Д.Ю. Чернышева

Анализ экономической эффективности различных эндоскопических методов лечения больных с непряженными структурами мочеточников.....52

В.В. Рогачиков, С.Н. Нестеров, Д.Н. Ильченко, К.П. Тевлин, А.В. Кудряшов

Перкутанная нефролитотомия: прошлое, настоящее, будущее.....58

АНДРОЛОГИЯ**В.В. Евдокимов, С.В. Захариков, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, В.Б. Туровецкий**

Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов человека in vitro67

А.А. Капто

Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция).....70

Л.М. Синельников, В.В. Протошак, А.Ю. Шестаев, Е.Г. Карпущенко, А.А. Яртев

Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы).....80

НЕЙРОУРОЛОГИЯ**А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, В.В. Пантелеев, А.С. Архиреев, М.В. Пантелеева**

Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А.....88

В.В. Ромих, Л.Ю. Борисенко, Ф.Д. Ромих

Совершенствование средств гигиены и реабилитации. Инновационные женские прокладки с содержанием пробиотических культур.....94

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**М.И. Давидов, М.В. Токарев**

Острый гнойный илиопсоит и его отличия от острого паранефрита.....100

А.В. Прохоров

Гангрена Фурнье: современные подходы к лечению (обзор литературы).....106

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**Т.Н. Гарманова**

Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы....118

НАУЧНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ**В.А. Шадеркина**

Современные проблемы терапии урологических инфекций в детском возрасте.....126

ENDOUROLOGY**B.G. Guliyev, R.V. Aliyev**

Complications of laparoscopic pyeloplasty on Clavien classification.....47

S.V. Popov, O.N. Scriabin, I.N. Orlov, D.Y. Chernysheva

Cost-effectiveness analysis of different methods of endoscopic treatment for patients with unextended ureteral strictures.....52

V.V. Rogachikov, S.N. Nesterov, D.N. Il'chenko, K.P. Tevlin, A.V. Kudryashov

Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future.....58

ANDROLOGY**V.V. Evdokimov, S.V. Zakharikov, L.A. Andreeva, N.F. Myasoev, V.B. Turovetsky**

Influence of regulatory peptides on the mobility of human sperm cells in vitro.....67

A.A. Kapto

Clinical aspects of vascular anatomy in patients with varicocele (lecture).....70

L.M. Sinelnikov V.V. Protoschak, A.Y. Shestaev, E.G. Karpushchenko, A.A. Yartsev

Urethral stricture: modern state of the problem. Literature review80

NEUROUROLOGY**A.V. Sivkov, V.V. Romikh, A.V. Zakharchenko, V.V. Panteleev, A.S. Arkhireev, M.V. Panteleeva**

The state of sexual function in patients with neurogenic overactive bladder before and after treatment with botulinum toxin type A.....88

V.V. Romikh, L.Yu. Borisenko, F.D. Romikh

Improving means of hygiene and rehabilitation. Innovative feminine pads containing probiotic cultures.....94

URINARY TRACT INFECTION**M.I. Davidov, M.V. Tokarev**

Acute purulent iliopsoitis and its differences from the acute paranephritis100

A.V. Prokhorov

Fournier's gangrene: modern approaches to treatment (literature review).....106

PEDIATRIC UROLOGY**T.N. Garmanova**

Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review.....118

SCIENTIFIC CONFERENCES**V.A. Shaderkina**

Modern problems of treatment of urinary tract infection in children.....126

Анализ и оптимизация медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания, поступающим в стационары г. Москвы

Д.Ю. Пушкар¹, В.А. Малхасян¹, Л.А. Ходырева³, П.И. Раснер¹, Ю.А. Куприянов¹, А.А. Дударева³, И.В. Семенякин², В.А. Енгай⁴, М.Б. Зингеренко⁵, А.Ф. Зинухов⁶, И.Э. Мамаев⁷, И.Н. Ответчиков⁸, В.И. Редькович⁹, С.И. Сулейманов¹⁰, Т.Б. Тахирзаде¹¹, В.В. Тедеев², Р.Н. Трушкин¹², С.В. Цыганов¹³, П.И. Мотин¹⁴, И.А. Ласский¹⁵, Д.Н. Колбасов¹⁶, К.С. Скрупский¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра урологии

²ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»

³ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ»

⁴ГБУЗ «ГКБ №51 ДЗМ»

⁵ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр ДЗМ

⁶ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

⁷ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»

⁸ГБУЗ «ГКБ №17 ДЗМ»

⁹ГБУЗ «ГКБ №57 ДЗМ»

¹⁰ГБУЗ «ГКБ №7 ДЗМ»

¹¹ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ»

¹²ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

¹³ГБУЗ «ГКБ №3 ДЗМ»

¹⁴ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ»

¹⁵ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»

¹⁶ГБУЗ «ГКБ №68 ДЗМ»

Сведения об авторах:

Пушкар Д.Ю. профессор, д.м.н., заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Pushkar D.Y. - MD, PhD, professor, Head of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokomov

Малхасян В.А. - к.м.н., ассистент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Malkhasian V.A. - Phd, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokomov

Ходырева Л.А. д.м.н., заведующая отделом организации здравоохранения ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ»

Khodyreva L.A. - MD, PhD, Head of the department of Health Organization GSI "NPCSR"

Раснер П.И. доцент, д.м.н., заведующий 4 урологическим отделением ГКБ им. С.И.Спасокукоцкого

Rasner P.I. - MD, PhD, associate professor, Head of the 4-th Urology Department of municipal clinical hospital named after S.I.Spasokukotskiy

Куприянов Ю.А. к.м.н., ассистент кафедры урологии МГМСУ

Kupriyanov Yu.A. - MD, PhD, assistant professor of urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry

Дударева А.А. к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ» ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ»

Dudareva A.A. - MD, Ph.D., Leading Researcher of Health Organization GSI "NPCSR"

Семенякин И.В. д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого

Semenyakin I.A. - MD, PhD, deputy chief doctor for surgery of municipal clinical hospital (MCH) named after S.I.Spasokukotskiy

Енгай В.А. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №51

Ingay V.A. - MD, PhD, head of urology department MCH №51

Зингеренко М.Б. д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением Московский Клинический Научный Центр

Zingerenko M.B. - MD, PhD, associate professor, Head of the Urology Department of the Moscow Clinical Research Center

Зинухов А.Ф. - заведующий урологическим отделением ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова

Zinuhov A.F. - Head of the Urology Department MCH №67 named after L.A. Vorohobov

Мамаев И.Э. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №12 им. В.М. Буянова

Matayev I.E. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH №12 named after V.M. Buyanov

Ответчиков И.Н. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №17

Otvetchikov I.N. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 17

Редькович В.И. к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГКБ №57

Redkovich V.I. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 57

Сулейманов С.И. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ им. С.С. Юдина

Suleimanov S.I. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH named after S.S. Yudin

Тахирзаде Т.Б. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №31

Takhrizade T.B. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH №31

Тедеев В.В. - к.м.н., заведующий 3-м урологическим отделением ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого

Tedeev V.V. - MD, PhD, Head of the 3-rd Urology Department MCH named after S.I. Spasokukotskiy

Трушкин Р.Н. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №52

Trushkin R.N. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 52

Цыганов С.В. заведующий урологическим отделением ГКБ №3

Tsiganov S.V. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 3

Мотин П.И. заведующий урологическим отделением ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана

Motin P.I. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 29 named after NE Bauman

Ласский И.А. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ им. А.К.Ерамишанцева

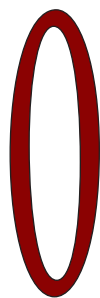
Lasskiy I.A. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH №20 named after AK Eramishantsyev

Колбасов Д.Н. к.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ №68

Kolbasov D.N. - MD, PhD, Head of the Urology Department of MCH № 68

Скрупский К.С. врач уролог отделения СКП ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого

Skrupskiy K.S. - urologist of MCH named after S.I.Spasokukotskiy



Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) является одной из самых частых причин экстренной госпитализации пациента в урологический стационар и самым частым осложнением такого распространенного заболевания у

мужчин, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). По данным современной литературы около 10% мужчин старше 70 и около трети мужчин старше 80 лет имеют риск столкнуться с этой проблемой [1, 2, 3]. При этом у женщин ОЗМ наблюдается в 13 раз

реже с частотой 3 случая в год на 100 000 населения [4, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оптимизации оказания медицинской помощи и перерасчета стандарта оказания медицинской

помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания нами был проведен анализ оказания медицинской помощи данной категории пациентов в г. Москве. Во все урологические стационары города, находящиеся в ведении Департамента здравоохранения города Москвы, были разосланы более 1000 анкет. По согласованию с заведующими урологических отделений на каждый случай госпитализации по поводу ОЗМ оформлялась одна анкета. По результатам анкетирования, проведенного с февраля по май 2015 года, выполнен анализ демографических показателей, а также методов лечения больных с ОЗМ, поступавших в этот период в московские стационары. Критериями исключения из исследования было наличие цистостомического дренажа и уретрального катетера, т.е. исключались пациенты, у которых госпитализация была обусловлена неадекватным функционированием последних. Получено и подвергнуто статистической обработке 536 анкет, присланных из 21 урологического отделения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подавляющее большинство пациентов 531 (99,1%) с ОЗМ были мужского пола. Средний возраст больных составил 69,5 лет, из всех зарегистрированных пациентов 419 (78,2%) на момент госпитализации не работали. Наибольшее число пациентов доставлялось в стационар бригадой скорой медицинской помощи, при этом у 144 (26,9%) пациентов ранее уже были госпитализации по поводу ОЗМ (табл. 1).

Основной причиной ОЗМ у подавляющего большинства пациентов (91%) явилась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (рис. 1).

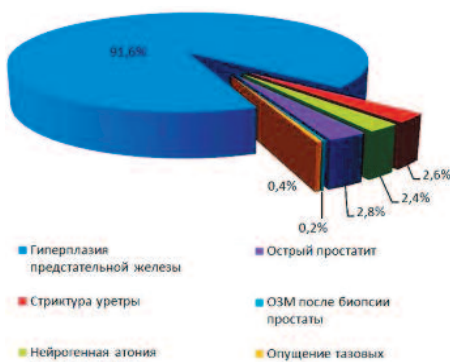


Рис. 1. Причины острой задержки мочеиспускания

Таблица 1. Канал госпитализации больных с ОЗМ

Канал госпитализации	Количество пациентов	Процентное соотношение
По скорой	391	72,9%
По направлению	98	18,3%
Самотек	47	8,8%

Таблица 2. Характеристика ранее проводившегося оперативного лечения

Метод лечения	Количество пациентов	Процентное соотношение
Не проводилось	461	86,0%
Аденомэктомия	7	1,3%
ТУР предстательной железы	30	5,6%
Лазерная вапоризация ПЖ	1	0,2%
Лазерная энуклеация ПЖ	1	0,2%
Брахитерапия	2	0,4%
Другое	34	6,3%

Таблица 3. Сопутствующие заболевания

Заболевание	Количество пациентов	Процентное соотношение
Гипертоническая болезнь	364	67,9%
Ишемическая болезнь	300	56,0%
Сахарный диабет	74	13,8%
Инфаркт миокарда	52	9,9%
Инсульт	36	6,7%
Бронхиальная астма	14	2,6%
Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки	36	6,7%
Онкологические заболевания	35	6,5%

Средний объем предстательной железы составил 69,5 см³. В ходе ультразвукового обследования «средняя доля» была выявлена у 166 (31%) пациентов, ретенционные изменения верхних мочевыводящих путей – у 106 (20%), а признаки почечной недостаточности (повышение нормального уровня креатинина и/или мочевины крови) – у 88 (16,4%) пациентов. Средний показатель уровня ПСА составил 6,5 нг/мл. Доля пациентов моложе 65 лет равнялась 39,0% (n=207), а средний уровень ПСА в этой группе составил 5,2 нг/мл. Повышение уровня ПСА явилось основанием к выполнению трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под контролем ультразвука у 99 пациентов (18,5%).

Рак предстательной железы был диагностирован у 24 (24,2%) пациентов. Подавляющему большинству пациентов 461 (86,0%) до госпитализации не проводилось никакого оперативного лечения. Самым частым оперативным пособием, выполнявшимся до госпитализации, была трансуретральная резекция предстательной железы (5,6%) пациентов (табл. 2).

Среди сопутствующих заболеваний, у исследуемых пациентов наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. У 10% больных в анамнезе был острый инфаркт миокарда (табл. 3).

По поводу ДГПЖ, ставшей основной причиной ОЗМ, урологом наблюдались лишь 244 (45,5%) пациента. Более половины пациентов 364 (67,9%) никакого лечения до момента развития ОЗМ не получали. Из 172 (32%) пациентов, получавших медикаментозное лечение до момента развития ОЗМ, 159 (92,4%) принимали различные препараты из группы альфаадреноблокаторов. Самым популярным препаратом из этой группы оказался тамсулозин. Только 14 (8,1%) пациентов получали ингибиторы 5-альфа редуктазы, а 27 (15,7%) – принимали гомеопатические или растительные препараты (табл. 4). ■

В ходе стационарного лечения ОЗМ разрешилась консервативными методами у 306 (57%) пациентов, 230 (43%) пациентам были выполнены различные оперативные пособия. В стационаре медикаментозная терапия проводилась 321 (59,9%) больному. Наиболее часто назначаемым в стационаре препаратом также оказался тамсулозин. После поступления в отделение он был назначен 31,9% пациентам (рис. 2).



Рис. 2. Лекарственная терапия ОЗМ, проводившаяся в стационаре

Среди оперативных вмешательств наиболее популярным оказалась троакарная цистостомия. Это вмешательство было выполнено 87% пациентам (табл. 5). Осложнения оперативного лечения зафиксированы у 17 (7,3%) пациентов: мочевиная инфекция мочевыводящих путей имела место у 7 (3%) больных, флегмона передней брюшной стенки – у одного (0,4%), кровотечение – у

двух (0,9%), макрогематурия – у 6 (2,6%), ранение сигмовидной кишки – у одного пациента (0,4%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных, полученных в ходе исследования, продемонстрировал, что большинство пациентов с ОЗМ, доставляемых бригадами СМП в урологические стационары города Москвы, являются неработающими мужчинами старше 65 лет, страдающими ДГПЖ и не наблюдающимися урологами. Средний объем предстательной железы у пациентов на момент госпитализации составил приблизительно 70 см³, а у трети пациентов в ходе обследования выявлена особенность роста предстательной железы, называемая «средней долей». Известно, что у этих пациентов любые варианты медикаментозного лечения оказываются заведомо низкоэффективными.

На момент поступления у 20% пациентов диагностировались ретенционные изменения со стороны верхних мочевыводящих путей, у 16% – на момент госпитализации имелись признаки почечной недостаточности различной тяжести. Данная статистика свидетельствует о высоком проценте

запущенных случаев заболевания.

Примечательно, что только 45% пациентов наблюдались у уролога по поводу имеющегося заболевания и 67% не получали никакой специальной терапии. Можно предположить, что адекватное медикаментозное лечение у большинства больных данной группы позволило бы предотвратить развитие ОЗМ и избежать госпитализации в стационар.

При анализе характера назначаемой медикаментозной терапии обращает на себя внимание крайне низкая популярность среди амбулаторных урологов в назначении ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Показательна на этом фоне высокая доля пациентов получавших гомеопатические или различные фитопрепараты. Несмотря на то, что процент пациентов моложе 65 лет от общего числа составил всего 39% (n=207), средний уровень ПСА в данной подгруппе оказался довольно высоким – 5,2 нг/мл. Это свидетельствует о недостаточном внимании к вопросу ранней диагностики рака предстательной железы врачей амбулаторной практики. Биопсия предстательной железы выполнялась только у 99 пациентов, что составило (18,6%).

РЕКОМЕНДАЦИИ

Данный анализ выявил недостаточный уровень курации пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы урологами амбулаторно-поликлинического звена, что, по всей видимости, обуславливает неадекватность проводимой медикаментозной терапии. Также выявлена недостаточно активная тактика в части выполнения биопсии предстательной железы пациентам с повышенным уровнем ПСА в сыворотки крови. Нельзя исключить, что это может быть связано с низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью.

Необходимо предпринять меры, которые будут направлены на более активное выявление пациентов с гиперплазией предстательной железы и их вовлечение в процесс динамиче-

Таблица 4. Медикаментозная терапия, на фоне которой развилась ОЗМ

Препарат	Количество пациентов	Процентное соотношение
Тамсулозин	123	71,5%
Доксазозин	20	11,6%
Альфузозин	11	6,4%
Гомеопатические препараты	17	9,9%
Фитопрепараты	10	5,8%
Дутастерид	9	5,2%
Другие ингибиторы 5-альфа редуктазы	5	2,9%
Другие альфа 1 адреноблокаторы	3	1,7%
Силодозин	2	1,2%
Теразозин	0	0%
Финастерид	0	0%

Таблица 5. Оперативные пособия, выполненные пациентам, у которых не восстановилось произвольное мочеиспускание

Оперативное пособие	Количество пациентов	Процентное соотношение
Троакарная цистостомия	201	87%
Эндоскопически ассистированная катеризация мочевого пузыря	1	0,5%
Открытая эпицистостомия	3	1,5%
Другое	25	11%

ского наблюдения. Стандарты назначения медикаментозной терапии у данной категории пациентов следует привести в соответствие с мировыми стандартами.

Более активное выявление пациентов с ДГПЖ и вовлечение их в процесс динамического наблюдения и лечения позволит сократить количество пациентов, у которых развивается ОЗМ, выявлять рак предстательной железы на более ранних стадиях, проводить своевременное лечение

указанных заболеваний и, как следствие, сократить расходы на стационарное лечение.

Проведенный анализ позволил получить актуальные данные для приведения в соответствие ряда параметров и перерасчёта стоимости стандарта специализированной медицинской помощи при задержке мочи (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 745н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при задержке мочи»). На ос-

новании полученных данных возможна коррекция усредненного показателя частоты предоставления услуг в разделе «Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния» – увеличение исследований уровня ПСА в крови с 0,1 до 0,5.

Учитывая средний возраст больных (69,5 лет) и характер сопутствующих заболеваний, усредненный показатель частоты приема (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный должен быть увеличен с 0,3 до 0,7. ■

Резюме:

С целью анализа медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания (ОЗМ) во все урологические стационары города, находящиеся в ведении Департамента здравоохранения г. Москвы, были разосланы анкеты, в которых содержались вопросы, касающиеся медицинских, технических и организационных аспектов лечения пациентов с ОЗМ.

Результаты. Анализ было доступно 536 анкет. Выявлено, что в 91,6% ОЗМ была вызвана доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Средний возраст составил 69,5 лет. 144 (26,9%) пациента ранее уже госпитализировались с ОЗМ. Средний объем ПЖ составил 69,5 см³. В 106 случаях (20,0%) был выявлена двусторонняя пиелокаликэктазия, у 88 (16,4%) пациентов выявлены признаки почечной недостаточности. Среднее значение ПСА составило 6,5 нг/мл. 99 (18,6%) пациентов до госпитализации перенесли биопсию ПЖ и у 24 из них (24,2%) был верифицирован рак ПЖ. Подавляющему большинству пациентов – 461 (86,0%) до госпитализации не проводилось никакого оперативного лечения, 30 (5,6%) больным ранее выполнена трансуретральная резекция ПЖ. Сопутствующие заболевания были выявлены у 74% больных. 244 (45,5%) пациентов ранее наблюдались у уролога, а 364 (67,9%) пациентов не получали никакой медицинской помощи до госпитализации. Из 172 пациентов, получавших лечение до госпитализации, 159 (92,4%) принимало альфа-блокаторы, 14 (8,1%) – ингибиторы 5 α -редуктазы и 27 (15,7%) – гомеопатические или растительные препараты. ОЗМ разрешилась консервативными методами у 306 (57%) пациентов. Наиболее часто назначаемым препаратом оказался тамсулозин (31,9% больных). В стационаре 230 (43%) пациентам были выполнены различные оперативные пособия, 201 (87%) – троакарная цистостомия. Осложнения оперативного лечения зафиксированы у 17 (7,3%) пациентов.

Выводы. Данный анализ выявил недостаточный уровень курации пациентов с ДГПЖ урологами амбулаторно-поликлинического звена. Большинство пациентов с ОЗМ не получают адекватной терапии на догоспитальном этапе. Необходимо более активное выявление пациентов с ДГПЖ и вовлечение их в процесс динамического наблюдения и лечения, что позволит сократить количество пациентов, у которых развивается ОЗМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Analysis of medical care and optimization for patients with acute urinary retention admitted to hospital in Moscow

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: The aim of the survey was to gain information on current acute urinary retention (AUR) treatment in Moscow urology departments.

METHODS: A survey was sent to 21 urologic departments within Moscow. The questionnaire contained questions on the medical, technical and organizational aspects of AUR.

RESULTS: We received information on 536 patients. 99.1% of patients were male. The mean age was 69.5 years, 419 (78.2%) patients were retired. 144 (26.9%) patients were previously hospitalized for AUR. In 91.6% patients AUR was caused by BPH. The mean prostate volume was 69.5 cc. In 106 (20.0%) patients bilateral hydronephrosis along with signs of renal failure were detected. Mean PSA level was 6.5 ng/ml, 99 (18.6%) patients were biopsied and in 24 (24.2%) prostate cancer has been found. 461 (86.0%) have not had any lower urinary tract surgery before admission, 5.6% had previously undergone TURP. Comorbidities were found in 74% patients. Arterial hypertension (67.9%) and coronary heart disease (56.0%) were most prevalent comorbidities. Only 244 (45.5%) patients have been visiting urologist and 364 (67.9%) patients did not receive any medical care before hospital admission. Among 172 patients who received medication before admission, 159 (92.4%) patients were prescribed alpha-blockers, 14 (8.1%) 5 α -reductase inhibitors and 27 (15.7%) patients had been taking homeopathic or herbal products. AUR were managed conservatively in 306 (57%) patients. Only 321 (59.9%) patients have been prescribed medication within the hospital. Tamsulosin 31.9% were the most prescribed drug. 201 patients underwent surgery with a trocar cystostomy. Surgery complications were detected in 17 (7.3%) patients. UTI were found in 7 (2.2%) patients, profuse hematuria in 6 (1.9%), hemorrhage in 2 (0.6%), abdominal phlegmon and sigmoid colon injury in 1 (0.3%) patient.

CONCLUSIONS: The present survey shows that the almost half of patients with AUR receive no follow-up or treatment before hospital admission. It seems that patients screening and involving them in active surveillance might help patients to avoid AUR and surgery.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, оптимизация лечения.

Key words: acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia, optimization of treatment.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2005;15(1):35-38.
2. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158(2):481-487.
3. Contemporary Urology. Urology Times 2005 Fact Book. Advanstar Medical Economics Healthcare Communications Secondary Research Services 2005.
4. van der Walt, van Vuuren SP, Heyns CF. The management of female urinary retention. *Int Urol Nephrol* 2006;38(3):533-535.
5. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, Brenøe J, Jensen SK, Jensen IL, et al. Acute urinary retention in women: a prospective study of 18 consecutive cases. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21(1): 29-31.

Эффективность свободных и клеточных форм аминогликозидов и фторхинолонов при экспериментальном пиелонефрите

Г.В. Сипливый, Л.Е. Сипливая, А.В. Кукурека

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии

Сведения об авторах:

Сипливый Г. В. – д.м.н., профессор кафедры урологии Курского государственного медицинского университета.

Sipliviy G.V. – MD, PhD, professor, cathedra of Urology of the Kursk State Medical University.

Сипливая Л. Е. – д.б.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета

Siplivaya L.E. – PhD, Professor, Head of the the cathedra of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry of the Kursk State Medical University

Кукурека А.В. – к.м.н., доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета

Kukureka A.V. – PhD, associate professor of cathedra of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry of the Kursk State Medical University

При инфекционной патологии и, в частности, при не-обструктивном гематогенном пиелонефрите широко используются химиотерапевтические препараты, обладающие мощным бактериостатическим и бактерицидным действием и достаточно широким антимикробным действием [1, 2]. Клинические наблюдения последних десятилетий свидетельствуют о значительном снижении эффективности антибиотиков [3]. Снижение токсичности и повышение эффективности химиотерапевтических препаратов возможно обусловлено селективным действием фармакологических средств на определенные клетки и органы [4]. Направленный транспорт лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет, наряду с созданием в ней высоких концентраций вводимого препарата максимально, уменьшить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, снизить терапевтическую дозу препарата и кратность введения [5].

Для достижения поставленной цели применяют микроконтейнеры, в качестве которых могут выступать

липосомы, капсулы из человеческого альбумина, магнитные микросферы или аутоклетки крови [6]. Однако большинство известных носителей имеют ограничения по диапазону и количеству лекарств, которые они могут связывать, а также обладают токсичностью и иммуногенностью. Наиболее выгодным с точки зрения биологической совместимости считаются системы доставки, в которых используются собственные клетки организма. Реализация идеи направленного транспорта лекарств идет по линии использования эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств [7, 8, 9].

Цель работы – сравнительная оценка эффективности свободных и клеточных (эритроцитарных и лейкоцитарных) форм аминогликозидов и фторхинолонов при экспериментальном пиелонефрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на крысах Вистар массой 180-200 г. Все животные содержались в одинаковых условиях на обычном пищевом

режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 9 животных. В контрольные и опытные группы входили животные одного возраста. Разброс в группах по исходной массе не превышал $\pm 10\%$. Все исследования проводили в одно и то же время суток с 8.00 до 12.00 с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

Токсическое поражение почек, осложненное инфицированием (пиелонефрит), моделировали путем однократного внутрижелудочного введения ртути дихлорида в дозе 2 мг/кг и внутрибрюшинной инъекции предварительно оттитрованных доз суточной агаровой культуры *Staphylococcus aureus*, содержащих 1×10^8 микробных тел в 0,5 мл раствора. О состоянии выделительной функции почек судили по концентрации мочевины и креатинина в крови [10]. Активность ферментов в почках и количество клеток крови оценивали по методике В.В. Миньшикова [10]. В ходе приготовления гистологических препаратов использова-

лась окраска гематоксилином и эозином, при этом цитоплазма клеток окрашивалась в розовый цвет, ядра – в фиолетовый.

Для включения аминогликозидов или фторхинолонов в строму эритроцитов использовали метод гипоосмотического гемолиза, позволяющий ввести максимально возможное количество препаратов [11, 12]. Для получения аллогенных эритроцитов использовали 3 мл крови. После оседания эритроцитов удаляли плазму вместе с лейкоцитарной пленкой. Эритроциты крыс, выделенные из 3 мл крови, дважды отмывали изотоническим раствором натрия хлорида путем центрифугирования при 500 g в течение 5 мин. при 4°C. К осадку эритроцитов добавляли семикратный объем охлажденной до 0°C воды очищенной и центрифугировали при 1500 g в течение 25 мин. К полученной строме приливали пятикратный объем аминогликозида или фторхинолона, растворенного в охлажденной до 5°C очищенной воде. Концентрация препарата в инкубационной среде соответствовала их разовым дозам в пересчете на крысу. Взвесь инкубировали в течение 20 мин. при 4°C, затем добавляли 1/10 объема 10% натрия хлорида для восстановления целостности стромы и инкубировали в течение 30 мин. при 37°C. После включения препаратов в стромальные сферы последние дважды отмывали изотоническим раствором натрия хлорида, затем осаждали при 1500 g в течение 10 мин. (эритроцитарная форма).

Для получения суспензии лейкоцитов гепаринизированную кровь (25 ЕД/мл крови) смешивали с 3% желатином (0,1 мг/мл) и выдерживали 15-20 мин. при 37°C. После оседания эритроцитов слой плазмы, обогащенный лейкоцитами, перенесли в силиконизированные пробирки. Клетки осаждали центрифугированием в течение 10 мин. при 1500 g. Количество клеток подсчитывали под микроскопом в камере Горяева. Для включения антибиотиков или фторхинолонов в лейкоцитарный носители (ЛН) использовали методику С.В. Лохвицкого [7]. В соответствии с методикой лейкоциты после выделения инкубировали с аминогликозидами или фторхинолонами в разовой дозе в течение 20 мин. при комнатной температуре и периодическом встряхивании (лейкоцитарная форма). Для повышения связывания антибиотиков или фторхинолонов лейкоцитами в инкубационную среду добавляли 0,5 мл 1% раствора АТФ [7].

Определение аминогликозидов в биоматериале проводили спектрофотометрической методикой [13]. Для определения фторхинолонов также была использована спектрофотометрическая методика [14].

В работе использовались: амикацин – раствор для инъекций, ампулы (500 мг – 2 мл), Болгария, Pharmachin Holding EAD Spharma; гентамицин – раствор для инъекций, ампулы (80 мг – 2 мл), Индия, Agio Pharmaceuticals Ltd; офлоксацин (офло) – раствор для инфузий 0,2% (200 мг – 100 мл), флаконы, Индия, Unique Pharmaceutical Laboratories; ципрофлоксацин 1% раствор в ампулах по 10 мл или раствор для инъекций 0,2% (200 мг – 100 мл), флаконы, Индия, Wockhardt Ltd.

Препараты и их клеточные формы вводили внутривенно, при этом использовали аллогенный перенос клеток. Используемые дозы препаратов соответствовали рекомендованным терапевтическим дозам, пересчитанным с учетом соотношения поверхности тела биологического объекта и его массы по общепринятой формуле межвидового переноса доз с применением коэффициента пересчета в зависимости от массы тела. Антибиотики

вводили в хвостовую вену, без наркоза. Крысу помещали в специально сконструированную установку. Стекланная коническая конструкция позволяла фиксировать крысу, при этом хвост находился вне установки. Перед введением препаратов хвост разогревали обработкой водой с повышенной температурой и этанолом. Для прокола хрящевого панциря использовали тонкую иглу и желательнo инсулиновый шприц.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средних арифметических изучаемых показателей (M) и их стандартных ошибок (m). Существенность различий средних величин оценивали по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни [15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для отработки лабораторной технологии получения эритроцитарных форм антибактериальных препаратов изучены особенности включения гентамицина, амикацина, ципрофлоксацина и офлоксацина в эритроцитарные носители (ЭН) здоровых животных и животных с пиелонефритом. С этой целью ЭН здоровых крыс и крыс с пиелонефритом инкубировали с растворами препаратов в следующей концентрации: гентамицина 2 и 4 мг/мл (0,2%; 0,4%) и амикацина 12 и 24 мг/мл (1,2%; 2,4%), а фторхинолонов 3 и 6 мг/мл (0,3%; 0,6%) в течение 10, 30, и 60 минут при 4°C. В начале инкубацию проводили с меньшей концентрацией, а затем концентрацию препаратов в инкубационной жидкости увеличивали в два раза. Устойчивость ЭН на десорбцию и выделение препаратов из ЭН определяли путем двукратного предварительного отмывания и инкубации их в аутологичной плазме при 37°C в течение 30 минут. ■

Было установлено, что в ЭН здоровых доноров включается гентамицина 22,4% и 20,2% амикацина, а в ЭН крыс с пиелонефритом 20,1% и 18,2% для гентамицина и амикацина, соответственно (табл. 1). Определено, что в ЭН здоровых крыс включается 17,9% ципрофлоксацина и 16,4% офлоксацина, а в ЭН животных с пиелонефритом 14,5% и 12,3%, соответственно (табл. 1).

Доказано, что антибиотики аминогликозиды и фторхинолоны в большей степени включаются в ЭН здоровых доноров. Полученные результаты свидетельствовали о более высоком включении антибиотиков аминогликозидов в ЭН животных с

пиелонефритом в сравнении с фторхинолонами.

Изучены особенности включения антибиотиков аминогликозидов или фторхинолонов в лейкоцитарные носители здоровых животных и животных с пиелонефритом.

С этой целью, выделенные из крови лейкоциты инкубировали с растворами препаратов в концентрации: гентамицина 2 и 4 мг/мл (0,2%; 0,4%), амикацина 12 и 24 мг/мл (1,2%; 2,4%), фторхинолонов 3 мг/мл и 6 мг/мл (0,3% и 0,6%) в течение 10, 20 и 60 минут при комнатной температуре (20°C). Вначале инкубацию проводили с меньшей концентрацией, а затем concentra-

цию препаратов увеличивали в 2 раза. Устойчивость ЛН на десорбцию и выделение антибиотиков определяли путем двукратного предварительного отмывания и инкубации их в аутологичной плазме при 37° С в течении 30 минут. Отмечено более высокое включение препаратов в ЛН здоровых животных. Установлено, что введение АТФ в инкубационную среду повышает включение антибиотиков аминогликозидов и фторхинолонов в ЛН здоровых крыс (табл. 2). Инкубации с АТФ также способствует повышению включения антибиотиков аминогликозидов или фторхинолонов в ЛН крыс с пиелонефритом. Показано, что в присутствии АТФ препараты практически в одинаковом процентном соотношении включаются в ЛН как здоровых животных, так и животных с пиелонефритом (табл. 2).

Изучение процессов десорбции аминогликозидов и фторхинолонов из ЭН и ЛН в плазму крови показало их достаточную устойчивость и тем самым подтвердило возможность использования эритроцитов и лейкоцитов для направленного транспорта антибактериальных препаратов.

Использование различных технологий введения лекарственных средств изменяет их фармакокинетику. При введении свободных антибиотиков отмечена их высокая пиковая концентрация в крови через один час, а через три часа концентрация антибиотика резко снижалась (табл. 3).

При введении гентамицина и офлоксацина, включенных в ЭН и ЛН, в крови через один час концентрация антибиотиков была незначительна. Концентрация препаратов в почечной ткани при введении их в ЭН была выше в 1,4 для гентамицина и в 1,5 раза – для офлоксацина, а введенных в ЛН была, соответ-

Таблица 1. Включение антибиотиков аминогликозидов или фторхинолонов в ЭН

Препарат	Включение в ЭН, %	
	Здоровые крысы	Крысы с пиелонефритом
1. Гентамицин	22,4±2,4	20,1±1,3
2. Амикацин	20,2±2,5	18,2±1,2
3. Ципрофлоксацин	17,9±1,3* ^{1,2}	14,5±0,9* ^{1,2}
4. Офлоксацин	16,4±0,4* ^{1,2}	12,3±0,9* ^{1,2}

Примечание. * и цифра рядом в этой и последующих таблицах указывают на достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$)

Таблица 2. Включение антибиотиков аминогликозидов или фторхинолонов в ЛН

Препарат	Включение в ЛН, %	
	Здоровые крысы	Крысы с пиелонефритом
1. Гентамицин	18,3 ± 1,8	12,6 ± 1,2
2. Гентамицин+АТФ	28,3 ± 2,8* ¹	25,4 ± 2,6* ¹
3. Амикацин	19,1 ± 1,7	13,2 ± 1,4
4. Амикацин+АТФ	27,4 ± 2,7* ³	26,1 ± 2,5* ³
5. Ципрофлоксацин	12,6 ± 1,2	9,8 ± 0,8
6. Ципрофлоксацин+АТФ	24,8 ± 2,2* ⁵	22,6 ± 2,3* ⁵
7. Офлоксацин	13,4 ± 1,4	10,2 ± 0,9
8. Офлоксацин+АТФ	27,2 ± 2,6* ⁷	25,8 ± 2,4* ⁷

Таблица 3. Распределение антибиотиков аминогликозидов и фторхинолонов, включенных в клеточные носители в организме

Условия опыта	Время в часах	Количество препарата	
		Кровь (мкг/мл)	Почки (мкг/г)
1. Введение гентамицина	1	5,26±0,18	не определяется
	3	не определяется	3,12±0,3
2. Введение офлоксацина	1	6,16±0,29	не определяется
	3	не определяется	3,46±0,4
3. Введение гентамицина включенного в ЭН	1	0,63±0,06	4,98±0,4
	3	0,48±0,04	4,24±0,4
4. Введение офлоксацина включенного в ЭН	1	0,56±0,04	5,21±0,5
	3	0,39±0,03	4,99±0,5
5. Введение гентамицина включенного в ЛН	1	0,45±0,01	4,99±0,5
	3	не определяется	4,17±0,4
6. Введение офлоксацина включенного в ЛН	1	0,38±0,02	6,23±0,6
	3	не определяется	5,98±0,5

ственно, в 1,7 – для гентамицина и 1,9 раза – для офлоксацина выше, чем при введении свободных препаратов. Содержание препаратов в почечной ткани оставалось высоким в течение 24 ч (время наблюдения) и снижалось постепенно (табл. 3).

Важным условием применения клеточных форм антибактериальных препаратов являются их стабильность, сроки и условия хранения. Пригодность свободных ЭН и ЛН определяли по способности включать антибактериальные препараты, а ЭН и ЛН с включенными антибиотиками – по способности сохранять терапевтическую концентрацию лекарственных средств. В результате было установлено, что свободные ЭН и ЛН сохраняют способность включать антибактериальные препараты в течение 10 дней в условиях хранения при 5°C, а клеточные носители с включенными препаратами хранятся не более двух-трех суток.

Для выяснения эффективности антибактериальной терапии пиелонефрита методом направленного транспорта с использованием клеточных форм антибактериальных препаратов необходимо было создать его экспериментальную модель.

Нами выбрано введение ртути дихлорида и микробного агента.

Установлено, что введение ртути дихлорида совместно с микробным агентом вызывало развитие пиелонефрита, подтверждающееся

клиническими показателями: гипертермия, снижение веса на 18%, нарушение выделительной функции почек (табл. 4). Анализ выделительной функции почек показал резкое повышение уровня в крови мочевины в 2,1 раза и креатинина в 3,2 раза, появление лейкоцитов и белка в моче (табл. 5).

Установлены изменения лейкоцитарной формулы – увеличение количества лейкоцитов на 35%, уменьшение количества лимфоцитов – на 24% и повышение количества нейтрофилов крови на 23%. В почках отмечено снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в 1,9 раза, глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в 2,1 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,3 раза, на фоне высокой активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Анализ патологических изменений в мозговом слое почек показал очаговые некрозы и очаговые скопления лейкоцитов (рис. 1).

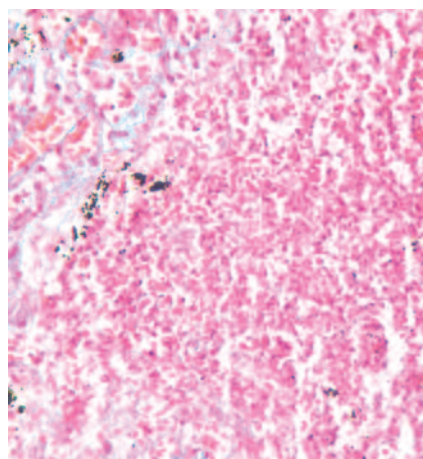


Рис. 1. Морфологические изменения в препаратах почек при пиелонефрите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

Таблица 4. Изменение температуры и массы тела у животных с неструктивным пиелонефритом

Группа	Температура тела (°С)	Масса тела (г)
1. Контроль (здоровые крысы)	41,5±0,5	153,4±11,8
2. Введение ртути дихлорида и стафилококка	43,8±0,4	125,2±10,3

Таблица 5. Уровень мочевины и креатинина у животных с неструктивным пиелонефритом

Группа	Мочевина, моль/л	Креатинин, моль/л
1. Контроль (здоровые крысы)	132,4±13,2	153,4±11,8
2. Введение ртути дихлорида и стафилококка	278,2±27,1 ¹	125,2±10,3

Полученные результаты свидетельствовали о развитии инфекционного воспалительного процесса в почках, весьма близкого к естественной картине пиелонефрита.

Для сравнительной оценки эффективности свободных и клеточных форм антибиотиков аминокликозидов и фторхинолонов при экспериментальном пиелонефрите использовали внутривенное введение разовых доз препаратов, пересчитанных по общепринятой методике на крысу. При этом температуру тела определяли один раз в сутки в одно и то же время (9-10 ч) до ее полной нормализации и последующие два дня, выделительную функцию почек и массу тела определяли на четвертый и последующие дни. Лабораторные показатели определяли во всех группах на 10 сутки после развития пиелонефрита.

Установлено, что пятикратное введение животным с пиелонефритом гентамицина в дозе 2 мг/кг, амикацина в дозе 12 мг/кг ципрофлоксацина и офлоксацина в дозах 3 мг/кг нормализовало температуру тела на 10-12 сутки, выделительную функцию почек – на 12-14 сутки, при этом вес животных достоверно не изменялся. На 10 сутки в крови количество лейкоцитов было повышено в среднем на 10-12%, количество лимфоцитов снижено на 8-9%, количество нейтрофилов не изменялось, уменьшался, но не нормализовался дисбаланс активности ферментов в почках.

В отличие от этого однократное введение крысам с пиелонефритом эритроцитарных или лейкоцитарных форм антибактериальных препаратов в разовых дозах нормализовало температуру тела на 7-8 или 5-6 сутки, выделительную функцию почек на 8-9 или 5-6 сутки соответственно, на 10 сутки

отмечена полная нормализация количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в крови, активности ферментов в почках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработана лабораторная технология получения эритроцитарных и лейкоцитарных форм антибиотиков аминогликозидов и фторхинолонов, включающая выделение ЭН и ЛН, получение стандартизованных по количеству действующего вещества клеточных форм антибактериальных препаратов.

Установлены особенности включения отдельных представителей антибиотиков – аминогликозидов и фторхинолонов в эритроцитарные носители здоровых животных и крыс с пиелонефритом. Показано, что более высокое включение аминогликозидов и фторхинолонов происходит при использовании ЭН здоровых крыс. При использовании эритроцитарных носителей крыс с пиелонефритом наибольший процент включения отмечен при инкубации с антибиотиками аминогликозидами. Установлена достаточная устойчивость эритроцитарных носителей с включенными химиопрепаратами, что позволяет их использовать в качестве контейнеров для направленного транспорта антибиотиков аминогликозидов в органы и, в частности, в почки. При применении в качестве векторов для направленного транспорта в организм химиопрепаратов лейкоцитарных носителей установлена более высокая иммобилизация препаратов в лейкоцитарные носители здоровых доноров. Изучение процессов десорбции аминогликозидов и фтор-

хинолонов из ЛН в плазму крови показало их достаточную устойчивость, и подтвердило возможность использования лейкоцитов в качестве векторов для направленного транспорта антибактериальных препаратов. Введение в инкубационную среду АТФ, по-видимому, за счет изменения микровязкости мембран клеток, увеличивает включение препаратов не только в лейкоцитарные носители здоровых доноров, но и лейкоцитарные носители крыс с пиелонефритом. Изучение фармакокинетики показало, что введение иммобилизованных в клеточные носители антибиотиков аминогликозидов или фторхинолонов увеличивает их содержание в почках в 1,5-1,8 раза, в крови концентрация препарата была незначительна.

Общеизвестно, что инфекционный воспалительный процесс в почках возникает при попадании микробного агента на фоне нарушения уро- или гемодинамики почек [17].

Экспериментальный пиелонефрит моделировали введением токсического и микробного агентов: ртути дихлорида и стафилококка. Развитие экспериментального пиелонефрита подтверждалось клиническими показателями (гипертермия, снижение веса, нарушение выделительной активности), изменение лейкоцитарной формулы, появлением в почках микроабсцессов из скопления лейкоцитов, разбалансированием активности почечных ферментов. Механизм развития пиелонефрита в выбранной модели, по-видимому, можно объяснить нарушением внутривисцерального кровотока, который возникает за счет повреждающего действия на почечную ткань (ртути дихлорид), что приводит к фиксации микроорга-

низмов в почках. Оценка эффективности свободных и клеточных форм антибактериальных препаратов при экспериментальном пиелонефрите показало, что введение эритроцитарных и лейкоцитарных форм, в соответствующих их системному введению дозах, оказывало более существенный фармакологический эффект, что выражалось в более ранней нормализации (5-7 сутки) клинических, лабораторных, гематологических и морфологических показателей.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное моделирование пиелонефрита подтверждено развитием клинических, лабораторных, гематологических признаков воспалительного процесса в почках, снижением в почках активности СДГ, ГДГ, ЩФ в 1,9–2,3 раза на фоне высокой активности ЛДГ.

2. Системное введение гентамицина (2 мг/кг), амикацина (12 мг/кг), ципрофлоксацина (3 мг/кг) и офлоксацина (3 мг/кг) 1 раз в сутки курсом 5 дней после моделирования пиелонефрита нормализовало температуру тела, выделительную функцию, гематологические показатели, активность ферментов в почках и морфологическую картину к 10–12 суткам наблюдения.

3. Однократное введение эритроцитарных и лейкоцитарных форм антибактериальных препаратов в дозах, соответствующих их системному однократному введению, оказывало более существенный фармакологический эффект по сравнению с традиционным способом, что выражалось в более ранней нормализации (на 5–7 сутки) клинических, лабораторных, морфологических показателей. ■

Ключевые слова: пиелонефрит, клеточные формы антибиотика, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, эритроциты, лейкоциты.

Key words: pyelonephritis, cell forms antibiotics, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, ofloxacin, erythrocytes, leukocytes.

Резюме:

Исследования проведены на крысах Вистар, пиелонефрит моделировали введением ртути дихлорида и *Staphylococcus aureus*. Для подтверждения развития пиелонефрита проведены определения клинических, лабораторных, гематологических показателей и морфологических изменений.

Для включения антибактериальных препаратов в строму эритроцитов использовали метод гипоосмотического гемолиза, позволяющий ввести максимально возможное количество препарата. Для иммобилизации аминогликозидов или фторхинолонов в лейкоцитарные носители использовали методику С.В. Лохвицкого.

Для оценки эффективности свободных и клеточных форм аминогликозидов и фторхинолонов при экспериментальном пиелонефрите использовали внутривенное введение, разовые дозы препаратов, пересчитанные по общепринятой методике на крысу. Температуру тела определяли один раз в сутки в одно и то же время (9-10 ч) до ее полной нормализации и последующие два дня, выделительную функцию почек и массу тела определяли на 4-й и последующие дни, лабораторные показатели определяли во всех группах на 5-е и 10-е сутки после развития пиелонефрита.

Установлено, что пятикратное введение животным с пиелонефритом гентамицина в дозе 2 мг/кг, амикацина в дозе 12 мг/кг, ципрофлоксацина и офлоксацина в дозах 3 мг/кг нормализовало температуру тела на 10-12-е сутки, выделительную функцию почек на 12-14-е сутки, при этом вес животных достоверно не изменялся. На 10-е сутки в крови количество лейкоцитов было повышено на 10-12%, количество лимфоцитов снижено на 8-9%, количество нейтрофилов не изменялось, уменьшался, но не нормализовался дисбаланс активности ферментов в почках.

В отличие от этого однократное введение крысам с пиелонефритом эритроцитарных или лейкоцитарных форм антибактериальных препаратов в разовых дозах нормализовало температуру тела на 7-8-е или 5-6-е сутки, выделительную функцию почек – на 8-9-е или 5-6-е сутки соответственно, вес животных увеличивался незначительно, на 10-е сутки отмечена полная нормализация количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в крови, активности ферментов в почках.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**The effectiveness of free and cell forms of aminoglycosides fluoroquinolones in experimental pyelonephritis**

Studies were conducted on Wistar rats; pyelonephritis was modeled by the introduction of mercury dichloride and *Staphylococcus aureus*. To confirm the development of pyelonephritis, clinical, laboratory, hematological, and morphological changes were assessed.

To include the antibacterial drugs into the stroma of the erythrocytes we have used the method hypoosmotic hemolysis that allows for injecting of the maximum amount of drug. For the immobilization of aminoglycosides or fluoroquinolones into leukocyte carriers we have used methods of Lokhvitskiy S.V.

To assess the effectiveness of free and cell forms of the aminoglycosides and fluoroquinolones in experimental pyelonephritis we have used intravenous single dose of drugs calculated according to the standard technique in rats. Body temperature was measured once a day at the same time (9-10 h) till its full normalization and the next two days thereafter, the excretory renal function and body weight were determined on the 4th and the following days, laboratory parameters were determined in all groups at 5th and 10th day after the development of pyelonephritis.

It was established that a fivefold administration of the gentamicin to the animals with pyelonephritis at a dose of 2 mg/kg, of the amikacin at a dose of 12 mg/kg, of the ciprofloxacin and ofloxacin in the dosage of 3 mg/kg has normalized the body temperature to a day 10-12, the excretory function of the kidneys to a day 12-14, while the weight of the animals was not significantly changed. On 10th day the number of leukocytes in the blood was increased by 10-12%, the number of lymphocytes was reduced by 8-9%, the number of neutrophils did not change, the imbalance of enzyme activity in the kidneys has decreased, but not normalized.

In contrast, a single administration to rats with pyelonephritis erythrocytic or leukocytic forms of antibacterial drugs in single doses normalized the body temperature by Days 7-8 or 5-6, the excretory function of the kidney by Days 8-9 or 5-6, respectively, the weight of the animals increased slightly, by 10th day a complete normalization was seen for the leukocyte count, lymphocytes, neutrophils in the blood and activity of enzymes in the kidneys.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: МГУП. 2002. 272 с.
2. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск. 2004. 36 с.
3. Неймарк А.И., Гаткин М.Я. Использование криопреципитата в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита. *Урология* 2005;(4):42-48.
4. Неймарк А.И., Симашкевич А.В. Комплексное лечение больных острым пиелонефритом. В кн.: Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. М. 2007. С.88-91.
5. Кузменко В.В., Золотухин О.В., Аносова Ю.А. Антибактериальная те-

- рапия моделированного острого гнойного пиелонефрита у экспериментальных животных. *Вестн. Воронежского гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация* 2009;(1):53-57.
6. Аносова Ю.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острого гнойного пиелонефрита у экспериментальных животных: автореф. дис... канд. мед наук. СПб. 2010.
7. Лохвицкий С.В. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией. *Сахарный диабет* 1999;3(4):1-5.
8. Шевцова О.М., Денисова О.И. Применение плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной инкубацией эритроцитарной массы с антибактериальными препаратами. В кн.: Труды 9-ой конференции Московского общества гематологов. М. 2001. С.11.
9. Бельских А.Н., Потапчук В.Б. Совместное применение антибиотиков и экстракорпоральных методов детоксикации в гнойно-септической хирургии. В кн.: Сб. тр. 9-го ежегод. Санкт-Петербургского нефрологического семинара. СПб. ТНА. 2001. С.101-102.
10. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П., Андреева З.М., Анкирская А.С., Балаховский И.С., и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М. Медицина. 1987. 368 с.
11. Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения. *Антибиотики и химиотерапия* 1988;33(11):867-870.
12. Жумадилов Ж.Ш., Макаренко Р.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени – систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов. *Антибиотики и химиотерапия* 1990;35(11):54-56.
13. Кукурека А.В. Спектрофотометрическое определение лекарственных средств из группы аминогликозидных антибиотиков: автореф. дис... канд. фарм. наук. Курск. 2000. 18 с.
14. Карлов П.М. Исследование соединений групп фторхинолонов, иммобилизованных на различных носителях: автореф. дис... канд. фарм. наук. Курск. 2009, 23 с.
15. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л. Медицина. 1978. 294 с.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия. М. Высшая школа. 1980. 293 с.
17. Есилевский Ю.М. Патогенез пиелонефрита. МЕДпресс-информ. 2007. 368 с.

REFERENCES

1. Zubkov M.N. Prakticheskoe rukovodstvo po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy terapii dlya vrachev stacionarnoy pomoschi. [Practical Guide on Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy for doctors of hospital care]. M.: MGUP. 2002. 272p. (In Russian)
2. Rafalskiy V.V. Obosnovanie vybora antimikrobnih preparatov pri ambulatornyh infektsiyah mochevyvodyaschih putey. [Justification of the choice of antimicrobial drugs in outpatient with urinary tract infections.]. DR. Med.Sci [thesis]. Smolensk. 2004.36 p. (In Russian)
3. Neymark A.I., Gatkin M.Ya. Ispolzovanie kriopretsipitata v kompleksnom lechenii ostrogo gnoynogo pielonefrita. [The use of cryoprecipitate in the complex treatment of acute purulent pyelonephritis]. *Urologiya*. 2005;(4):42-48. (In Russian)
4. Neymark A.I., Simashkevich A.V. Kompleksnoe lechenie bolnyh ostrym pielonefritom. [Complex treatment of patients with acute pyelonephritis]. In.: *Sovremennyye printsipy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya infektsionno-vospalitelnyh zabolevaniy pochek, mochevyvodyaschih putey i polovnyh organov*. In : [Modern principles of diagnosis, prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of the kidneys, urinary tract and genital organs]. M. 2007. P.88-91. (In Russian)
5. Kuzmenko V.V., Zolotuhin O.V., Anosova Yu.A. Antibakterialnaya terapiya modelirovannogo ostrogo gnoynogo pielonefrita u eksperimentalnyh zhivotnyh. [Antibacterial therapy simulated acute purulent pyelonephritis in experimental animals]. *Vestn. Voronezhskogo gos. un-ta. Ser. Himiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2009;(1):53-57. (In Russian)
6. Anosova Yu.A. Napravlenyy transport antibiotikov v lechenii ostrogo gnoynogo pielonefrita u eksperimentalnyh zhivotnyh. [Directed transport of antibiotics in the treatment of acute purulent pyelonephritis in experimental animals]. Cand.Med.Sci [thesis]. SPb. 2010. (In Russian)
7. Lohvitskiy S.V. Napravlenyy transport antibiotikov pri lechenii bolnyh diabeticheskoy gnoynoy osteoarthropatiey. [Directed transport of antibiotics in the treatment of patients with diabetic purulent osteoarthropathy]. *Saharnyy diabet* 1999;3 (4):1-5. (In Russian)
8. Shevtsova O.M., Denisova O.I. Primenenie plazmaferesa v sochetanii s ekstrakorporalnoy inkubatsiey eritrotsitarnoy massy s antibakterialnymi preparatami. [The use of plasmapheresis in combination with extracorporeal red cell incubation and anti-bacterial drugs]. In: *Trudy 9-oy konferentsii Moskovskogo obshchestva gemaferesa*. In: [Proceedings of the 9th Conference of the Moscow Society gemaferesis]. M., 2001. P.11 (In Russian)
9. Belskih A.N., Potapchuk V.B. Sovmestnoe primeneniye antibiotikov i ekstrakorporalnyh metodov detoksikatsii v gnoyno-septicheskoj hirurgii. [The combined use of antibiotics and extracorporeal detoxification in septic surgery]. In: *Sb. tr. 9-go ezhegod. Sankt-Peterburgskogo nefrologicheskogo seminar*. [Proceedings. 9th annual. St. Petersburg workshop of Nephrology]. SPb. 2001. P.101-102. (In Russian)
10. Mentshikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P., Andreeva Z.M., Ankiorskaya A.S., Balahovskiy I.S., et al. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike: Spravochnik. [Laboratory Methods in the clinic: A Handbook. M. Medicine]. M. Meditsina. 1987. 368 s. (In Russian)
11. Gening T.P., Kolker I.I., Zhumadilov Zh.Sh. Ispolzovanie formennyh elementov krovi dlya napravlennoy dostavki himioterapevticheskikh i diagnosticheskikh preparatov v ochag porazheniya. [The use of blood cells for the targeted delivery of chemotherapeutic drugs and diagnostics in the lesion]. *Antibiotiki i himioterapiya* 1988;33(11):867-870. (In Russian)
12. Zhumadilov Zh.Sh., Makarenkova R.V. Osobennosti vklucheniya nekotorykh antibiotikov v eritrotsitarnyye teni – sistemu tselenapravlennoy dostavki himioterapevticheskikh preparatov. [Features include some antibiotics in erythrocyte shadows – a system of targeted delivery of chemotherapy drugs]. *Antibiotiki i himioterapiya* 1990;35(11):54-56. (In Russian)
13. Kukureka A.V. Spektrofotometricheskoe opredeleniye lekarstvennyh sredstv iz gruppy aminoglikozidnyh antibiotikov: [Spectrophotometric determination of drugs from the aminoglycoside group] Cand.Farm.Sci [thesis]. Kursk. 2000.18 p. (In Russian)
14. Karlov P.M. Issledovanie soedineniy grupp ftorhinolonov, immobilizirovannyh na razlichnyh nositel'yah [The research of fluoroquinolones compounds immobilized on different carriers]. Cand.Farm.Sci [thesis]. Kursk. 2009, 23 p. (In Russian)
15. Gubler E.V. Vyichislitelnyye metody analiza i raspoznaniya patologicheskikh protsessov. [Calculation methods of analysis and detection of pathological processes]. L. Meditsina. 1978. 294 p. (In Russian)
16. Lakin G.F. Biometriya. [Biometrics]. M. Vysshaya shkola. 1980. 293 p.
17. Esilevskiy Yu.M. Patogenez pielonefrita. [Pathogenesis of pyelonephritis]. MEDpress-inform. 2007. 368 p. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Прогностическое значение истинного кастрационного уровня тестостерона при гормоночувствительном раке предстательной железы

А.А. Грицкевич¹, С.В. Мишугин⁴, М.В. Казанцева⁵, А.А. Теплов¹, В.Л. Медведев^{2,3}, И.Г. Русаков⁴

¹Институт хирургии им. А.В. Вишневского г. Москва

²Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодар

³Кафедра урологии Кубанского государственного медицинского университета г. Краснодар

⁴Городская клиническая больница № 57 г. Москва

⁵Клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодар

Сведения об авторах:

Грицкевич А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения Института хирургии им. А.В. Вишневского

Gritskevich AA – MD, PhD, senior researcher, Department of Urology Surgery Institute named after AV Vishnevsky

Мишугин С.В. – к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Городской клинической больницы № 57 г. Москва

Mishugin S.V. – PhD, Head of the Department oncurology Municipal Clinical Hospital № 57 Moscow

Казанцева М.В. – д.м.н., профессор, главный врач Клинического онкологического диспансера №1 г. Краснодар

Kazantseva MV – MD, PhD, professor, chief physician of clinical oncology center №1, Krasnodar

Медведев В.Л. – д.м.н., профессор, руководитель Краевого уронефрологического центра Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой урологии

Кубанского государственного медицинского университета г. Краснодар

Medvedev VL – MD, PhD, professor, head of the Regional uronephrological center of Regional Clinical Hospital № 1 named after prof. SV Ochapovsky, head of the cathedra of Urology Medical University Kuban in Krasnodar

Теплов Александр Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора Института хирургии им. А.В. Вишневского, заведующий урологического отделения

Института хирургии им. А.В. Вишневского

Теплов А.А. – MD, PhD, professor, deputy director of the Institute of Surgery named after AV Vishnevsky, head of the Urology Department of the Institute of Surgery named after AV Vishnevsky

Русаков И. Г. – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии Городской клинической больницы № 57 г. Москва

Rusakov I.G. – MD, PhD, professor, deputy chief physician at the oncology municipal clinical hospital № 57 Moscow

В Российской Федерации число мужчин, заболевших раком предстательной железы (РПЖ) в 2014 г. составило 37186, тогда как в 2004 г. было выявлено 15238 случаев. В структуре онкологических заболеваемости РПЖ занимает второе место после опухолей легких и составляет 14,3%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2014 году составил 39,4 на 100 000 мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет достиг 117%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний, отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2004 г. – 9,52, а в 2014 г. – 11,86 случаев на 100 тыс. мужчин) [1]. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания РПЖ, 45,5% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы, в лечении которых показана андрогенная депривационная терапия (АДТ) [2].

АДТ аналогами лютеинизирующего релизинг гормона (ЛГРГ) или орхэктомия является основой терапии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РПЖ. Современные руководства рекомендуют поддерживать целевой уровень тестостерона (Т) во время АДТ на уровне 1,73 нмоль/л (50 нг/дл). У большинства пациентов, которым проводится орхэктомия, концентрации Т достигает уровня <0,694 нмоль/л (<20 нг/дл), однако эти уровни редко достижимы у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ. В последнее время активно изучается прогностическая роль динамики уровня Т, но до сих пор остается неизвестным его оптимальный уровень. Вполне вероятно, что необходимо снижать уровень Т плазмы крови ниже, чем принято в настоящее время. Споры ведутся о том, какой же уровень Т в сыворотке крови принимать за верхний предел при лечении аналогами ЛГРГ – 1,73 нмоль/л или ниже, и как это влияет на прогноз лечения? Настоящее исследование было проведено для

изучения прогностической роли сывороточного уровня Т при АДТ. При этом рассмотрена взаимосвязь между уровнем Т при АДТ и динамикой ПСА и возможность влияния на них антагонистами ЛГРГ и хирургической кастрацией (ХК) [2-9].

Цель исследования – оценить потенциальную терапевтическую значимость замены аналога ЛГРГ на антагонист ЛГРГ (АЛГРГ) или ХК при биохимическом прогрессировании гормоночувствительного РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 47 пациентов гормоночувствительным РПЖ, проходивших лечение в Институте хирургии им. А. В. Вишневского, Городской клинической больнице № 57 г. Москвы и Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара с 2012 по 2016 г. Пациенты получали медикаментозную АДТ аналогом ЛГРГ (бусерелин-депо 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней). Больные получали

терапию до появления биохимического прогрессирования (БП), которое определяли при наличии двух последовательных подъемов ПСА больше 50% выше надира или повышение ПСА $\geq 2,5$ нг/мл в двух последовательных измерениях за двухнедельный период.

Часть больных (n=26) при БП на фоне проводимой АДТ начали получать дегареликс в следующем режиме: в течение 1 месяца индукционная доза 240 мг подкожно с последующим ежемесячным введением в дозе 80 мг подкожно. Другой группе больных (n=21) проведена ХК. В таблице 1 приведена краткая характеристика пациентов обеих групп.

В общей группе больных возраст

больных колебался от 51 до 84 лет (средний возраст – 67,6 лет). У всех пациентов к началу лечения имелось морфологическое подтверждение диагноза РПЖ. Все случаи представлены различными вариантами аденокарцином. У 15 пациентов определялись костные метастазы, у 23 – метастазы в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, у 11 – поражение лимфатических узлов и костей скелета, висцеральные метастазы (печень, легкие) присутствовали у двух пациентов. Общее количество больных с метастазами – 27 (57,4%).

В обеих группах средний уровень *индекса массы тела* (ИМТ) носил пограничный характер между избыточным весом и ожирением

1-й стадии. Более половины больных в обеих группах имели ожирение 1-й степени: 50% – в группе лекарственного лечения и 61,2% – в группе ХК. Характеристика ИМТ больных представлена в таблице 2.

Уровень ПСА до начала лечения колебался от 0,9 до 28,8 нг/мл и в среднем составил 9,4 нг/мл. Основная масса больных (68,1%) имела уровень ПСА 4 нг/мл и выше (69,2% пациентов в группе дегареликса и 66,7% пациентов в группе ХК).

Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в группе лечения АЛГРГ в среднем составлял $0,16 \pm 0,29$ мМЕ/мл, и у 80,8% больных имел сотые значения. В группе ХК уровень ЛГ в среднем составил $0,19 \pm 0,25$ мМЕЭ/мл и 57,1% больных имел сотые значения.

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в группе ХК при БП составлял $4,68 \pm 3,01$ мМЕ/мл, против $4,78 \pm 3,32$ мМЕ/мл в группе дегареликса.

У 29 (61,7%) из всех пациентов, включенных в исследование, *уровень общего Т* был в пределах общепринятого КУ ($\leq 1,73$ нмоль/л). В группе ХК у 8 (38%) больных уровень Т выше этого уровня, а у 1 (5%) больного – превышал $2,08$ нмоль/л (>60 нг/дл). Уровень меньше $0,69$ нмоль/л (<20 нг/дл) наблюдался в 4 (19%) случаях. У остальных 9 больных он был в пределах $0,69-1,73$ нмоль/л. В группе АЛГРГ 16 (62%) больных имели общепринятый КУ Т меньше $1,73$ нмоль/л. У 10 больных он превышал этот уровень, причем у 2 (8%) больных Т был больше $2,08$ нмоль/л. Характеристика значений Т в 2-х группах больных представлена в таблице 3. На момент БП РПЖ у 38,3% больных обеих групп имели уровень Т больше общепринятого КУ ($>1,73$ нмоль/л).

Таким образом, группы больных до лечения по совокупности рассмотренных показателей были однородными ($p < 0,05$). ■

Таблица 1. Клиническая характеристика групп больных

Показатель	Дегареликс (n=26)	Хирургическая кастрация (n=21)
Возраст, лет	51-84	56-79
Средний возраст, лет	$68,54 \pm 9,24$	$66,76 \pm 7,18$
ПСА, нг/мл	0,9-24	1,9-28,8
ПСА (средний уровень)	$8,55 \pm 6,55$	$10,24 \pm 7,79$
Общий тестостерон (N=12-33 нмоль/л)	$1,43 \pm 0,62$	$1,41 \pm 0,57$
Индекс массы тела	$30,13 \pm 3,8$	$30,7 \pm 2,56$
Время до прогрессирования, мес.	$37,5 \pm 35,6$	$34,57 \pm 31,36$
ЛГ, мМЕ/мл	$0,16 \pm 0,29$	$0,19 \pm 0,25$
ФСГ, мМЕ/мл	$4,78 \pm 3,32$	$4,68 \pm 3,01$
Категория Т местной распространенности опухоли n (%)		
T0/X, n, %	1 (3,8)	–
T1/2, n, %	4 (15,4)	4 (19)
T3/T4, n, %	21 (80,8)	17 (81)
Категория N распространенности опухоли n (%)		
N0, n, %	2 (7,7)	–
N+, n, %	13 (50)	10 (47,6)
NX, n, %	11 (42,3)	11 (52,4)
Категория M распространенности опухоли n (%)		
M0, n, %	18 (69,2)	14 (66,7)
M1, n, %	8 (30,8)	7 (33,3)

Таблица 2. Индекса массы тела у больных РПЖ, включенных в исследование

ИМТ	Дегареликс (n) %	Хирургическая кастрация (n) %
< 25 (норма)	2 (7,7%)	–
25-30 (избыточный вес)	11 (42,3%)	8 (38,1%)
30-35 (ожирение I ст.)	9 (34,6%)	12 (57,1%)
> 35 (ожирение II-III ст.)	4 (15,4%)	1 (4,8%)

Таблица 3. Уровень тестостерона у больных РПЖ на момент биохимического прогрессирования

Уровень тестостерона	Дегареликс (n) %	Хирургическая кастрация (n) %
$\leq 1,73$ нмоль/л (50 нг/дл)	16 (61,5%)	13 (61,9%)
0,69-1,73 нмоль/л (20-50 нг/дл)	12 (46,1%)	9 (42,9%)
< 0,69 нмоль/л (20 нг/дл)	4 (15,4%)	4 (19%)
> 1,73 нмоль/л (50 нг/дл)	10 (38,5%)	8 (38,1%)
> 2,08 нмоль/л (60 нг/дл)	2 (7,7%)	1 (4,8%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа хирургической кастрации

После трех месяцев лечения в группе ХК снижение уровня Т произошло у 10 (47,6%) больных. Величина снижения уровня Т варьировала от 0,46 до 1,56 нмоль/л. Значение Т после лечения составило $0,93 \pm 0,37$ нмоль/л.

Снижение уровня ПСА в этой группе произошло у 3 (14,3%) больных. Продолженный рост ПСА был у 71,4% больных. Стабилизация уровня ПСА отмечена у 3 (14,3%) больных. Среднее значение ПСА всей группы возросло до $14,5 \pm 13,73$ нг/мл.

В группе ХК у всех больных отмечен резкий рост уровня ФСГ. Среднее значение ФСГ составило $15,76 \pm 2,8$ мМЕ/мл. Данные Т, ПСА, ФСГ в динамике приведены в таблице 4.

Отличие показателей Т, ПСА и ФСГ до и после лечения в группе ХК статистически значимо ($p < 0,05$).

В группе ХК из 10 больных, у которых наблюдалось снижение уровня Т в трех случаях отмечено снижение уровня ПСА. Этим больных характеризует наличие ожирения I степени (среднее значение ИМТ $31,2 \pm 1,73$), отсутствие костных метастазов. Определен длительный период до прогресси-

вания: $95,7 \pm 19,03$ мес., а также наличие высокодифференцированных форм РПЖ (среднее значение индекса Глисона (ИГ) – $4,67 \pm 0,58$). Интересно, что у всех этих больных уровень Т исходно был больше $1,73$ нмоль/л ($2,02 \pm 0,24$ нмоль/л). Через 3 месяца лечения уровень Т составил $0,68 \pm 0,05$ нмоль/л.

При анализе результатов лечения остальных 7 больных со снижением уровня Т выявлено, что в трех случаях зафиксирована стабилизация уровня ПСА, в то время, как у остальных больных отмечался рост ПСА. Больных со стабилизацией ПСА характеризует наличие ожирения I степени (среднее значение ИМТ $31,87 \pm 2,22$), в двух из трех случаев – отсутствие костных метастазов. Период до прогрессирования составлял $26,3 \pm 14,74$ мес., а также отмечено наличие более агрессивных форм рака (среднее значение ИГ $6,7 \pm 1,15$). Среднее значение Т больных имело пограничные значения с кастрационным и составило $1,7 \pm 0,31$ нмоль/л. Через 3 месяца лечения уровень Т составил $0,99 \pm 0,02$ нмоль/л. У всех больных без изменений уровня Т, наблюдался рост ПСА.

Таким образом, в группе ХК через 3 месяца лечения у больных с уровнем Т, превышающим $2,08$ нмоль/л

(60 нг/дл), наряду со снижением Т отмечено и снижение уровня ПСА. У больных с пограничным кастрационным уровнем Т при его снижении отмечена стабилизация ПСА. Этим больных характеризует наличие ожирения I степени, и высоко- и умереннодифференцированных форм РПЖ.

Группа применения АЛГРГ

После 3-х месяцев лечения в группе применения АЛГРГ снижение уровня Т произошло у 10 (38,5%) больных. Величина снижения уровня Т варьировала от $0,34$ до $1,41$ нмоль/л. Значение Т после лечения составило $1,06 \pm 0,42$ нмоль/л.

Снижение уровня ПСА в группе АЛГРГ произошло у 5 (19,2%) больных. Продолженный рост ПСА был в 65,4% случаев. Стабилизация уровня ПСА отмечена у 4 (15,4%) больных. Среднее значение ПСА во всей группе увеличилось до $11,83 \pm 10,31$ нг/мл.

В группе АЛГРГ снижение уровня ФСГ отмечено в 80,8% случаев. Величина снижения уровня ФСГ варьировала от $0,1$ до $14,81$ мМЕ/мл. Уровень ФСГ не изменилось у 5 больных. Значение ФСГ составило $1,62 \pm 0,88$ мМЕ/мл. Сывороточная концентрация ФСГ снизилась на 33,9% ($3,16$ мМЕ/мл). Данные Т, ПСА, ФСГ в динамике приведены в таблице 5.

Таблица 4. Значения Т, ПСА, ФСГ до и после лечения в группе ХК

Переменная	Т-критерий для зависимых выборок (группа кастрации) Отмечены разности, значимые на уровне $p < 0,05000$						Т	с	р
	Среднее	Ст. откл.	N	Разн.	Ст. откл. разн.	Т			
Тестостерон	1,408571	0,565387							
Л-Тестостерон*	0,927143	0,372883	21	0,481429	0,560699	3,934704	20	0,000820	
ПСА	10,23810	7,78880							
Л-ПСА*	14,49524	13,73526	21	-4,25714	7,709058	-2,53062	20	0,019887	
ФСГ	4,67810	3,014841							
Л-ФСГ*	15,75524	2,794082	21	-11,0771	4,108082	-12,3566	20	0,000000	

* Л-Тестостерон, Л-ПСА, Л-ФСГ – значения после 3-х месяцев лечения

Таблица 5. Значения Т, ПСА, ФСГ до и после лечения в группе АЛГРГ

Переменная	Т-критерий для зависимых выборок (группа лечения дегареликсом) Отмечены разности, значимые на уровне $p < 0,05000$						Т	с	р
	Среднее	Ст. откл.	N	Разн.	Ст. откл. разн.	Т			
Тестостерон	1,427692	0,618083							
Л-Тестостерон*	1,056538	0,415056	26	0,371154	0,541112	3,497463	25	0,001777	
ПСА	8,54615	6,54909							
Л-ПСА*	11,83462	10,31373	26	-3,28846	6,904531	-2,42854	25	0,022687	
ФСГ	4,779615	3,323694							
Л-ФСГ*	1,619231	0,882315	26	3,160385	3,496670	4,608632	25	0,000103	

* Л-Тестостерон, Л-ПСА, Л-ФСГ – значения после 3-х месяцев лечения

Отличие показателей Т, ПСА и ФСГ до и после лечения в группе АЛГРГ статистически значимо ($p < 0,05$).

В группе АЛГРГ из 10 больных, у которых наблюдалось снижение уровня Т, в 5 случаях отмечено снижение уровня ПСА. Этим больных характеризует наличие ожирения I степени (среднее значение ИМТ $32,76 \pm 4,95$), отсутствие костных метастазов. Определен длительный период до прогрессирования: $57,6 \pm 50,39$ мес., а также наличие высокодифференцированных форм РПЖ (среднее значение ИГ $5,8 \pm 1,3$). Интересно, что у всех этих больных уровень Т был больше $1,73$ нмоль/л ($2,17 \pm 0,46$ нмоль/л). Через 3 месяца лечения уровень Т этих больных составил $1,06 \pm 0,61$ нмоль/л.

При анализе остальных 5 больных со снижением уровня Т выявлено, что в 4 случаях зафиксирована стабилизация уровня ПСА и у одного больного отмечен рост ПСА. Больных со стабилизацией ПСА характеризует наличие ожирения I стадии (среднее значение ИМТ $30,35 \pm 0,71$), в трех из 4 случаев – отсутствие костных метастазов, а также наличие более агрессивных форм рака (среднее значение ИГ $6,75 \pm 0,5$). Период до прогрессирования составлял $39,75 \pm 37,56$ мес. Среднее значение Т больных было выше общепринятой кастрационной нормы и составляло $1,94 \pm 0,15$ нмоль/л. Через 3 месяца лечения уровень Т составил $0,99 \pm 0,27$ нмоль/л. У всех больных без изменений уровня Т, наблюдался рост ПСА.

В группе АЛГРГ наблюдалось резкое снижение уровня ФСГ с $4,78 \pm 3,32$ до $1,62 \pm 0,88$ мМЕ/мл. При детальном рассмотрении больных после лечения выявлено два пациента, у которых на фоне нормальных значений ФСГ до лечения ($12,3 \pm 3,78$ мМЕ/мл), и его резкого снижения до $0,17 \pm 0,007$ мМЕ/мл после лечения, наблюдалось снижение ПСА с $13,25 \pm 13,79$ до $4,9 \pm 4,81$ нг/мл. У

обоих больных были низкодифференцированные формы РПЖ (ИГ – 7 баллов), ИМТ составил $28,4 \pm 5,8$. Этим больных характеризует непродолжительный период гормональной терапии (ГТ) до биохимического прогрессирования $17,5 \pm 2,12$ мес.

Таким образом, в группе АЛГРГ через 3 месяца лечения у больных с уровнем Т превышающим $2,08$ нмоль/л (60 нг/дц), отмечено наряду со снижением Т, и снижение уровня ПСА. У больных с пограничным кастрационным уровнем Т при его снижении отмечена стабилизация ПСА. Больных с положительным ответом по ПСА, характеризует наличие ожирения I степени, и присутствие высоко- и умереннодифференцированных форм РПЖ. Также у двух больных с ИГ равным 7 и избыточным весом (ИТМ 25-30) был выявлен ответ со стороны ПСА при значительном снижении уровня ФСГ. Этим больных также отличает непродолжительный период ГТ до прогрессирования.

Таким образом, в результате лечения в обеих группах произошли статистически значимые изменения показателей Т, ПСА, ФСГ. Происшедшие изменения в обеих группах по совокупности рассмотренных показателей не имели статистически достоверных отличий.

При однофакторном дисперсионном анализе в обеих группах при сравнении уровня ПСА до и после лечения с ИМТ определяется статистически незначимая зависимость: у больных с более высоким ИМТ средние значения ПСА до и после лечения были выше, но различия не достигли статистически достоверной значимости ($p > 0,05$). Возможно, что статистическая значимость не достигнута из-за малого количества больных в группах.

При исследовании корреляционных связей возраста с исследуемыми прогностическими параметрами в обеих группах выявлено, что с увеличением возраста наблюдается более

низкий уровень ПСА как до, так и после лечения ($p < 0,05$). В группе ХК с увеличением возраста имела тенденция к более низкому индексу Глисона и увеличению длительности лечения до начала БП. В группе дегареликса эта тенденция приобрела статистическую значимость ($p < 0,05$).

При исследовании корреляционных связей ИМТ с исследуемыми прогностическими параметрами выявлено, что в группе ХК с увеличением ИМТ происходит статистически значимое увеличение исходного уровня ПСА ($p < 0,05$), а также имеется тенденция к более высоким значениям исходного и конечного уровня Т, исходного уровня ФСГ и конечного уровня ПСА. В группе дегареликса с увеличением ИМТ происходит статистически значимое увеличение уровня ЛГ ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению уровня Т после лечения.

При исследовании корреляционных связей возраста и ИМТ с изменением показателей в динамике в процентах были выявлены статистически значимые изменения в группе дегареликса. При ИМТ больше 24 наблюдается тенденция к более выраженному снижению уровня Т ($p < 0,05$) (рис 1).

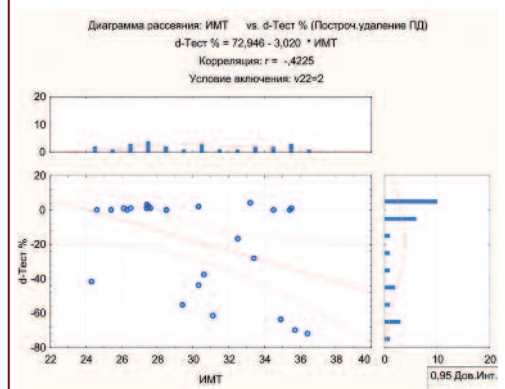


Рис 1. Взаимосвязь между ИМТ и степенью снижения уровня Т (d-T, %) в группе дегареликса

Из рисунка 2 видно, что у больных с ИМТ от 22 до 32 происходит меньший рост ПСА вплоть до отсутствия изменений этого показателя. У больных с ИМТ от 32 до 40 на фоне лечения происходит

более выраженное снижение уровня ПСА ($p < 0,05$).

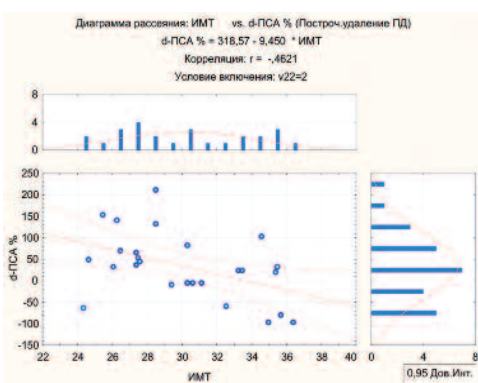


Рис 2. Взаимосвязь между ИМТ и изменением уровня ПСА (d-ПСА, %) в группе дегареликса

Непараметрический корреляционный анализ подгрупп по уровню Т с исследуемыми критериями (гамма корреляция и корреляции Спирмена) проводился согласно референсным значениям Т: $< 0,694$ нмоль/л (< 20 нг/дл), от 0,694 до 1,736 нмоль/л (20- 50 нг/дл), $> 1,736$ нмоль/л (> 50 нг/дл). В группе ХК на момент роста ПСА определена умеренная, но статистически не значимая связь местнораспространенной формы РПЖ (Т3) и уровнем Т от 0,694 до 1,736 нмоль/л (20- 50 нг/дл) ($p = 0,09$). В группе больных, получавших дегареликс, на момент БП имевших уровень Т $> 0,69$ нмоль/л, в подавляющем количестве отсутствовали отдаленные метастазы ($p = 0,021$). Можно предположить, что в группе дегареликса отсутствует связь роста ПСА и наличия генерализованных форм РПЖ.

В группе ХК у 7 больных с уровнем Т $> 1,736$ нмоль/л после операции произошло статистически значимое снижение Т до уровня 0,694-1,736 нмоль/л (20-50 нг/дл) и стабилизация уровня Т при исходном значении $< 0,694$ нмоль/л ($p = 0,00088$). У больных с уровнем Т от 0,694 до 1,736 нмоль/л (20-50 нг/дл) в трех случаях произошло снижение Т ($p > 0,05$). В группе дегареликса у 9 больных с уровнем Т $> 1,736$ нмоль/л произошло статистически значимое снижение Т до уровня 0,694 – 1,736 нмоль/л (20-50 нг/дл) и в 11 случаях стабилизация

Т с исходным уровнем Т 0,694 – 1,736 нмоль/л ($p = 0,00002$). У больных с уровнем Т от 0,694 до 1,736 нмоль/л (20-50 нг/дл) в одном случае также произошло снижение Т ($p > 0,05$).

В группе ХК у больных с уровнем Т $> 1,736$ нмоль/л в трех случаях произошло статистически незначимое снижение уровня ПСА и в одном – его стабилизация ($p > 0,05$). У больных с уровнем Т от 0,694 до 1,736 нмоль/л (20-50 нг/дл) в двух случаях наблюдалась стабилизация ПСА. У остальных пациентов определялся прогрессивный его рост ($p = 0,039$). В группе дегареликса у больных с уровнем Т $> 1,736$ нмоль/л (> 50 нг/дл) в 5 случаях произошло статистически незначимое снижение уровня ПСА и в 4 – стабилизация ($p > 0,05$). У остальных больных определялся прогрессивный рост ПСА ($p = 0,00002$). На рис. 3 представлена гистограмма распределения уровней Т с динамикой ПСА после лечения в группе дегареликса.

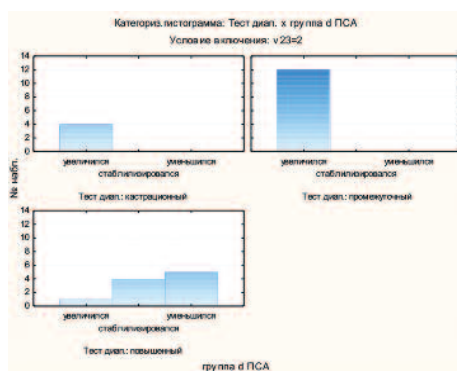


Рис 3. Гистограмма распределения уровней Т с динамикой ПСА после лечения в группе дегареликса.

В группе ХК статистически достоверной зависимости между ИМТ и динамикой ПСА получено не было ($p = 0,28$). В группе больных, получавших дегареликс, при ИМТ от 25 до 30 средние значения уровня ПСА прогрессивно возрастали, несмотря на проводимую терапию ($p = 0,019$), тогда как у больных, у которых наблюдали снижение ПСА, это не зависело от ИМТ ($p > 0,05$).

При анализе взаимосвязи изменений уровней Т и ПСА в обеих группах получена статистически значимая

связь уровня стабилизированного Т с прогрессивным увеличением ПСА ($p < 0,05$). Статистической связи снижения и стабилизации ПСА со снижением Т не получено ($p > 0,05$).

В группе дегареликса статистически значимых изменений ПСА при общем снижении ФСГ получено не было ($p = 0,246$).

При попытке провести отдельный корреляционный анализ влияния ИТМ на уровень Т до и после лечения в обеих группах из-за малой выборки больных статистически значимой взаимосвязи выявить не удалось. Однако, в обеих группах при ИМТ 30-35 и больше 35 наблюдалась тенденция к увеличению уровня Т и его изменения на фоне лечения ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальный уровень тестостерона при лечении РПЖ.

Нормальный диапазон уровня Т в сыворотке крови (который может незначительно отличаться в зависимости от лаборатории) колеблется от 10,4-34,7 нмоль/л для мужчин в возрасте 17 лет и старше. Неточность анализа (отклонение около 7%) должна учитываться при интерпретации значения Т. Уровень общего Т (свободный + связанный с белком) ниже 6,9 нмоль/л (200 нг/дл) – 10 нмоль/л (300 нг/дл) согласно рекомендациям ААСЕ (Американская ассоциация клинических эндокринологов) и FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) свидетельствует о наличии гипогонадизма и требует дальнейшего обследования этих больных. Свободный Т (8,8-27 пг/мл) иногда используется в оценке гипогонадизма при повышении или снижении глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что изменяет соответственно биодоступную (метаболически активную) фракцию Т. Например, ожирение характеризуется понижением общего Т

с нормальным уровнем свободного Т в связи с сокращением связывания с белками. Концентрация ГСПГ в сыворотке увеличиваются с возрастом. С увеличением возраста, меньше общего Т находится в свободном, биологически активном состоянии, т.к. ГСПГ связывает Т с высокой афинностью. Пока нет однозначного ответа об оптимальном уровне Т, который должен быть достигнут при АДГ РПЖ. Традиционно используется определение так называемого КУ Т. Однако, этот уровень фактически зависит от вида вмешательства: менее 0,69 нмоль/л (20 нг/дл) при ХК и менее 1,735 нмоль/л (50 нг/дл) – при терапии аналогами ЛГРГ [10, 11].

На совещании экспертов в 2005 году в г. Сан-Антонио (США) и аналогичном заседании во время Шестой Международной Консультации о новых разработках при раке и других заболеваниях предстательной железы в г. Париже в 2005 г. обсудили дефиниции, касающиеся оптимального контроля уровня Т при РПЖ. Было определено, что термин кастрация вводит в заблуждение в случае назначения агонистов ЛГРГ, поскольку кастрация означает хирургическое удаление яичек (двусторонняя орхэктомия). Было отмечено, что уровень Т после двусторонней орхэктомией следует использовать в качестве ориентира для достижения соответствующего уровня Т при назначении агонистов ЛГРГ. Поскольку большинству пациентов удается достичь и поддерживать сывороточный уровень Т ниже 20 нг/дл после ХК, эксперты согласились, что этот уровень следует использовать и для медикаментозной кастрации. Кроме того, было решено, что клинически значимый уровень Т при терапии аналогами ЛГРГ более 50 нг/дл может иметь негативные последствия для результатов лечения [12].

Совещание экспертов ВОЗ пришло к выводу, что «оценка состояния пациентов, получающих агонисты

ЛГРГ должна проводиться на основании уровня ПСА, а не уровня Т, хотя уровень Т, аналогичный полученному после орхэктомии должен быть достигнут» [13].

Некоторые авторы полагают, что необходимо пересмотреть КУ Т на основе современных методов лабораторной диагностики. В современной литературе КУ Т определяется на уровне ниже 1,735 нмоль/л. Ранее существующая техника анализа для определения Т сыворотки – двойной изотопный метод разбавления – мог давать ошибку при низком уровне Т. Современный хемилюминисцентный анализ более надежен при низких уровнях Т. Принята концепция, что при применении агонистов ЛГРГ необходимо поддерживать уровень Т эквивалентный таковому при ХК [14-20].

В настоящее время неизвестно, является ли минимальный уровень Т необходимым для того, чтобы эффективно предотвращать рост и прогрессирование РПЖ. Вопрос оптимального уровня Т и «ускользание» андрогенов были оценены J. Morote и соавт. В исследовании были изучены результаты лечения 73 мужчин с метастатическим РПЖ, получавших аналоги ЛГРГ. Им проводился контроль уровней ПСА и Т. Больные были разделены на три группы (Т <20, 20-50, >50 нг/дл). Лучшие результаты в отсрочке андроген-независимого прогрессирования РПЖ продемонстрированы при уровне Т ниже 32 нг/дл. – 137 мес. по сравнению с 88 мес. при более высоких значениях. У мужчин, которые поддерживали уровень Т ниже 20 нг/дл безрецидивная выживаемость была 106 мес. против 90 мес. с уровнями между 20 и 50 нг/мл, и только 72 месяца, если Т был выше, чем 50 нг/дл. Это исследование также подтверждает предположение, что максимальная андрогенная блокада может принести пользу при медикаментозной кастрации в случае роста ПСА и при увеличении Т выше 50 нг/дл [16].

Аналогичные результаты получил M. Perachino и соавт. В исследовании были включены данные о 162 мужчинах с метастатическим РПЖ. Целью исследования было выявить лучшую модель терапии гозерелином в плане прогноза выживаемости на основе 6-месячного мониторинга уровня Т. Кастрационный порог ниже 50 нг/дл был достигнут у 119 (73,5%) пациентов после 6 месяцев терапии гозерелином; порог Т менее 20 нг/дл был только у 46 (28,4%) пациентов. Было выявлено, что уровень Т через 6 месяцев коррелирует с выживаемостью. Чем ниже был уровень Т через 6 месяцев, тем больше увеличивалась выживаемость ($p=0,0286$) [21].

Высокая экспрессия рецепторов ФСГ на поверхности кровеносных сосудов была продемонстрирована при различных опухолях, в том числе и при РПЖ. Гормоннезависимые клетки РПЖ экспрессируют ФСГ и биологически активные рецепторы ФСГ [22-24]. E Ben-Josef и соавт. предположили, что рецепторы ФСГ и их лиганды могут играть определенную роль в регуляции роста гормонорефрактерного РПЖ. В исследовании III фазы показано, что лечение дегареликсом привело к более быстрому и длительному, чем при лечении леупролидом, подавлению уровня ФСГ. Кроме того, отмечено начальное увеличение ЛГ и ФСГ в группе леупролида, а ФСГ никогда не снижался в той же степени, как в группе дегареликса. Кроме того, у тех пациентов, которые были переведены с леупролида на дегареликс, уровень ФСГ дополнительно снижался на 30%. Была выдвинута гипотеза, что рецепторы ФСГ могут быть вовлечены в индукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и VEGF-2 сигналов и, следовательно, могут способствовать ангиогенезу. Хотя эта гипотеза не доказана, снижение уровня ФСГ при применении дегареликса может способствовать ингибированию роста опухоли [25].

Выводы

1. При длительной терапии гормоночувствительного РПЖ аналогами ЛГРГ на момент биохимического прогрессирования ($36,04 \pm 33,48$ мес.) у больных наблюдался уровень Т выше кастрационного ($>1,73$ нмоль/л) в 39% случаев, а в 8% случаев – больше $2,08$ нмоль/л, и только 19% имели истинно кастрационный уровень ($<0,69$ нмоль/л) ($p < 0,05$).

2. В группе лечения дегареликсом и ХК при сравнении уровня ПСА до и после лечения с ИМТ имеется статистически не значимая зависимость: чем больше ИМТ, тем больше среднее значение ПСА ($p > 0,05$).

3. При БП замена аналога ЛГРГ

на ХК или антагонист ЛГРГ приводит к снижению уровня Т у 47,6% и 38,5% больных соответственно ($p < 0,05$) и к снижению уровня ПСА у 14,3% и 19,2% больных, соответственно ($p < 0,05$). При БП замена аналога ЛГРГ на антагонист ЛГРГ приводит к снижению уровня ФСГ у 80,8% больных на 33,9% ($p = 0,0001$). В группе дегареликса статистически значимых изменений ПСА при общем снижении ФСГ получено не было ($p = 0,246$).

4. В группе лечения дегареликсом при ИМТ больше 24 наблюдалось более выраженное снижение уровня Т ($p < 0,05$) и более выраженное снижение уровня ПСА, особенно при ИМТ 32 и более ($p < 0,05$).

5. Выявлено, что с увеличением

возраста наблюдается более низкий уровень ПСА до и после лечения ($p < 0,05$). В группе ХК с увеличением возраста выявлена статистически незначимая связь с более низким индексом Глисона и увеличением периода АДТ до БП ($p > 0,05$), а в группе дегареликса – статистически значимая ($p < 0,05$).

6. У больных обеих групп с уровнем Т $>1,736$ нмоль/л произошло статистически значимое снижение уровня Т до диапазона $0,694 - 1,736$ нмоль/л ($20 - 50$ нг/дл) и стабилизация уровня Т при исходных значениях меньше $0,694$ нмоль/л ($p < 0,05$). При Т от $0,694$ до $1,736$ нмоль/л ($20 - 50$ нг/дл) произошло снижение Т в группе ХК в трех случаях и у одного больного в группе дегареликса ($p > 0,05$). ■

Ключевые слова: андрогенная депривационная терапия, дегареликс, антагонисты ЛГРГ, гормоночувствительный рак предстательной железы, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон.

Key words: androgen deprivation therapy, Degarelix, LHRH antagonists, hormone-sensitive prostate cancer, follicle stimulating hormone, testosterone.

Резюме:

Современные руководства рекомендуют поддерживать целевой уровень тестостерона (Т) при проведении гормональной терапии рака предстательной железы (РПЖ) не выше $1,73$ нмоль/л (50 нг/дл). Однако у большинства пациентов, которым проводится хирургическая кастрация (ХК), концентрации Т меньше $0,694$ нмоль/л (<20 нг/дл), но эти уровни редко достижимы у пациентов, получающих аналоги лютеинизирующего рилизинг гормона (ЛГРГ). Вполне вероятно, что при гормональной терапии необходимо снижать уровень Т плазмы ниже, чем принято в настоящее время. Исследование проведено для изучения прогностической роли уровня сывороточного Т при андрогенной депривационной терапии (АДТ). Изучено влияние подъема уровня Т («всплески») при длительном лечении аналогами ЛГРГ на биохимическое прогрессирование (БП) гормоночувствительного РПЖ. Может ли являться кастрационный уровень (КУ) Т ниже $1,73$ нмоль/л параметром эффективности лекарственных препаратов в лечении РПЖ. Рассматривалась взаимосвязь между уровнем Т при АДТ и динамикой простатспецифического антигена (ПСА). В работе проведена сравнительная оценка клинических эффектов терапии дегареликсом и хирургической кастрации (ХК), проводимой во второй линии гормональной терапии (ГТ) при возникновении БП гормоночувствительного

Summary:

Prognostic value of true castration levels of testosterone in patients with hormone-sensitive prostate cancer

Current guidelines recommend to maintain the target level of testosterone (T) during hormone therapy not higher than 1.73 nmol/l (50 ng/dl). However, in the majority of patients who undergo surgical castration (SC), concentration of T reaches <0.694 nmol/l (<20 ng/dl), but these levels are rarely attainable in patients on analogues of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). It is likely that the hormone therapy should aim at reduction of T in plasma lower than it is being recommended currently. The study was conducted to explore the prognostic role of serum T during androgen deprivation therapy (ADT). The influence of the rising T ("bursts") on the biochemical progression (BP) in long-term care using LHRH was studied in hormone-sensitive prostate cancer (PCA). Could it be so that the castration level of T below 1.73 nmol/l is a parameter of efficacy of therapy? The relationship between the level of T at ADT and dynamics of prostate specific antigen (PSA) was studied. A comparative evaluation of clinical effects of treatment with degarelix and surgical castration (HC) as the second line of hormonal therapy (HT) in case of BP was also under investigation. Multivariate analysis determined the

РПЖ. Методом мультивариантного статистического анализа определены прогностические факторы, влияющие на снижение уровня ПСА. Изучено влияние на динамику Т фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ПСА возраста, степени дифференцировки опухоли, периода АДТ до «вспышки» ПСА, стадии TNM опухоли. Изучено значение снижения ФСГ при терапии антагонистом ЛГРГ (АЛГРГ) на динамику ПСА. Показано, что в обеих группах при возрастании ПСА у 38% больных уровень Т больше, чем 1,736 нмоль/л. При этом уровень Т больше 2,08 нмоль/л (50 нг/дл) выявлен у 12,5% больных в группе ХК и у 20% – в группе дегареликса. Истинно кастрационный уровень меньше 0,694 нмоль/л (20 нг/дл) в этих группах был у 15% больных (дегареликс) и у 19% пациентов (ХК) ($p < 0,05$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

prognostic factors affecting the decline in PSA levels. The influence of the T dynamics on the follicle stimulating hormone (FSH) and PSA, age, degree of tumor differentiation, the period of ADT to PSA-"flash" TNM stage of the tumor was studied. We have showed the importance of reducing FSH during therapy with antagonist of LHRH on the dynamics of PSA. It was shown that in both groups with increasing PSA 38% of patients had elevated levels of T, more than 1,736 nmol/L. T-level more than 2.08 nmol/l (50 ng/DL) was diagnosed in 12.5% of patients in the surgical castration group and in 20% in degarelix group. True castration levels of <0,694 nmol/l (20 ng/DL) in these groups were detected in 15% of patients on degarelix and in 19% of patients with surgical castration ($p < 0.05$).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016. - С.9-145.
- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2012; 61 (1): 11-25.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238-244.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59 (4): 572-583.
- Wheeler MJ, D'Souza A, Matadeen J, et al. Wheeler MJ1, D'Souza A, Matadeen J, Croos P. Ciba Corning ACS:180 testosterone assay evaluated. *Clin Chem* 1996; 42 (9): 1445-1449.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56 (6): 1021-1024.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *Br J Urol* 2010; 105 (5): 648-651.
- Morote J, Planas J, Ramirez C, Gómez E, Raventós CX, Placer J, et al. Evaluation of the serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *BJU Int* 2010; 105 (4): 481-484.
- Tombal B. The importance of testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol* 2007; (6): 834-839.
- Testosterone levels. In: Gomella LG, ed. 5-Minute Urology Consult. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. In press.
- Miner MM, Sadvovsky R. Evolving issues in male hypogonadism: evaluation, management, and related comorbidities. *Cleve Clin J Med* 2007; 74 (suppl 3): 38-46.
- Zlotta A, Debruyne FMJ. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2005; 4 (8): 37-41.
- de Jong IJ, Eaton A, Bladou F. LHRH agonists in prostate cancer: frequency of treatment, serum testosterone measurement and castrate level: consensus opinion from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (5): 1077-1080.
- Tombal B, Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard? *Eur Urol Suppl* 2005; 4 (8): 30-36.
- Röhl HF, Beuke HP. Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol* 1992; 26 (1): 11-14.
- Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178 (4, Pt1): 1290-1295.
- Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, Clemmons DA, et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (11): 3209-3222.
- Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726-729.
- Leonard G. Gomella. Effective Testosterone Suppression for Prostate Cancer: Is There a Best Castration Therapy? *Reviews in urology* 2009; 11 (2): 52-60.
- Грицкевич А.А., Медведев В.Л., А.А.Теплов, Мишугин С.В., Шахнович Е.Б., Пьянкин С.С., Русаков И.Г. Современные возможности антагонистов лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона третьего поколения в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014; 3(6): 63-71.
- Perachino M, Cavalli V, Monferrato C. Testosterone (T) level correlates with survival in pts with advanced prostate cancer (APC): the lower is really the better. *J Urol* 2008; 179: 179-180. Abstract 512.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102 (11): 1531-1538.
- de la Rosette J, Davis R 3rd, Frankel D, Kold Olesen T. Efficacy and safety of androgen deprivation therapy after switching from monthly leuprolide to monthly degarelix in patients with prostate cancer. *Int J Clin Pract* 2011; 65(5): 559-566.
- Radu A, Pichon C, Camparo P, Antoine M, Allory Y, Couvelard A, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med* 2010; 363(17): 1621-1630.
- Ben-Josef E, Yang SY, Ji TH, Bidart JM, Garde SV, Chopra DP et al. Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *J Urol* 1999; 161 (3): 970-976.

REFERENCES (1, 20)

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. [Malignancies in Russia in 2014.] М., 2016.145 p. (In Russia)
- Gritskevich A.A., Medvedev V.L., A.A.Teplov, Mishugin S.V., Shahnovich E.B., Pyanikin S.S., Rusakov I.G. Sovremennyye vozmozhnosti antagonizov lyuteiniziruyushchego gormona-rlizing-gormona tret'ego pokoleniya v lechenii gormonochuvstvitelnogo raka predstatelnoy zhelezyi. [Modern possible antagonists of luteinizing hormone third generation-releasing hormone in the treatment of hormone-sensitive prostate cancer]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2014; 3(6): 63-71 (In Russia)

Лапароскопическая трансмезентериальная резекция почки

А.Д. Кочкин¹, Ф.А. Севрюков¹, А.Г. Мартов², А.В. Кнутов¹, Д.В. Семенычев¹, В.П. Сергеев², А.Б. Новиков³, И.Н. Орлов⁴

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

² Кафедра урологии и андрологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва;

³ Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва;

⁴ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт Петербург.

Сведения об авторах:

Кочкин А.Д. – к.м.н., врач-уролог Урологического центра «ДКБ на ст. Ниж. Новгород ПАО «РЖД», г. Нижний Новгород.

Kochkin A.D. – MD, PhD, urologist of Urological Center of Russian Railways Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Севрюков Ф.А. – д.м.н., профессор, руководитель урологического центра «ДКБ на ст. Ниж. Новгород ПАО «РЖД», г. Нижний Новгород.

Sevryukov F.A. – MD, PhD, Professor and Chairman Urological Center of Russian Railways Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва.

Martov A.G. – MD, PhD, Professor and Chairman department of urology and andrology A.I. Burnazian Federal scientific medical biophysical center of Federal Medico-Biology Agency of Russia, Moscow, Russia.

Кнутов А.В. – врач-уролог Урологического центра «ДКБ на ст. Ниж. Новгород ПАО «РЖД», г. Нижний Новгород.

Knitov A.V. – MD, Urologist of Urological Center of Russian Railways Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Семенычев Д.В. – врач-уролог Урологического центра «ДКБ на ст. Ниж. Новгород ПАО «РЖД», г. Нижний Новгород.

Semenychev D.V. – MD, Urologist of Urological Center of Russian Railways Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Сергеев В.П. – врач-уролог, ассистент кафедры урологии и андрологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва.

Sergeev V.P. – MD, Associated professor department of urology and andrology A.I. Burnazian Federal scientific medical biophysical center of Federal Medico-Biology Agency of Russia, Moscow, Russia.

Новиков А.Б. – заведующий отделением урологии Многопрофильного медицинского центра Банка России, г. Москва

Novikov A.B. – MD, Chairman department of urology Multi-field Medical Center of Bank of Russia, Moscow, Russia.

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт Петербург.

Orlov I.N. – MD, PhD, Chairman department of urology St. Luca City Clinical Hospital, St Petersburg, Russia

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU), именно хирургическое лечение почечно-клеточного рака является наиболее эффективным. При этом органосохраняющее вмешательство должно выполняться во всех случаях, когда это технически возможно [1]. Развитие современной хирургии свело к минимуму долю традиционных «открытых» операций при новообразованиях почки и лапароскопические резекция и нефрэктомия уже давно признаны EAU стандартными методами лечения [2].

Спустя четверть века, с тех пор как R. Clayman впервые выполнил лапароскопическую нефрэктомию, последняя перешла в разряд повседневных операций, а техника вмешательства стандартизирована до мелочей: от положения больного на операционном столе, до вариантов извлечения препарата [3-6]. В свою очередь, лапароскопическая резекция почки остается неординарным вмешательством, требующим от хирурга большего опыта и продвину-

того уровня мануальных навыков [6, 7].

С точки зрения хирургического доступа к почке резекция может быть выполнена как трансперитонеально, так и внебрюшинно. Однако последний вариант менее востребован вследствие особенностей эргономики вмешательства. Так, малый объем рабочего пространства и узкий оптический коридор, ограниченный выбор расстановки троакаров с неудобной триангуляцией и качество визуализации при кровотечении, сложность маневра и, соответственно, ограниченная свобода движений в исполнении интракорпорального шва переводят крупные внебрюшинные резекции в разряд эксклюзивных. По опыту ведущих российских специалистов, именно трансперитонеальный доступ является наиболее популярным. Так, из 642 лапароскопических резекций, выполненных за 2012 – 2014 гг., Э.А. Галлямов, и соавт. предпочли его в 555 случаях (86,45%) [8].

Для обнажения забрюшинного пространства стандартная лапароскопическая операция предусматривает

мобилизацию ободочной кишки. При вмешательствах на левой почке, требуется рассечь по линии Toldt париетальную брюшину, пересечь селезеночно-ободочную и селезеночно-диафрагмальную связки, затем низвести левый изгиб и мобилизовать нисходящую кишку, селезенку, а также хвост поджелудочной железы [4-6]. Нередко на это уходит больше времени, чем на саму резекцию, например, при небольших опухолях, расположенных по передней поверхности почки и удаляемых без ишемии и шва паренхимы. Кроме того, доступ сопряжен с определенным риском повреждений селезенки и стенки кишки [9, 10]. Стремление уйти от подобных недостатков побудило к поиску альтернативных вариантов, одним из которых является трансмезентериальный доступ – через «окно» в брыжейке ободочной кишки (патент РФ № 2557883) [11]. Первый опыт трансмезентериальной парциальной нефрэктомии описан нами ранее [12]. Начав с небольших резекций, мы дошли до трансмезентериальных геминефруретерэктомий. В настоящей работе приведены результаты серии

трансмезентериальных резекций почки в сравнении со стандартной лапароскопической методикой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой исследования послужил ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 61 пациента, оперированных в период 2012-2015 гг. Критерии включения: больные с опухолями левой почки в стадии cT₁NoMo, подвергнутые лапароскопической резекции. Критерии исключения отсутствовали. Ограничений по полу, возрасту, массе тела не было. Группа исследования сформирована из 29 больных, оперированных трансмезентериально. Контрольную группу составили 32 пациента, оперированные по методике стандартной лапароскопической резекции. Группы однородны и сопоставимы по полу, возрасту, массе тела. Оценивали частоту и структуру интра- и послеоперационных осложнений, продолжительность времени тепловой ишемии, операции и сроков пребывания больных в стационаре. Полученные результаты сведены в единую компьютерную базу данных и подвергнуты анализу с помощью программы «STATISTICA 6.0». Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. В случае, если распределение было нормальным, результаты представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – одно стандартное отклонение, для анализа использовались параметрические критерии. При распределении результатов отличным от нормального, данные представлялись в виде медианы и 25 и 75-перцентилей ($Me [25p;75p]$), анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Из параметрических методов использовались однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), t-критерий для зависимых выборок. Из методов непараметрической статистики использо-

вались парный критерий Манн-Уитни, Краскела-Уоллиса, парный критерий Вилкоксона, хи-квадрат Макнемара, точный критерий Фишера. В качестве критерия вероятности ошибки применялась величина $p < 0,05$.

Хирургическая техника. Видеопротокол операции и основные этапы трансмезентериальной резекции почки доступны по ссылке: <http://youtu.be/21m-ln2BNa0>. Парциальная нефрэктомия выполнялась через одно или несколько «окон» в брыжейке нисходящей кишки, в зависимости от локализации зоны хирургического интереса и необходимости тепловой ишемии при пережатии почечной ножки. Так, если последняя не планировалась, а образование располагалось по передней поверхности почки, то формировали один прямой доступ к опухоли так, чтобы его размер обеспечивал возможность всех предстоящих манипуляций. В случаях, подразумевавших селективную или тотальную ишемию, сначала обнажали сосуды почки, после чего создавали «окно» в проекции опухоли. При образованиях, чьи локализация и размеры предполагали не только тотальную ишемию, но и внушительный объем резекции (как, например, при ампутации одного из сегментов почки или геминефрэктомии), операция выполнялась через одно, но «большое окно», ограниченное нижней брыжеечной веной, ветвями ободочных сосудов и аркой Риолана. Причем почку, полностью или частично освобождали межфасциально в пределах фасции Герота так, как это принято при радикальной нефрэктомии. Если резекция предполагалась в таких труднодоступных местах, как задняя поверхность верхнего сегмента, то почку мобилизовали полностью и, оставляя ее фиксированной лишь на сосудистой ножке и мочеточнике, разворачивали на 180° нижнем полюсом вверх. Во время операции, по мере необходимости, пациента переводили из положения Фовлера в поло-

жение Тренделенбурга и обратно. Этап удаления опухоли и укрытия раны ничем не отличался от стандартного и заключался в иссечении образования холодными ножницами в пределах здоровых тканей, а также в ушивании чашечно-лоханочной системы и паренхимы почки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальности и конверсий удалось избежать. Интраоперационных осложнений в группе трансмезентериальной резекции не отмечено. В свою очередь, в группе стандартной операции это произошло дважды (6,25%). В одном случае (3,13%) кровотечение, возникшее вследствие повреждения капсулы селезенки при ее мобилизации, остановлено спрей-коагуляцией. В другом (3,13%) – ранение стенки нисходящей кишки, возникшее на этапах ее низведения, потребовало интракорпорального шва. Тем не менее достоверного различия полученных показателей не выявлено ($p > 0,05$). Четверо пациентов из группы исследования и семеро больных из контрольной группы оперированы без пережатия почечной артерии. В остальных случаях при определении среднего времени мы не выделяли пациентов, подвергнутых селективной или тотальной ишемии, равно как и технологии раннего снятия сосудистых клемм. Таким образом, в группе трансмезентериальной резекции срок ишемии составил в среднем 18 ± 3 минуты, тогда как в контрольной – 20 ± 5 минут ($p > 0,05$).

В свою очередь продолжительность операции через «окно» в брыжейке достигла 110 [90; 120] минут, в группе же стандартного доступа – 120 [90; 130] минут ($p > 0,05$).

Послеоперационных осложнений не было в обеих сравниваемых группах.

Показатели послеоперационного пребывания больных в стационаре

идентичны и составили $7\pm 0,8$ и $7\pm 0,8$ койко-дней в группах исследования и сравнения соответственно ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопическая резекция почки по праву считается сложным вмешательством, которое требует не только определенного опыта, но и достаточных мануальных навыков [6, 7]. Несмотря на то, что внебрюшинный доступ позволяет осуществить необходимый объем резекции, подавляющее большинство операций производится трансперитонеально [8]. Мобилизация ободочной кишки и селезенки является стандартным этапом резекции левой почки. Однако этот маневр сопряжен с определенным риском ятрогенных интраоперационных осложнений. Так, по данным M.J. Schwartz и A. Breda, повреждения кишечника отмечаются не менее чем в 0,8% вмешательств, тогда как ранения селезенки – в 1,4% [9, 10]. В нашем исследовании эти показатели составили по 3,13%, соответственно.

В ситуациях, требующих тепловой ишемии, одним из наиболее важных этапов является выделение сосудистой ножки почки [4-6]. Обсуждая мобилизацию почечной артерии, F. Porpiglia продемонстрировал достоверное и значимое сокра-

щение времени, необходимого для ее обработки при использовании «Прямого подхода через связку Treitz» в сравнении со стандартным доступом [12]. В нашем исследовании трансмезентериальный доступ обеспечил быстрый прямой выход на аорту и устье почечной артерии. А время тепловой ишемии в группах исследования и сравнения не отличались.

С другой стороны, не менее ответственным моментом лапароскопической резекции является непосредственно иссечение опухоли и ушивание раны почки [6, 7]. Расширив узкие рамки «Прямого доступа» до «широкого окна» в брыжейке, мы получили не только прямой и быстрый контроль над почечной артерией, но и возможность мобилизовать всю почку в фасции Герота целиком. Это обеспечило адекватный доступ к опухоли любой локализации, а также осуществление эргономичной парциальной нефрэктомии с последующим послойным интракорпоральным швом раны. В случае же «удобного» расположения опухоли по передней поверхности почки, использование трансмезентериального доступа приводило к закономерному и существенному сокращению времени операции, обусловленному отсутствием необходимости мобилизации нисходящей кишки. Однако ограниченное число наблюдений пока не поз-

воляет нам провести качественный корреляционный анализ между временем операции, интраоперационными осложнениями и характеристикой новообразования по шкале R.E.N.A.L. Более того, выполнение подобных вмешательств у больных с ожирением сопряжено с определенными трудностями, требует некоторого навыка и, скорее всего, не найдет широкого применения. Другим лимитирующим фактором являются анатомические особенности сосудистой архитектоники ободочной кишки. Так, в случаях, когда размер брыжеечного «окна», ограниченного сосудами кишки, не соответствует размерам хирургического интереса, выбор традиционного доступа наиболее рационален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расположение опухоли и ее размер, соотношение с чашечно-лоханочной системой и сосудами почки определяют не только показания к сохранению органа, но и выбор хирургического доступа. Предложенный трансмезентериальный способ не требует изменения ни положения больного на операционном столе, ни схемы расстановки троакаров. Таким образом, на этапе обзорной лапароскопии, хирург получает дополнительную возможность выбора доступа к почке и ее сосудам. ■

Ключевые слова: трансмезентериальный доступ; трансмезентериальная резекция почки, почечно-клеточный рак.

Key words: transmesocolic approach; transmesocolic partial nephrectomy, renal cell carcinoma.

Резюме:

В настоящей работе приведены результаты серии трансмезентериальных резекций почки в сравнении со стандартной лапароскопической методикой. Основой исследования послужил ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 61 пациента с опухолью левой почки в стадии cT1NoMo, подвергнуты лапароскопической резекции почки в период 2012-2015 гг.

Группы исследования составили 29 больных, оперированных из трансмезентериального доступа. Контрольную группу составили 32 пациента, оперированные по методике стандартной лапароскопической резекции почки. Оценивали частоту и

Summary:

Laparoscopic transmesenteric partial nephrectomy

This paper presents the results of a series transmesenteric kidney resection and compares to standard laparoscopic technique. The basis of the study served as a retrospective analysis of the results of surgical treatment of 61 patients with tumors in the left kidney T1NoMo stage, subjected to laparoscopic partial nephrectomy in the period 2012-2015 years.

Study group consisted of 29 patients operated from transmesenteric access. The control group consisted of 32 patients

структуру интра- и послеоперационных осложнений, продолжительность времени тепловой ишемии, операции и сроков пребывания больных в стационаре. Летальности и конверсий удалось избежать. Интраоперационных осложнений в группе трансмезентериальной резекции почки не отмечено. В свою очередь, в группе стандартной операции это произошло дважды (6,25%). в группе трансмезентериальной резекции срок ишемии составил в среднем 18 ± 3 минуты, а в контрольной – 20 ± 5 минут ($p > 0,05$). В свою очередь продолжительность операции через «окно» в брыжейке достигла 110 [90-120] минут, в группе стандартного доступа – 120 [90-130] минут ($p > 0,05$). Послеоперационных осложнений не было в обеих сравниваемых группах. Показатели послеоперационного пребывания больных в стационаре идентичны и составили $7 \pm 0,8$ и $7 \pm 0,8$ койко-дней в группах исследования и сравнения соответственно ($p > 0,05$).

Использование трансмезентериального доступа приводило к закономерному сокращению времени операции и количества интраоперационных осложнений, вследствие отсутствия необходимости мобилизации нисходящей кишки. Однако ограниченное число наблюдений пока не позволяет нам провести качественный корреляционный анализ между временем операции, интраоперационными осложнениями и характеристикой новообразования по шкале R.E.N.A.L.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

operated by the method of standard laparoscopic partial nephrectomy. The frequency and structure of intra- and postoperative complications, time of warm ischemia, operation and length of stay of patients in hospital. Were studied mortality and conversion were avoided. Intraoperative complications in the group transmesenteric partial nephrectomy were observed. In turn, this has happened twice (6.25%) in the standard surgery group. In the transmesenteric resection group time ischemia averaged 18 ± 3 minutes, and in the control group - 20 ± 5 minutes ($p > 0.05$). In turn, the duration of the operation through the "window" in the mesentery reached 110 [90-120] minutes, the standard access group - 120 [90-130] min ($p > 0.05$). Postoperative complications were comparable in both groups. Indicators of postoperative hospital stay are identical and amounted to $7 \pm 0,8$ and $7 \pm 0,8$ bed-days in the study group and comparison respectively ($p > 0.05$).

Transmesenteric access using leads to a natural reduction in operation time and the number of intraoperative complications, due to the lack of need for the mobilization of the descending colon. However, a limited number of observations does not allow us to conduct a qualitative analysis of the correlation between the time of surgery, intraoperative complications and characteristics of tumors on a scale R.E.N.A.L.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. [Отв. ред. Т.В. Клюковкина, Н.В. Черножукова, А.Г. Шегай]. М.: ООО «АБВ-пресс», 2010. 1031с.
2. Краткие рекомендации Европейской ассоциации урологов. [Под ред. М.И. Когана]. Ростов-на Дону: ООО «Омега-Принт», 2009. с. 317.
3. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991;146(2):278-282.
4. Laparoscopic and robot-assisted surgery in urology. Atlas of standart procedures. [Ed. J-U. Stolzenburg, I.A. Turk, E.N. Liatsikos]. Springer Heidelberg Dordrecht London New York, 2011. 386 p.
5. Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии. [Под ред. М. Рамалингама, В.Р. Патела. Пер. с англ. Под ред. В.Л. Медведева, И.И. Абдулина]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 552 с.
6. Попов С.В., Новиков А.И., Скрыбин О.Н., Зайцев Э.В. Эндовидеохирургическое лечение больных с опухолями почек. СПб.: СПбМАПО, 2011. 224 с.
7. Попов С.В., Галлямов Э.А., Луцевич О.Э., Преснов К.С., Новиков А.Б., Орлов И.Н. и др. Методы гемостаза при эндовидеохирургических нефронсберегающих операциях на почках. *Эндохирургия сегодня* 2012(2):11-19.
8. Галлямов Э.А., Сергеев В.П., Широкопад В.И. и др. Лапароскопическая резекция почки: рутинное вмешательство? (Опыт нескольких клиник). Материалы первого международного и четвертого Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям, Батуми, Грузия, 30 октября – 1 ноября. 2014. С. 152-153.
9. Schwartz MJ, Faiena I, Cinman N, Kucharczyk J, Meriggi JS, Waingankar N, et al. Laparoscopic bowel injuri in retroperitoneal surgery: current incidence and outcomes. *J Urol* 2010;184(2):589-594.
10. Breda A, Finelli A, Janetschek G, Porpiglia F, Montorsi F. Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management and comparison with the open experience. *Eur Urol* 2009;55(4):836-850.
11. Кочкин А.Д., Сергеев В.П., Севрюков Ф.А., Галлямов Э.А., Новиков А.Б., Преснов К.С., и др. Патент РФ Способ выполнения парциальной нефрэктомии слева. URL: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru
12. Кочкин А.Д., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семеновичев Д.В. Лапароскопическая резекция почки через трансмезентериальный доступ – первые впечатления. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3): 28-30.
13. Porpiglia F, Terrone C, Cracco C, Renard J, Musso F, Grande S, Scarpa RM. Direct access to the renal artery at the level of treitz ligament during left radical laparoscopic transperitoneal nephrectomy. *Eur Urol* 2005;48(2):291–295.

REFERENCES (1, 2, 5, 6, 7, 8, 11, 12)

1. Klinicheskie rekomendatsii Evropeyskoy assotsiatsii urologov. [Clinical guidelines of the European Association of Urology]. [Ed. T.V. Klyukovkina, N.V. Chernozhukova, A.G. Shegay]. M.: ООО «ABV-press», 2010. 1031p. (In Russian)
2. Kratkie rekomendatsii Evropeyskoy assotsiatsii urologov. [Summary of recommendations of the European Association of Urology]. [Ed. M.I. Kogan]. Rostov-na Donu: ООО «Omega-Print», 2009. 317 p. (In Russian)
5. Atlas laparoskopicheskikh rekonstruktivnykh operatsiy v urologii. [Atlas of laparoscopic reconstructive surgery in urology]. [Ed. M. Ramalingam, V.R. Patel. Transl. from Engl. Ed. V.L. Medvedev, I.I. Abdullin]. M.: GEOTAR-Media, 2011. 552 p. (In Russian)
6. Popov S.V., Novikov A.I., Skryabin O.N., Zaytsev E.V. Endovideosurgical treatment of patients with kidney tumors]. SPb.: SPbMAPO, 2011. 224 p. (In Russian)
7. Popov S.V., Gallyamov E.A., Lutsevich O.E., Presnov K.S., Novikov A.B., Orlov I.N., et al. Metody gemostaza pri endovideosurgical nefronsbergayuschih operatsiyah na pochkah. [Hemostasis methods at endovideosurgical nephron-sparing operations on the kidneys]. *Endohirurgiya segodnya* 2012(2):11-19. (In Russian)
8. Gallyamov E.A., Sergeev V.P., Shirokorad V.I. et al. Laparoskopicheskaya rezektsiya pochki: rutinnoe vmeshatelstvo? (Opyit neskolkkih klinik) [Laparoscopic partial nephrectomy: is a routine intervention? (The experience of several clinics)]. Materialy pervogo internatsionalnogo i chetvertogo Rossiyskogo kongressa po endourologii i novym tehnologiyam, Batumi, Gruzija, 30 okt. – 1 nov. 2014. P. 152-153. (In Russian)
11. Kochkin A.D., Sergeev V.P., Sevryukov F.A., Gallyamov E.A., Novikov A. B., Presnov K.S., et al. Patent RF Sposob vyipolneniya partsialnoy nefrektomii sleva. [Russian patent. A method for performing left partial nephrectomy]. URL: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru (In Russian)
12. Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpuhin I.V., Puchkin A.B., SemYonyichev D.V. Laparoskopicheskaya rezektsiya pochki cherez transmesenterialnyiy dostup – pervyye vpechatleniya. [Laparoscopic partial nephrectomy through trans mesenteric access - first impressions]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(3): 28-30. (In Russian)

Клинический случай лечения рака полового члена методом высокомоментной брахитерапии (HDR)

М.А. Гаврилова¹, Е.В. Садыкова¹, А.В. Логвиненко¹, Н.А. Цапенков¹, В.Г. Знобищев², А.В. Лыков³, А.А. Кельн³, В.Н. Ощепков^{1,2}

¹ ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

² ГБОУ ВПО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень,

³ ОАО МСЧ «Нефтяник», Тюменская область, п. Патрушево

Сведения об авторах:

Гаврилова М.А. – врач, радиологическое отделение №2, МКМЦ «Медицинский город»;

Gavrilova MA. – MD, radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Садыкова Е.В. – врач, радиологическое отделение №2 МКМЦ «Медицинский город»;

Sadykova EV – MD, radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Логвиненко А.В. – заведующий радиологическим отделением №2 МКМЦ «Медицинский город»;

Logvinenko AV – chief of the radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Цапенков Н.А. – руководитель отдела медицинской физики, МКМЦ «Медицинский город»;

Tsapenkov NA – chief of the medical physics department multidisciplinary clinical medical center (MCMC) Medical city»;

Знобищев В.Г. – врач, кафедра онкологии с курсом урологии ТюмГУ;

Znobishchev VG – MD, Department of Oncology, with the urology course Tyumen State Medical University;

Лыков А.В. – к.м.н., заместитель руководителя Урологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник»;

Likov AV – Ph.D., Deputy Chief of Urology Center of MSU "Oilman";

Кельн А.А. – врач-уролог, онкологическое отделение Урологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник»;

Keln AA – MD, Department of Oncology, Urology Center of MSU "Oilman";

Ощепков В.Н. – к.м.н., руководитель РТС МКМЦ «Медицинский город», доцент кафедры онкологии с курсом урологии ТюмГУ;

Oshchepkov VN, Ph.D., chief of RTS MCVС "Medical City", assistant professor of oncology with a course urology Tyumen State Medical University.

Рак полового члена (РПЧ) – относительно редкий вид плоскоклеточного рака. Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена. Фимоз, недостаточная личная гигиена, курение и инфицирование вирусом папилломы человека являются основными факторами риска развития РПЧ. В западной Европе и США РПЧ встречается редко – заболеваемость менее 1,0 на 100 000 мужчин [1, 2]. Наибольший уровень заболеваемости раком полового члена выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют коренные (американские) индейцы (0,77 на 100 000), афроамериканцы (0,62 на 100 000) и, наконец, белые мужчины (0,51 на 100 000). В отличие от развитых западных стран, в остальном мире уровень заболеваемости раком полового члена намного выше и достигает 10-20% от всех злокачественных новообразований у мужчин: от 0,7-3,0 на 100 000 населения в Индии до 8,3 на 100 000 – в Бразилии. В России заболеваемость

РПЧ в 2014 год составила 0,82 случая на 100 000 мужского населения и отмечен стабильный рост за последние 10 лет [3].

Важными факторами риска развития РПЧ являются низкое социальное положение, несоблюдение гигиенических мер и религиозные правила [4,5]. РПЧ редко встречается в странах, где распространено обрезание. Раннее обрезание (новорожденные, дети до полового созревания) снижает риск развития заболевания в 3-5 раз. Обрезание у взрослых не имеет значения с точки зрения профилактики РПЧ. Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом, однако известны случаи развития болезни у молодых людей и детей [4]. Выделяют следующие факторы риска развития РПЧ: фимоз, хроническое воспаление, в том числе баланопостит; лечение с использованием фотосенсибилизаторов и фотохимиотерапии (ультрафиолет А). Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни и наличие кондилом полового члена ассоциированы с 3-

5-кратным увеличением вероятности развития рака полового члена. Курение также является фактором риска. Многими авторами наличие ДНК вируса папилломы человека отмечено в 70-100% случаев интраэпителиальной неоплазии и в 40-50% случаев инвазивного РПЧ [4, 5]. В диагностике первичного очага важное значение имеет физикальное обследование. Для определения опухолевой инвазии могут быть полезны ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) на фоне индуцированной медикаментозно эрекции. При оценке распространенности процесса определенную пользу может иметь позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-DG. Биопсия первичной опухоли показана в следующих случаях: сомнения в точной природе поражения (метастатическое поражение, меланома и др.); если в процессе лечения не предполагается получение гистологического материала (лучевая терапия, лазерная хирургия и др.); если имеются сомнения в отношении ме-

гастатической природы поражения паховых лимфоузлов. Возможно использование различных методов биопсии: эксцизионная, инцизионная, щипковая, игольчатая аспирация, взятие мазков-отпечатков.

В связи с низкой частотой РПЧ и отсутствием рандомизированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно оптимальной тактики ведения этой категории больных. Выбор метода лечения определяется локализацией, размерами и типом роста первичной опухоли, стадией T, N, M и степенью дифференцировки G.

Основным методом лечения первичной опухоли полового члена является хирургический. У некоторых больных возможно местное применение химиопрепаратов, а также проведение лучевой терапии совместно или без системного лечения. В случаях местных рецидивов повторное органосохраняющее вмешательство может быть выполнено при отсутствии инфильтрации кавернозных тел [1, 6]. Инфильтративный локальный рецидив и рецидивная опухоль больших размеров служат показанием к резекции или ампутации полового члена. Пациентам с неоперабельными местными рецидивами проводят химиотерапию с последующей попыткой хирургического лечения в случае регрессии опухоли. Паховая лимфаденоэктомия остается эффективным методом лечения регионарных метастазов [6-8]. Данное вмешательство ассоциировано с высокой частотой осложнений (расхождение краев раны, лимфостаз, нагноение раны). Это ограничивает широкое использование паховой лимфодиссекции при клинически негативных лимфоузлах с профилактической целью.

Применение лучевой терапии на первичную опухоль является альтернативным подходом органосохраняющего лечения, что позволяет добиться хороших результатов у определенной категории больных (T1-2, размер опухоли менее 4 см в наибольшем измерении). При РПЧ могут приме-

няться дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия (БТ) или сочетанная лучевая терапия.

Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапии (ABS) наилучшими кандидатами на лечение методом брахитерапии являются пациенты с локализованной опухолью полового члена без признаков инфильтрации подлежащих тканей, имеющей размер не более 2 см в наибольшем измерении [9]. Рекомендуется также проводить облучение паховых лимфоузлов с обеих сторон. Могут быть использованы различные варианты брахитерапии, включая метод наружных аппликаций и различные виды инвазивной брахитерапии.

На сегодняшний день отсутствуют проспективные рандомизированные исследования для оценки эффективности различных вариантов лучевой терапии для лечения РПЧ. Полный эффект ДЛТ достигается в 60%, БТ – в 70-90% случаев [4,10,11]. Однако сравнение результатов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии не всегда корректно, поскольку пациентам с большими опухолями (более 4 см) БТ не проводится. К тому же, использование различных доз в разных ретроспективных исследованиях, делает весьма сложным сравнение результатов разных видов лечения и их побочных эффектов.

Для достижения необходимого местного эффекта необходимо использование высоких доз облучения, что может служить причиной развития ятрогенных осложнений. Стеноз уретры (20-35%), некроз головки полового члена (10-20%) и поздний фиброз являются наиболее серьезными вариантами лучевых реакций. После лучевой терапии сохранить половой член удается приблизительно в 80% случаев. Согласно данным литературы частота местного контроля опухоли после БТ составляет 90% с сохранением полового члена в 87% наблюдений [12, 13, 14].

В настоящее время для лучевой терапии РПЧ выделяют две группы показаний, преследующих разные лечебные цели:

- органосохраняющее лечение у больных раком полового члена T2, поражением головки или венечной борозды, опухолью менее 4 см, согласных на последующее тщательное наблюдение. Для подведения необходимой дозы (более 60 Гр) может быть использована сочетанная лучевая терапия (ДЛТ в сочетании с БТ);

- паллиативная лучевая терапия у больных диссеминированным РПЧ с целью паллиативного местного лечения методом выбора является ДЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 40-50 Гр.

Несмотря на низкие показатели заболеваемости и смертности, выбор метода лечения больных РПЧ остается серьезной проблемой, так как радикальное оперативное лечение сопряжено с тяжелой психологической травмой пациента. И если для начальных форм заболевания применимы органосохраняющие хирургические методики, то для T1b-T2 опухолей общепринятым считается частичная или полная ампутация полового члена [15,16]. Альтернативный подход – применение лучевой терапии, эффективность которой в отечественной литературе освещается лишь в единичных работах [16-18].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной П. 57 лет, при поступлении в клинику предъявлял жалобы на наличие новообразования на головке полового члена в течение 1 года. Наблюдался в КВД у венеролога, где проводилось консервативное лечение, без эффекта. В этой связи было заподозрено наличие злокачественного новообразования и пациент был направлен на консультацию к онкологу, где диагноз рака полового члена был верифицирован гистологически: метаплазия плоскоклеточного эпителия с выраженным дискератозом 2-3 степени, плоскоклеточная карцинома in situ. Установлен диагноз: рак полового члена T1N0M0. Сопутствующий диагноз: ИБС, хроническая сердечная недостаточность ФК 3, атеросклеротический кардиосклероз, постоянная

форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, артериальная гипертензия 3 степени, 3 стадии, риск 4, дискуляторная энцефалопатия 1 степени сложного генеза, хронический гастродуоденит в стадии неполной ремиссии, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H.pylori*, вне обострения. Из семейного анамнеза установлено, что у отца был выявлен рак поджелудочной железы. Больной отрицал наличие вредных привычек.

При объективном осмотре было установлено, что крайняя плоть не сужена, на головке полового члена вокруг наружного отверстия уретры имеется экзофитное образование до 1,5 см в диаметре, возвышающееся над головкой на 4-5 мм, хрящевой плотности. Лимфатические узлы паховой области при пальпации эластической консистенции, размером до 1,0 см, подвижные, безболезненные, кожа над л/узлами не изменена. При УЗИ лимфатических узлов: в паховой области с обеих сторон единичные л/узлы 17x9 мм неизменной структуры, овальной формы, без видимых патологических изменений.

Учитывая клинические проявления, результат морфологического заключения, данные инструментальных исследований, сопутствующие заболевания, принято решение провести курс брахитерапии опухоли головки полового члена. На первом этапе лечения выполнено обрезание крайней плоти.

Для визуализации мишени и планирования выполнена КТ-топо-

метрия с занесением сканов в планирующую систему «HDR plus», составлен план лечения в формате 3D (рис. 1) Были изготовлены индивидуальные решетчатые шаблоны для фиксации эндостатов в необходимой позиции. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером. Согласно The Paris dosimetric rules system in HDR brachytherapy [19] по шаблону были установлены 4 полимерных игольчатых эндостата диаметром 1,65 мм и длиной 150 мм. По макету в асептических условиях установлены 4 игольчатых импланта: 2 – через головку полового члена проксимальнее образования на расстоянии 2 см друг от друга, 2 – проведены касательно у наружного отверстия уретры на расстоянии 2 см друг от друга (рис. 2). Конструкция оставлена на весь период лечения. Все манипуляции осуществлялись под местной анестезией.

Был проведен курс брахитерапии на головку полового члена: разовая очаговая доза – 3 Гр, 18 сеансов облучения (2 раза в день с интервалом 6 часов, суточная доза составила 6 Гр), суммарная очаговая доза – 54 Гр, режим фракционирования 5 раз в неделю на аппарате «MultiSource» с источником ^{60}Co . Первый сеанс брахитерапии был проведен через 6 дней после циркумцизии. Весь курс лучевого лечения занял 11 дней. Продолжительность каждого сеанса составила около 4 мин. Для изоляции органов мошонки и здоровых окружающих тканей были применены защитные экраны. Пациент перенес лечение удовлетворительно.

В процессе проведения лучевого лечения наблюдали умеренно выраженную лучевую реакцию в виде гиперемии кожи головки полового члена, отека и экссудации в области опухоли, образование струпа. Пациент отмечал жжение и дискомфорт в области облучения, ко-



Рис. 3. Вид после удаления эндостатов

торые не потребовали применения анальгетиков. Зону облучения после каждого сеанса обрабатывали раствором антисептика. Шаблоны с эндостатами сняты в день последнего сеанса облучения (рис. 3). Рана после циркумцизии зажила первичным натяжением.

Через 2 недели после окончания лучевого лечения пациент отметил появление лучевой реакции средней степени выраженности, сопровождавшейся частичной десквамацией эпителия головки полового члена. После проведенного консервативного лечения в течение 10 дней, включавшего обработку головки полового члена растворами антисептиков, явления баланита

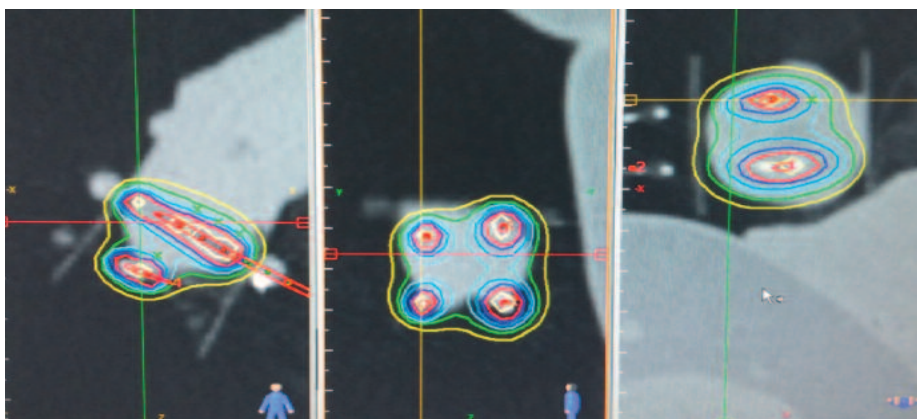


Рис. 1. Дозиметрическое планирование



Рис. 2. Ход установки эндостатов

заметно уменьшились до полного исчезновения. При контрольном осмотре через 3 месяца пациент не предъявлял жалоб. Также не было отмечено затруднения при мочеиспускании. При осмотре были выявлены точечные рубцы в месте стояния эндостатов и незначительное сужение наружного отверстия уретры. Воспалительных изменений не было зарегистрировано. Данных за опухолевый рост не выявлено (рис. 4). Пациент возобновил половую жизнь.

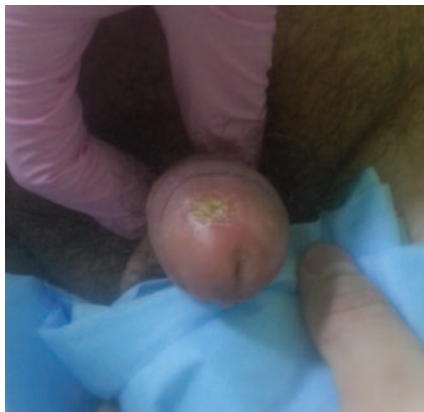


Рис. 4. Вид через 3 месяца после окончания лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате лечения больного РПЧ методом высокодозной брахитерапии удалось достичь ремиссии с хорошим косметическим эффектом. Таким образом, высокодозная брахитерапия является эффективным альтернативным методом лечения РПЧ. Качество жизни при использовании данного метода лечения выше, чем при хирургическом. ■

Ключевые слова: рак полового члена, плоскоклеточная карцинома, брахитерапия.

Key words: penile cancer, squamous cell carcinoma, brachytherapy.

Резюме:

Рак полового члена – редкое онкологическое заболевание, встречающееся с частотой 0,1-7,9 на 100 000 мужского населения. В России заболеваемость за 2014 год составила 0,82 случая на 100 000 мужского населения и продолжает стабильно расти в динамике за последние 10 лет. Клинически заболевание характеризуется наличием экзофитного или плоского очага на коже головки или крайней плоти полового члена, который постепенно инфильтрирует губчатое и/или кавернозные тела. На сегодняшний день нет рандомизированных исследований посвященных проблеме лечения рака полового члена. По этой же причине нет и единого мнения относительно доз и способом для лечения этого заболевания. Приведенный клинический случай демонстрирует возможности высокодозной брахитерапии в качестве органсберегающего лечения локализованной формы рака головки полового члена. Был проведен курс высокодозной брахитерапии, с использованием источника ^{60}Co на область головки полового члена. С учетом молодого возраста пациента был реализован в достаточной степени агрессивный дозиметрический план гипо-гиперфракционирования: разовая очаговая доза – 3 Гр, 18 сеансов облучения (2 раза в день с интервалом 6 часов, суточная доза составила 6 Гр) до суммарной очаговой дозы – 54 Гр, в режиме фракционирования 5 раз в неделю. Проведенное лечение обеспечило хороший косметический результат. У больного восстановилась сексуальная жизнь через 1 месяц после лечения. Не было зарегистрировано тяжелых ранних лучевых реакций. Данный случай представляет ценность для специалистов в области онкоурологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

A clinical case of a penile cancer therapy by method of high doses brachytherapy (HDB)

Penile cancer is a rare oncological disease, occurring with a frequency of 0,1-7,9 per 100 000 male population. In Russia, the incidence in 2014 was 0.82 cases per 100 000 male population, and continues to grow steadily in the dynamics of the past 10 years. Clinically, exophytic or flat lesions on the skin of the glans penis characterize the disease or foreskin of the penis, which can infiltrates spongy and / or cavernous corpuses. Now no standard of treatment penile cancer and no consensus concerning radiation therapy. This case demonstrates the capabilities of brachytherapy in the organ-sparing treatment of localized cancer of the glans penis. Patient has been underwent an aggressive protocol: 54 Gy hypo-hyperfractionized ^{60}Co HDR brachytherapy 3 Gy twice a day and five times weekly. Good cosmetic result and sexual rehabilitation have been provided within one month. No severe early complications have been observed. This case report draws for professionals of oncurology.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001;11(3):299-304.
2. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Boon TA, Moonen LM, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147(6):1533-1538.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой] МНИОНИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2016. С. 16
4. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9(2):111-120.
5. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5(4):240-247.
6. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001;15;91(12):5-21.
7. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54(4):885-890.
8. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165(5):1506-1509.
9. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazeron JJ, Martinez AA, Rivard MJ. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(3):191-198.
10. Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(4):320-325.
11. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 2006;176(2):575-580.
12. Crook JM, Grimard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Brachytherapy* 2007;6(2):82.
13. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis. *Eur J Cancer* 2001;37(2):198-203.
14. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(1):142-150.
15. Hasan S, Francis A, Hagenauer A, Hirsh A, Kaminsky D, Traugher B, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 2015;14(4):517-524.
16. Каприн А.Д., Замятин О.А., Ананьев А.П., Подшивалов А.В. Рак полового члена. Возможно ли сохранение органа? *Лечащий врач* 2000;(8):63-64.
17. Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И. и соавт. Органосохраняющее лечение рака полового члена. *Урология и нефрология* 2004;(8):26-30.
18. Миленин К.Н. Сочетанная лучевая терапия при органосохраняющем лечении рака полового члена: автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2006, 22 с.
19. Hoskin PJ, Rembowska A. Dosimetry rules for brachytherapy using high dose rate remote afterloading implants. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(4):226-230

REFERENCES (3, 16-18)

3. Zlokachestvennyie novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost i smertnost) [Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. [Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]. [Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. MNIONI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii. M., 2016. P. 16. (In Russian)
16. Kaprin A.D., Zamyatin O.A., Ananiev A.P., Podshivalov A.V. Rak polovogo chlena. Vozmozhno li sohranenie organa? [Penile cancer. Is it possible to preserve the organ?] *Lechaschiy vrach* 2000.-N 8.-S.63-64. (In Russian)
17. Matveev V.B., Halafyan E.A., Volkova M.I. i soavt. Organosohranyuschee lechenie raka polovogo chlena. [Penis conserving treatment for penile cancer]. *Urologiya i nefrologiya* 2004;(8):26-30. (In Russian)
18. Milenin K.N. Sochetannaya luchevaya terapiya pri organosohranyayuschem lechenii raka polovogo chlena. [Combined radiotherapy for organ-preserving treatment of penile cancer] Cand.Med.Sci [thesis]. M.; 2006. 22 p. (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

Клинико-экономическое обоснование стратегии определения *РСА3* в моче при диагностике рака предстательной железы

А.В. Сивков¹, А.Д. Каприн², Г.Д. Ефремов¹, Д.С. Михайленко¹, М.В. Григорьева¹

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

²ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Сведения об авторах:

Сивков А.В., к.м.н. – первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Sivkov A.V. – Ph.D., Deputy Director 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. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Каприн А.Д., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ – генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 8-495-945-19-35. Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3.

Kaprin A.D. – Ph.D., Professor, Associate member of Russian Science Academy, Honoured doctor of Russian federation – General Director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-495-945-19-35. Russian Federation, 125284, Moscow, 2-nd Botkinskiy passway, 3.

Ефремов Г.Д., к.м.н. – заведующий лабораторией патологической анатомии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Efremov G.D. – Ph.D., Head of pathological anatomy laboratory with molecular genetics group 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. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Михайленко Д.С., к.м.н. – ведущий научный сотрудник лаборатории патологической анатомии с группой молекулярной генетики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Mikhailenko D.S. – Ph.D., Principal scientific officer of pathological anatomy laboratory with molecular genetics group 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. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Григорьева М.В. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Grigorieva M.V. – Postgraduate 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. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Ограничения стандартной модели ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), основанной на определении уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), привели к необходимости поиска новых маркеров и методов для выявления данного заболевания. Для определения показаний к биопсии ПЖ наряду с ПСА было предложено применять различные диагностические алгоритмы, включающие ПСА и его изоформы, прогностические математические модели, учитывать результаты методов инструментальной диагностики, а также уровни биохимических и молекулярно-генетических маркеров [1, 2]. Одним из наиболее перспективных маркеров РПЖ является *РСА3* [3]. *РСА3* (prostate cancer antigen 3) представляет собой некодирующую РНК. Ген был идентифицирован M.J. Bussemakers и соавт. в 1999 г., которые использовали методику полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [4]. В последующем для исследования экспрессии *РСА3* в ткани ПЖ были

предложены и другие методики: транскрипционно-опосредованная амплификация и гибридизация РНК in situ. Специфичность тканевого *РСА3* в отношении РПЖ превышает 90% [5, 6]. В 2003 г. D. Hessels и соавт. предложили проводить оценку экспрессии *РСА3* методом количественной ОТ-ПЦР не только в ткани, но и в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ [7]. В 2006 г. J. Groskopf и соавт. предложили определять экспрессию *РСА3* в моче с помощью транскрипционно-опосредованной амплификации [8]. На основе предложенной методики была разработана коммерческая тест-система «Progensa», которая в настоящее время широко используется в мировой практике. При исследовании экспрессии *РСА3* в моче с помощью различных модификаций ОТ-ПЦР чувствительность и специфичность маркера составляют 65-92,5% и 41,5-92%, соответственно [7, 9-14]. В тесте «Progensa», в зависимости от используемого порогового уровня, *РСА3* в моче демонстрирует чувствительность 18,6%-97,9% и специфичность 4,7%-95% [15-32].

Рядом авторов проведена оценка возможности стратификации риска РПЖ с помощью *РСА3*, исследователи определяли взаимосвязь между уровнем экспрессии маркера и степенью агрессивности РПЖ (клиническая и патоморфологическая стадия, степень дифференцировки по Gleason, объем опухоли, наличие экстрапростатического роста). Примечательно, что о наличии взаимосвязи между *РСА3* и агрессивностью РПЖ свидетельствуют данные исследований, в которых для оценки экспрессии *РСА3* в моче использовалась тест-система «Progensa» [25, 31-38], в то время как авторами, применявшими ОТ-ПЦР, продемонстрированы противоположные результаты [12-14].

Мнения относительно возможности включения оценки экспрессии *РСА3* в моче в стандарт диагностики РПЖ расходятся. FDA (U.S. Food and Drug Administration) рекомендует учитывать результаты данного исследования для принятия решения о выполнении повторной биопсии ПЖ у мужчин старше 50 лет. В то же время, по данным иссле-

дования, посвященного оценке экономической целесообразности применения маркера, выгода, достигнутая за счет исключения ненужных биопсий, не покрывает затрат на определение экспрессии *PCSA3* с помощью теста «Progensa» [39]. Основываясь на анализе «затраты-эффективность», NICE (National Institute for Health and Care Excellence) не рекомендовал включение теста *PCSA3* («Progensa») в стандартную модель обследования пациентов с подозрением на РПЖ в Великобритании [40].

Представленные в литературе данные о клинико-экономической эффективности *PCSA3* соответствуют дорогостоящему коммерческому тесту «Progensa», в то время как экономические аспекты применения других методик исследования экспрессии *PCSA3* в моче не оценивали.

Для улучшения диагностики РПЖ в НИИ урологии была предложена методика оценки экспрессии *PCSA3* в моче, основанная на ОТ-ПЦР в режиме реального времени. В нашей предыдущей статье представлены первые результаты клинической апробации предложенной методики [41]. На основании полученных данных была поставлена задача по продолжению набора клинического материала с последующей оценкой экономической целесообразности исследования экспрессии *PCSA3* в моче и разработкой стратегии применения маркера на практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический материал

Для оценки эффективности метода определения экспрессии *PCSA3*, была проанализирована выборка, представленная образцами постмассажной мочи, полученными от 110 мужчин (44-85 лет) с подозрением на РПЖ (повышение уровня сывороточного ПСА; данные за РПЖ при пальцевом ректальном исследовании), направленных на трансректальную биопсию ПЖ. Во всех случаях окончательный диагноз был установлен на основании результа-

тов патоморфологического исследования.

Трансректальную биопсию ПЖ выполняли под УЗ-контролем (B&K ProFocus) по стандартной схеме из 14 точек с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag 2 иглами 16G.

Сбор мочи во всех случаях производили перед выполнением биопсии. Экспрессию *PCSA3* в моче определяли с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Методика детально была описана нами ранее [41].

Статистические расчеты

Статистическая обработка данных была проведена в программе MedCalc. Для описательной статистики использованы медиана, 25 и 75 процентиля, а для оценки достоверности различий – непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения корреляционных зависимостей применен непараметрический критерий Спирмена. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность были рассчитаны по стандартным формулам. Оптимальный пороговый уровень *PCSA3* в моче был определен с помощью ROC-анализа. Для дополнительной оценки диагностической значимости *PCSA3* был рассчитан показатель площади под ROC-кривой (AUC).

Расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче

Расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче осуществляли в соответствии с методикой, описанной в приложении №13 «Расчет себестоимости лабораторного анализа» приказа МЗ и СР РФ №380 от 25.12.1997, по формуле:

$$\begin{aligned}
 & \text{Себестоимость медицинской услуги} \\
 & = \\
 & \text{Расходы на оплату труда основного} \\
 & \quad \text{персонала} \\
 & + \\
 & \text{Начисления на выплаты по оплате} \\
 & \quad \text{труда основного персонала} \\
 & + \\
 & \text{Прямые материальные расходы} \\
 & + \\
 & \text{Расходы на амортизацию оборудования} \\
 & + \\
 & \text{Накладные расходы}
 \end{aligned}$$

Все показатели были рассчитаны в российских рублях.

Расчет стоимости диагностики РПЖ

Для расчета затрат на диагностику РПЖ у 1 пациента были использованы данные о стоимости медицинских услуг, приведенные в Тарифном соглашении на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год (Приложение № 6; Приложение № 8.2).

Экономическое моделирование

С целью оценки экономической целесообразности включения *PCSA3* в алгоритм диагностики РПЖ, было проведено экономическое моделирование с построением «дерева решений». Выполнен сравнительный анализ клинико-экономической эффективности стандартной схемы диагностики РПЖ (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл) и схемы, включающей определение *PCSA3* в моче (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования), из расчета на 10 000 человек.

Для моделирования распределения значений *PCSA3* в выборке из 10 000 человек, в программе MsExcel была выполнена генерация случайных величин по вариационному ряду. В результате проведения вариационного анализа исходной выборки (n=110), было выделено 5 диапазонов значений. Генерация случайных чисел выполнена с учетом распределения случайной величины в выбранных диапазонах. Для моделирования вероятности обнаружения РПЖ при биопсии у 10 000 пациентов с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл использованы данные популяционного исследования 36316 биоптатов [42].

Для сравнения затрат на диагностику РПЖ по стандартной схеме и по схеме, включающей исследование *PCSA3* в моче, была рассчитана стоимость отдельных этапов, а также общая стоимость каждой ветви алгоритма. Оценку необоснованных затрат на биопсию ПЖ проводили с учетом числа истинно и ложноположительных результатов. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

PCSA3 в моче

В соответствии с результатами патоморфологического заключения, исследуемая выборка образцов мочи (n=110) была разделена на две подгруппы: I (n=59) – РПЖ и II (n=51) – ДППЖ и/или хронический простатит. Различия уровней экспрессии *PCSA3* между I и II подгруппами были определены как статистически значимые (табл. 1).

С помощью ROC-анализа, был определен наиболее оптимальный пороговый уровень для значения *PCSA3* в моче $\leq 1,23$, которому соответствовали диагностическая точность **81,8%**, чувствительность **76,3%** и специфичность **88,2%**.

Показатель AUC *PCSA3* в моче составил 0,879 95% ДИ(0,803-0,933), что подтверждает высокую диагностическую значимость маркера (рис. 1).

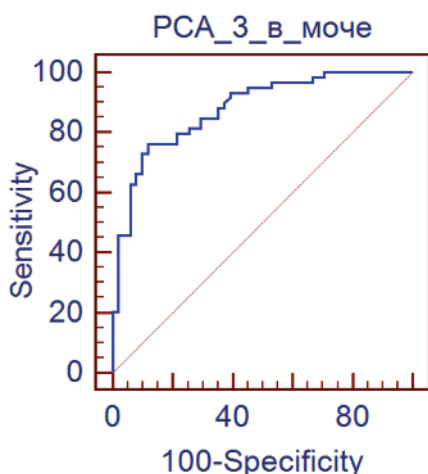


Рис. 1. ROC-кривая *PCSA3* в моче

Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем экспрессии *PCSA3* в моче и степенью дифференцировки опухоли по Gleason ($p > 0,05$). Таким образом, экспрессия *PCSA3* в моче не позволяет судить об агрессивности РПЖ.

Таблица 1. Сравнение показателей экспрессии *PCSA3* в моче у пациентов с РПЖ (М-I) и доброкачественными заболеваниями ПЖ (М-II)

Показатели	I (n=59) Me (25%;75%)	II (n=51) Me (25%;75%)	Уровень значимости
Возраст (лет)	65,00 (60,25;70,75)	62,00 (58,00;67,00)	$p < 0,05$
Общий ПСА (нг/мл)	7,55 (5,40;11,00)	5,90 (4,09;8,44)	$p < 0,05$
<i>PCSA3</i>	-0,20 (-0,94;1,22)	4,09 (2,06;6,41)	$p < 0,01$

Стоимость методов диагностики РПЖ для экономического моделирования

В расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче с методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени были включены следующие показатели:

1. Расходы на оплату труда основного персонала = 30,47 руб.

2. Начисления на выплаты по оплате труда основного персонала = 9,20 руб.

3. Прямые материальные расходы = 626,27 руб.

4. Расходы на амортизацию оборудования = 44,36 руб.

5. Накладные расходы = 29,30 руб.

Таким образом, себестоимость исследования экспрессии *PCSA3* в моче составила **739,60148 руб.**

В расчет затрат на определение уровня экспрессии *PCSA3* в моче включена себестоимость следующих услуг:

- массаж ПЖ, взятие сока предстательной железы (код услуги 5004) 44,91 руб.;

- исследование экспрессии *PCSA3* в моче методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени 739,60 руб.

Таким образом, затраты на определение уровня экспрессии *PCSA3* в моче у 1 человека составили **784,51 руб.**

В расчет затрат на определение уровня сывороточного ПСА включена себестоимость следующих услуг:

- взятие крови из вены, кровопускание (код услуги 2004) 50,58 руб.;

- определение простатического антигена (PSA) (код услуги 28071) 157,79 руб.

Таким образом, затраты на определение уровня сывороточного ПСА у 1 человека составили **208,37 руб.**

В расчет затрат на биопсию ПЖ с гистологическим исследованием биоптатов включена себестоимость следующих услуг:

- биопсия предстательной железы (код услуги 52408) 1217,86 руб.;

- гистологическое исследование одного тканевого фрагмента биопсийного (операционного и диагностического) материала с применением дополнительных гистологических и/или гистохимических окрашиваний, а также декальцинации (код услуги 129006) 2218,20 руб.

Таким образом, затраты на биопсию ПЖ с гистологическим исследованием биоптатов у 1 человека составили **3436,06 руб.**

Клинико-экономический анализ

С помощью экономического моделирования проведен сравнительный анализ клинико-экономической эффективности стандартной схемы диагностики РПЖ из расчета на 10 000 человек (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл со схемой, включающей определение *PCSA3* в моче (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования).

По данным популяционного исследования, выполненного S.M. Gilbert и соавт., при анализе 36 316 биоптатов, вероятность обнаружения РПЖ у пациентов с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл составляет 30,08% [42]. Следовательно, при обследовании, 10 000 человек с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл, численность лиц с РПЖ составит 3008 человек (30,08%), а численность здоровых лиц – **6 992 человек (69,92%)**.

Чистая стоимость диагностики РПЖ у 10000 человек с помощью стандартного алгоритма (определение уровня сывороточного ПСА с последующей биопсией ПЖ) составит **36 444 300,00 руб.**

Затраты на исследование уровня сывороточного ПСА и уровня экспрессии *PCSA3* в моче у 10 000 человек составят 9 928 814,80 руб.

С помощью имитационного

моделирования (генерация случайной величины по вариационному ряду) определено, что при исследовании экспрессии *PCSA3* в моче у 10 000 человек, значения распределяются следующим образом: тест отрицательный – экспрессия *PCSA3* не обнаружена (n=5508), тест положительный – гиперэкспрессия *PCSA3* (n=4492).

Пациенты с гиперэкспрессией *PCSA3* в моче будут направлены на биопсию ПЖ, стоимость которой составит 15 434 781,52 руб.

Стоимость диагностики РПЖ у 10 000 человек с помощью алгоритма, включающего *PCSA3*, составит **25 363 593,32 руб.**

Таким образом, экономия за счет исключения ненужных биопсий с помощью алгоритма, включающего исследование уровня экспрессии *PCSA3* в моче, составит **11 080 706,68 руб.**

Число истинно положительных и ложноположительных результатов сывороточного ПСА при уровне 4-10 нг/мл будет соответствовать числу лиц с заболеванием (n= 3008) и числу здоровых лиц (n= 6992), соответственно. Число истинно положительных результатов *PCSA3* будет также соответствовать числу лиц с заболеванием – 3008, а число ложноположительных ре-

зультатов *PCSA3* будет меньше и составит 1484. Суммарная стоимость биопсии ПЖ при истинно положительных результатах ПСА составит **10 335 668,48 руб.**, а при ложноположительных – **24 024 931,52 руб.** Суммарная стоимость биопсии ПЖ при истинно положительных результатах *PCSA3* составит **10 335 668,48 руб.**, а при ложноположительных – **5 099 113,04 руб.**

Таким образом, обоснованные и необоснованные затраты на биопсию в стандартной диагностической модели составят 10 335 668,48 руб. (30,08% от 34 360 600 руб.) и 24 024 931,52 руб. (69,92% от 34 360 600 руб.), соответственно. Обоснованные и необоснованные затраты на биопсию в диагностической модели, основанной на *PCSA3*, составят 10 335 668,48 руб (66,96% от 15 434 781,52 руб.) и 5 099 113,04 руб. (33,04% от 15 434 781,52 руб.), соответственно.

С помощью экономического моделирования (10 000 человек) продемонстрировано, что применение для диагностики РПЖ схемы, включающей определение *PCSA3* в моче с использованием праймеров российского производства (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования) является эко-

номически более целесообразным в сравнении со стандартной схемой (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл). Доля необоснованных затрат на биопсию в стандартной диагностической модели будет значительно выше, в сравнении с диагностической моделью, включающей *PCSA3* в моче: 24 024 931,52 руб. (69,92% от 34 360 600 рублей) и 5 099 113,04 рублей (33,04% от 15 434 781,52 рублей), соответственно. Предполагаемая выгода, достигнутая за счет исключения ненужных биопсий с помощью *PCSA3*, составит 11 080 706,68 руб. Результаты экономического моделирования проиллюстрированы с помощью «дерева решений» (рис. 2).

Алгоритм применения *PCSA3*

В соответствии с результатами настоящей работы, установлены следующие показания к исследованию экспрессии *PCSA3* в постмассажной моче методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени: для принятия решения о биопсии ПЖ у пациентов с уровнем сывороточного ПСА от 4 до 10 нг/мл. Уровень экспрессии *PCSA3* в моче ≤ 1,23 является показанием к проведению биопсии ПЖ.

Согласно результатам, полученным на предыдущем этапе настоящего исследования, при пороговом уровне *PCSA3* в ткани ≤5,7, маркер демонстрирует диагностическую точность 88,0%, чувствительность 95,0% и специфичность 86,2% [41]. Таким образом, можно выделить следующие показания для оценки *PCSA3* в ткани ПЖ методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени: для принятия решения о повторной биопсии (при отрицательных результатах первичной) у пациентов с уровнем сывороточного ПСА более 10 нг/мл или гиперэкспрессией *PCSA3* в моче. Уровень экспрессии *PCSA3* ≤ 5,73 в ткани ПЖ при отрицательных результатах стандартной биопсии – является показанием к проведению повторной биопсии.

Таким образом, предложен алгоритм диагностики РПЖ,

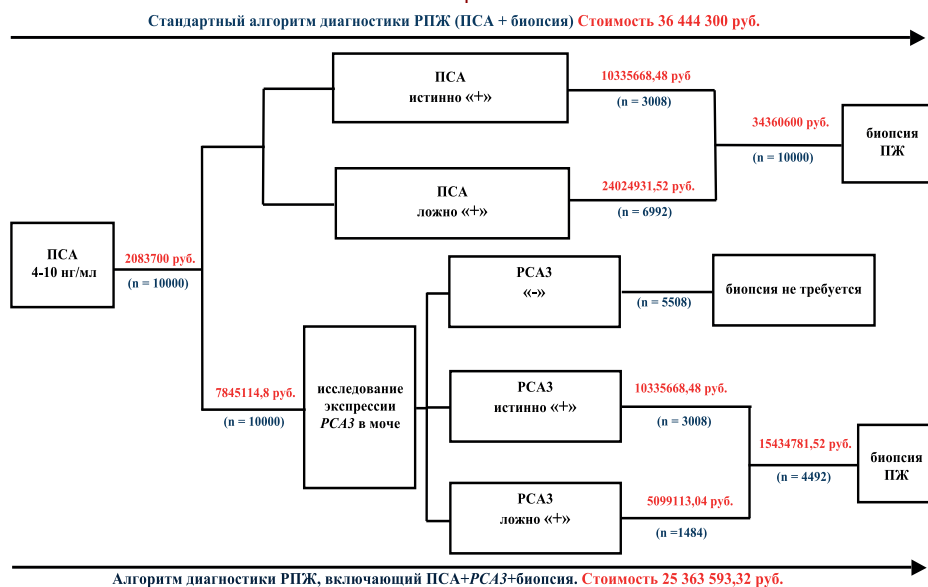


Рис. 2. Дерево решений и стоимость этапов диагностики РПЖ

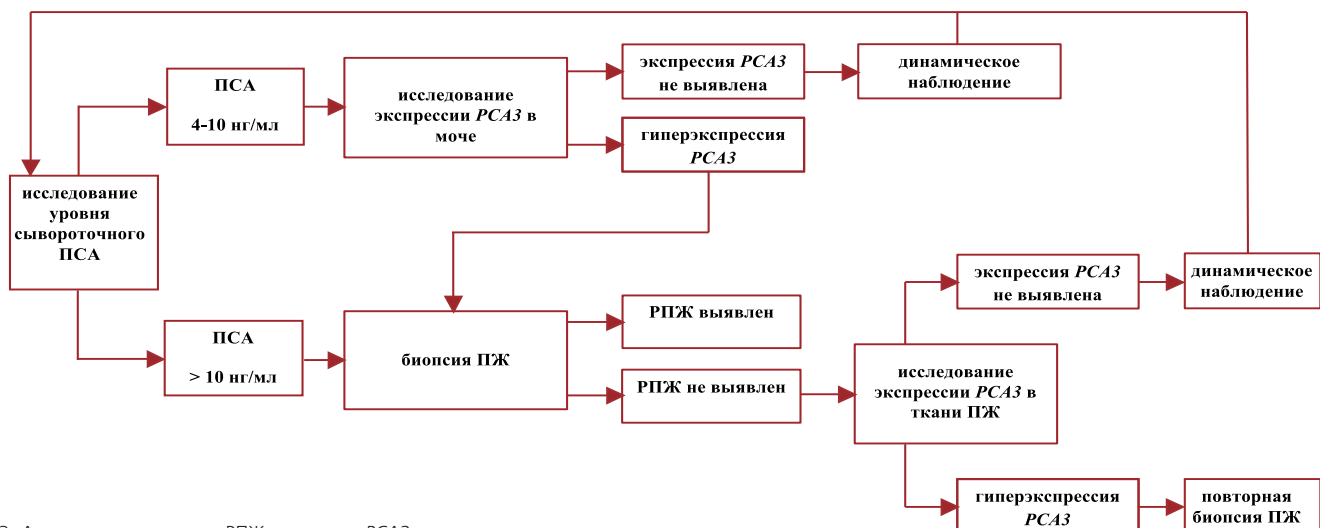


Рис. 3. Алгоритм диагностики РПЖ на основе ПСА3

включающий определение экспрессии ПСА3 в моче и ткани ПЖ (рис. 3)

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о диагностической эффективности ПСА3 в моче, продемонстрированные в настоящей работе, сопоставимы с результатами авторов, использовавших ОТ-ПЦР для определения экспрессии ПСА3 в моче [7, 9-14].

Нами не было выявлено статистически значимой корреляции между экспрессией ПСА3 в моче со степенью дифференцировки опухоли по Gleason, что сопоставимо с результатами других авторов, использовавших ОТ-ПЦР [12-14].

С помощью экономического моделирования продемонстрировано, что, несмотря на более высокую стоимость в сравнении с исследованием уровня сывороточного ПСА,

определение экспрессии ПСА3 в моче позволяет сократить расходы на раннюю диагностику РПЖ у пациентов с уровнем ПСА 4-10 нг/мл. Благодаря высокой диагностической значимости, ПСА3 позволяет исключить значительное число ненужных биопсий. Результаты настоящего исследования отличны от данных других авторов [39, 40], которые исследовали экономическую эффективность тест-системы «Progensa». Вероятно, это обусловлено значительно более высокой стоимостью исследования экспрессии ПСА3 с помощью коммерческой тест-системы «Progensa». Также причиной могут быть различия показателей диагностической значимости ПСА3, которые варьируют в зависимости от применяемой методики исследования (настоящая работа выполнена с использованием оригинальных праймеров российского производства).

ВЫВОДЫ

Результаты настоящей работы подтверждают высокую диагностическую эффективность исследования экспрессии ПСА3 в моче методом ОТ-ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени в отношении РПЖ.

Установлено, что прогнозировать степень агрессивности РПЖ на основании уровня экспрессии ПСА3 в моче, не представляется возможным.

Продemonстрированы клинические и экономические преимущества определения ПСА3 в моче в сравнении с сывороточным ПСА.

Разработана стратегия применения исследования экспрессии ПСА3 в постмассажной моче и биоптатах. Предложен диагностический алгоритм, применение которого позволит оптимизировать затраты на раннее выявление РПЖ, за счет сокращения числа ненужных биопсий. ■

Резюме:

Актуальность. ПСА3 демонстрирует высокую диагностическую значимость в отношении РПЖ. Немногочисленные исследования клинико-экономической эффективности ПСА3, посвящены дорогостоящему тесту «Progensa». Экономические аспекты применения других методик оценки экспрессии ПСА3 не изучены.

Цель работы - исследование диагностической значимости предложенной в НИИ урологии методики оценки экспрессии ПСА3 в моче, основанной на ОТ-ПЦР в реальном времени с последующей оценкой экономической целесообразности опре-

Summary:

Clinical economic justification of a strategy of determination of PCA3 in urine for diagnosis of prostate cancer

Relevance. PCA3 demonstrated a high diagnostic value in relation to prostate cancer. The few studies of clinical and cost-effectiveness of PCA3 dedicated to costly test "Progensa". Economic aspects of the use of other methods of assessment of PCA3 expression has not been studied.

The aim of this study was to investigate the diagnostic

деления экспрессии *PCA3* в моче и разработкой стратегии применения маркера на практике.

Материал и методы. Проанализирована выборка образцов постмассажной мочи, полученных от 110 мужчин (44-85 лет). Оценивали уровень сывороточного ПСА, патоморфологические результаты, экспрессию *PCA3* в моче.

Экономическую целесообразность включения *PCA3* в алгоритм диагностики РПЖ, оценивали с помощью экономического моделирования с построением «дерева решений».

Результаты. Определен пороговый уровень для *PCA3* в моче $\leq 1,23$, которому соответствовали диагностическая точность 81,8%, чувствительность 76,3%, специфичность 88,2%, AUC 0,879 95% ДИ(0,803-0,933).

С помощью экономического моделирования (10 000 человек) продемонстрировано, что применение для диагностики РПЖ схемы, включающей определение *PCA3*, является экономически более целесообразным в сравнении со стандартной схемой (при уровне ПСА 4-10 нг/мл). Доля необоснованных затрат на биопсию в стандартной диагностической модели (24 024 931,52 руб.) будет значительно выше, в сравнении с диагностической моделью, включающей *PCA3* в моче (5 099 113,04 руб.). В результате исключения ненужных биопсий с помощью *PCA3*, предполагаемая выгода составит 11 080 706,68 руб.

Выводы. Продemonстрировано, что, несмотря на более высокую стоимость в сравнении с исследованием уровня сывороточного ПСА, *PCA3* в моче является более надежным маркером, и позволяет сократить расходы на раннюю диагностику РПЖ у пациентов с уровнем ПСА 4-10 нг/мл, за счет исключения ненужных биопсий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

significance of the evaluation method of the expression of *PCA3* in urine, suggested in the Research Institute of Urology and based on the real-time PCR followed by evaluation of the economic feasibility for determining the expression of *PCA3* in the urine and the development of strategy for its integration into the practice.

Material and methods. Analyzed post massage urine samples were obtained from 110 men (44-85 years). We have evaluated the level of serum PSA, pathologic data and expression of *PCA3* in the urine.

Economic feasibility for the inclusion of *PCA3* in the prostate cancer diagnostic algorithm was evaluated by economic modeling using the decision curve analysis.

Results. Threshold level for *PCA3* in the urine was defined as ≤ 1.23 , which is consistent with the diagnostic accuracy of 81.8%, sensitivity of 76.3%, specificity of 88.2% and AUC 0.879 with 95% CI(0.803-0.933).

Economic simulation (10,000 people) demonstrated that the use of the scheme including the determination of the *PCA3* for the diagnosis of PCA is more economically feasible in comparison with the standard scheme (with PSA levels of 4-10 ng/ml). The proportion of unjustified costs on the biopsy in standard diagnostic model (24 024 931.52 RUB) will be much higher in comparison with the diagnostic model including *PCA3* in the urine (5 099 113,04 RUB). By eliminating unnecessary biopsies via using *PCA3* the estimated benefits will be RUB 11080706,68.

Conclusions. It is demonstrated that, despite the higher cost in comparison with the use of the serum PSA, *PCA3* in the urine is a more reliable marker, and allows to reduce the cost of early diagnosis of prostate cancer in patients with PSA levels of 4-10 ng/ml by eliminating unnecessary biopsies.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, молекулярно-генетический тест, *PCA3*, клинико-экономический анализ.

Key words: prostate cancer, diagnostics, molecular-genetic test, *PCA3*, clinical and economic analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3(2):120-9.
2. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26(5):848-64.
3. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusion. *J Urol.* 2012; 187:795-801.
4. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9.
5. Warrick JI, Tomlins SA, Carskadon SL, Young AM, Siddiqui J, Wei JT, et al. Evaluation of tissue *PCA3* expression in prostate cancer by RNA in situ hybridization--a correlative study with urine *PCA3* and *TMPRSS2-ERG*. *Mod Pathol* 2014;27(4):609-20.
6. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Tetu B. Identification of *PCA3* (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 2007;20:1121-27.
7. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(*PCA3*)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
8. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA *PCA3* Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Chem* 2006;52(6):1089-95.
9. Van Gils MP, Hessels D, Van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL. The time-resolved fluorescence-based *PCA3* test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin cancer res* 2007;13:939-43.
10. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quan-

- titative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181(6):2508-13.
11. Ng CF, Chiu PKF, Lam NY, Yeung R, Chow J, Chan B. The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2012;18:459-65.
 12. Foj L, Milà M, Mengual L, Luque P, Alcaraz A, Jiménez W, et al. Real-time PCR PCA3 assay is a useful test measured in urine to improve prostate cancer detection. *Clinica Chimica Acta* 2014;435:53-8.
 13. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., и др. Российская тест-система PCA3: первые результаты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;2:44-9.
 14. Wang FB, Chen R, Ren SC, Shi XL, Zhu YS, Zhang W, et al. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy. *Asian J Androl* 2016;18:1-6.
 15. Marks LS, Fradet Y, Lim Deras I, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-35.
 16. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-88.
 17. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
 18. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-09.
 19. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 Urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology* 2009;73:363-8.
 20. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009;115:3879-86.
 21. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol* 2010;58:475-81.
 22. Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sanchez A, et al. PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. *Prostate* 2010;70:1760-7.
 23. Auprich M, Haese A, Walz J, Pummer K, De La Taille A, Graefen M, et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;58:727-32.
 24. Vlaeminck-Guillem V, Campos-Fernandes JL, Champetier D, Chikh K, Decaussin-Petrucci M, Devonec M, et al. Value of PCA3 urinary test for prostate biopsy decision: the Lyon-Sud University Hospital experience. *Ann Biol Clin* 2011;69:31-9.
 25. De La Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, De Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185:2119-25.
 26. Pepe P1, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol* 2012;38(4):489-95.
 27. Salagierski M, Mulders P, Schalken JA. Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 2013;33:553-8.
 28. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111(6):928-33.
 29. Charles TPF, Cedex P. Urinary PCA3 urine in patients with a first negative prostate biopsy: 5-year follow-up. *Eur Urol* 2014;13:347.
 30. Capoluongo E, Zambon CF, Basso D, Boccia S, Rocchetti S, Leoncini E, et al. PCA3 score of 20 could improve prostate cancer detection: results obtained on 734 Italian individuals. *Clin Chim Acta* 2014;429:46-50.
 31. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussin-Petrucci M, Paparel P, Perrin P et al. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog Urol* 2015;25(16):1160-8.
 32. Merola R, Tomao L, Antenucci A, Sperduti I, Sentinelli S, Masi S, et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2015;34(1):15.
 33. Durand X, Xylinas E, Radulescu C, Haus-Cheymol R, Moutereau S, Ploussard G, et al. The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110:43-9.
 34. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422-9.
 35. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70(1):10-6.
 36. Leyten GHJM, Wierenga EA, Michiel Sedelaar JP, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, et al. Value of PCA3 to Predict Biopsy Outcome and Its Potential Role in Selecting Patients for Multiparametric MRI. *International Journal of Molecular Sciences* 2013;14(6):11347-55.
 37. Haese A., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8.
 38. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-22.
 39. Nepple K. Cost-analysis of pca3 versus PSA in the detection of prostate cancer in men with a prior negative biopsy. In: Stroppe S., Kibel A., Sandhu G., Wiegand L., Kymes S, editors. *General & Epidemiological Trends & Socioeconomics: Practice Patterns, Cost Effectiveness I. AUA 2012 Annual Meeting. USA. 2012. Abstract №135.*
 40. Diagnosis and monitoring of prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index (PHI). National Institute for Health and Care Excellence, 2014:39-41.
 41. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Григорьева М.В., Войтко Д.А., и др. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике РПЖ: первый опыт применения комбинации маркеров в России. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:30-36.
 42. Gilbert S.M., Cavallo C.B., Kahane H., Lowe F.C. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-553.

REFERENCES (13, 41)

13. Sidorenkov A.V., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Pavlov K.A., Shkoporov A.N., Hohlova E.V., et al. Rossiyskaya test-sistema RSA3: pervyie rezultaty. [Russian PCA3 test-system: first results]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;2:44-9. (In Russian)
41. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D., Mikhaylenko D.S., Grigoryeva M.V., Voytko D.A., et al. PCA3 i TMPRSS2-ERG v diagnostike RPZh: pervyyi opyt primeneniya kombinatsii markerov v Rossii. [The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:30-36. (In Russian)

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - UroEdu.ru



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

Применение гемостатического матрикса при бездренажной методике выполнения перкутанной нефролитотрипсии

Д.С. Меринов, Ш.Ш. Гурбанов, Л.Д. Арустамов, А.В. Артемов, В.А. Епишов

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

Сведения об авторах:

Меринов Д.С. – к.м.н, руководитель отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Merinov D.S. – MD, PhD, head of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology - branch FSBI "NMRRС" Russian Ministry of Health, Гурбанов Ш.Ш. – к.м.н., с.н.с. отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Gurbanov Sh.Sh. – MD, PhD, researcher of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology - branch FSBI "NMRRС" Russian Ministry of Health, Арустамов Л.Д. – к.м.н, н.с. отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Arustamov L.D. – MD, PhD, researcher of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology - branch FSBI "NMRRС" Russian Ministry of Health, Артемов А.В. – к.м.н, н.с. отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Artemov A.V. – MD, PhD, researcher of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology - branch FSBI "NMRRС" Russian Ministry of Health, Епишов В.А. – врач-уролог НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Epishov V.A. – MD, PhD, urologist of Institute of Urology and Interventional Radiology - branch FSBI "NMRRС" Russian Ministry of Health

В настоящее время перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) является общепризнанным стандартом оперативного лечения нефролитиаза [1-3]. В последнее время в экспертном сообществе активно обсуждается вопрос о расширении показаний к бездренажному проведению перкутанных вмешательств. Определяющими факторами выбора данной методики являются степень выраженности бактериурии, объем камня, наличие резидуальных конкрементов, диаметр перкутанного тракта, количество доступов, повреждение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и выраженность кровотечения в конце операции [4]. На заре внедрения в клиническую практику ПНЛ установка нефростомы большого диаметра была общепринятым стандартом, что обеспечивало хорошую дренажную и гемостатическую функцию, позволяло выполнять уретеропиелографию с контрастированием и при необходимости осуществление повторного доступа в полостную систему почки. Однако используемые в то время нефростомы за счет своих физических свойств и конструкций нередко яв-

лялись причиной возникновения болевых симптомов, что послужило предпосылкой для совершенствования их форм и конфигураций, а также заставило задуматься о необходимости и целесообразности в ряде случаев дренирования чрескожного хода [5]. Впервые о бездренажной технике выполнения ПНЛ, так называемой «tubeless» методике, сообщили G.C. Bellman и соавт. в 1997 г. [6]. Однако следует отметить, что первое рандомизированное клиническое исследование, посвященное применению «tubeless» методики, было проведено М.О. Istanbuluoglu и соавт. и опубликовано в 2009 г. [7]. Авторами были проанализированы результаты лечения 90 пациентов. Сравнивались две группы больных: пациенты, подвергнутые бездренажной методике ПНЛ и группа больных, оперативное вмешательство у которых завершалось дренированием ЧЛС посредством установки нефростомы типа Малекот 14 Fr. Критериями включения являлись отсутствие выраженного кровотечения из перкутанного тракта и/или перфорации ЧЛС, а также полная санация ЧЛС от клинически значимых резидуальных фрагментов (более 3мм) при выполнении

операции из одного доступа. Проведенные рядом авторов исследования позволили выявить преимущества данной методики, включавшие в себя снижение интенсивности болевого симптома и степени экстравазации мочи из перкутанного тракта в послеоперационном периоде, сокращение сроков пребывания пациента в стационаре, а также уменьшение потребности в анальгетиках, особенно наркотических [8, 9]. Важным аспектом проводимой в этом направлении работы, стало изучение технологии закрытия чрескожного хода с использованием различных гемостатических агентов: фибриновых гелей и гемостатических желатиновых матрикс [10]. В литературе даже описаны случаи применения криоабляции нефростомического тракта с целью создания гемостаза [11]. Используемые в настоящее время в хирургии фибриновые гели имеют жидкую субстанцию и обладают всеми необходимыми компонентами (тромбин и фибриноген) для тромбообразования при контакте с раневой поверхностью. Важно отметить, что фибриновые гели эффективны независимо от состояния факторов свертывания крови самого паци-

ента, а препаратам, содержащим желатин и тромбин, при контакте с раневой поверхностью требуется собственный фибриноген пациента для запуска процесса свертывания. Желатиновые частицы в этом случае играют роль матрицы для последующего формирования сгустка [10].

Применение гемостатических субстанций при неосложненных ПНЛ впервые было продемонстрировано А.А. Mikhail и соавт. [12]. Авторы провели рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивались результаты лечения двух групп пациентов (основная и контрольная группа). Основная группа была представлена пациентами, у которых оперативное вмешательство завершилось введением фибринового геля в перкутанный тракт. Последующий анализ полученных данных не выявил статистически достоверной разницы по изменению уровня гемоглобина до и после операции и по интенсивности болевого симптома в двух сравниваемых группах больных. Результаты проведенного исследования позволили авторам заключить, что применение бездренажной методики ПНЛ с использованием фибринового геля оправдано в случаях отсутствия выраженного кровотечения из перкутанного тракта.

В настоящее время эффективность применения гемостатических материалов в перкутанной хирургии дискутируется и находится на этапе активного изучения. В свою

очередь продолжается поиск и внедрение в клиническую практику новых оптимальных гемостатических материалов для применения, в том числе, и в перкутанной хирургии [13-16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2009 по 2015 гг. в НИИ урологии методика бездренажной техники ПНЛ была применена у 59 пациентов. Критерии включения и исключения в исследование базировались на результатах собственного опыта выполнения бездренажной ПНЛ и на подходах, принятых в мировой практике. Таким образом, критериями включения являлись: отсутствие выраженного кровотечения в процессе оперативного вмешательства, отсутствие клинически значимых резидуальных фрагментов (не более 4 мм), одиночный доступ, отсутствие бактериурии в бактериологическом анализе мочи, отсутствие в анамнезе атак пиелонефрита, отсутствие перфорации лоханки, продолжительность операции менее двух часов. В свою очередь к критериям исключения мы отнесли: наличие заболеваний обусловленных нарушением свертывающей системы крови и наличие стриктур верхних мочевыводящих путей (ВМП). Следует отметить, что с целью повышения объективности оценки результатов мы также исключали из исследования пациентов, которым выполнялась

миниперкутанная нефролитотрипсия. Все больные, подвергнутые бездренажной технике ПНЛ, были рандомизированы на две группы. Основную группу в количестве 29 человек составили больные, которым в конце операции вводили гемостатический матрикс в область перкутанного тракта. Контрольная группа была представлена 30 пациентами. Возраст пациентов варьировал от 28 до 60 лет. Средней размер камня в максимальном поперечнике составил 21 и 23 мм в основной и контрольной группе, соответственно (табл. 1). Различия между основной и контрольной группой относительно возраста, пола, размера и локализации камней была статистически недостоверна

Предоперационное обследование пациентов производилось по стандартной методике, выполняемой у пациентов с мочекаменной болезнью. Основное внимание уделяли размеру, количеству и форме конкрементов, их конфигурации и расположению в полостной системе почки, выраженности воспалительного процесса, наличию и степени пиелокаликоектазии, а также функциональному состоянию почечной паренхимы, поскольку именно эти факторы являются ведущими при выборе метода лечения. Все процедуры ПНЛ выполнены посредством установки тубуса нефроскопа №24-26 Ch после предварительного бужирования пункционного хода телескопическими бужами Алкена. Следует отметить, что всем пациентам до начала вмешательства выполнялась установка наружного мочеточникового стента 6 Fr, который оставляли на сутки после операции. Для дезинтергации конкрементов нами использовался ультразвуковой литотриптер. Все оперативные вмешательства в основной группе пациентов завершали введением

Таблица 1. Основные характеристики больных, включенных в исследование (n=59)

Показатели	Основная группа (n=29)	Контрольная группа(n=30)
Возраст (лет)	49 (min 28; max 56)	53 (min 31; max 60)
Наличие сопутствующих заболеваний (%)	41,3	48,9
Размер камня (мм)	21 (min-17; max-24)	23 (min-19; max-26)
Мужчин (абс. число, %)	13 (44,8)	14 (46,7)
Женщин (абс. число, %)	16 (55,2)	16 (53,3)
Рецидивные камни (абс. число, %)	12 (41,4)	14 (46,7)
Наличие бактериурии (абс. число, %)	17 (58,6)	19 (63,3)
Наличие расширения ЧЛС (абс. число, %)	17 (58,6)	18(60,0)
Дефицит функции почки (%)	27 (min-23; max-38)	23 (min-19; max-34)

предварительно приготовленного гемостатического матрикса в просвет перкутанного тракта (рисунков 1 а-д).

Были определены следующие прогностические критерии эффективности, по которым проводился сравнительный анализ групп паци-

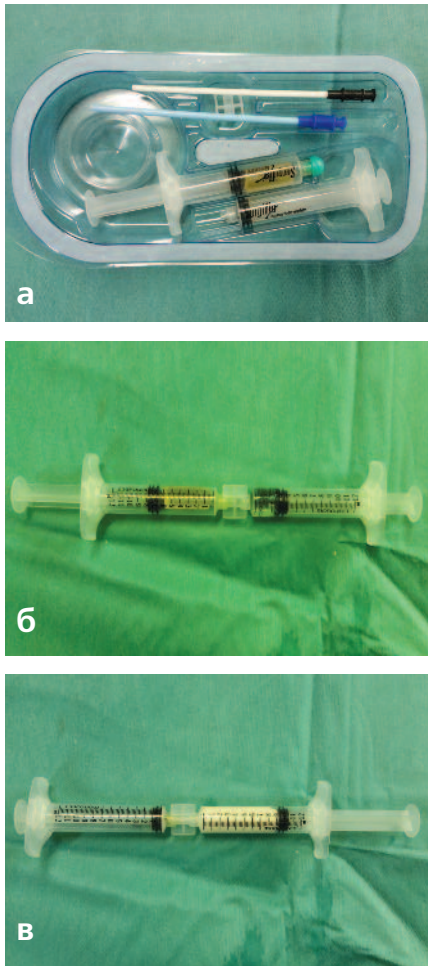


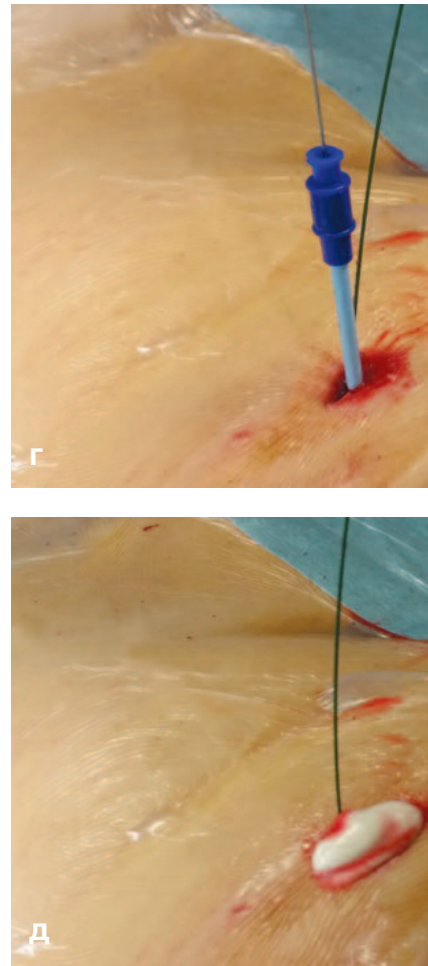
Рис. 1. Введение предварительно приготовленного гемостатического матрикса в просвет перкутанного тракта.

- а) Набор для приготовления гемостатического матрикса
 б) Разведение сухого гемостатического матрикса на 3 мл раствора тромбина
 в) Разведенный гемостатический матрикс
 г) Установка полихлорвиниловой канюли по проводнику в перкутанный тракт с целью последующего введения гемостатического матрикса
 д) Окончательный вид послеоперационной раны после введения в перкутанный тракт гемостатического матрикса

Таблица 2. Послеоперационные параметры в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=29)	Контрольная группа(n=30)
Длительность операции (мин)	48,8±3,9	51,1±4,1
Гемоглобин до операции (г/л)	141,8 ± 3,5	143,2 ± 5
Гемоглобин после операции (г/л)	133,9 ± 4,9	135,1 ± 4,2
Экстравазация в паранефральное пространство (абс. число, %)	5 (17,2)	6 (20)
Истечение мочи из перкутанного тракта (абс. число, %)	7 (24,1)	8 (26,7)
Инфекционно-воспалительные осложнения (абс. число, %)	5 (17,2)	6 (20)

ентов: кровопотеря, интенсивность подтекания мочи из чрескожного хода и степень экстравазации в паранефральную клетчатку. Объем кровопотери оценивался по уровню снижения гемоглобина. Интенсивность подтекания по нефростомическому ходу оценивалась по сте-



пени промокания раневой повязки. На основании данных УЗИ определяли наличие либо отсутствие экстравазации в паранефральном пространстве. Всем пациентам через две недели после выписки производилось контрольное обследование по стандартной методике.

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере посредством программы statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по основным параметрам, посредством которых сравнивались результаты лечения, представлены в таблице 2. Длительность оперативного вмешательства в среднем составила $49 \pm 5,3$ минут применительно ко всей группе пациентов. И как видно из таблицы разница между группами по данному критерию была статистически не достоверной ($p=0,15$). Как уже было отмечено выше, бездренажная методика ПНЛ применялась только у пациентов с минимальным интраоперационным объемом кровопотери и отсутствием интенсивного кровотечения из перкутанного тракта после удаления тубуса нефроскопа, и связи с этим данный показатель в таблице не отражался. Среднее значение уровня гемоглобина до и после операции также применительно ко всей группе пациентов составило $142,25 \pm 4,3\%$ и $134,7 \pm 4,4\%$, соответственно ($p=0,001$). В основной группе эти показатели равнялись $141,8 \pm 3,5\%$ и $133,9 \pm 4,9\%$ ($p=0,017$) до и после вмешательства, соответственно, а в контрольной группе – $143,2 \pm 5\%$ и $135,1 \pm 4,2\%$ ($p=0,003$). По уровню снижения гемоглобина после выполнения ПНЛ между группами больных, включенных в исследование, не было отмечено статистически достоверной разницы ($p=0,23$). У 5 па-

циентов в основной и у 6 – в контрольной группах в ближайшем послеоперационном периоде по данным ультразвукового исследования определялось жидкостное образование в паранефральном пространстве (не превышающее по объему 50 мл), свидетельствующее об экстравазации мочи и/или крови из полостной системы и паренхимы почки в окружающую клетчатку. Следует отметить, что ни в одном случае не потребовалось выполнения каких либо интервенций по данному факту. Промокание более одной повязки в день было отмечено у 7 (24,1%) и 8 (26,7%) пациентов в основной и контрольной группах, соответственно ($p>0,05$). Ни у одного из пациентов не было зафиксировано значимого кровотечения из перкутанного доступа с последующей тампонадой ЧЛС. Соответственно ни в одном случае не потребовалось переливания компонентов крови или кровезаменителей. Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 5 (17,2%) и 6 (20%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно ($p>0,05$), и во всех случаях были купированы консервативно. Все пациенты были выписаны на вторые сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ПНЛ широко применяется как стандартный метод лечения при крупных и коралловидных камнях почек. По причине того, что нефростомические дренажи могут являться причиной болевого синдрома и причиняют неудобства пациентам, в качестве альтернативного подхода рассматри-

вается применение бездренажной методики ПНЛ. Для окклюзии нефростомического тракта было предложено применение в клинической практике фибриновых гелей и гемостатических матриц. В нашем исследовании мы провели оценку эффективности и безопасности применения гемостатического матрикса у пациентов после ПНЛ по бездренажной методике. Собственный опыт применения бездренажной техники выполнения ПНЛ позволил сделать ряд выводов: отсутствие различий в эффективности и уровне осложнений со стандартной ПНЛ, значительное сокращение времени пребывания (больше, чем в 2 раза) в стационаре, снижение выраженности болей, снижение потребности в анальгетиках в послеоперационном периоде.

Результаты исследования оценивались по трем основным параметрам: по уровню снижения гемоглобина, объему экстравазации в паранефральное пространство и степени истечения мочи по перкутанному тракту. Несмотря на то, что в обеих группах исследуемых больных отмечалось снижение уровня гемоглобина после вмешательства, разница по данному параметру была статистически недостоверной. В изучаемых группах больных герметизация перкутанного тракта осуществлялась достаточно надежно и не было отмечено клинически значимой экстравазации в паранефральное пространство. Осложнения в послеоперационном периоде носили типовой для данных вмешательств характер и во всех случаях были купированы консервативно. Следует отметить, что такие грозные осложнения как развитие выраженного кровотечения с необходимостью гемотрансфузии, перфорация плев-

ральной полости и близлежащих органов не были отмечены ни в одном из случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение бездренажной техники выполнения ПНЛ позволяет избавить пациента от болевого синдрома в послеоперационном периоде и, соответственно, значительно снизить потребность в применении анальгетиков, сокращает время пребывания пациентов в стационаре, способствуя таким образом ранней реабилитации больных и снижению экономических затрат лечебного учреждения. Естественно, что бездренажная методика могла быть применена нами лишь у пациентов с отсутствием выраженного интраоперационного кровотечения, что может вызвать дискуссию относительно целесообразности введения у этой категории пациентов кровоостанавливающих агентов. Однако, несмотря на то, что нами не было получено статистически достоверных преимуществ применения гемостатического матрикса у пациентов после ПНЛ по бездренажной методике, мы отмечаем безопасность использования данных агентов, и считаем дополнительной важной мерой профилактики активного кровотечения из чрескожного хода в раннем послеоперационном периоде. Кроме того введение гемостатических агентов является дополнительным фактором, способствующим герметизации тракта и снижающим вероятность экстравазации в паранефральное пространство. В настоящее время требуется проведение дальнейших исследований, направленных на определение оптимальных гемостатических агентов с целью последующей рекомендации их внедрения в клиническую практику. ■

Ключевые слова: перкутанная нефролитотрипсия, бездренажная методика перкутанной нефролитотрипсии, гемостатический матрикс.

Key words: percutaneous nephrolithotomy, tubeless percutaneous nephrolithotomy, hemostatic matrix.

Резюме:

В настоящее время перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) широко применяется как стандартный метод лечения при крупных и коралловидных камнях почек. По причине того, что нефростомические дренажи могут являться причиной болевого синдрома и причиняют неудобства пациентам, в качестве альтернативного подхода рассматривается применение бездренажной методики ПНЛ. Целью нашей работы явилась оценка эффективности и безопасности применения гемостатического матрикса у пациентов после ПНЛ по бездренажной методике.

Материалом для исследования послужили результаты лечения 59 пациентов по бездренажной методике ПНЛ за период с 2009 по 2015 гг. Все пациенты были разделены на две группы: основная группа (больные, которым в конце операции вводили гемостатический матрикс в область перкутанного тракта) - 29 человек и контрольная группа - 30. Результаты лечения оценивались по следующим критериям: кровопотеря, интенсивность подтекания мочи из чрескожного хода и степень экстравазации в паранефральную клетчатку. Длительность оперативного вмешательства в среднем составила 49±5,3 минут. По уровню снижения гемоглобина после выполнения ПНЛ между группами больных не было отмечено статистически достоверной разницы ($p=0,23$). По объему экстравазации мочи и/или крови в паранефральное пространство, а также по степени промокания повязки не получено статистически достоверной разницы между группами. Значимого кровотечения из перкутанного доступа с последующей тампонадой ЧЛС не было зафиксировано ни у одного из пациентов.

Мы считаем, что применение гемостатических матриксов является дополнительной важной мерой профилактики активного кровотечения из чрескожного хода в раннем послеоперационном периоде, а также фактором, способствующим герметизации перкутанного тракта и снижающим вероятность экстравазации в паранефральное пространство.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**The application of hemostatic matrix with tubeless execution percutaneous nephrolithotripsy**

Nowadays percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) is a standard therapeutic modality for large and staghorn kidney stones. Given that nephrostomy drainages could be a cause for pain and substantial discomfort, tubeless PCNL is considered to be a good alternative approach. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of hemostatic matrix in patients with tubeless PCNL.

Fifty-nine patients managed between 2009 and 2015 with tubeless PCNL were included in the study. All patients were divided between two groups: main group ($n=29$) has achieved the injection of hemostatic matrix in the percutaneous canal, and control group ($n=30$) without a hemostatic matrix. Following criteria were used for subsequent evaluation: blood loss, urine extravasation intensity from the percutaneous canal and severity of extravasation into the perirenal fat.

The duration of the intervention was 49±5.3 min on average. Hemoglobin losses were comparable in both groups ($p=0,23$). Extravasation into the perinephral fat and that from the percutaneous canal was not significantly different between the groups. Clinically significant bleeding from the percutaneous access was not registered by any of the patients.

We consider the hemostatic matrix an important preventive step of the active bleeding from the percutaneous canal in the early postoperative period, and also as the hermetization factor, which leads to the reduction of the probability of perinephral extravasation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меринов Д.С., Павлов Д.А., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Артемов А.В., Швангирадзе И.А. Наш 5-летний опыт выполнения перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(2): 54-59
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders. 2012. P. 1325-1356.
3. European Association of Urology Guidelines, Arnhem, The Netherlands. 2015. P. 19-20
4. Karadag MA, Cecen K, Demir A, Kocaaslan R, Taken K, Altunrende F. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: can be a choice, why not? *Open Urol Nephrol J* 2014;(7):4-7.
5. Paul EM, Marcovich R, Lee BR, Smith AD. Choosing the ideal nephrostomy tube. *BJU Int* 2003;92(7):672-677.
6. Bellman GC, Davidoff R, Candela J, Gerspach J, Kurtz S, Stout, L. Tubeless percutaneous renal surgery. *J Urol* 1997;157(5):1578-1582.
7. Istanbuloglu MO, Ozturk B, Gonen M, Cicek T, Ozkardes H. Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):541-545
8. Yoon GH, Bellman GC. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: A new standard in percutaneous renal surgery. *J Endourol* 2008;22(9):1865-1867
9. Sofer M, Lidawi G, Keren-Paz G, Yehiely R, Beri A, Matzkin H. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: first 200 cases in Israel. *Isr Med Assoc J* 2010;12(3):164-167.
10. Arun K. Srinivasan, Zeph Okeke & Arthur D. Smith: Exit strategy after percutaneous renal surgery: drainage and hemostasis. In *Smith's Textbook of Endourology* 3rd Ed. 2012. P 326-333.
11. Okeke Z, Andonian S, Srinivasan A, Shapiro E, Vanderbrink BA, Kavoussi LR, et al. Cryotherapy of the nephrostomy tract: A novel technique to decrease the risk of hemorrhage after tubeless percutaneous renal surgery. *J Endourol* 2009;23(3):417-420.
12. Mikhail AA, Kaptein JS, Bellman GC. Use of fibrin glue in percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2003;61(5):910-914.
13. Aghamir SM, Khazaeli MH, Meisami A. Use of Surgicel for sealing nephrostomy tract after totally tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2006;20(5):293-295.
14. Ziaee SA, Sarhangnejad R, Abolghasemi H, Eshghi P, Radfar MH, Ahanian A, et al. Autologous fibrin sealant in tubeless percutaneous nephrolithotomy; a prospective study. *Urol J* 2013;10(3):999-1003.
15. Koo KC, Park SU, Jang HS, Hong CH. Tubeless percutaneous nephrolithotomy with non-absorbable hemostatic sealant (Quikclot®) versus nephrostomy tube placement: a propensity score-matched analysis. *Urolithiasis* 2015;43(6):527-533.
16. Abbott JE, Cicic A, Jump RW 3rd, Davalos JG. Hemostatic plug: novel technique for closure of percutaneous nephrostomy tract. *J Endourol* 2015;29(3):263-269

REFERENCES (1)

1. Merinov D.S., Pavlov D.A., Gurbanov Sh.Sh., Fatihov R.R., Epishov V.A., Artemov A.V., Shvangiradze I.A. Nash 5-letniy opyt vyipolneniya perkutanoy nefrolitotomii u patsientov s krupnyimi i korallovidnyimi kamnyami urologiya 2014;(2):54-59

Осложнения лапароскопической пиелопластики по классификации Клавьена

Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра урологии. Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Гулиев Б.Г. - д.м.н., профессор кафедры урологии СЗГМУ имени Мечникова

Guliyev B.G. - MD, PhD, professor of urology cathedra of NWSMU named after II Mechnikov

Алиев Р.В. - аспирант кафедры урологии СЗГМУ имени Мечникова.

Aliev R.V. - graduate student of urology cathedra of NWSMU named after II Mechnikov

В настоящее время лапароскопическая пиелопластика (ЛП) является методом выбора при лечении первичных сужениях пиелоуретерального сегмента (ПУС) [1-4]. Данная операция по эффективности не уступает открытой пиелопластике, а сроки госпитализации и последующей реабилитации больного достоверно ниже. При ЛП, как и при другом хирургическом вмешательстве, могут наблюдаться различные осложнения. В литературе встречаются публикации, оценивающие характерные интра- и послеоперационные осложнения ЛП [2, 4, 5]. Но большинство клиник интерпретируют их по-разному, поэтому отсутствует возможность проведения их достоверного сравнительного анализа. В настоящее время классификация Клавьена является стандартизированной методикой, позволяющей более точно оценить полученные результаты [6]. Она ранее использовалась для оценки осложнений радикальной простатэктомии, перкутанной нефролитотрипсии и др. [7, 8]. В литературе мы нашли единственную публикацию, в которой осложнения ЛП изучены с помощью данной классификации [9]. Мы провели анализ результатов 105 ЛП, выполненных в нашей клинике, в том числе изучили осложнения с использованием классификации Клавьена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова на базе урологического отделения ГМПБ № 2 лапароскопическая пластика пиелоуретерального сегмента выполнена 130 больным. В данном исследовании оценены результаты 105 (87,5%) операций. Первая ЛП, включенная в данное исследование, выполнена нами в декабре 2010 года, последняя – в мае 2015 г. Последние 25 операций, выполненные за последние 10 месяцев, ввиду короткого периода наблюдения не включены в эту работу. Больные были распределены на 3 группы по 35 человек в каждой из них в зависимости от даты выполнения операции (в зависимости от накопления опыта). Среди 105 больных мужчин было 50, женщин – 55. Возраст пациентов колебался от 18 до 68 лет, средний возраст составил $38,6 \pm 4,6$ лет. ЛП справа произведена у 55 больных, слева – у 50.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее экскреторную урографию, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию почек, динамическую сцинтиграфию и общую лабораторную диагностику. Клинически значимым сужением ПУС считалось, если имелась визуализируемая обструкция ПУС, расширение чашечно-лоханочной системы и обструктивная кривая по данным динамической сцинтиграфии. Сведения о больных, которым выполнена ЛП, приведены в таблице 1. В трех исследуемых группах не было найдено значимых отличий в распределении по возрасту, полу, степени гидронефроза, наличия сопутствующего нефролитиаза и нижнеполярных сосудов.

Как при открытой, так и при лапароскопической пиелопластике, мы считаем необходимой резекцию морфологически измененного суженного ПУС. Поэтому в

Таблица 1. Сведения о больных, которым выполнена лапароскопическая пиелопластика

Исследуемые параметры		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общая группа
Возраст больных, (лет)	Средний	34,7	38,7	42,5	38,6
	Диапазон	18-62	19-76	19-74	18-76
Пол больных	Мужчины, n (%)	18 (51,4)	14 (40)	18 (51,4)	50 (47,6)
	Женщины, n (%)	17 (48,5)	12 (34,2)	17 (48,5)	55 (52,4)
Степень гидронефроза	2 степень, n (%)	22 (62,8)	19 (54,2)	18 (51,4)	59 (56,2)
	3 степень, n (%)	13 (37,1)	16 (45,7)	17 (48,5)	46 (43,8)
Наличие камней полостной системы почки, n (%)		4 (11,4)	5 (14,2)	5 (14,2)	14 (13,3)
Перекрестные сосуды, n (%)		12 (34,2)	15 (42,8)	13 (37,1)	40 (38,1)

большинстве случаев (103 из 105 больных) нами выполнена пиелопластика по Хайнс-Андерсену. Только у двух пациентов произведена ЛП по Фолею. Наличие небольшой лоханки, высокое отхождение мочеточника, невозможность адекватной резекции ПУС и формирование широкого пиелоретероанастомоза вынудили нас прибегнуть к этой методике. Конверсий не было. У 16 (15,2%) пациентов имело место сочетание обструкции ПУС с камнями почки. Во время операции после резекции ПУС им выполнялась интраоперационная пиелокаликоскопия жестким уретероскопом, что позволяло с минимальными осложнениями удалить все камни из лоханки и труднодоступных чашек. Нижнеполярные сосуды были диагностированы у 40 (38,1%) пациентов, которым была произведена лапароскопическая антевазальная пиелопластика.

Осложнения были распределены на 5 степеней по классификации хирургических осложнений Клавьева, принятой в 2004 году [6].

По этой классификации I степень представляет собой любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода, без необходимости лечения и применения различных видов вмешательств (хирургических, эндоскопических или радиологических). При этом допускается использование некоторых лекарственных препаратов: противорвотные, жаропонижающие, обезболивающие и др. Степень I также включает в себя раневую инфекцию, обнаруженную в послеоперационном периоде. Степень II подразумевает лечение другими видами лекарств помимо перечисленных для степени I, гемотранфузию и парентеральное питание. Степень III требует проведения хирургического или эндоскопического вмешательства. В зависимости от необходимости общей анестезии она подразделяется на степени IIIa и IIIb. Жизнеугрожающие осложнения составляют IV степень. Она также делится на степени IVa (дисфункция одного органа) и IVb (полиорганное поражение). Степень V означает летальный исход.

Обследование больных после операции включало лабораторные анализы, ультразвуковое исследование почек и органов малого таза, экскреторную урографию и динамическую скintiграфию. Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лапароскопическая пиелопластика была эффективной у 96 (91,4%) из 105 больных. Результаты операций оценивались как хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные. Хорошим результатом мы считали отсутствие каких-либо клинических симптомов и признаков обструкции по данным внутривенной урографии и/или УЗИ, уменьшение гидронефроза, положительную динамику функции почек при динамической скintiграфии.

Интраоперационные осложнения представлены в таблице 2. Длительность операции достоверно отличалась между группами 1 и 3 ($p < 0,05$). Значимая разница в продолжительности госпитализации обнаружена между группами 1 и 3, группами 2 и 3 ($p < 0,05$). Интраоперационные осложнения наблюдались у 3 (2,8%) пациентов из 105.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 32 (30,5%) из 105 пациентов. Результаты анализа этих осложнений по классификации Клавьева представлены в таблицах 3 и 4. Между группами статистически значимой разницы в количестве послеоперационных осложнений не выявлено. По классификации Клавьева у 14 (13,3%) пациентов общей группы наблюдались осложнения I степени, включающие гематурию,

Таблица 2. Интраоперационные осложнения и длительность госпитализации больных при лапароскопической пиелопластике

Исследуемые параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общая группа
Время операции, среднее/диапазон (мин)	169 150-185	142 110-175	124 100-155	145 100-185
Длительность госпитализации, среднее/диапазон (койко/дни)	7,4 5-13	5,3 3-10	4,8 3-7	5,8 3-13
Интраоперационные осложнения				
Повреждение нижеполярных сосудов n (%)	–	1(2,8)	–	1(0,9)
Травма органов брюшной полости n (%)	–	–	–	–
Переход к открытой операции n (%)	–	–	–	–
Трудности в установке мочеточникового стента n (%)	1 (2,8)	–	1 (2,8)	2(1,9)
Итого n (%)	12,8	1(2,8)	1 (2,8)	3 (2,8)

Таблица 3. Осложнения лапароскопической пиелопластики по классификации Клавьева

Степень послеоперационных осложнений	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общая группа
I n(%)	8 (22,8)	4 (11,4)	2 (5,7)	14(13,3)
II n(%)	7 (20,0)	3 (8,5)	1 (2,8)	11 (10,5)
IIIa n(%)	3 (8,5)	2 (5,7)	1 (2,8)	6 (5,7)
IIIb n(%)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)

Таблица 4. Послеоперационные данные и осложнения лапароскопической пиелопластики

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общая группа
Степень 1				
Гематурия, не требующая переливания крови	4	2	2	8
Дизурия	3	1	–	4
Подтекание мочи минимальным объемом	1	1	–	2
Степень 2				
Лихорадка	5	2	1	8
Гематурия, потребовавшая переливания крови	2	1	–	3
Степень 3а				
Обструкция стента с массивным протеканием мочи*	2	1	1	4
Уринома (у пациентов без мочеточникового стента)	1	–	1	2
Степень b				
Уринома и подтекание мочи (повторная операция)	1	–	–	1

*Включая три случая возникновения урином

не требующей переливания крови; дизурические явления; подтекание мочи по дренажу в первые дни после операции объемом до 100 мл и прекратившееся самостоятельно. У 11 (10,5%) пациентов были осложнения II степени: у 8 (7,6%) больных имела место лихорадка; у 3 (2,9%) пациентов – гематурия, по поводу которой проводилась гемостатическая терапия. У 6 (5,7%) больных наблюдались осложнения IIIа степени. Они были обусловлены обструкцией стента, приведшей к подтеканию мочи и расширению ЧЛС почки. В двух случаях стент был успешно заменен, у 4 больных выполнена пункционная нефростомия. Через 2-3 недели больным была проведена антеградная пиелоуретерограмма. При хорошей проходимости ПУС и отсутствии подтекания контрастного вещества в зоне анастомоза, нефростомический дренаж был удален и больные были выписаны на амбулаторное лечение. Степень IIIб была диагностирована в одном случае: у больного 46 лет после трансперитонеальной ЛП слева сохранялось подтекание мочи по дренажу, наблюдались признаки мочевого перитонита. Пункционная нефростомия

эффекта не дала. Поэтому выполнена лапароскопическая ревизия пиелоуретероанастомоза, наложены дополнительные швы на участки подтекания мочи. Осложнений IV и V степени у оперированных нами больных не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ЛП является методом выбора при оперативном лечении больных с первичными сужениями ПУС. Наша клиника обладает опытом ЛП у 130 больных. У 105 (87,5%) из них проанализированы результаты и осложнения ЛП. Для возможности проведения сравнительного анализа больные были разделены на 3 группы, в каждой из которых оценивались интра- и послеоперационные данные.

В I группе, среднее время операции составило 169 мин, во II группе – 142 мин, а в группе III – 124 мин. Разница времени операции между I и III группами была достоверно значимой. D.A. Moop и соавт. также сообщают об аналогичных данных [10]. В их исследовании, средняя продолжительность ЛП при накоплении опыта операций, была

на 27 минут меньше, чем в начальном периоде. По мнению большинства оперирующих урологов, формирование пиелоуретерального анастомоза является наиболее сложным этапом ЛП, и совершенствование навыков формирования швов ведет к укорочению времени данного вмешательства [2, 4, 9–11].

В большинстве публикаций представлена различная продолжительность периода госпитализации: от 1,2 до 7,2 дней [1, 11, 12]. Средняя длительность госпитализации оперированных нами больных при ЛП составила 5,8 дней, при этом разница между группами 1 и 3, группами 2 и 3 была статистически достоверной. Увеличение продолжительности госпитализации у отдельных больных, как правило, было связано с послеоперационными осложнениями.

При ЛП могут наблюдаться такие осложнения, как обострение хронического пиелонефрита, несостоятельность анастомоза, приводящая к подтеканию мочи, гематурия, невозможность установки стента, дизурия. О лихорадке после проведения пиелопластики упоминается редко. A.M. Shoma и соавт. описывают повышение температуры выше 38°C у 2% больных после ЛП [12], а S.J. Cannon и соавт. – у 2,5% [13]. Мы наблюдали повышение температуры у 8 (7,6%) больных. У 4 из них лихорадка сопровождалась обструкцией стента. В 4 случаях наблюдалась лихорадка в послеоперационном периоде в связи с обострением хронического пиелонефрита, хотя всем пациентам после операции назначали антибиотики.

Объем кровопотери во время ЛП обычно незначительный. Но в редких случаях, в особенности при выраженном периуретеральном фиброзе, существует опасность травмы нижнеполярных сосудов с кровотечением. В литературе встречаются

сообщения о редких случаях обильного кровотечения при ЛП, в основном связанные с повреждением aberrантных сосудов [14]. У одного больного мы наблюдали травму нижнеполярной вены при ее мобилизации. Сосуд был клипирован, гемотрансфузия не проводилась. Риск интраоперационного повреждения магистральных сосудов во время лапароскопии не превышает 1%. С.А. Peters описывает один случай конверсии из-за повреждения нижней полой вены [15]. Кровотечение было несущественным, и по мнению автора, решение хирурга об открытой операции, являлось результатом недостаточности его опыта.

Количество конверсий при ЛП по данным различных авторов колеблется от 0 до 5,4% [11, 16]. Обычно открытая операция проводится из-за технических трудностей при создании пиелоуретерального анастомоза. Конверсий нашим больным не потребовалась. Только в одном случае была выполнена повторная лапароскопическая ревизия пиелоуретероанастомоза в связи с подтеканием мочи, наложены дополнительные швы.

Нами отмечены трудности при антеградной установке мочеточникового стента у двух больных. Одному пациенту интраоперационно была выполнена уретроцистоскопия гибким эндоскопом и ретроградно установлен стент. Данную методику рекомендуют некоторые исследователи, так как она помогает обойтись без цистоскопии перед операцией [17, 18]. Однако в другом случае нам не удалось установить стент во время операции. Пациент был оставлен без дренирования верхних мочевыводящих путей, что явилось причиной значительного подтекания мочи и образования уриномы, требующих выполнения чрескожной пункционной нефростомии

Наиболее частой причиной послеоперационных осложнений была несостоятельность анастомоза и обструкция стента, которые наблюдались у 6 (5,7%) больных. Результатом было длительное подтекание мочи в послеоперационном периоде, при этом у трех (2,8%) пациентов была обнаружена уринома. Ряд авторов приводят схожие данные о частоте развития уриномы. Так, J.J. Rassweiler и соавт. сообщают о развитии уриномы у 1,3% больных

[2], T.W. Jarett и соавт. – у 2,0% [1], S.J. Cannon и соавт. – у 6,1% [13]. У двух наших пациентов с этим осложнением не было лихорадки и боли, а по данным УЗИ уринома не увеличивалась в размерах. Во всех случаях она исчезла через несколько дней после чрескожной пункционной нефростомии (1 пациент) и после стентирования мочеточника (1 пациент). По литературным данным подобные бессимптомные уриномы проходят самостоятельно у 76-87% пациентов [19, 20].

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ результатов 105 ЛП показал, что количество осложнений при данной операции остается низким. По классификации Клавьяна осложнения IIIa степени наблюдались у 5,7% больных, а IIIb степени диагностированы в 0,9% случаев. Нами также установлено, что степень гидронефроза, наличие нижнеполярных сосудов и камней полостной системы почки, вид операции (по Хайнс-Андерсену или Фолею) значимо не влияют на количество послеоперационных осложнений. ■

Ключевые слова: пиелоуретеральный сегмент, стриктура, гидронефроз, пиелопластика, лапароскопия, осложнения, классификация Клавьяна.

Key words: pyeloureteral segment, stricture, hydronephrosis, pyeloplasty, laparoscopy, complications, Clavien classification.

Резюме:

Цель работы. Изучить осложнения лапароскопической пиелопластики (ЛП) по классификации Клавьяна.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 105 пациентов, которым выполнена ЛП. С целью сравнения интраоперационных и послеоперационных осложнений по мере накопления опыта были выделены три группы по 35 больных в каждой в зависимости от даты выполнения операции. При анализе учитывали возраст и пол больных, степень гидронефроза, наличие нижнеполярных сосудов и камней полостной системы почки.

Результаты. Эффективность операции составила 91,4%.

Summary:

Complications of laparoscopic pyeloplasty on Clavien classification

The aim of this study was to evaluate the complications of the laparoscopic pyeloplasty (LP) using the classification of the Clavien.

We have performed the retrospective analysis of medical records of 105 patients, who were operated on using the LP. For further comparison we have divided all patients into three groups with 35 patients in each group, considering the sex and age of the

По классификации Клавьена у 14 (13,3%) пациентов наблюдались осложнения I степени, включающие гематурию, не требующей гемотрансфузии; дизурические явления; подтекание мочи по дренажу, прекратившееся самостоятельно. У 11 (10,4%) пациентов были осложнения II степени: у 8 (7,6%) – высокая лихорадка; у 3 (2,8%) – гематурия, потребовавшая проведения гемостатической терапии. У 6 (5,7%) больных наблюдались осложнения IIIа степени, связанные с обструкцией стента, приведшей к подтеканию мочи и расширению полостной системы почки. В двух случаях стент успешно заменен, у 4 больных выполнена пункционная нефростомия. Степень IIIб была диагностирована у одного больного, которому в связи с продолжающимся подтеканием мочи выполнена лапароскопическая ревизия пиелoureteroанастомоза и наложены дополнительные швы. Осложнений IV и V степени не было.

Выводы. Анализ результатов ЛП по классификации Клавьена показал, что количество серьезных осложнений (IIIа и более) незначительное. Степень гидронефроза, наличие нижнеполярных сосудов и камней полостной системы почки значимо не влияют на количество послеоперационных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

patients, severity of hydronephrosis, presence of the lower pole vessels and collecting system stones.

The efficacy of the operation was 91.4%. Clavien Grade I complications were observed in 14 patients (13.3%), including hematuria without need for blood transfusion, dysuria, urine leakage through the drainage with spontaneous cessation. Clavien Grade II complications were evident in 11 patients (10.4%): fever in 8 patients (7.6%), hematuria with need for hemotransfusion in 3 patients (2.8%). Six patients (5.7%) presented with Clavien Grade IIIa complications due to stent obstruction leading to urine leakage and hydronephrosis. In two cases stent was successfully changed, in 4 patients percutaneous nephrostomy was carried out. Grade IIIb complication was noticed in one patient, which required the laparoscopic revision of pyeloureteral anastomosis and placement of the additional sutures.

The analysis of the complications of the LP shows that serious complications of the procedure (IIIa and higher) are only few. Severity of hydronephrosis, presence of the lower pole vessels and collecting system stones significantly influence the complication rate.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: the first 100 cases. *J Urol* 2002;167(3):1253 – 1256.
- Rassweiler JJ, Subotic S, Feist-Schwenk M, Sugiono M, Schulze M, Teber D, Frede T. Minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: long term experience with algorithm for laser endopyelotomy and laparoscopic retroperitoneal pyeloplasty. *J Urol* 2007;177(3):1000 – 1005.
- Singh O, Gupta SS, Hastir A, Arvind NK. Laparoscopic dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: experience with 142 cases in a high-volume center. *J Endourol* 2010;24(9):1431 – 1434.
- Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алиев Р.В. Лапароскопическая пластика при первичных сужениях пиелoureтерального сегмента. *Урология* 2013;(6):81 – 84.
- Hanske J, Sanchez A, Schmid M, Meyer CP, Abdollah F, Roghmann F, et al. Comparison of 30 days perioperative outcomes in adults undergoing open versus minimally invasive pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: analysis of 593 patients in a prospective national database. *World J Urol* 2015;33(12):2107-2113.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):189 – 196.
- Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Lee B, Truss MC, Schwaibold H, Burchardt M, et al. Categorisation of complications of endoscopic extraperitoneal and transperitoneal laparoscopic prostatectomy. *World J Urol* 2006;24(1):88 – 93.
- de la Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, Giusti G, Serrano A, Kandasami SV, et al. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2012;62(2):246 – 255.
- Szydelko T, Kasprzak J, Apoznański W, Tupikowski K, Pupka A, Janczak D, et al. Clavien classification of complications after 150 laparoscopic pyeloplasties. *Urology* 2011;77(6):1359 – 1364.
- Moon DA, El-Shazly MA, Chang CM, Gianduzzo TR, Eden CG. Laparoscopic pyeloplasty: evolution of a new gold standard. *Urology* 2006;67(5):932 – 936.
- Davenport K, Minervini A, Timoney AG, Keeley FX Jr. Our experience with retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic pyeloplasty for pelvi-ureteric junction obstruction. *Eur Urol* 2005;48(6):973 – 977.
- Shoma AM, El Nahas AR, Bazeed MA. Laparoscopic pyeloplasty: a prospective randomized comparison between the transperitoneal approach and retroperitoneoscopy. *J Urol* 2007;178:2020 – 2024.
- Canon SJ, Jayanthi VR, Lowe GJ. Which is better—retroperineoscopic or laparoscopic dismembered pyeloplasty in children? *J Urol* 2007;78(4Pt2):1791 – 1795.
- Simforoosh N, Tabibi A, Nouralizadeh A, Nouri-Mahdavi K, Shayaninasab H. Laparoscopic management of ureteropelvic junction obstruction by division of anterior crossing vein and cephalad relocation of anterior crossing artery. *J Endourol* 2005;19(7):827 – 830.
- Peters CA. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of survey. *J Urol* 1996;155:1070 – 1073.
- Bachmann A, Ruszat R, Forster T, Eberli D, Zimmermann M, Müller A, et al. Retroperitoneoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: solving the technical difficulties. *Eur Urol* 2006;49(2):264 – 272.
- Mandhani A, Goel S, Bhandari M. Is antegrade stenting superior to retrograde stenting in laparoscopic pyeloplasty. *J Urol* 2004;171:1440 – 1442.
- Гулиев Б.Г. Лапароскопическая пиелопластика с антеградным стентированием мочеточника. *Урология* 2015;(3):60 – 63.
- Umbreit EC, Routh JC, Husmann DA. Nonoperative management of nonvascular grade IV blunt renal trauma in children: meta-analysis and systematic review. *Urology* 2009;74:579 – 582.
- Matthews LA, Smith EM, Spirmak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol* 1997;157:2056 – 2058.

REFERENCES (4, 18)

- Komyakov B.K., Guliev B.G., Aliev R.V. Laparoskopicheskaya plastika pri pervichnyh suzheniyah pieloureteralnogo segmenta. [Laparoscopic plastics in primary constrictions pyeloureteral segment.] *Urologiya* 2013;(6):81 – 84. (In Russian)
- Guliev B.G. Laparoskopicheskaya pieloplastika s antegradnyim stentirovaniem mochetochnika. [Laparoscopic pyeloplasty with antegrade ureteric stenting.] *Urologiya* 2015;(3):60 – 63. (In Russian)

Анализ экономической эффективности различных эндоскопических методов лечения больных с непротяженными стриктурами мочеточников

С.В. Попов^{1,2}, О.Н. Скрябин^{1,2}, И.Н. Орлов¹, Д.Ю. Чернышева^{1,2}

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

²Санкт-Петербургский Государственный университет, Медицинский факультет, кафедра госпитальной хирургии.

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница имени Святителя Луки (профессора медицины В.Ф. Войно-Ясенецкого)», руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий.

Popov S.V. – MD, PhD, chief physician of St. Petersburg SBHF "Clinical named St. Luke's Hospital (Professor of Medicine VF Voyno-Yasensky)", the head of the municipal center of endoscopic urology and new technologies.

Скрябин О.Н. – д.м.н., профессор, научный руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий. Главный хирург СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Санкт-Петербурга.

Skriabin O. N. – MD, PhD, Professor. Supervisor of the municipal center of endoscopic urology and new technologies. Chief surgeon of St. Petersburg SBHF "Clinical named St. Luke's Hospital (Professor of Medicine VF Voyno-Yasensky)" in St. Petersburg.

Орлов И.Н. – заведующий отделением урологии Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий.

Orlov I. N. – Head of the Department of Urology of the municipal City center of endoscopic urology and new technologies.

Чернышева Д.Ю. – врач-уролог СПб ГБУЗ «Клинической больницы имени Святителя Луки (профессора медицины В.Ф. Войно-Ясенецкого и городского центра эндоскопической урологии и новых технологий).

Chernysheva D. Y. – urologist of St. Petersburg SBHF "Clinical named St. Luke's Hospital (Professor of Medicine VF Voyno-Yasensky)" and the municipal center of endoscopic urology and new technologies.

Стриктура мочеточника – это врожденное или приобретенное соединительнотканное перерождение стенки мочеточника, уменьшающее его просвет. Чаще всего яркие манифестные проявления данного заболевания отсутствуют, однако длительное существование патологии приводит к характерной клинической картине и прогрессирующему вторичному снижению функции ипсилатеральной почки. Наиболее частыми этиологическими факторами образования стриктуры мочеточника являются: хронический воспалительный процесс верхних мочевыводящих путей (ВМП) в сочетании с мочекаменной болезнью (МКБ), ятрогенное повреждение мочеточника, врожденная аномалия, вовлечение органа в опухолевый конгломерат [1, 2, 3].

Понятие «протяженности» стриктуры мочеточника крайне важно для определения тактики ведения больных с данной патологией. Сужения менее или равные 2,0 см принято считать непротяженными, так как возможна их «минимальная инвазивная», т.е. эндоскопическая коррекция [4, 5]. При протяженности

суженного участка мочеточника более 2 см шансы на успех «внутрипросветных» оперативных вмешательств стремятся к нулю, что требует использования как эндовидеохирургических, так и открытых методов пластики мочеточника.

Развитие медицинских технологий и стремление к быстрому восстановлению трудоспособности и социальной реабилитации пациентов привели к тому, что в настоящее время лечение больных со стриктурами мочеточников невозможно представить без использования эндоскопических технологий. Именно малоинвазивная хирургия позволяет решать задачи, сочетающие в себе экономическую сторону вопроса и эффективность лечения.

В современной урологии специалисты не ограничены в выборе эндоскопических методов лечения непротяженных стриктур мочеточников. Однако имеются данные свидетельствующие о том, что все методики внутрипросветной коррекции непротяженных стриктур мочеточников не обладают достаточной радикальностью [6, 7, 8].

На сегодняшний день отмечается недостаточный объем знаний в

области анализа экономической эффективности эндоскопических методов коррекции непротяженных стриктур мочеточников. При выборе оптимального способа оперативного вмешательства в большинстве случаев специалисты апеллируют к их клинической эффективности, уделяя меньше внимания важности экономических расчетов. В последнее время в зарубежной и отечественной литературе существует мнение, что оптимальным методом эндоскопической коррекции непротяженных стриктур мочеточников является лазерная эндоуретеротомия [5, 9]. Давно доказано превосходство эффективности этой методики над эндоуретеротомией с использованием электроножа [10, 11]. Однако, многие авторы признают равную эффективность эндоуретеротомии с использованием лазерной энергии и холодного ножа [8]. При равных показателях успешного применения этих двух методик очевидна значительная разница в стоимости оборудования и расходных материалов к нему для проведения оперативных вмешательств по поводу стриктуры мочеточника.

Цель данной работы – разработка алгоритма снижения затрат на

лечение больных с непротяженными стриктурами мочеточников, выбор оптимальной техники эндоуретеротомии для среднестатистического урологического отделения в пределах Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ экономической эффективности различных видов эндоуретеротомии был проведен по результатам работы Городского центра эндоурологии и эндоскопических технологий Санкт-Петербурга, функционирующего на базе СПб ГБУЗ «Клиническая больница имени Святого Луки (профессора медицины В.Ф. Войно-Ясенецкого)». В распоряжении Центра находится 62 урологические койки (оборот койки 36,1). За 2015 год в условиях урологического отделения было проведено более 2700 оперативных вмешательств, их них 57% было выполнено эндоскопически.

В период с 2007 по 2014 год в Городском центре эндоурологии и эндоскопических технологий Санкт-Петербурга было пролечено 117 больных с непротяженными стриктурами мочеточников. Из них 38 человек перенесли лазерную эндоуретеротомию, 37 – эндоскопическое рассечение стриктуры мочеточника с помощью электрического ножа, 42 – с помощью холодного ножа. Все больные, включенные в исследования, были госпитализированы по экстренным показаниям, минуя амбулаторное звено. С целью исследования эффективности операции и экономической обоснованности всем больным выполнены стандартные методы исследования (первичный осмотр специалиста, клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием). Большинство паци-

ентов было в возрасте от 21 до 56 лет, т.е. в наиболее работоспособном возрасте. Дальнейшие наблюдения осуществлены по одинаковым критериям и период наблюдения больных после операции составил в среднем 20,6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность каждого конкретного вида эндоуретеротомии оценивалась по основному показателю – наличию рецидива стриктуры мочеточника в отдаленном послеоперационном периоде (от 8 недель после операции и более). Из 117 больных со стриктурами мочеточников, которым выполнена эндоуретеротомия с использованием различных видов энергии, рецидив заболевания отмечен у 39 (33,3%). Таким образом, общая эффективность эндоуретеротомии как метода коррекции патологических сужений мочеточника составила 66,7%. Частота возникновения рецидивов после эндоуретеротомии составила 31,6% при использовании лазерной энергии, 32,4% – при использовании «холодного ножа»/ножниц, 35,7% – при электроинцизии. В ходе исследования было установлено, что значимых различий в частоте рецидивирования стриктур мочеточников после лазерной и «холодной» эндоуретеротомии нет ($\chi^2 1,32 < 2, p > 0,05$), в то время как эндоуретеротомия с использованием электричества имеет более низкую эффективность ($p < 0,05$). Таким образом, дальнейшее сравнение эффективности проводилось для одинаково эффективных методик лазерной и «холодной» эндоуретеротомии.

Определение затрат и расчет экономической эффективности оперативных вмешательств.

Экономическая эффективность каждого вида эндоуретеротомии анализировалась по соотношению «затраты – эффективность». Данное соотношение вычисляют по формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты-эффективность», DC – прямые затраты метода, IC – не прямые затраты метода, Ef – эффективность конкретного метода.

Как правило, в клинико-экономических исследованиях, не прямые затраты не подвергаются оценке и принимаются за ноль, т.к. перевод в денежные единицы таких показателей как потерянная денежная выгода больного из-за болезни, боль, время проведенное в удалении от семьи и т.д. не представляется возможным.

В нашем исследовании прямыми затратами считались:

- расходы на пребывания больного в стационаре;
- расходы на медикаментозное обеспечение больного по профильной патологии;
- расходы на оборудование (малоизменяемые расходные материалы): эндоскопическая стойка, оптическая система.
- изменяемые расходные материалы: лазерные световоды, эндоскопические ножницы, эндопиелотомические стенты, ирригационная среда.

Длительность нахождения в стационаре больных с непротяженными стриктурами мочеточников не зависела от метода эндоскопической коррекции данной патологии и, в среднем, составила 8,1 дня. Медикаментозное обеспечение таких больных также было одинаковым. Как правило, стоимость малоизменяемых расходных материалов

не включалась в общую стоимость операции по нескольким причинам: 1. подобное оборудование много-профильный стационар закупает для общего пользования и решения большого ряда задач, а не под конкретную процедуру эндоуретеротомии; 2. проспективно оценить срок службы оборудования крайне сложно (на какое количество процедур хватит ресурса оборудования).

Большая часть технического обеспечения эндоуретеротомий были одинаковы как в случае лазерного, так и в случае холодного рассечения стриктуры мочеочника. Отличающимися позициями явились:

- лазерная хирургическая система и лазерные волокна для осуществления лазерной эндоуретеротомии;
- эндоскопические ножницы для рассечения стриктуры мочеочника холодным ножом.

Очевидно, что лазерная хирургическая система является самой дорогостоящей как в приобретении, так и в обслуживании, однако она является мультифункциональной и в основном, приобретается стационарами для выполнения эндоскопических операций по поводу мочекаменной болезни и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Был проведен анализ коммерческих предложений различных фирм на вышеперечисленные позиции оборудования, необходимого для разных видов эндоуретеротомии. Временной ресурс работы инструментов и оборудования был переведен в максимально количество операций, которое теоретически возможно выполнить за данный времен-

ный промежуток. Кроме того, была определена амортизация оборудования по формуле:

$$A = P/R,$$

где A – амортизация, P (price) – цена, R (recourse) – ресурс.

Данные по среднерыночным ценам, ресурсам оборудования и амортизации представлены в таблице 1.

Из таб. 1 видно, что суммарная амортизация на одну лазерную эндоуретеротомию составила

$$A = 1,1 + 0,6 = 1,7 \text{ тыс. руб./опер.}$$

Разница в стоимости затрат на одну процедуру между вышеописанными способами лечения больных со стриктурами мочеочников составляет 6300 руб.

Для определения расходов использовалось Генеральное Тарифное Соглашение в сфере обязательного медицинского страхования с приложениями на 2015 год [12, 13, 14]. По расчетам, в среднем затраты на проведение эндоскопической лазерной уретеротомии составили 13 614,6 руб, а эндоуретеротомии с использованием ножниц – 19 914,6 руб (распределение суммы расходов представлено на рисунке 1. Таким образом, CER использования лазера для эндоскопической коррекции стриктур мочеочника $CER_{\text{лаз.}} = 13\,614,6 / 68,4 = 199,0$, а CER холодного ножа = $19\,914,6 / 64,3 = 309,7$.

В условиях Клинической больницы Святителя Луки за 7 лет было проведено 117 операций по эндоскопическому рассечению стриктур мочеочников, т.е., в среднем проводится 17 (N) подобных вмешательств в год. Если все эндоуретеротомии в течение года проводить с

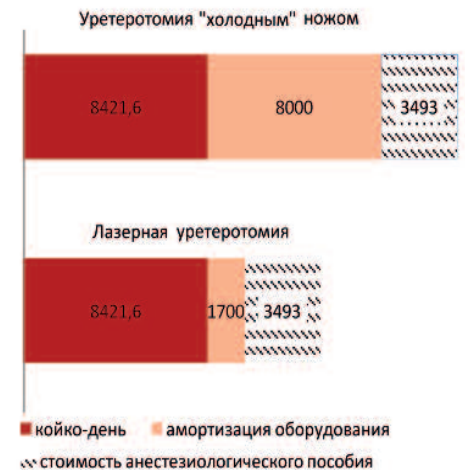


Рис. 1. Распределение расходов на 1 пациента для проведения эндоуретеротомии различными способами

использованием лазерной энергии, то годовые затраты составят $N \times A = 17 \times 1,7 = 28,9 \text{ тыс. руб.}$ Если же для этих целей использовать холодные ножницы, то затраты составят $N \times A = 17 \times 8 = 136 \text{ тыс. руб.}$

Очевидно, что использование лазерной энергии для эндоуретеротомии позволяет минимизировать затраты ЛПУ и является более экономически эффективным. Однако данное положение абсолютно верно только в случае, когда ЛПУ уже обладает лазерной хирургической системой.

Интересным является определение точки безубыточности для эндоуретеротомии, т.е. определение такого количества данных операций в год, когда расходы ЛПУ на приобретение лазерной системы окупятся доходами от ее работы. Данный показатель может быть вычислен по формуле:

$$BEP = TFC / C,$$

Где BEP (break-event point) – точка безубыточности, TFC (total fixed costs) – величина постоянных издержек, C – прибыль с 1 пролеченного пациента.

Если принять во внимание, что стоимость лазерной хирургической установки составляет примерно 17 000 тыс. руб., а ее ресурс состав-

Таблица 1. Среднерыночные цены, ресурсы и амортизация оборудования

Оборудование	Среднерыночная цена (P), тыс. руб.	Средний ресурс (R), кол-во операции	Амортизация (A), тыс. руб./опер	
Лазерная система	17 000	15 000	1,1	1,7
Лазерное волокно	60	100	0,6	
Эндоскопические ножницы	40	5	8	

ляет 15 000 операций, то постоянные издержки на данное оборудование в период его возможной эксплуатации составляют 25 500 тыс. руб. Таким образом, $BEP=25\ 500/8=3\ 187$ операций, что означает, что экономическая обоснованность приобретения лазерной хирургической системы для осуществления эндуретеротомии возникает только при

выполнении в клинике не менее 3187 данных операций за 5 лет.

ВЫВОДЫ

Выбор оптимального метода эндоскопической коррекции стриктур мочеочечников может успешно определяться наличием уже имеющегося оборудования в клинике.

При наличие лазерной хирургической установки оптимально ее использования для эндоскопического рассечения стриктур мочеочечников. Однако, при ее отсутствии метод рассечения стриктур мочеочечника холодным ножом не может быть назван экономически убыточным и может эффективно применяться. ■

Ключевые слова: стриктура мочеочечника, эндуретеротомия, экономическая эффективность.

Key words: ureteral stricture, endoureterotomy, cost effectiveness.

Резюме:

Цель работы: Цель данной работы – разработка алгоритма снижения затрат на лечение больных с непротяженными стриктурами мочеочечников, выбор оптимальной техники эндуретеротомии для среднестатистического урологического отделения в РФ.

Методы исследования: В период с 2007 по 2014 гг. в Городском центре эндурологии и эндоскопических технологий Санкт-Петербурга было пролечено 117 больных с непротяженными стриктурами мочеочечников. Из них 38 человек перенесли лазерную эндуретеротомию, 37 – эндоскопическое рассечение стриктуры мочеочечника с помощью электрического ножа, 42 – с помощью холодного ножа. Большинство пациентов было в возрасте от 21 до 56 лет. Всем больным выполнены стандартные методы исследования (первичный осмотр специалиста, клинические и биохимические анализы крови, УЗИ почек, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием). Период наблюдения больных после операции составил в среднем 20,6 месяцев. Экономическая эффективность каждого вида эндуретеротомии анализировалась по соотношению CER «затраты – эффективность».

Результаты: Частота возникновения рецидивов после эндуретеротомии составила 31,6% при использовании лазерной энергии, 32,4% – при использовании «холодного ножа»/ножниц, 35,7% – при электроинцизии. Рассечение стриктуры мочеочечника с использованием лазерной энергии или холодного ножа одинаково эффективно ($p<0,05$). В среднем затраты на проведение эндоскопической лазерной уретеротомии составляют 13614,6 руб, а эндуретеротомии с использованием ножниц – 19914,6 руб. Таким образом, соотношение «затраты-эффективность» при использовании лазера для эндоскопической коррекции стриктур мочеочечника составила 199,0. Аналогичный показатель для эндуретеротомии с использованием холодного ножа составил 309,7.

Выводы: Использование лазерной энергии для эндуретеротомии позволяет минимизировать затраты ЛПУ и является более экономически эффективным. Однако, данное положение абсолютно верно только в случае, когда ЛПУ уже обладает лазерной хирургической системой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Cost-effectiveness analysis of different methods of endoscopic treatment for patients with unextended ureteral strictures

Introduction: There is a lack of understanding the cost-effectiveness of endoscopic management of non-extended ureteral strictures nowadays. The aim of this paper is to work up the algorithm of reducing the expenses for endoscopic management of non-extended ureteral strictures and to choose the optimal endoscopic for that purpose.

Material and methods: From 2007 to 2014 in Center of endourology and new technologies, Saint-Petersburg, Russia, were performed 117 endoureterotomies – 38 were done by laser energy, 37 – by electro-cautery energy and 42 by cold-knife. The age of patients were from 21 to 56 years old. All patients received the standard diagnostic procedures (blood tests, ultrasound of kidneys, computed tomography of retroperitoneal space with contrast media). Average follow-up was 20.6 months. Cost-effectiveness was calculated using Cost-effectiveness ratio formula.

Results: The frequency of ureteral stricture relapses was 31.6% in case of laser endoureterotomy, in 32.4% case of cold-knife endoureterotomy and 35.7% for electric endoureterotomy. The efficacy of laser and cold-knife endoureterotomy were showed to be equal ($p<0,05$). The expenses for laser endoureterotomy is 13614.6 Rub, cold-knife endoureterotomy – 19914.6 Rub. Cost-effectiveness ration is 199.0 for laser endoureterotomy and 309.7 for cold-knife endoureterotomy.

Conclusion: the use of laser energy for endoureterotomy can minimize the expenses of hospital for endoscopic management of non-extended ureteral strictures.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова С.В., Теплов А.А., Новикова Е.Г. Стриктуры моче- точников после хирургического и комбинированного лечения больных раком шейки матки. Материалы научно-практической конференции, приуроченная к 20-летию клинического госпита- ля МСЧ ГУВД по г. Москве. 2009. С. 167- 170.
2. Haestier A, Sherwin R. Urological complications following gy- naecological surgery. *Obs Gynec and Reprod Med* 2011; 21(3):15-19.
3. Pal DK, Wats V, Ghosh B. Urologic complications following obstetrics and gynecological surgery: Our experience in a tertiary care hospital. *Urol Ann* 2016;8(1):26-30
4. Комяков Б. К., Гулиев Б. Г. Хирургия протяжённых сужений моче- точников. М: БИНОМ, 2005. 256 с.
5. Corcoran AT, Smaldone MC, Ricchiuti DD, Averch TD. Management of benign ureteral strictures in the endoscopic era. *J Endourol* 2009;23(11):1909-1912.
6. Erdogru T, Kutlu O, Koksal T, Danisman A, Usta MF, Kukul E, et al. Endoscopic treatment of ureteric strictures: acucise, cold-knife endoureterotomy and wall stents as a salvage approach. *Urol Int* 2005;74(2):140-146.
7. Goldfisher E.R, Gerber G.S. Endoscopic management of ureteral strictures. *J Urol* 1997; 157(3):770-775.
8. Lojanapiwat B, Soonthonpun S, Wudhikarn S. Endoscopic treat- ment of benign ureteral strictures. *Asian J Surg* 2003;25(2):130-133.
9. Мазо Е.В., Чепуров А.К., Зенков С.С. Эндоскопическое лече- ние стриктур моче- точника гольмиевым лазером. *Урология* 2000;(2):25-28.
10. Hafez KS, Wolf JS. Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2004;17(7):453-464.
11. Tyrirtz SI, Wiklund NP. Ureteral strictures revisited...trying to see the light at the end of the tunnel: a comprehensive review. *J Endourol* 2015;29(2):124-136.
12. Приложение 4 к генеральному тарифному соглашению на 2015 год за счет ОМС. URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338
13. Приложение 10 к генеральному тарифному соглашению на 2015 год за счет ОМС. URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338
14. Приложение 11 к генеральному тарифному соглашению на 2015 год за счет ОМС. URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338

REFERENCES (1, 4, 9, 12, 13, 14)

1. Smirnova S.V., Teplov A.A., Novikova E.G. Strikturyi mo- chetochnikov posle hirurgicheskogo i kombinirovannogo lecheniya bolnyih rakom sheyki matki. [Ureteral stricture after surgical and combined treatment of patients with cervical cancer].Materialyi nauchno-prakticheskoy konferentsii, priurochennaya k 20-letiyu klinicheskogo gospitalya MSCh GUV D po g. Moskve. 2009. P. 167- 170. (In Russian)
4. Komyakov B. K., Guliev B. G. Hirurgiya protyazhYonnyih suzheniy mochetochnikov. [Surgery treatment of extended ureteral stricture]. M: BINOM, 2005. 256 p. (In Russian)
9. Mazo E.B., Chepurov A.K., Zenkov S.S. Endoskopicheskoe leche- nie striktur mochetochnika golmievim lazerom. [The holmium laser in the endoscopic treatment of ureteral strictures]. *Urologiya* 2000;(2):25-28. (In Russian)
12. Prilozhenie 4 k generalnomu tarifnomu soglasheniyu na 2015 god za schet OMS. [Appendix 4 to the general tariff agreement in 2015 by MHI]. Available from: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (In Russian)
13. Prilozhenie 10 k generalnomu tarifnomu soglasheniyu na 2015 god za schet OMS. [Appendix 10 to the general tariff agreement in 2015 by MHI]. Available from: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (In Russian)
14. Prilozhenie 11 k generalnomu tarifnomu soglasheniyu na 2015 god za schet OMS. [Appendix 11 to the general tariff agreement in 2015 by MHI]. Available from: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (In Russian)



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

Перкутанная нефролитолапаксия: прошлое, настоящее, будущее...

В.В. Рогачиков, С.Н. Нестеров, Д.Н. Ильченко, К.П. Тевлин, А.В. Кудряшов
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Сведения об авторах:

Рогачиков В.В., к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская 70, НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. +74994647756. rogachikov@mail.ru.

Rogachikov V.V., PhD, associate professor at the chair of urology and nephrology, N.I.Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation 70, ul. Nizhnaya Pervomaiskaya, Moscow, 105203, Russian Federation Phone: (499) 464-7756

Нестеров С.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская 70, НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. +74994647756. snest-terov@yandex.ru.

Nesterov S.N., PhD, professor, head of the chair of urology and nephrology, N.I.Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation 70, ul. Nizhnaya Pervomaiskaya, Moscow, 105203, Russian Federation Phone: (499) 464-7756

Ильченко Д.Н., ассистент кафедры урологии и нефрологии, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская 70, НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. +74994647756. ilchenko@mail.ru.

Ilchenko D.N., assistant professor at the chair of urology and nephrology, N.I.Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation 70, ul. Nizhnaya Pervomaiskaya, Moscow, 105203, Russian Federation Phone: (499) 464-7756

Тевлин К.П., к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры урологии и нефрологии. 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская 70, НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. +74994647756. opticon2@yandex.ru

Tevlin K.P., PhD, associate professor at the chair of urology and nephrology, N.I.Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation Address: 70, ul. Nizhnaya Pervomaiskaya, Moscow, 105203, Russian Federation Phone: (499) 464-7756

Кудряшов А.В., врач-уролог урологического отделения, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская 70, НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. +74994647756. Dr_kudryashov@mail.ru.

Kudryashov A.V., urologist at the urological department, N.I.Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation Address: 70, ul. Nizhnaya Pervomaiskaya, Moscow, 105203, Russian Federation Phone: (499) 464-7756

Мочекаменная болезнь занимает важное место в повседневной практике уролога и практикующих врачей общего профиля. В основе развития мочекаменной болезни (МКБ) лежат нарушения обменных процессов в организме, зачастую возникающие на фоне морфофункциональных изменений в мочевыделительной системе пациента, наследственной предрасположенности, заболеваний эндокринной системы. В среднем риск заболеваемости уролитиазом колеблется в пределах 5-10%. Коралловидный нефролитиаз является тяжелой формой мочекаменной болезни и составляет от 3 до 30% всех случаев диагностики камней почек [1].

По данным статистических исследований ежегодно в России по поводу МКБ выполняется около 200 000 операций, из них только 17% – высокотехнологичных [2]. Благодаря развитию альтернативных миниинвазивных методов оперативного лечения доля открытых методик (уретеро-, пиело-, нефролитотомия) неуклонно уменьшается. В клинических центрах, имеющих оборудование для проведения дистанционной ударно – волновой лито-

трипсии (ДУВЛТ), уретероскопии, контактной литотрипсии (КЛТ), а также перкутанной нефролитолапаксии (ПНЛЛ), накопивших знания и значительный опыт по хирургическому лечению нефролитиаза, потребность в открытых операциях снизилась до 1-5,4% [1]. Несмотря на использование навигационных методов интраоперационного выявления бессудистых участков при нефротомии, позволяющих удалять даже коралловидные камни без существенного нарушения функции почки, показания к открытой операции в настоящее время ограничены. К ним относятся как абсолютные, так и относительные:

- 1) значительный объем поражения,
- 2) неэффективность лечения методами ДУВЛТ, ПНЛЛ, КЛТ,
- 3) стеноз шейки чашечки, камень дивертикула,
- 4) ожирение,
- 5) нефункционирующий сегмент почки (резекция),
- 6) нефункционирующая почка (нефрэктомия),
- 7) выбор пациента – предпочтение одномоментного удаления конкремента [3].

Однако в последнее время по мере развития комбинированных эндоскопических интратенальных тех-

нологий к абсолютным показаниям открытого доступа можно отнести только нефункционирующую почку, при этом можно использовать лапаро- или ретроперитонеоскопический доступ. К тому же, на современном этапе доказано, что метод ПНЛЛ является наиболее предпочтительным способом извлечения камней чашечковых дивертикулов (stone free rates 69-100%) [4].

Экстракорпоральная и чрескожная нефролитотрипсия являются альтернативой открытых оперативных методик. Мотивами для разработки новых миниинвазивных направлений при лечении МКБ явилось следующее: 1. несоответствие времени, затрачиваемого на выполнение доступа и основного этапа операции; 2. высокий травматизм и значимое уменьшение объема функционирующей паренхимы почки; 3. отсутствие интраоперационной визуализации внутренних структур объекта вмешательства; 4. высокий уровень осложнений после стандартных операций и длительный срок реабилитации.

Развитие дистанционных и перкутанных методов лечения МКБ происходило параллельно с начала 50-х годов прошлого столетия благо-

даря разработке оборудования для литодеструкции в водной среде, основанного на электро-гидравлическом принципе воздействия (рис. 1), а также возможностям осуществления пункционного доступа в полостную систему почки.



Рис. 1. Аппарат для дробления камней Урат

Первоначально большие надежды возлагались на дистанционные технологии по причине их малой травматичности.

В 80-е годы частота применения хирургических методов лечения МКБ в развитых (в отношении уровня здравоохранения) странах мира выглядела следующим образом: ДУВЛТ – 87%, ПНЛЛ – 9%, открытый доступ – 4% [5]. Однако по мере накопления опыта, несмотря на разработку и использование более эффективных видов формирования ударной волны (электро-магнитных, пьезо-электрических, электрокондуктивных), выявлены существенные ограничения ДУВЛТ. Выяснено, что результативность данного метода зависит от исходных размеров конкремента, его плотности, с увеличением которых эффективность метода снижается и увеличивается число послеоперационных осложнений (обострение хронического пиелонефрита, наличие «каменной дорожки» мочеточника, возникновение субкапсулярных и паранефральных гематом) [6]. Доказано, что ДУВЛТ при коралловидном нефролитиазе малопродуктивна, а в некоторых случаях абсолютно противопоказана. После многолетнего пе-

риода использования дистанционной технологии определена целесообразность ее применения только при несложных формах МКБ, размерах камня не более 2,0 см с плотностью до 1000 единиц НУ [7]. Даже в Германии, называемой «матерью ударно-волновых технологий», некоторые крупные госпитали приняли решение не приобретать новые аппараты. С целью увеличения эффективности лечения и ускорения периода реабилитации на современном этапе происходит постепенное замещение экстракорпоральных операций мини- и микроперкутантными технологиями, предполагающими литодеструкцию и экстракцию высокоплотных камней малых (менее 1 см) размеров.

Для понимания и оценки текущих направлений развития терапевтической стратегии МКБ обратимся к истории. Основой совершенствования чрескожной технологии и расширения показаний для ее применения закономерно послужили следующие краеугольные исторические события, открытия и технические разработки:

- 3000 лет до н.э. – чрескожная катеризация мочевого пузыря (Древний Египет);
- 1865 г. – простая чрескожная пункция почки (Т. Hillier) [8];
- 1925 г. – разработка метода троакарного дренирования почки при гидронефрозе (J. Israel, W. I srael) [9];
- 1941 г. – первая экстракция камня почки через сформированный нефростомический тракт (E. Rupel, R. Brown)[10];
- 1951 г. – антеградная чрескожная пиелография под рентгеноскопическим контролем (N. Ainsworth, Vest) [11];
- 1953 г. – разработка метода чрескожной пункции кровеносных сосудов (S. Seldinger) [12];
- 1955 г. – чрескожная пункционная нефростомия под рентгеновским контролем с совместным участием радиологов (W. Goodwin) [13];
- 1970 г. – электрогидравлическая дезинтеграция крупных камней мочевой системы (H. Sachse) [14];
- 1974 г. – пункционная нефростомия

под ультразвуковой навигацией (J. Pedersen) [15];

- 1976 г. – двухэтапное удаление камня почки с использованием дилатационной методики (I. Fernstrom, B. Johansson) [16];
- 1977 г. – применение ультразвукового литотриптера для разрушения и экстракции камня через нефростому (K. Kurth, R. Hohenfellner, J. Altwein) [17];
- 1980-1982 гг. – разработка технологий кожно-почечного доступа (бужи и дилататоры P. Alken, K. Amplatz) [18,19];
- 1983 г. – формирование кожно-почечного тракта с использованием баллонного дилататора для ангиопластики (K. Clayman) [20];
- 1985 г. – первая публикация об опыте проведения 1000 процедур перкутанной нефролитолапаксии (W. Segura) [21];
- 1985 г. – первый опыт чрескожной хирургии нефролитиаза в России (А.В. Морозов, А.Г. Мартов) [22];
- 1989 г. – новая эра лечения уролитиаза методом экстракорпоральной литотрипсии (внедрение литотриптора Dornier HM4) [23];
- 1990 г. – развитие перкутанной почечной хирургии в положении на спине (supine position) (JG. Valdivia) [24];
- 2008 г. – использование многопортовой техники чрескожного лечения коралловидного нефролитиаза (M. Desai) [25];
- 2012 г. – метод ПНЛЛ определен как первая линия терапии коралловидных и крупных камней почек [26].

Побуждающим стимулом для разработки нового направления и усовершенствования минимально-инвазивных технологий также явились особенности анатомии мочевых путей, обуславливающие разнообразие оперативных доступов и, бесспорно, открытие задне-латеральной аваскулярной зоны почки Brodel-Zondeka (рис. 2).

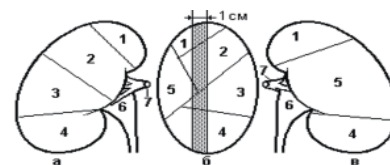


Рис. 2. Бессосудистая зона почки Brodel-Zondeka [27]. Сегменты почки (правая): а – вид спереди, б – сбоку, в – сзади. 1 – segmentum superius; 2 – segmentum anterius superius; 3 – segmentum anterius inferius; 4 – segmentum inferius; 5 – segmentum posterius; 6 – pelvis; 7 – a. renalis; заштрихована «бессосудистая зона».

Конструирование и развитие специализированной эндоскопической техники в начале 80-х годов (M. Marberger совместно с Richard Volf GmbH, Germany [28], K. Korth совместно с Olympus Winter und Ibe, Germany [29], Hautmann совместно с K. Storz, Germany [23]), создание контактных литотрипторов (электрогидравлический – 1955 г., ультразвуковой, лазерный – 60-80-е годы, пневматический – 1988 г.) [23] позволили расширить показания для применения малотравматичных вмешательств в урологии, в том числе при осложненном течении нефролитиаза. Благодаря совершенствованию и внедрению в лечебный процесс новых компьютерных навигационных технологий, перспективы хирургии уролитиаза выросли многократно. На данном этапе развития техники передовые радиологические станции обеспечили возможность получения трехмерного изображения высокого разрешения, оптимального выбора точки пункции и планирования траектории движения инструмента в режиме реального времени.

С учетом вышеуказанного, на современном этапе наиболее рациональным методом лечения при коралловидном нефролитиазе является перкутанная нефролитолапаксия, использующая пункционно-дилатационную технику доступа в сочетании с тремя видами навигации и визуализации (ультразвуковой, рентген-телевизионной и эндоскопической) и различные технологии дезинтегра-

ции конкрементов (рис. 3). Данная методика позволила значимо уменьшить площадь травмируемой паренхимы, сохранить ее функциональную способность, нивелировать риски интра- и послеоперационных осложнений, сократить сроки анальгезии и госпитального периода.



Рис. 3. Перкутанная нефролитолапаксия, этап нефролитотрипсии

В результате проведенных научных исследований установлено, что:

1. Одной из основных проблем МКБ является высокая частота рецидивов, которые могут встречаться у 50% пациентов в течении 5-летнего периода, а ежегодный риск рецидива камнеобразования достигает 14,4-15,2% [2];
2. На долю чрескожных пособий при нефролитиазе как монотерапии приходится от 45 до 60% оперативных вмешательств [30];
3. После перкутанного доступа функциональная способность почки восстанавливается в среднем через 72 часа [31];
4. При исследовании пациентов после формирования кожно-почеч-

ного канала и нефролитотрипсии фокальный дефект паренхимы при сканировании с технецием обнаружен только у 18% [32];

5. При глобальном изучении результатов и осложнений перкутанной нефролитолапаксии в 96 центрах Европы, Азии и Америки сделаны выводы о высокой эффективности и безопасности метода (CROES PCNL Study Group, 2011) [33];

6. Распределение осложнений по Clavien: без осложнений – 79%, I – 11,1%, II – 5,3%, IIIa – 2,3%, IIIb – 1,3%, IV – 0,5%, V – 0,03% [34];

7. Для освоения ПНЛЛ необходимо выполнить не менее 50 операций, а очень хорошие навыки приобретаются после выполнения более 100 вмешательств [35];

8. В настоящее время чрескожная нефролитотрипсия является широко известной и высокоэффективной методикой лечения МКБ, однако в США не более 11% урологов владеют соответствующей квалификацией для проведения данного оперативного вмешательства [36], в России, по мнению экспертов, – не более 3-5%.

Существующие альтернативные методы миниинвазивного лечения нефролитиаза широко известны. Их преимущества и недостатки представлены в таблице 1.

Многопортовая технология заключается в формировании дополнительных доступов для удаления компонентов камня недоступных из основного канала. Операция закан-

Таблица 1. Миниинвазивные методы лечения МКБ

Методы	Преимущества	Недостатки
Многопортовая ПНЛЛ (multitube)	Возможность одномоментного удаления камней	Травма паренхимы, увеличение времени облучения, срока госпитализации
Бездренажная ПНЛЛ (tubeless)	Сокращение сроков анальгезии, госпитализации	Опасность пролонгированного кровотечения с риском повторной операции
ПНЛЛ на спине (supine position)	Уменьшение времени операции (экономия на разворот), использование одновременно ретроградных интратенальных технологий, низкий риск повреждения соседних органов	Неудобство формирования доступа и эндоскопического этапа
Мини, ультра-мини, микро ПНЛЛ	Уменьшение травмы паренхимы и рисков осложнений, увеличение свободы манипулирования, возможность применения tubeless методики	Удлинение времени фрагментации и экстракции, ограничение методики при камнях более 1,5-2,0 см
Ранняя повторная нефроскопия (second-look)	Ликвидация резидуальных камней	Увеличение частоты инфекционно-воспалительных осложнений
Комбинированные методы – ПНЛЛ+ДУВЛ (sandwich therapy)	Полная элиминация конкрементов	Удлинение сроков лечения и реабилитации

чивается установкой двух и более нефростом (рис. 4).

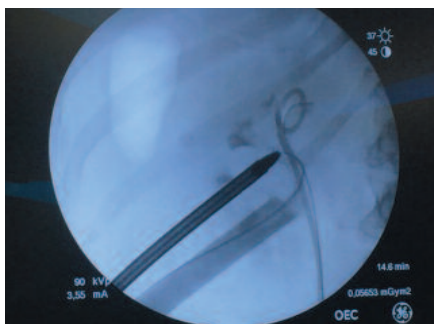


Рис. 4. Двухпортовая методика при коралловидном нефролитиазе (доступ через среднюю и нижнюю чашечки)

Бездренажная, вернее безнефро-ростомная, методика предполагает только внутреннее дренирование мочевых путей. Нефролитолапаксия в положении на спине (*supine position*) обеспечивает уменьшение времени на укладку пациента, но создает трудности манипулирования инструментами (рис. 5).



Рис. 5. Укладка пациента в положение на спине

Методы с использованием ранней повторной нефроскопии и сочетанием чрескожных методик с экстракорпоральными методами фрагментации позволяют уменьшить частоту резидуальных камней. Миди, мини, ультра-мини микронефролитолапаксия с использованием нефроскопов от 17 Ch до 5 Ch дает возможность разрушать и извлекать камни, несмотря на анатомические трудности. Стремление к миниатюризации процедуры существует уже более 15 лет. По данным многочисленных исследований выяснено, что традиционная ПНЛЛ (26 Ch) имеет ряд осложнений, которые в 29-83% случаев обусловлены дилатацией кожно-почечного тракта и ренальными манипуляциями [33]. Поэтому

мини-технологии, разработанные с целью нивелирования травматичности доступа, уменьшают риски, в основном, геморрагических осложнений, но удлиняют время оперативных вмешательств по причине необходимости более мелкой фрагментации камня и длительности их извлечения через тубус малого диаметра, несмотря на использование вакуумного феномена Bernoulli. Микро-технологии заключаются в использовании 3-х компонентной иглы 4,85 Ch (1,6 мм) с оптической системой 0,9 мм и рабочим каналом, пропускающим лазерный световод 200 мкм, и предполагающие наиболее мелкую фрагментацию камней с возможностью их самостоятельного отхождения, не требующие их экстракции или применение ирригационно-аспирационной автоматизированной системы для их отмывания.

С целью улучшения результатов данного вида операций в настоящее время назрела необходимость осуществления мероприятий по оптимизации технологического процесса и дальнейшему развитию всех этапов вмешательства: 1 этап (чрескожный доступ) – а) навигация, б) пункция, в) дилатация; 2 этап (деструкция и экстракция) – а) дезинтеграция конкрементов, б) извлечение фрагментов с оценкой полноты освобождения; 3 этап (дренирование) – а) нефростомия, б) методы закрытия кожно-почечного канала и внутреннее дренирование.

Рентгенологическая, ультразвуковая навигация и эндовидеоскопия являются основными и единственными методами контроля, как первого, так и последующих этапов перкутанного вмешательства, имея при этом значительные ограничения для осуществления безопасных манипуляций. Бипланарная флюороскопия с использованием С-дуги до сих пор является наиболее часто (до 60%) применяемым методом [37]. Ультрасонография в виде процедуры мононавигации применима в ограниченных ситуациях (у 10%), и чаще используется у детей, молодых женщин,

у лиц астеничного телосложения и имеет такие значимые преимущества, как отсутствие лучевой нагрузки и наличие визуального контроля за окружающими висцеральными тканями и органами [38]. Комбинированные технологии навигации, используемые в менее чем в 15% случаев, предполагают осуществление следующих шагов: а) поиск заинтересованной чашечки, безопасной зоны направления пункционного канала и точки кожного входа при УЗ сканировании, б) виртуальное проектирование и формирование плана доступа, осмысление «дорожной карты», определение угла наклона иглы при биплановой рентгеноскопии, в) ретроградное контрастирование ЧЛС и собственно пункция выбранной чашечки под контролем фронтальной флюороскопии [39]. При отсутствии дилатации полостной системы почки, множественном или комбинированном нефролитиазе, аномалиях положения почек и морбидном ожирении возможно применение сочетанной навигации с использованием эндовидеоскопии. Гибкая уретероскопия позволяет осуществить точную антеградную пункцию через бессосудистую зону чашечки и исключить потерю ориентации при геморрагических изменениях прозрачности среды, а также произвести формирование ретроградного почечно-кожного канала при использовании техники Lawson. Уретероскопически ассистированная ретроградная нефростомия, как первый этап ПНЛЛ, применима при невозможности антеградного доступа, при отсутствии ретенции верхних мочевых путей [40]. Прорывом совершенствования технологии доступа явилось развитие философии минитюаризации хирургии нефролитиаза. Однако, «всевидящая» игла с микрооптикой 0,6 мм, улучшая возможности пункционного этапа, требует применения вспомогательных методов визуализации (ультразвуковых или рентгенологических).

Идеальная пункция подразумевает процедуру с максимальной

результативностью освобождения от камней и минимальным риском кровотечения и повреждения висцеральных органов. Поэтому последние научные и технические разработки направлены на совершенствование технологий навигации и методов пункционно-дилатационного доступа. Получила развитие ротационная флюороскопия высокого разрешения с интраоперационной 3D реконструкцией, позволяющая обеспечить точную топическую картину камня и планирование оптимального пункционного канала. Специальные алгоритмы конструирования КТ-подобных изображений обеспечивают нужной информацией менее чем за минуту непосредственно у операционного стола. Программа интегрированной навигации отображает длину, угол траектории иглы, точку кожного входа, автоматически перемещает С-дугу для оптимальной визуализации, а система лазерного перекрестия указывает зону позиционирования инструментов доступа. Разработан и широко используется набор средств для уменьшения лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал – адаптация частоты импульсов, выбор фильтра с учетом телосложения, регулировка коллиматора, позиционирование объекта без включения источника излучения и др., обеспечивающий снижение радиологического скрининга на 67% [41]. 3D сонография с новой роботизированной системой пункционной навигации имеет ряд преимуществ в виде отсутствия лучевой нагрузки и точности манипуляций, однако эта методика в настоящее время находится на стадии клинических испытаний и носит экспериментальный характер [42]. Виртуальная проекция ультразвукового пункционного тракта на флюороскопическую картину обеспечивает безопасность этапа формирования кожно-почечного канала и также находится на стадии клинических исследований [43]. Данная система может служить симуляционным тренажером на этапе обучения чрескожным методам хирур-

гии МКБ. Разработка специальной конструкции игл позволяет улучшить успешность пенетрации ЧЛС благодаря оценке биоимпеданса на границе тканей и сред [44]. В рутинной практике предоперационное планирование доступа основывается на мультиспиральной КТ-пиелографии и объемной реконструкции органа, а контроль во время процедуры базируется на ультразвукографии и рентгеноскопии, в редких ситуациях – на КТ и МРТ навигации (рис. 6 а-в).

Благодаря техническим разработкам в последнее время появились работы о проведении перкутанного доступа с новыми видами визуального наблюдения. Метод предполагает рентгеноскопическую мультиплановую реконструкцию с контрастным усилением, интегрированную с изображением, полученным при КТ/МРТ исследовании, а лазерная система фокусировки Syngo-i-Guide обеспечивает точность и безопасность траектории пункционной иглы. Преимуществом данной системы является малая величина дозовой нагрузки и уменьшение времени этапа пенетрации [45]. Компьютерная программа наложения 3D-параметров КТ/МРТ на УЗ изображение в режиме реального времени в сочетании с экспериментальным использованием электромагнитного сенсора на кончике иглы позволит в недалеком будущем добиться оптимальных результатов в осуществлении доступа [46]. Также представляет интерес работа испанских ученых, посвященная разработке электромагнитной системы определения траектории доступа, предполагающая ретроградную установку проводника и антеградное проведение пункционной иглы с помощью навигационных сенсоров под эндовизуальным и УЗ контролем [47]. Данная система прошла успешное экспериментальное исследование на животных моделях в 2013 году. Также проходит тестирование «роботическая рука» для перкутанной почечной пункции в сочетании с УЗ навигацией [48]. Следующим этапом развития компью-



Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография мочевыведительной системы с 3D реконструкцией
а – фронтальная проекция,
б, в – косые правая и левая проекция

тер-ассистированной хирургии, нашедшей свое применение при лапароскопических вмешательствах, является внедрение новой технологии в перкутанной хирургии нефролитиаза. Суть процедуры следующая:

во время МСКТ цветные радио-маркеры фиксируются к коже, интраоперационно они служат навигационными точками для формирования виртуальной анатомии зоны интереса. Инновационная программа, разработанная в Научно-исследовательском центре рака (Германия), позволяет получить 3D реконструкцию КТ сканирования собирательной системы почки и окружающих органов в различных позициях пациента. Камера iPad получает изображение от стороны доступа, форматирует его и передает через беспроводную локальную сеть серверу устройства управления флюороскопическим столом. Сервер анализирует расположение маркеров относительно iPad и сопоставляет их с позицией видео- и КТ-изображения. Далее сервер создает картину дополненной реальности и передает информацию на iPad [47] (рис. 7).

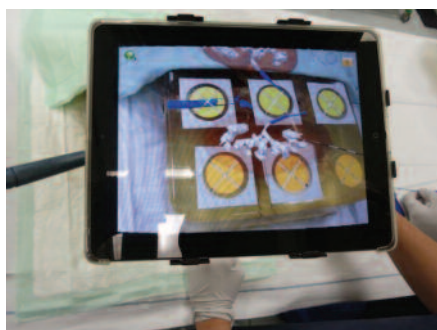


Рис. 7. iPad навигация

В настоящее время после пункции заинтересованной чашечки и оптимальной установки рабочего проводника рутинно осуществляется фасциальная дилатация бужами 8-10 Ch с последующим определением метода формирования кожно-почечного канала. Выбор инструментария и технологии дилатации зависит от величины и конфигурации камня, его мобильности, диаметра и длины шейки чашечки, типа строения и степени ретенции ЧЛС, отеочно-инфильтративных изменений эндотелия, толщины и плотности паренхимы в зоне пункции, а также величины пространства между камнем и стенкой чашечки. В большинстве случаев используется методика прогрессивного бужирования телеско-

пическими металлическими дилаторами Alken или пластиковыми дилаторами Amplatz с последующей установкой одноименного кожуха, выбор диаметра которого определяется величиной эндоскопа [18]. Среди преимуществ кожуха можно отметить следующие: стабильность доступа, невозможность абсорбции и экстравазации ирригационной жидкости, обеспечение низкого интратанального давления, возможность извлечения крупных фрагментов и гемостатическая интубация паренхиматозного тракта. Однако необходимость смены дилаторов и их количество сопряжены с пролонгированием данного этапа и времени рентгенологического скрининга, с риском потери доступа, а также кровотечения с развитием гемотампонады ЧЛС. Данных осложнений лишена методика одномоментного доступа (one-shot), которая имеет относительные ограничения только при склеротических изменениях паранефрия и паренхимы почки. Лучшим методом дилатации на данном этапе является баллонная технология, имеющая неоспоримые преимущества в виде применения одношаговой техники, низкого риска паренхиматозного кровотечения и травматических повреждений по причине радиальной силы воздействия [20]. К наиболее значимым проблемам этапа доступа можно отнести невозможность продвижения внешнего кожуха до просвета чашечки в случаях отсутствия пространства для его проникновения, особенно при коралловидном нефролитиазе. При этом достижение просвета чашечки возможно только под эндовизуальным контролем, что при возникшем паренхиматозном кровотечении крайне затруднительно. В данной ситуации наиболее предпочтительно использование телескопических дилаторов Alken.

Представляется закономерным развитие второго этапа чрескожной технологии – дезинтеграции конкремента, основной целью которой является сокращение времени фраг-

ментации и замена экстракции на аспирацию. Рутинно применяемые методы, такие как электрогидравлический, пневматический и даже ультразвуковой (в меньшей мере) требуют использования, зачастую продолжительной, инструментальной экстракции высокоплотных крупных фрагментов. Современные разработки оборудования, использующие энергию высокочастотного гольмиевого лазера, демонстрируют фрагментацию в «пыль», что в сочетании с автоматизированной ирригационно-аспирационной системой обеспечивает полное калькулезное освобождение без необходимости их извлечения. Стратегия фрагментации и экстракции зависит от трех равноценно-значимых факторов: 1. калькулезный фактор включает плотность, локализацию, размер и конфигурацию камня; 2. инструментальный фактор определяется калибром рабочего канала эндоскопа, диаметром внешнего кожуха и моделью нефроскопа; 3. фактор укладки пациента – положение на спине (supine pos.) предполагает позицию инструмента с наклоном вниз, что облегчает спонтанную миграцию фрагментов.

Традиционно ПНЛЛ заканчивается установкой нефростомического дренажа с целью гемостатической интубации паренхиматозного канала, обеспечения низкого внутрипросветного давления и адекватной уродинамики, исключения паранефральной экстравазации мочи и формирования уриномы, а также для перспектив осуществления прямого доступа (методика second-look) и проведения контрастного антеградного исследования. За годы применения методики использовалось множество дренирующих устройств различных размеров и модификации. Если на ранних этапах совершенствования технологии преимущественно устанавливались трубки, сопоставимые с диаметром сформированного канала, то в настоящее время наибольшее распространение получили нефростомы малого диаметра. Доказана возможность

минидренирования (10-12 Ch) при инфекционном, коралловидном нефролитиазе, изначальной дилатации ЧЛС, не полном калькулезном освобождении, в случае интраоперационных осложнений (перфорация, паренхиматозное кровотечение, повреждение висцеральных органов), а также при осуществлении макси-доступов (30-36 Ch). Известно, что использование нефростомы малого диаметра (до 10-12 Ch) при доступе 30 Ch приводит к геморрагическим осложнениям только в 1% случаев [49]. В последнее время получили развитие безнефростомная и бездренажная методики, продиктованные рядом факторов – длительное заживление кожно-почечного канала при пролонгированной нефростомии, отсутствие компрессионного гемостатического эффекта и геморрагических осложнений при использовании дренажа малого диаметра, быстрое закрытие свища и спонтанный гемостаз при дислокации нефростомы в раннем послеоперационном периоде [50-51]. Преимущества данной методики (одномоментное закрытие кожно-почечного канала, уменьшение потребности в послеоперационной анальгезии, сокращение сроков госпитального периода и реабилитации, сопоставимость периоперационных осложнений по количеству, характеру и степени тяжести в сравнении с дренажной техникой) оценены рядом авторов при проведении рандомизированных исследований [52]. Уже накоплен опыт бездренажной ПНЛЛ у детей, пациентов с ожирением, старческого возраста, при коралловидном нефролитиазе, в случаях единственной почки, аномалий развития (дистопии, подковообразной почки), хронической почечной недостаточности, синхронной билатеральной процедуре [53-54]. Благодаря многоцентровым исследованиям определены критерии возможности применения метода – отсутствие инфекции мочевых путей, использование менее 2 портов, размер камня менее 3 см, время операции менее 2 часов, отсутствие

осложнений (перфорация, кровотечение), полное калькулезное освобождение, отсутствие органической инфраренальной обструкции [55]. К альтернативным tubeless методам, нивелирующим риски паренхиматозного кровотечения, относятся следующие процедуры:

- механическая компрессия кожно-почечного канала;
- ушивание свищевого хода;
- криоабляция паренхиматозного тракта;
- моно- и биполярная коагуляция паренхиматозных сосудов;
- аппликация абсорбируемых гемостатических материалов (фибрин, желатиновый матрикс с тромбином и без) [56-57].

Изучение проблем перкутанной хирургии нефролитиаза продолжается и по сей день. Что же нас ждет в будущем, какие технологические разработки и инструментальные усовершенствования позволят решить такие существующие проблемы перкутанной хирургии нефролитиаза, как выбор оптимально-физиологического положения пациента на операционном столе, уменьшение риска респираторных и кардиологических осложнений, увеличение эффективности и безопасности доступа, возможность монопортовой техники, скорость фрагментации и экстракции, полнота элиминации, необходимость дренирования, низкая доза облучения, профилактика осложнений (полноценный гемостаз, мочевиная инфекция)?

Новшества должны коснуться всех этапов ПНЛЛ, от пункции и навигации до дренирования или клеевой тампонады паренхиматозного канала. Необходимость дальнейшего развития метода также продиктована определенным спектром наиболее часто встречающихся осложнений и особенностями периоперационного периода.

Немного пофантазируем...

Давайте представим 20... год. В больницу поступает пациент с диагнозом коралловидный камень почки. Пациент после предопера-

ционной подготовки попадает в операционную будущего. Медицинский персонал укладывает пациента на операционный стол с окном для пункции в положение лежа на спине. Ассистент подводит роботическую установку к пациенту. Хирург, находясь в пультовой и управляя джойстиком, расположенным на дистанционном пульте управления, точными движениями манипулятора робота с фиксированной иглой и сложным механизмом обратной связи проводит пункцию полостной системы почки (рис. 8).

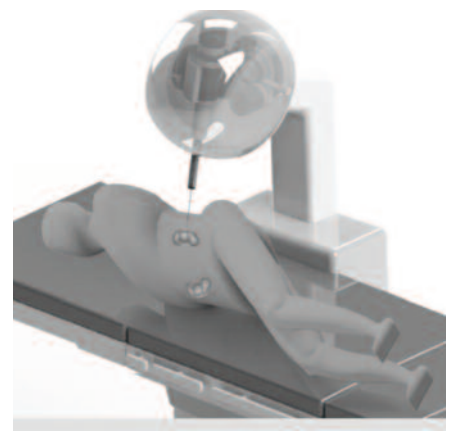


Рис. 8. Роботизированное устройство для пункции при перкутанной нефролитотомии [58]

При этом навигация осуществляется с помощью компьютерной программы, позволяющей интегрировать 3D-параметры КТ/МРТ на 3D сонографическое изображение в режиме реального времени и отслеживать положение иглы по отношению к чашечке-мишени и корректировать продвижение иглы при ее отклонении. Формирование пункционного доступа проводится с помощью баллонного дилататора с наличием в центральной части просвета с изменяемым диаметром канала для проведения оптики и инструментов. С помощью лазерного дезинтегратора производится фрагментация камней в мелкодисперсную пыль. Автоматизированная ирригационно-аспирационная система подает подогретую жидкость и аспирирует каменную мелкодисперсную взвесь, контролируя давление в полостной системе почки. Закрытие

пункционно-дилатационного доступа производится с помощью клеевых материалов.

Таким образом, учитывая современное состояние проблемы, мы предполагаем, что перспективными направлениями будущего перкутанной техники могут быть:

- сочетанные навигационные технологии с использованием данных МСКТ, МРТ, рентгеновского и УЗ сканирования на этапе осуществления доступа и формирования кожно-почечного канала;
- использование дистанционных роботизированных технологий

на этапе дезинтеграции и экстракции камня;

- применение автоматизированной подачи подогреваемого раствора и аспирации фрагментов при поддержании низкого внутриполостного давления;
- новые технологии литодеструкции с использованием лазерной энергии в режиме абляции и микрофрагментации;
- использование гибкой цифровой нефроскопии с целью оптимизации доступа в труднодоступные зоны ЧЛС и полного калькулезного освобождения;

• сочетание антеградных и ретроградных интратренальных технологий;

- термальные или биологические методы паренхиматозного гемостаза и закрытия кожно-почечного свища;
- технологические разработки и усовершенствования инструментария (баллонный кожух-дилататор с изменяемым диаметром (просветом), трансформирующийся мочеточниковый катетер в стент, конструктивное изменение операционного стола для оптимального и физиологического положения пациента и др.). ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, перкутанная нефролитолапаксия, нефролитотрипсия.

Key words: urolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolitholapaxy, nephrolithotripsy.

Резюме:

Мочекаменная болезнь (МКБ) имеет повсеместное широкое распространение и занимает ведущее место в структуре хирургических болезней органов мочевой системы. В основе развития мочекаменной болезни лежат нарушения обменных процессов в организме. В среднем риск заболеваемости уролитиазом колеблется в пределах 5—10%. Коралловидный нефролитиаз является тяжелой формой мочекаменной болезни и составляет от 3 до 30% всех случаев диагностики камней почек. В связи с развитием технического прогресса минимально-инвазивные методы лечения уролитиаза активно внедряются в урологические стационары. Экстракорпоральная и чрескожная нефролитотрипсия вытесняют открытые травматичные операции и позволяют успешно удалять камни из мочевых путей. Основными направлениями минимально-инвазивных методик являются меньшая площадь травмируемой паренхимы, сохранение функциональной способности почки, низкие риски интраоперационных и послеоперационных осложнений и, как следствие, сокращение сроков анальгезии и госпитального периода. Работа посвящена истории методов лечения данной патологии. Проведен обзор современных методов лечения МКБ и, в частности, самой тяжелой формы – коралловидного нефролитиаза. Проведена сравнительная характеристика преимуществ и недостатков альтернативных миниинвазивных методов лечения нефролитиаза. В статье широко освещены все 3 этапа чрескожной нефролитолапаксии (1 этап – чрескожный доступ, 2 этап – деструкция и экстракция, 3 этап – дренирование). Также раскрыты современные научные достижения и клинические экспериментальные разработки каждого этапа перкутанного метода. На основании часто встречающихся осложнений и особенностей периоперационного периода определены перспективные направления развития чрескожной хирургии настоящего и ближайшего будущего.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future...

Urolithiasis is a widespread disease which takes a leading place in the structure of surgical diseases of the urinary system. The basis for the development of urolithiasis are the disturbances of metabolic processes in the body. The average risk to acquire urolithiasis varies in the range of 5-10%. Staghorn nephrolithiasis is a severe form of kidney stones and takes 3 to 30% of all kidney stone cases. Following the technical progress, minimally invasive treatment methods are being actively implemented in urological hospitals. Extracorporeal and percutaneous nephrolithotomy replaces the traumatic open surgery and demonstrates a success to remove stones from the urinary tract. The main trends of the minimally-invasive techniques are minimization of operational trauma, preservation of functional ability of kidneys, low risk of intraoperative and postoperative complications and, as consequence, reduction in the analgesia and admission duration. This article is dedicated to the history of the treatment methods of this pathology. We review the modern methods of treatment of urolithiasis and in particular of the most severe forms, namely of the staghorn nephrolithiasis. We undertake the comparative analysis of the advantages and disadvantages of alternative minimally invasive therapy techniques for nephrolithiasis. The article widely covers all 3 stages of percutaneous nephrolithotripsy (1 - percutaneous access, 2 – stone destruction and extraction, 3 - drainage). Also disclosed scientific advances and clinical experimental developments for these three stages of the percutaneous therapy. Based on the data to the common complications and characteristics of the perioperative period, perspective directions are defined for further development of percutaneous surgery in a present time and up to a near future.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Руденко В.И., Григорьев Н.А., Еникеев М.Э., Сорокин Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении мочекаменной болезни. М.: Литтерра, 2007. 144 с.
2. Аляев Ю.Г. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. М: ГЭОТАР – Медиа, 2010. 103 с.
3. Океке Ваинганкар Н, Хайек С, Смит АД, Океке З. Calyceal diverticula: a comprehensive review. *Rev Urol* 2014;16(1): 29–43.
4. Paik ML, Resnick MI. Is there a role for open stone surgery? *Urologic Clinics* 2000; 27(2):323–331
5. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al. (2015) Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol* 2015;67(4):612–616
7. Мочекаменная болезнь в «Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов». 2011. 28–31с.
8. Bloom DA, Morgan JR, Scardino PL. Thomas Hillier and percutaneous nephrostomy. *Urology* 1989; 33:346–350
9. Israel J, Israel W. Chirurgie der Niere und des Harnleiters. Thieme, Leipzig, 1925. 222 p.
10. Rupel E, Brown R. Nephrostomy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculus anuria. *J Urol* 1941;46:177–182
11. Ainsworth WL, Vest SA. The differential diagnosis between renal tumors and cysts. *J Urol* 1951;66(6): 740–749
12. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 1953;39(5): 368–376
13. Goodwin WE, Casey WS, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *JAMA* 1955;157:891–894
14. Sächse H. Erfahrungen mit der Electrolithotripsie. *Verh Deutsche Ges Urologie* 1970;23:171–173
15. Pedersen JF. Percutaneous nephrostomy guided by ultrasound. *J Urol* 1974;112:157–159
16. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:257–259
17. Kurth KH, Hohenfellner R, Altwein J. Ultrasound litholapaxy of a staghorn calculus. *J Urol* 1977;117:242–243
18. Alken P. The telescope dilators. *World J Urol* 1985;3:7–10
19. Rusnak B, Castaneda-Zuniga W, Kotula F. An improved dilator system for percutaneous nephrostomies. *Radiology* 1982; 144:174
20. Clayman RV, Castaneda-Zuniga W, Hunter DW. Rapid balloon dilatation of the nephrostomy tract for nephrostolithotomy. *Radiology* 1983;147:884–885
21. Segura W, Patterson OE, Le Roy AJ. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1000 cases. *J Urol* 1985; 1134:1077–1081
22. Морозов А.В., Мартов А.Г. Удаление камней почек и мочеточников через нефростомический свищ. *Урология и нефрология* 1985;4:30–32.
23. Supine percutaneous nephrolithotomy and ECIRS: the new way of interpreting PNL. [Editors Scoffone CM, Hoznek A, Cracco CM]. Springer-Verlag, France, 2014
24. Valdivia JD, Valle J, Villarroya S, LÓPEZ JA, BAYO A, LANCHARES E, et al. Why is percutaneous nephrostomy still performed with the patients prone? *J Endourol* 1990; 4:269–272
25. Desai M, Ganpule A, Manohar T. "Multiperc" for complete staghorn calculus. *J Endourol* 2008;22:1831–1833
26. Turk C, Knoll T, Petrik A. Guidelines on urolithiasis, European Association of Urology. 2012: 102 p. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/20_Urolithiasis_LR-March-13-2012.pdf
27. Хинман Ф. Оперативная урология. Атлас. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2001. 1192 с.
28. Marberger M, Stack I, Hruby W. Percutaneous litholapaxy of renal calculi with ultrasound. *Eur Urol* 1982;8:236–242
29. Korth K. A new percutaneous pyeloscope with permanent irrigation. *BJU Suppl* 1983;31:33–39
30. Мартов А.Г., Ергак Д.В., Серебрянный С.А., Дзеранов Н.К., Лисовченко С.А. Перкутанная хирургия кораллоидного нефролитиаза в эпоху ДЛТ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–30 апреля 2003). М., 2003, С. 411–412.
31. Handa RK, Evan AP, Willis LR, Connors BA, Gao S, Kim SC, et al. Time – course for recovery of renal function after unilateral (single-tract) percutaneous access in the pig. *J Endourol* 2010;24(2):283–288.
32. Unsal A, Koca G, Resorlu B, Bayindir M, Korkmaz M. Effect of percutaneous nephrolithotomy and tract dilatation methods on renal function: assessment by quantitative single-photon emission computed tomography of technetium – 99m – dimercaptosuccinic acid uptake by the kidneys. *J Endourol* 2010; 24(9):1497–1502
33. 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): 11–17
34. Ozden E, Mercimek MN, Bostanci Y, Yakupoglu YK, Sirtbas A, Sarikaya S. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease: a single-center experience. *Urology* 2012;79(5):990–994
35. Allen D, O'Brien T, Tiptaft R, Glass J. Defining the Learning Curve for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2005;19(3):279–282.
36. Schilling D, Gakis G, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. The learning curve in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. *World J Urol* 2011;29(6):749–753
37. Tepeler A, Binbay M, Yuruk E, Sari E, Kaba M, Muslumanoglu AY, et al. Factor affecting the fluoroscopic screening time during percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2009;23(11):1825–1829
38. Desai M. Ultrasonography-guided punctures – with and without puncture guide. *J Endourol* 2009;23:1641–1643
39. Ritter M, Krombach P, Michel MS. Percutaneous stone removal. *Eur Urol Suppl* 2011;10:433–439
40. Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Ogawa T, Uemura H, Kubota Y, Matsuzaki J. Ureterostomy assisted retrograde nephrostomy: a new technique for percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int* 2012;110:588–590
41. Portis AJ, Laliberte MA, Drake S, Holtz C, Rosenberg MS, Bretzke CA. Intraoperative fragment detection during percutaneous nephrolithotomy: evaluation of high magnification rotational fluoroscopy combined with aggressive nephroscopy. *J Urol* 2006;175:162–166
42. Boctor EM, Choti MA, Burdette EC, Webster RJ. Three-dimensional ultrasound-guided robotic needle placement: an experimental evaluation. *Int J Med Robot Comput Assist Surg* 2008;4:180–191
43. Mozer P, Conort P, Leroy A, Baumann M, Payan Y, Troccaz J, et al. Aid to percutaneous renal access by virtual projection of the ultrasound puncture tract onto fluoroscopic images. *J Endourol* 2007;21:460–465
44. Hernandez DJ, Sinkov VA, Roberts WW, Allaf ME, Patriciu A, Jarrett TW, Kavoussi LR, Stoianovici D. Measurement of bio-impedance with a smart needle to confirm percutaneous kidney access. *J Urol* 2001;166:1520–1523
45. Ritter M, Rassweiler MC, Haecker A, Michel MS. Laser-guided percutaneous kidney access with the UroDyna-CT: first experience of three-dimensional puncture planning with an ex-vivo model. *World J Urol* 2013;31:1147–1151
46. Appelbaum L, Solbiati L, Sosna J, Nissenbaum Y, Greenbaum N, Goldberg SN. Evaluation of an electromagnetic image-fusion navigation system for biopsy of small lesions: assessment of accuracy in an in vivo swine model. *Acad Radiol* 2013; 20:209–217
47. Müller M, Rassweiler MC, Klein J, Seitel A, Gondan M, Baumhauer M, et al. Mobile augmented reality for computer-assisted percutaneous nephrolithotomy. *Int J Comput Assist Radio Surg* 2013;8:663–675
48. Challacombe B, Patriciu A, Glass J, Aron M, Jarrett T, Kim F, et al. A randomized controlled trial of human versus robotic and telerobotic access to the kidney as the first step in percutaneous nephrolithotomy. *Comput Aided Surg* 2005;10:165–171
49. De Sio M, Autorino R, Quattrone C, Giugliano F, Balsamo R, D'Armiento M. Choosing the nephrostomy size after percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2011;29:707–711
50. Shen P, Liu Y, Wang J. Nephrostomy tube-free versus nephrostomy tube for renal drainage after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2012;88:298–306
51. Crook TJ, Lockyer CR, Keoghane SR, Walmsley BH. otally tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2008;22(2):267–271
52. Agrawal MS, Agrawal M. Tubeless percutaneous nephrolithotomy. *Indian J Urol* 2019;26:16–24
53. Falahatkar S, Khosropanah I, Roshani A, Neiroomand H, Nikpour S, Nadjafi-Semmani M, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones. *J Endourol* 2008 22:1447–1451
54. Aghamir SM, Hamidi M, Aloosh M, Mohammadi A, Nikoobakht MR, Meysamie A. Efficacy and morbidity following PCNL in patients with renal anomalies: the outcome from a randomized study comparing different imaging modalities for assessment. *Minerva Urol Nefrol* 2011;63:207–212
55. Wang J, Zhao C, Zhang C, Fan X, Lin Y, Jiang Q. Tubeless vs standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *BJU Int* 2011;109:918–924
56. Li R, Louie MK, Lee HJ, Osann K, Pick DL, Santos R. Prospective randomized trial of three different methods of nephrostomy tract closure after percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int* 2010;107:1660–1665
57. Choe CN, L'Esperance JO, Auge BK. The use of adjunctive hemostatic agents for tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2009 23:1733–1738
58. Rodrigues PL, Rodrigues NF, Fonseca J, Lima E, Vilaça JL. Kidney Targeting and Puncturing During Percutaneous Nephrolithotomy: Recent Advances and Future Perspectives. *J Endourol* 2013;27: 826–834

REFERENCES (1, 2, 3, 7, 22, 27, 30)

1. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Rudenko V.I., Grigorev N.A., Enikeev M.E., Sorokin N.I. Sovremennyye tehnologii v diagnostike i lechenii mochekamennoy bolezni. [Modern technology in the diagnosis and treatment of urolithiasis]. M.: Litterra, 2007. 144 p. (In Russian)
2. Krivonos O.V., Skachkova E.L., Malhasyan V.A., Pushkar D.Yu. Sostoyaniye, problemy i perspektivy razvitiya Rossiyskoy urologicheskoy sluzhby. [Status, Problems and Prospects of the Russian urological care]. *Vestnik rossiyskogo obshchestva urologovurologov*. 2012: 2. (In Russian)
3. Alyaev Yu.G. Mochekamennaya bolezni. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya. [Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment]. M: GEOTAR – Media, 2010. 103 p. (In Russian)
7. Mochekamennaya bolezni [Urolithiasis] in «Klinicheskie rekomendatsii Evropeyskoy assotsiatsii urologov». [Clinical guidelines of the European Association of Urology]. 2011. 28–31p. (In Russian)
22. Morozov A.V., Martov A.G. Udaleniye kamney pochek i mochetochnikov cherez nefrostomicheskyy svishch. [Removing of the kidney and ureter stones through nephrostomy fistula]. *Urologiya i nefrologiya* 1985;4:30–32. (In Russian)
27. Hinman F. Operativnaya urologiya. Atlas. [Operative Urology. Atlas]. M.: GEOTAR – Media, 2001. 1192 p. (In Russian)
30. Martov A.G., Ergakov D.V., Serebryannyiy S.A., Dzeranov N.K., Lisovchenko S.A. Perkutannaya hirurgiya korallovidnogo nefrolitiaz v epokhu DLT. [Percutaneous surgery of a staghorn calculi in the era of ESWL]. Materialy Plenuma pravleniya Rossiyskogo obshchestva urologov (Sochi, 28–30 aprelya 2003). [Proceedings of the Plenum of the Russian Society of Urology (Sochi, 28–30 April 2003)]. M., 2003, P 411–412. (In Russian)

Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*

В.В. Евдокимов¹, С.В. Захариков¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², В.Б. Туровецкий³

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

²ФГБУ институт молекулярной генетики РАН,

³МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет биологии

Сведения об авторах:

Евдокимов В.В. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Evdokimov V.V. - MD, PhD, chief researcher at N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia.

Захариков С.В. – научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Zakharikov S.V. - researcher at N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia.

Андреева Л.А. – кандидат биологических наук, ученый секретарь института молекулярной генетики РАН, Andreeva L.A. - PhD, Scientific Secretary of the Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences

Мясоедов Н.Ф. – академик РАН, руководитель отдела химии физиологически активных веществ института молекулярной генетики РАН

Mysaev N.F. - Academician of Russian Academy of Sciences, head of the chemistry department of the physiologically active substances of the Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences

Туровецкий В.Б. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра биофизики биологического факультета

Turovetsky V.B. - PhD, senior researcher of Moscow State University named after MV Lomonosov Moscow State University, Department of Biophysics, Faculty of Biology

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что в последние десятилетия снижается уровень мужской фертильности, что в значительной степени определяет число бесплодных браков в разных странах мира. Демографическая ситуация в нашей стране в настоящее время характеризуется снижением рождаемости, ведущей причиной которого является мужской фактор. По данным ВОЗ уровень мужской фертильности снижается, что создает проблему медико-социальной направленности [1]. Одной из актуальных задач современной андрологии является поиск агентов, способных повышать подвижность сперматозоидов, а также увеличивать их устойчивость к действию повреждающих факторов различной природы. Значительный практический интерес в этом плане представляют регуляторные олигопептиды, некоторые из них обладают способностью повышать выживаемость отдельных типов клеток при неблагоприятных воздействиях [2-6]. Важным аспектом этих исследований является отбор из большого числа как уже существующих, так и вновь синтезируемых пептидов, тех, которые обладают максимально выраженным эффектом в отношении данного типа клеток.

В связи с вышеизложенным нами было изучено влияние ряда регуляторных олигопептидов на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на сперматозоидах человека из эякулята, полученного общепринятым способом. После разжижения через 40-60 мин эякулят микроскопировали в проходящем свете при увеличении $\times 400$ на микроскопе Amplival. Оценку подвижности сперматозоидов и другие параметры эякулята осуществляли по стандарту ВОЗ 4-го издания [1].

Подвижность сперматозоидов (общая и активная) рассчитывалась как содержание в эякуляте подвижных клеток на 100 проанализированных. Эксперименты были проведены на эякулятах от 10 пациентов. Эксперименты проводили при температуре 20–22°C. Из полученного образца эякулята отбирали по 1 мл для опыта и контроля. В опытную пробирку вносили тот или иной пептид в соответствующей концентрации, что отражено в таблицах 1-3. Пептиды синтезированы в отделе химии физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Инсти-

тута молекулярной генетики Российской академии наук (руководитель – академик РАН Н.Ф. Мясоедов).

Полученные результаты представлены в виде средних арифметических значений исследованных параметров и их среднеквадратических ошибок. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Различия между средними арифметическими значениями параметров считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные, полученные при изучении влияния *гептапептида семакса* на подвижность (активную и общую) сперматозоидов человека представлены в таблице 1. Очевидно, что действие этого гептапептида приводит к существенному (в 3-5 раз) возрастанию активной подвижности сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем уже через 1 час инкубации. Этот эффект пептида оказывается существенно менее выраженным в случае рассмотрения общей подвижности сперматозоидов. Выраженность стимулирующего действия гептапептида на оба типа подвижности не меняется при возрастании времени инкубации от 1-го до 3-х часов. Однако подвижность

сперматозоидов несколько возрастает при увеличении концентрации пептида от 10 до 1000 мкг/мл.

Пептид селанк практически не оказывал существенного влияния на подвижность сперматозоидов, за исключением небольшого повышения их активной подвижности при 3-х часовой инкубации эякулята с пептидом в концентрации 1000 мкг/мл (табл. 2).

Влияние на подвижность сперматозоидов группы **синтезированных пептидов** – Pro-Gly-Pro, Arg-Pro-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro, Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro – изучалось при их концентрации во всех случаях 1000 мкг/мл (табл. 3). Как видно из данных, приведенных в таблице, инкубация сперматозоидов с исследованными пептидами в течение одного и трех часов не приводила к суще-

ственному возрастанию их подвижности, которая приближалась к уровню контроля. Достоверный эффект стимуляции подвижности наблюдался лишь при 30-ти минутной инкубации клеток с пептидами Pro-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro и Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro. При этом, как и в случае с семаксом, возрастание активной подвижности сперматозоидов было более выражено, чем общей. В случае тетрапептида Arg-Pro-Gly-Pro возрастания подвижности сперматозоидов не наблюдалось.

Таким образом, представленные в нашей работе данные показали, что действие ряда регуляторных пептидов приводит к возрастанию относительного содержания в популяции сперматозоидов клеток с высокой скоростью движения. При анализе полученных

данных следует отметить, что, как было ранее показано Э.Р. Сафаровой и соавт. для культивируемых клеток феохромоцитомы крысы PC12, пептид семакс способен не только предотвращать повреждение клеток, но и активировать процессы, ведущие к восстановлению ранее поврежденных клеток [7]. В этой связи, полученные нами результаты позволяют предположить, что действие некоторых пептидов вызывает восстановление нарушенной по каким-то причинам подвижности сперматозоидов. К сожалению, вопрос о механизмах защитного и восстанавливающего действия пептидов на клетки еще не решен, однако, в литературе имеются указания на то, что эти свойства пептидов (в частности семакса и pro-gly-pro) в определенной степени связаны с их влиянием на кальциевый гомеостаз и функциональное состояние митохондрий [8]. Кроме того, как известно, подвижность сперматозоидов обеспечивается за счет энергии гликолиза, одним из ферментов которого является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа – ГАФДс, прочно связанная в сперматозоиде с фиброзным слоем жгутика [9-11]. По мнению авторов, подвижность сперматозоидов в существенной степени зависит от активности этого фермента, который весьма чувствителен к повреждающему действию активных форм кислорода (АФК). Это позволяет предположить, что возрастания подвижности сперматозоидов можно добиться с помощью ряда агентов (в том числе, возможно, и некоторых регуляторных пептидов), снижающих повышенную продукцию АФК, которая отмечается при ряде заболеваний, в том числе и органов уrogenитальной системы.

Таким образом, проведенные исследования выявили способность некоторых регуляторных олигопептидов стимулировать подвижность сперматозоидов человека. Хотя механизм наблюдаемого эффекта остается пока неясным, полученные данные показывают перспективность использования пептидов в андрологической и репродуктивной практике, в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. ■

Таблица 1. Влияние гептапептида семакса на подвижность сперматозоидов

Показатель	Исходные данные	Время инкубации				Контроль (3 часа)
		1 час		3 часа		
Концентрация пептида, мкг/мл	0	10	1000	10	1000	0
Активная подвижность, %	12,5±1,2	53,0±10,1*	63,2±10,0*	51,1±10,5*	64,4±9,7*	24,4±4,9*
Общая подвижность, %	39,1±1,9	68,7±7,1*	75,9±6,7*	64,9±8,0*	77,4±6,4*	42,8±4,0

* различия величин подвижности по сравнению с исходным уровнем достоверны

Таблица 2. Влияние пептида селанка на подвижность сперматозоидов

Показатель	Исходные данные	Время инкубации				Контроль (3 часа)
		1 час		3 часа		
Концентрация пептида, мкг/мл	0	10	1000	10	1000	0
Активная подвижность, %	16,6±2,6	20,4±3,1	21,6±3,8 130%	17,2±2,4	23,8±4,5*	15,6±1,8
Общая подвижность, %	42,3±3,4	44,7±4,3	49,3±4,8	40,7±5,1	49,4±5,2	40,8±3,7

* различия величин подвижности по сравнению с исходным уровнем достоверны

Таблица 3. Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов

Показатель	Исходные данные	Время инкубации			Контроль (3 часа)
		30 мин	1 час	3 часа	
Pro-Gly-Pro					
Активная подвижность, %	20,5±3,6	35,3±10,3*	24,7±2,7	26,0±3,4	21,6±2,9
Общая подвижность, %	41,2±4,1	54,1±7,7*	46,5±2,2	49,2±3,2	43,0±2,7
Arg-Pro-Gly-Pro					
Активная подвижность, %	20,6±5,1	21,2±4,7	20,6±5,1	23,5±6,0	21,3±4,3
Общая подвижность, %	42,3±5,6	43,5±4,8	22,0±3,5	39,8±6,6	42,6±3,3
Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro					
Активная подвижность, %	21,1±5,2	60,6±9,8*	22,2±3,6	22,2±4,8	21,3±4,3
Общая подвижность, %	43,3±5,4	79,6±10,3*	44,6±4,2	41,3±5,3	41,5±3,1
Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro					
Активная подвижность, %	18,3±2,2	38,2±13,9*	21,2±3,8	18,0±3,7	16,6±2,5
Общая подвижность, %	40,6±3,8	53,7±11,1	40,2±5,3	36,5±4,9	35,7±4,0

* различия величин подвижности по сравнению с исходным уровнем достоверны

Резюме:

Актуальной задачей современной андрологии и репродукции человека является поиск агентов, способных повышать подвижность сперматозоидов, а также увеличивать их устойчивость к действию повреждающих факторов различной природы. Важной проблемой андрологии и репродукции человека остается сохранение параметров фертильности, в частности, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов.

Целью предпринятой работы явилось проведение изучения некоторых регуляторных олигопептидов, влияющих на подвижность сперматозоидов человека (семакс, селанк, pro-gly-pro, arg-pro-gly-pro, arg-glu-arg-pro-gly-pro, phe-gly-gly-phe-val-gly-pro). Материалом для опытов служил эякулят мужчин с патоспермией в форме астенозооспермии. Опыты с пептидами проводили при комнатной температуре. Концентрация регуляторных пептидов во всех примерах составляла 1000 мкг/мл эякулята. В случае пептида семакса использовали 2 концентрации: 10 и 1000 мкг/мл эякулята. Действие пептида семакса через 1 час инкубации приводило к существенному повышению активной подвижности (в 3-5 раз) и в меньшей степени – общей подвижности. Повышающий эффект зависел от концентрации пептида. Влияние пептида селанка было выражено менее значительно, не более 30 – 43%. Воздействие других исследуемых пептидов на подвижность сперматозоидов приводило к кратковременному эффекту: повышение подвижности сперматозоидов наблюдали в течение первых 30 минут. Через 1 и 3 часа инкубации подвижность сперматозоидов приближалась к контрольному уровню.

Механизм подобного действия остается неясным, однако, полученные результаты показывают перспективность использования пептидов в андрологической и репродуктивной практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Influence of regulatory peptides on the mobility of human sperm cells in vitro**

Number of infertile marriages has increased in the world in the last decades, largely associated with a male factor due to a decline in parameters of fertility of the ejaculate, mostly in the form of asthenoteratozoospermia.

Actual problem of modern andrology and human reproduction is the search for agents that can increase sperm motility and to increase their stability to action of damaging factors of different nature. An important problem for andrology and human reproduction remains the preservation of fertility parameters, particularly motility and viability of sperm.

The aim of the undertaken study was to evaluate the influence of some regulatory oligopeptides on human sperm motility.

Material for the study was the ejaculate of men with pathospermia in the form of asthenozoospermia. Experiments with peptides were performed at room temperature. The concentration of regulatory peptides in all the examples was 1000 µg/ml of the ejaculate. In the application of semax peptide we have used 2 concentrations: 10 and 1000 µg per ml of the ejaculate. The semax peptide after 1 hour of incubation led to a significant increase in active sperm motility (3-5 times) and to lesser extent in overall motility. This effect was dose-dependent. The effect of peptide drug selank was less pronounced, no more than increase up to 30 - 43%. The effects of the other investigated peptides on sperm motility were graded as short-term: increase in sperm motility observed during the first 30 minutes. After 1 and 3 hours of incubation sperm motility was close to the control level.

The mechanism of the action remains unclear, however, the results show the promise of using the peptides in andrology and reproductive practices, in the clinics utilizing assisted reproductive technologies.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: сперматозоиды, подвижность сперматозоидов, пептиды.

Key words: sperm, sperm motility, peptides.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. М., 2001, 143.
2. Гривенников И.А., Долотов О.В., Гольдина Ю.И. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих. *Молекулярная биология* 1999;33(1):120-126.
3. Одгаева А.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б., Каменский А.А. Нейропротекторное действие гептапептида семакс при H2O2-индуцированном повреждении клеток в культурах гиппокампа и септума крыс линии Вистар. Материалы Всерос. конф. «Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга». Москва, 2007. С. 458 – 462.
4. Одгаева А.В., Туровецкий В.Б., Каменский А.А. Влияние тафцина на выживаемость перитонеальных макрофагов мышей при окислительном стрессе. Сб. тезисов докладов XX съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова, Москва, 2007. С. 360.
5. Пирутин С.К., Туровецкий В.Б., Одгаева А.В., Каменский А.А. Влияние пептида семакса на индуцированное UF-излучением повреждение плазматических мембран перитонеальных макрофагов мышей. *Вестник МГУ* 2007; серия 16, биология(3):3-5.
6. Евдокимов В.В., Туровецкий В.Б., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние регуляторных пептидов на сперматозоиды человека. Матер. Первого национального форума «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации», Ростов-на Дону, 2012, с. 158 – 159.
7. Сафарова Э.Р., Шрам С.И., Золотарев Ю.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептида семакса на выживаемость культивируемых клеток феохромоцитомы крысы при окислительном стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2003;135(3):309-313.
8. Сторожевых Т.П., Тухбатова Г.Р., Сенилова Я.Е., Пинелис В.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса и его фрагмента pro-gly-pro на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007;143(5):538-541.
9. Элькина Ю.Л., Атрошенко М.М., Брагина Е.Е., Муронец В.И., Шмальгаузен Е.В. Окисление глицеральдегид-3- фосфатдегидрогеназы приводит к снижению подвижности сперматозоидов. *Биохимия* 2011;76(2):326-332.
10. Шущкая Ю.Ю., Элькина Ю.Л., Куравский М.Л., Брагина Е.Е., Шмальгаузен Е.В. Исследование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы из сперматозоидов человека. *Биохимия* 2008;73(2):228-236.
11. Kuravsky M.L., Aleshin V.V., Frishman D., Muronetz V.I. Testis-specific glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase oridin and evolution. *BMC Evol Biol* 2011;11:160. 15 p. doi: 10.1186/1471-2148-11-160.

REFERENCES (1-10)

1. Rukovodstvo VOZ po laboratornomu issledovaniyu eyakulyata cheloveka i vzaimodeystviya spermatozoidov s tservikalnoy slizyu. [WHO guidelines for laboratory investigation of human jaculate and sperm interaction with cervical mucus. 4th ed.] M., 2001, 143 p. (In Russian)
2. Grivennikov I.A., Dolotov O.V., Goldina Yu.I. Faktory peptidnoy prirody v protsessah proliferatsii, differentsirovki i podderzhaniya zhiznesposobnosti kletok nervnoy sistemyi mlekopitayuschih. [Factors peptide in proliferation, differentiation and maintenance of viability of the mammalian nervous system cells]. *Molekulyarnaya biologiya* 1999;33(1): 120-126. (In Russian)
3. Odgaeva A.V., Isaev N.K., Turovetskiy V.B., Kamenskiy A.A. Neyroprotektornoe deystvie heptapeptida semaks pri N2O2-indutsirovannom porezhdenii kletok v kulturah gippokampa i septuma krysis linii Vistar. [Neuroprotective effect of heptapeptide semaks with H2O2-induced damage to cells in the cultures of the hippocampus and septum Wistar rats]. Materialy Vseros. konf. «Strukturno-funktsionalnyie, neyrohimicheskie i immunohimicheskie zakonomernosti asimetrii i plastichnosti mozga». Moskva, 2007. S. 458 – 462. (In Russian)
4. Odgaeva A.V., Turovetskiy V.B., Kamenskiy A.A. Vliyaniye taftsina na vyzhivaemost peritonealnykh makrofagov myshishey pri oksiditelnom strese. [Tuftsins Impact survival of mice peritoneal macrophages under oxidative stress]. Sb. tezisov dokladov XX s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P.Pavlova, Moskva, 2007. p. 360. (In Russian)
5. Pirutin S.K., Turovetskiy V.B., Odgaeva A.V., Kamenskiy A.A. Vliyaniye peptida semaksa na indutsirovannoe UF-izlucheniem povrezhdenie plazmaticheskikh membran peritonealnykh makrofagov myshishey. [The effect of peptide Semax on UV-induced damage to the plasma membranes of mouse peritoneal macrophages]. *Vestnik MGU* 2007; seriya 16, biologiya (3):3-5. (In Russian)
6. Evdokimov V.V., Turovetskiy V.B., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Vliyaniye regulatorynykh peptidov na spermatozoidy cheloveka. [Influence of regulatory peptides on human sperm]. Mater. Pervogo natsionalnogo foruma «Reproduktivnoe zdorovie kak faktor demograficheskoy stabilizatsii», Rostov-na Donu, 2012. p. 158 – 159. (In Russian)
7. Safarova E.R., Shram S.I., Zolotarev Yu.A., Myasoedov N.F. Vliyaniye peptida semaksa na vyzhivaemost kultiviruyemykh kletok feohromotsitomyi kryisy pri oksiditelnom strese. [The effect of peptide Semax on the survival of cultured cells of rat pheochromocytoma under oxidative stress]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2003;135(3): 309-313. (In Russian)
8. Storozhevyyh T.P., Tuhbatova G.R., Senilova Ya.E., Pinelis V.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Vliyaniye semaksa i ego fragmenta pro-gly-pro na kaltsievyy gomeostaz neyronov i ih vyzhivaemost v usloviyakh glutamatnoy toksichnosti. [Effect semax and fragment thereof pro-gly-pro on the neuronal calcium homeostasis and survival under glutamate toxicity]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2007;143(5):538-541. (In Russian)
9. Elkina Yu.L., Atroschenko M.M., Bragina E.E., Muronetz V.I., Shmalgauzen E.V. Okislenie glitseraldegid-3- fosfatdegidrogenazy privodit k snizheniyu podvizhnosti spermatozoidov. [Oxidation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase leads to a decrease in motility of spermatozoa]. *Biokhimiya* 2011;76(2):326-332. (In Russian)
10. Shutskeya Yu.Yu., Elkina Yu.L., Kuravskiy M.L., Bragina E.E., Shmalgauzen E.V. Issledovanie glitseraldegid-3- fosfatdegidrogenazy iz spermatozoidov cheloveka. [Study glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from human spermatozoa]. *Biokhimiya* 2008;73(2):228-236. (In Russian)

Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция)

А.А. Капто

Городская семейная клиника, Москва.

Сведения об авторе:

Капто А.А., кандидат медицинских наук. Городская семейная клиника, ул. Перовская, дом 23, Москва (www.gs-clinic.ru). Адрес: 119002, Москва, пер. Староконошennyй 28, кв.8. Телефон: +7 909 648 10 33. E-mail: alexander_kapto@mail.ru.

Kapto A.A. - Ph.D. City Family Clinic, ul. Perovskaya, Building 23, Moscow (www.gs-clinic.ru). Address: 119002, Moscow, Pereulok. Starokonyushenny 28 kv.8. Phone: +7 909 648 10 33. E-mail: alexander_kapto@mail.ru.

В основу настоящей работы положен наш доклад «Клинические аспекты сосудистой анатомии у больных варикоцеле» на 1120-м заседании Московского общества урологов 24.11.2015 в Москве, посвященному вопросу «Варикоцеле – лечить или не лечить?». Обобщая рекомендации Американской Урологической Ассоциации, Американского Общества Репродуктивной Медицины и Европейской Ассоциации урологов показанием к оперативному лечению варикоцеле можно считать клинически выявляемое варикоцеле в сочетании с патоспермией или нарушением развития (гипотрофией) яичка у подростков. Вместе с тем в настоящее время знания о варикоцеле характеризуются наличием противоречивых данных и отсутствием единой точки зрения на определение, эпидемиологию, этиологию, патогенез, диагностику, классификацию и лечение этого заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАРИКОЦЕЛЕ

Впервые варикоцеле описал древнегреческий врач Hippocrates (460 г. до н. э. – 356 г. до н. э.). С тех пор многие пытались определить это заболевание. В настоящее время классической является формули-

ровка аргентинского профессора хирургии O. Ivanissevich. Проанализировав опыт оперативного лечения по собственной методике 4470 пациентов в течение 42 лет, он определил варикоцеле как анатомо-клинический синдром. Анатомически он характеризуется варикозными узлами вен в мошонке, а клинически – венозным рефлюксом [1]. В международной классификации болезней ICD-10 (Version 2016) варикоцеле имеет код – I86.1 (Scrotal varices) [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

Данные о распространенности варикоцеле значительно отличаются друг от друга. T.V. Hargreave и соавт., D. Pfeiffer и соавт. выявили варикоцеле у взрослых мужчин в 11% случаев [3, 4]. А.А. Капто провел анализ обращаемости в кабинет уролога поликлиники № 132 ВАО г. Москвы на протяжении 10 лет (с 1996 по 2006 год). Клинически выраженное варикоцеле было выявлено у 323 больных из 1427 первично обратившихся к урологу мужчин, т.е. в 22,6% случаев [5]. Вместе с тем, мало кто из исследователей занимался диагностикой варикоцеле у пожилых мужчин. По данным М.В. Корякина и соавт. среди лиц пожилого возраста (50-79 лет) варикоцеле было выявлено в 77,3% случаев [6]. В.К. Canales и соавт. сообщили о

распространенности варикоцеле у мужчин в среднем возрасте 60,7 лет в 42% случаев [7]. Наиболее интересной является работа U. Levinger и соавт., которые показали, что распространенность варикоцеле у взрослых мужчин связана с возрастом. Они изучили распространенность варикоцеле у 504 здоровых мужчин в возрасте старше 30 лет. Варикоцеле было выявлено в 34,7% случаев. Частота выявления варикоцеле составила 18% у мужчин в возрасте 30-39, 24% – в возрасте 40-49 лет, 33% – в возрасте 50-59 лет, 42% – в возрасте 60-69, 53% – в возрасте 70-79 и 75% в возрасте 80-89. Таким образом, распространенность варикоцеле увеличивается примерно на 10% в течение каждого десятилетия жизни, и достигает 75% к 80-ти годам (рис. 1)[8].

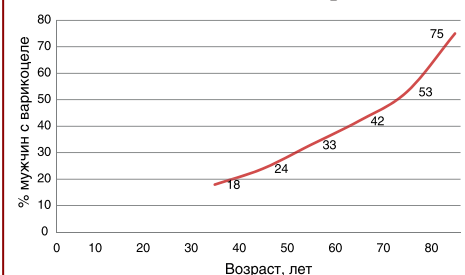


Рис. 1. Частота выявления варикоцеле у мужчин старше 30 лет [8]

Данные о распространенности двустороннего варикоцеле противоречивы. А. Окуяма и соавт. выявляли двустороннее варикоцеле в 16,6% случаев [9], А. Ledda – в 34 % случаев [10], М.Р. Abdulmaabud и соавт. – в 38,6% случаев [11], З.А. Кадыров – в 36% случаев [12]. Для анализа

интересна серия работ Y. Gat и соавт., которые для диагностики варикоцеле использовали осмотр, контактную скротальную термографию, доплеровскую сонографию и венографию. В 2003 году при обследовании 28 подростков они выявили двустороннее варикоцеле у 21 (87,5%) пациента [13], в 2004 году при обследовании 214 бесплодных мужчин – у 155 (79,5%) [14], а в 2004 году при обследовании 286 бесплодных мужчин с варикоцеле – у 206 пациентов (80,8% случаев) [15]. Причиной столь высокой частоты выявления двустороннего варикоцеле было использование не только осмотра и УЗИ органов мошонки, но и контактной скротальной термографии и венографии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВАРИКОЦЕЛЕ

Современные данные свидетельствуют о том, что варикоцеле не самостоятельное заболевание, а является одним из проявлений абсолютно различных патологических состояний. Идиопатическое варикоцеле развивается вследствие врожденной несостоятельности клапанного аппарата яичковых вен. Варикоцеле развивается у пациентов без какого-либо градиента венозного давления не менее чем в 10% случаев, что объясняется врожденной неполноценностью левой яичковой вены [16]. Чаще всего это – проявление врожденной дисплазии соединительной ткани [17]. Гипертензионное симптоматическое варикоцеле было впервые описано российским хирургом В.Г. Цеге-фон-Мантейфелем (Werner Zoega von Manteyffel) в 1896 году [12]. Это варикоцеле является приобретенным и вызывается механическим сдавлением яичковой вены содержимым пахового канала (паховая грыжа) или элементами семенного канатика

(фуникулоцеле, липома) [18]. Но самой частой причиной развития гипертензионного варикоцеле являются артериовенозные конфликты верхнего (Nutcracker syndrome, Posterior nutcracker syndrome) и нижнего уровней (May-Thurner syndrome).

NUTCRACKER SYNDROME

Анатомом L.C.V. Grant впервые описал синдром сдавления левой почечной вены верхней брыжеечной артерией [19]. A. de Schepper описал случай макрогематурии, связанный с аортomesентериальной компрессией, и назвал его «Nutcracker phenomenon» (рис. 2) [20].

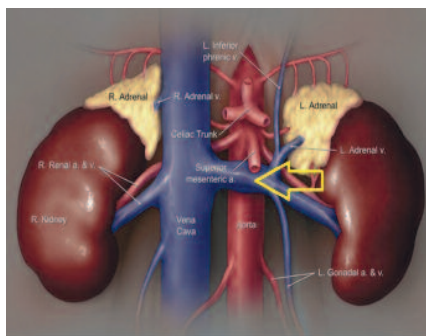


Рис. 2. Артериовенозный конфликт «Nutcracker syndrome»

Синдром аорто-мезентериального сдавления левой почечной вены является причиной лабильной венозной почечной гипертензии и вторичной декомпенсации клапанов левой яичковой вены. В англоязычной литературе известен как «Nutcracker syndrome» – синдром орехового

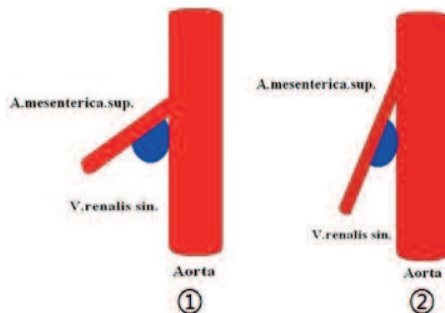


Рис. 3. Артериальный аорто-мезентериальный пинцет. Два варианта компрессии левой почечной вены: 1. низкое отхождение верхней брыжеечной артерии от аорты, 2. отхождение верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом

кола, а в российской как «артериальный аорто-мезентериальный пинцет». Известно два наиболее часто встречающихся варианта компрессии левой почечной вены при Nutcracker syndrome: 1) низкое отхождение верхней брыжеечной артерии от аорты и 2) отхождение верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом (при астеническом или долихоморфном строении тела) (рис. 3).

POSTERIOR NUTCRACKER SYNDROME

Термин «Posterior Nutcracker Phenomenon» относится к гипертензии в ретроаортальной левой почечной вене вследствие ее компрессии между аортой и позвоночным столбом [21]. Эта патология встречается в 1,7% – 3,7% случаев [22, 23]. В настоящее время выделяют четыре типа ретроаортальной левой почечной вены: тип I – горизонтальная; тип II – косая, впадающая в нижнюю полую вену на уровне L4-5; тип III – кольцевидная и тип IV – анастомозирующая с левой общей подвздошной веной (рис. 4) [24].

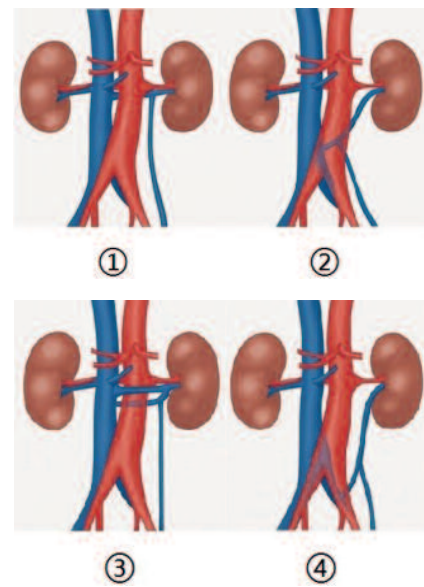


Рис. 4. Posterior nutcracker syndrome. Типы ретроаортальной левой почечной вены: 1 – горизонтальная; 2 - косая, впадающая в нижнюю полую вену на уровне L4-5; 3 – кольцевидная; 4 - анастомозирующая с левой общей подвздошной веной. [24].

MAY-THURNER SYNDROME

Компрессия левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией к телу 5-го поясничного позвонка была описана R. Virchow [цит. по 25], J.P. McMurrich, W.E. Ehrich и E.B. Krumbhaar, R. May и J. Thurner, F.B. Cockett и M.L. Thomas [26-29]. В англоязычной литературе синдром сдавления правой общей подвздошной артерией левой общей подвздошной вены чаще называют синдромом May-Thurner (рис. 5) [28].

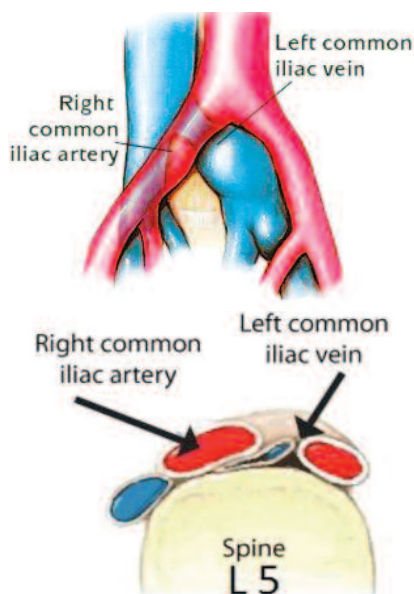


Рис. 5. May-Thurner syndrome

По статистике до 16-20% всего взрослого населения имеют бессимптомное сдавление левой общей подвздошной вены [30]. Естественное течение синдрома May-Thurner является предпосылкой к развитию илеофemorального тромбоза – синдрому Cockett [29]. May-Thurner syndrome является причиной хронического венозного полнокровия органов малого таза и илеосперматического типа варикоцеле (рис. 6).

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

B.L. Coolsaet на выборке из более чем 500 больных описал три гемодинамических типа варикоцеле:

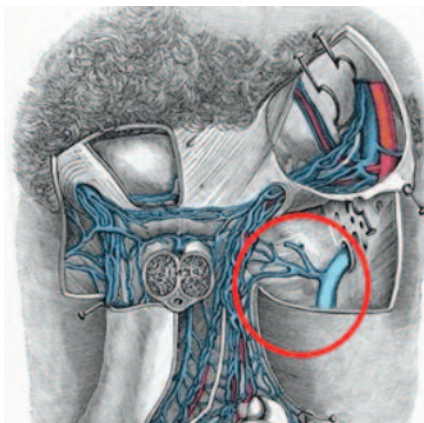


Рис. 6. Илеосперматический тип варикоцеле при May-Thurner syndrome

1 тип – рефлюкс из почечной вены в яичковую вену; 2 тип – рефлюкс из подвздошной вены в яичковую вену; 3 тип – комбинация первых двух типов (рис. 7) [31].

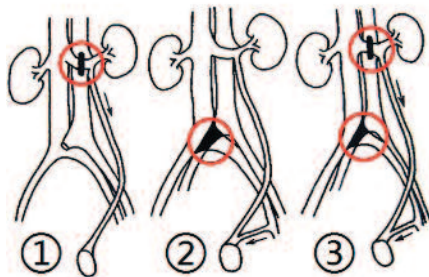


Рис. 7. Гемодинамические типы варикоцеле: 1 – реносперматический, 2 – илеосперматический и 3 – смешанный тип [31]

О.Б. Жуков и соавт. в 2013 году обследовав 110 пациентов с варикоцеле, определили то, что реносперматический (тип I) встречался в 81%, илеосперматический (тип II) – в 11% и смешанный (тип III) – в 8% случаев [32]. По данным Е.Б. Мазо и соавт. илеотестикулярный венозный рефлюкс (2 и 3 гемодинамический тип) имеет место в 20,3% случаев у взрослых мужчин с варикоцеле и в 60% случаев у пациентов с рецидивом варикоцеле [33].

Обобщая данные литературы и исходя из наличия или отсутствия артерио-венозных конфликтов, мы предлагаем собственную классификацию варикоцеле (таб.1).

Исходя из сосудистой анатомии, варикоцеле может влиять на: 1) органы мошонки; 2) левую почку и левый надпочечник (так как его центральная вена, не имея клапанов, впадает в левую почечную вену); 3) органы малого таза и предстательную железу (так как вена левого семявыносящего протока начинаясь от яичка и его придатка, впадает в венозное сплетение предстательной железы).

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ МОШОНКИ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Патологическое воздействие варикоцеле на яичко хорошо изучено, и его гипотрофия у подростков является одним из показаний к оперативному лечению. Однако, помимо гипотрофии яичка часто

Таблица 1. Классификация варикоцеле. Капто А.А. (2016)

ВАРИКОЦЕЛЕ				
Артериовенозные конфликты есть		Артериовенозных конфликтов нет		
Гипертензионное верхнего уровня	Гипертензионное нижнего уровня	Гипертензионное симптоматическое	Идиопатическое	
Nutcracker syndrome	Posterior nutcracker syndrome	Сдавление яичковой вены содержимым пахового канала или элементами семенного канатика (паховая грыжа, киста, липома)	Дисплазия соединительной ткани, врожденная несостоятельность клапанного аппарата вен	
1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип

встречается и другая патология органов мошонки. В 2014 году Капто А.А. на научной конференции Лиги специалистов мужской репродукции «Фундаментальная и практическая андрология» в Москве представил работу «Оперативный доступ по линии Веслинга». В ней был проведен анализ 132 прооперированных с 2010 по 2014 год больных в возрасте от 19 до 83 (в среднем 35,9) лет, который показал, что у 92 пациентов (69,7% случаев) варикоцеле сочеталось с другими заболеваниями органов мошонки и это потребовало проведение симульной операции. Было выявлено сочетание варикоцеле со следующей патологией: киста придатка яичка, сперматоцеле, гидроцеле, спаечный процесс в области яичка и его придатка, гидатида Морганьи, конкременты внутренней оболочки яичка и липома семенного канатика [34].

СОСТОЯНИЕ ЛЕВОЙ ПОЧКИ И ЛЕВОГО НАДПОЧЕЧНИКА ПРИ ВЕННОЙ ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

J. MacLeod показал, что одним из факторов, повреждающих сперматогенез при варикоцеле, являются метаболиты и продукты секреции левой почки и надпочечника [35]. В 1990 году Мазо Е.Б. и соавт. описали функциональную взаимосвязь надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле. Согласно этой концепции, при венозной почечной гипертензии за счет рефлюкса крови по центральной вене левого надпочечника в корковом веществе последнего происходит гиперпродукция стероидных гормонов (кортизола и прогестерона), обладающих антиандрогенной и антисперматогенной активностью. Лабильность венозной почечной гипертензии (восстановление нормального крово-

тока в покое) обуславливает то, что эти гормоны, попадая в общий кровоток, угнетают сперматогенез в обоих яичках [36]. Е.Б. Мазо и М.В. Корякин определили, что повышение в периферической крови уровня кортизола приводит к тератозооспермии (неправильное строение головки), а прогестерона – к астенозооспермии [37]. В 1994 году А.А. Капто при оперативном лечении 127 пациентов с варикоцеле показал, что нормостероидемия в 77,3% случаев сочеталась с нормозооспермией и фертильностью, а гиперстероидемия надпочечникового происхождения в 97,1% случаев сочеталась с патоспермией и бесплодием. При этом гиперпрогестеронемия приводила к снижению подвижности, а гиперкортизолемиа – к снижению концентрации и содержания морфологически нормальных форм сперматозоидов в эякуляте [38]. Увеличение венозной почечной гипертензии после пересечения внутренней яичковой вены приводит к формированию рено-портального венозного анастомоза и к портализации насыщенной стероидами крови из левого надпочечника, в печени эти стероиды (кортизол, прогестерон) подвергаются метаболизму. Личный опыт рентгено-хирургического лечения бесплодия и варикоцеле при венозной почечной гипертензии и анализ литературы позволил нам выделить два варианта формирования рено-портального венозного анастомоза при венозной почечной гипертензии: 1) анастомоз между *v. gastroepiploica sinistra* и *v. suprarenalis sinistra*, описанный А.Н. Максименковым [39], 2) анастомоз между *v. testicularis sinistra* и *v. mesenterica inferior*, описанный В.Н. Тонковым (рис. 8) [40].

Если повышение давления в левой почечной вене не приводит к формированию рено-портального венозного анастомоза, то избыточ-

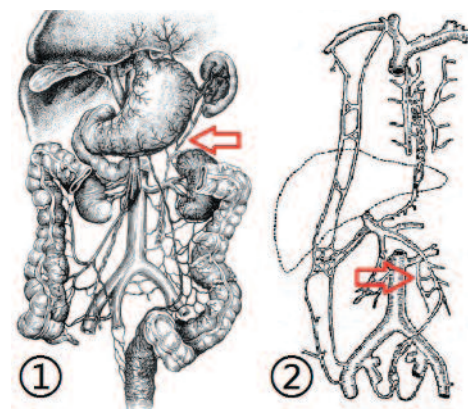


Рис. 8. Рено-портальные венозные анастомозы. 1 - анастомоз между *v. gastroepiploica sinistra* и *v. suprarenalis sinistra* [39]; 2 - анастомоз между *v. testicularis sinistra* и *v. mesenterica inferior* [40].

ное количество стероидных антиандрогенов, попадая в общий кровоток, приводит к еще большему угнетению сперматогенеза. Этим объясняется то, что в одних случаях варикоцельэктомия приводит к фертилизации пациента, а в других – к появлению или усилению патоспермии и бесплодия.

СОСТОЯНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Синдром венозного полнокровия малого таза у мужчин является мало изученным заболеванием. В международной классификации болезней ICD-10 (Version 2016) варикозная болезнь малого таза имеет код I86.2 (Pelvic varices) [41]. Однако этот код используется в основном в гинекологической практике. Наиболее близким по содержанию для урологов и андрологов является код N42.1 (Congestion and haemorrhage of prostate) [42].

Гипотеза о роли венозного полнокровия органов малого таза в генезе различных заболеваний была высказана еще в 1895 г. немецким урологом К. Posner в его переведенной на русский язык монографии «Диагностика мочеполовых болезней» [43]. В.В. Яковенко впервые обратил внимание на связь варикоцеле с венозным

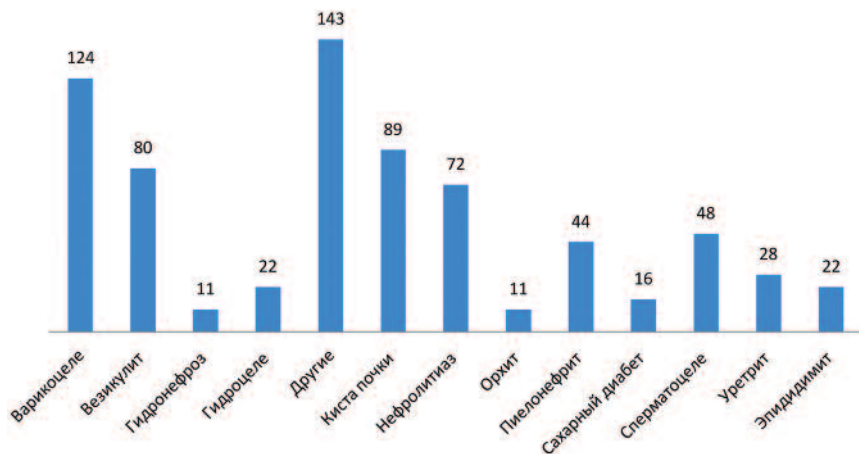


Рис. 9. Распространенность заболеваний, сопутствующих хроническому простатиту [46]

полнокровием предстательной железы и органов малого таза. По его мнению, расширение вен семенного канатика является патологическим процессом, возникающим в результате венозного застоя в мочеполовом сплетении [44]. В 1991 году Е.Б. Мазо и соавт. определили, что при варикоцеле 2-3 стадии у больных в 26,5% случаев отмечались симптомы, характерные для воспалительного заболевания предстательной железы [45]. А.А. Капто изучил распространенность сопутствующих хроническому простатиту заболеваний у 940 больных в возрасте 17–94 лет (средний возраст 52 года). Анализ показал, что варикоцеле встречалось у 124 (13,2%), орхит – у 11 (1,2%), уретрит – у 28 (3%) и эпидидимит – у 22 (2,3%) пациентов с простатитом (рис. 9) [46].

Н. Sakamoto и Y. Ogawa исследовали взаимосвязь между варикоцеле и простатическим венозным сплетением у 209 мужчин в среднем возрасте 35,3 лет. По данным скротальной доплерэхографии у 68 мужчин варикоцеле не было выявлено, 94 мужчины имели одностороннее варикоцеле и 47 – двустороннее варикоцеле. Средний диаметр, пик и скорость антеградного кровотока в простатическом венозном сплетении были выше у мужчин с двусторонним варикоцеле, и ниже – у больных с односторонним варикоцеле и у тех, у кого варикоцеле не было выявлено. Мужчины с

односторонним варикоцеле имели большую среднюю скорость пика антеградного кровотока, чем те, у кого варикоцеле не было выявлено. У всех мужчин диаметр простатического венозного сплетения положительно коррелировал с диаметром правого и левого лозовидного сплетения. Таким образом, было установлено, что варикоцеле, особенно двустороннее, может быть связано с венозным полнокровием предстательной железы [47].

З.И. Чанаканов обследовал 193 пациента в возрасте 11-18 лет. Из них 107 имели одностороннее варикоцеле, а 86 были здоровыми (группа сравнения). Частота простатопатий по данным эхографии у детей с варикоцеле составила 66%. Из них – хронический абактериальный простатит верифицирован в 72%, а бактериальный – в 28% случаев [48]. Таким образом, многими авторами была отмечена тесная статистическая связь между варикоцеле и простатитом.

Ключом к пониманию связи между такими разными заболеваниями как варикоцеле и простатит является изучение сосудистой анатомии яичка и его придатка. Изучением сосудистой анатомии артерий органов мошонки занимались F.G.J. Henle [49], A. Jarisch [50], И.Н. Маточкин [51], И.Г. Копейкин [52-54], А.И. Лесин [55], Дарнис Канда [56], И.К. Ромашкина [57]. Результатом

этих исследований является выявление артериального анастомотического узла, образованного яичковой артерией, артерией семявыносящего протока и артерией мышцы, поднимающей яичко. И лишь в единичных работах отмечается такая же связь между тремя венами яичка и его придатка. В.В. Ким и В.Г. Казимиров отметили три пути оттока крови от яичка: 1 – по яичковой вене, 2 – по вене мышцы, поднимающей яичко, и 3 – по вене семявыносящего протока, которые анастомозируют между собой [58]. По аналогии с артериями яичка и его придатка мы предлагаем определить анатомическую связь между яичковой веной, веной мышцы поднимающей яичко и веной семявыносящего протока как «венозный анастомотический узел яичка и его придатка» (рис. 10).

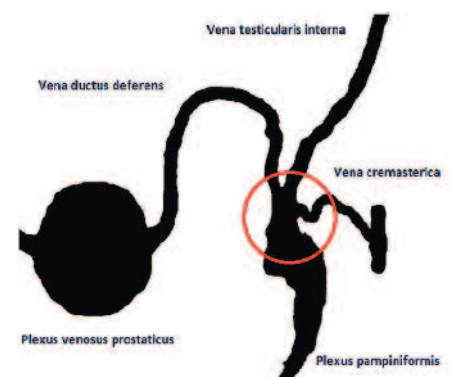
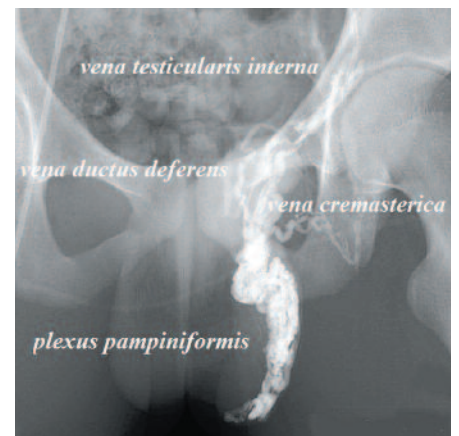


Рис. 10. Венозный анастомотический узел яичка и его придатка. Капто А.А. (2016)

Анализ вариантов венозного оттока в норме и при различных вариантах артерио-венозных конфлик-

тов, исходя из концепции венозного анастомотического узла яичка и его придатка, позволил нам сделать следующее наблюдение. При всех вариантах варикоцеле происходит усиление венозного оттока от яичка и его придатка по вене семявыносящего протока в венозное сплетение предстательной железы (рис. 11).

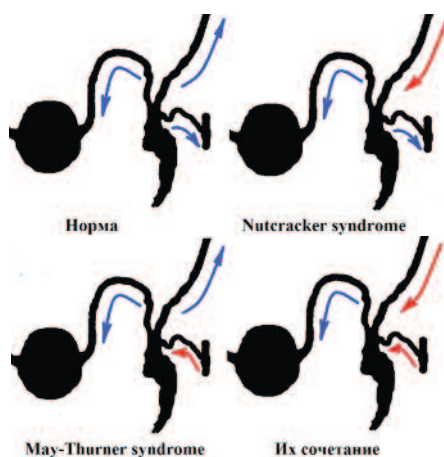


Рис. 11. Венозный отток от яичка при различных гемодинамических типах варикоцеле. Капто А.А. (2016)

В 2006 году А.А. Капто впервые ввел термин «рено-пельвикальный венозный анастомоз» для описания процесса перераспределения венозной крови у больных с левосторонним варикоцеле при артериальном аорто-мезентериальном пинцете из бассейна левой почечной вены (через венозный анастомотический узел, образованный *v. testicularis interna sinistra*, *v. ductus deferens sinistra* et *v. cremasterica sinistra*) в венозный бассейн *v. pudenda interna* и *plexus venosus prostaticus*. Это позволило определить варикоцеле как гемодинамическую предпосылку развития и рецидивирования хронического простатита (рис. 12) [59-61].

Дальнейшее изучение этой проблемы позволило нам определить, что анатомическая сосудистая связь между органами мошонки и органами малого таза осуществляется двумя путями: 1) через внутреннюю подвздошную вену, 2) через вену семявыносящего протока. С нашей точки зрения это предполагает воз-

можность формирования «скрото-пельвикальных венозных анастомозов» при варикоцеле: 1) описанный нами ранее «рено-пельвикальный» (между левой почечной веной через левую яичковую вену и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в предстательную железу) [59], 2) «илео-пельвикальный» (между левой общей подвздошной веной через вену мышцы, поднимающей яичко и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в предстательную железу).

Связь варикоцеле и венозного полнокровия предстательной железы прослеживается при проведении ТРУЗИ предстательной железы. С апреля 2015 года по март 2016 года нами было проведено ТРУЗИ у 154 пациентов с варикоцеле. Во всех случаях отмечалось расширение вен парапростатического сплетения на стороне выявленного варикоцеле. В 45% случаев отмечались локальные

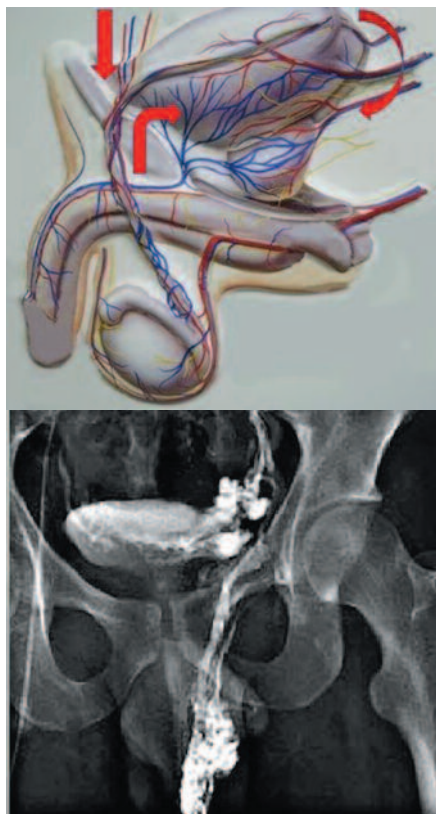


Рис. 12. Рено-пельвикальный венозный анастомоз [59- 61]

изменения в предстательной железе в виде фокусов гипо- и гиперэхогенности, фиброза и кальциноза на стороне выявленного варикоцеле (рис.13).

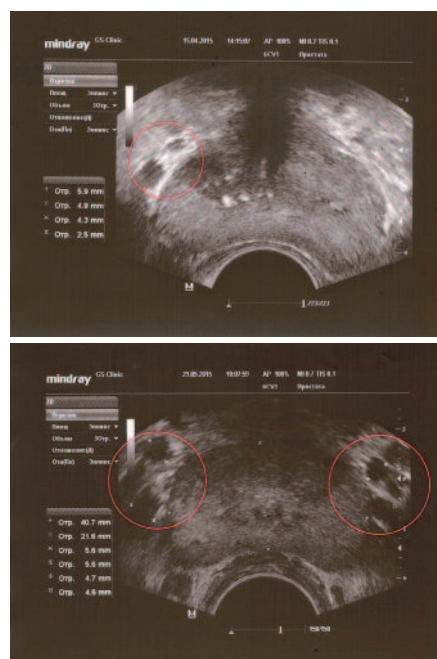


Рис. 13. ТРУЗИ предстательной железы у пациентов с левосторонним варикоцеле (сверху) и двусторонним варикоцеле (снизу). Отмечается варикозное расширение вен парапростатического венозного сплетения на стороне локализации варикоцеле

А.И. Неймарк и соавт. предложили выделять варикоцеле двух видов: 1) изолированное варикоцеле с минимальными нарушениями гемодинамики в правом семеннике, без вовлечения в патологический процесс предстательной железы и 2) варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией, при этом нарушения затрагивают не только левое яичко, но и контрлатеральный семенник и предстательную железу [62]. Н.Г. Осипов и соавт. представили флебограммы пациентов с варикоцеле, на которых видно, что вены семявыносящего протока впадают в вены пузырного сплетения [63].

Интересны данные об изменении состояния предстательной железы после устранения венозного полнокровия вследствие оперативного лечения варикоцеле. У. Gat и соавт. проанализировали результаты обследования и лечения 28 пациентов с доброкачественной

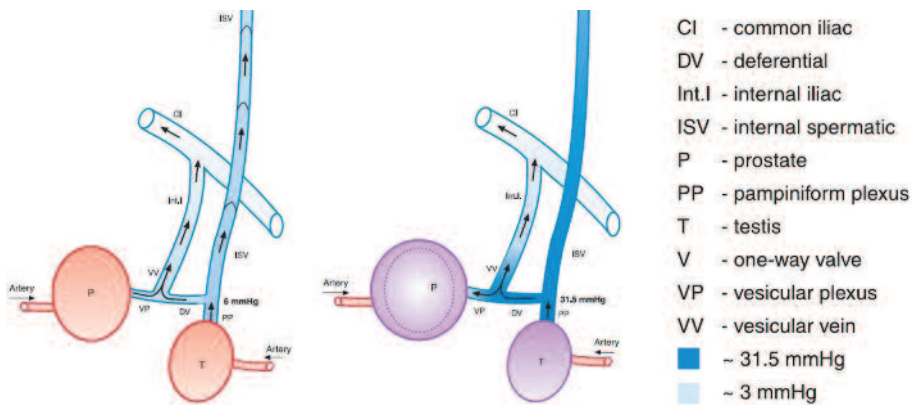


Рис. 14. Влияние повышенного давления в венозном коллекторе внутренней яичковой вены на репродуктивную систему [64]

гиперплазией предстательной железы (с жалобами не менее 2 лет) на фоне двустороннего варикоцеле в возрасте 41–77 лет. Они показали, что при давлении крови во внутренней яичковой вене до 6,0 мм рт. ст., клапаны функционируют удовлетворительно и варикоцеле нет. При повышении давления крови во внутренней яичковой вене до 31,5 мм рт. ст. развивается варикоцеле и венозный отток от яичка осуществляется по вене семявыносящего протока в предстательную железу. При ретроградной флебографии гроздевидного сплетения с 10-секундной задержкой происходит контрастирование перикапсулярной области предстательной железы. Таким образом, при повышении венозного давления в яичковой вене происходил сброс крови прямо в предстательную железу, где венозное давление ниже. Средняя концентрация общего тестостерона в нижней части внутренней яичковой вены была 2084,0 нмоль/л по сравнению с 21,33 нмоль/л в плазме крови, а свободного тестостерона – 3632,0 нмоль/л по сравнению с 27,33 нмоль/л соответственно. Известно, что предстательная железа является андрогенозависимой эндокринной железой, а тестостерон приводит к пролиферации клеток и развитию гиперплазии предстательной железы. Y. Gat и соавт. впервые предложили окклюзию декомпенси-

рованных семенных вен, чтобы уменьшить повышенное гидростатическое давление в венозном сплетении предстательной железы и предотвратить в него рефлюкс богатой андрогенами крови от яичек. Через 6 месяцев после перкутанной суперселективной венографии и склеротерапии всей сети внутренней яичковой вены, включая связанные венозные шунты и ретроперитонеальные коллатерали, было отмечено уменьшение объема предстательной железы с $56 \pm 4,12$ до $36,93 \pm 3,10$ куб. мм и уменьшение noctурии с $3,56 \pm 0,63$ до $0,96 \pm 0,14$ раз (рис. 14) [64].

Используя эту методику, Y. Gat и соавт. 2009 году предложили суперселективную интрапростатическую андрогенную депривацию для лечения рака предстательной железы [65].

Ю.А. Кравцов и соавт. провели рандомизированное исследование в двух группах пациентов: с варикоцеле ($n=35$) и с грыжами и водянками яичка ($n=31$). У пациентов с варикоцеле средняя концентрация общего тестостерона в крови из локтевой вены была $12,994 \pm 0,110$ нг/мл по сравнению с концентрацией в крови из лозовидного сплетения $1445,769 \pm 119,175$ нг/мл (кратность увеличения концентрации составила $163,989 \pm 16,919$ раза). У пациентов с грыжей и водянкой яичка средняя концентрация об-

щего тестостерона в крови из локтевой вены была $15,444 \pm 0,939$ нг/мл по сравнению с концентрацией в крови из лозовидного сплетения $502,346 \pm 62,539$ нг/мл (кратность увеличения концентрации составила $33,938 \pm 3,622$ раза). Авторы сделали заключение, что застой венозной крови в лозовидном сплетении и повышение уровня половых гормонов вызывает на первой стадии развития варикоцеле состояние гормонозависимой флебопатии, претерпевающей обратное развитие по мере стабилизации и снижения уровня половых гормонов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани флебопатия переходит в стадию необратимых изменений венозной стенки со значительным и стойким расширением просвета вен лозовидного сплетения, что требует проведение оперативного вмешательства [66].

В 2014 году А.А. Капто на научной конференции Лиги специалистов мужской репродукции «Фундаментальная и практическая андрология» в Москве представил работу «Патогенетическая связь варикоцеле и простатита», в которой представил результаты оперативного лечения варикоцеле 114 пациентов с пиоспермией при инфекционном простатите [67]. Среднее количество содержания лейкоцитов в эякуляте до операции составляла 5,4 млн./мл. Через 3 месяца после операции без терапии простатита – 1,2 млн/мл, а через 6 месяцев – 0,5 млн/мл. Концепция лечения заключалась в том, что после устранения венозного полнокровия предстательной железы после операции, организм компенсировался и самостоятельно без антибактериального и какого либо иного лечения справлялся с воспалительным процессом предстательной железы (рис. 15).

Клинический случай. Пациент Д., возраст 31 год. Жалобы: боли в

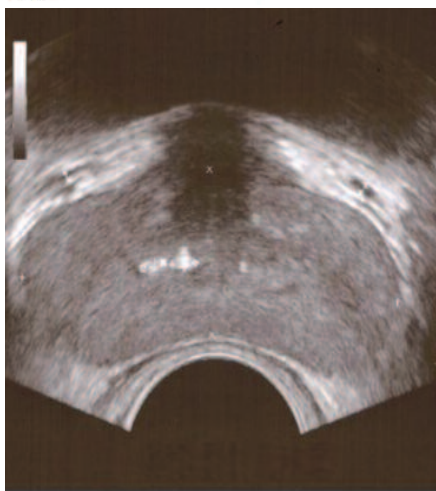


Рис. 15. Среднее количество лейкоцитов в эякуляте (млн./мл) у больных с инфекционным простатитом и варикоцеле до и после варикоцельэктомии без лечения простатита [67]

промежности, внизу живота. *Анамнез заболевания:* 2001 г. операция по Иванисевичу слева. В послеоперационном периоде развилось двустороннее варикоцеле более выраженное слева. Неоднократно лечился по поводу хронического простатита и эпидидимита слева. Фертилен. Дети есть. *Диагноз:* рецидивное двустороннее варикоцеле, хронический калькулезный простатит, синдром хронической тазовой боли. 07.11.2014 операция – симультанная двусторонняя варикоцельэктомия, иссечение кисты придатка левого яичка, пластика оболочек яичек по Винкельману из срединного мошоночного доступа по линии Веслинга. Через год после операции было отмечено исчезновение венозного полнокровия органов малого таза и болевого синдрома, без какой либо терапии простатита (рис. 16). Полученные данные могут послужить основой для переосмысления



①



②

Рис. 16. ТРУЗИ предстательной железы пациента Д. 31 года. 1) варикоз предстательной железы $V=28,64 \text{ см}^3$ (03.07.2014), 2) варикоза предстательной железы нет, $V=14,2 \text{ см}^3$ (11.11.2015) после симультанной двусторонней варикоцельэктомии (07.11.2014). Срок полового воздержания при проведении ТРУЗИ предстательной железы был одинаков в обоих случаях и составлял 3 дня

тактики ведения пациентов с простатитом и варикоцеле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно варикоцеле ассоциируют с нарушением развития ипсилатерального яичка, симптомами боли и дискомфорта, мужской субфертильностью и гипогонадизмом [68]. Однако не учитывается роль левого надпочечника в развитии патоспермии и послеоперационного восстановления фертильности. Не производится оценка состояния предстательной железы и вен парапростатического венозного сплетения у пациентов с варикоцеле. Не учитывается то, что эффективность консервативного лечения простатита на фоне хронического венозного полнокровия вследствие варикоцеле сомнительна. Обобщая приведенные данные, целесообразно выделить два независимых параллельных сценария развития осложнений варикоцеле при артерио-венозных конфликтах: 1) гипотрофия яичка, патоспермия и гипогонадизм; 2) тазовая симптоматика вследствие хронического венозного полнокровия (простатопатия, болевой синдром, дизурия, нарушения копулятивной функции, геморрой). Из этого следует то, что стандарты ведения пациентов с варикоцеле и показания к оперативному лечению не соответствуют современному пониманию вопроса, и поэтому нуждаются в дальнейшем изучении и пересмотре. ■

Резюме:

Проблема варикоцеле характеризуется наличием противоречивых данных и отсутствием единой точки зрения на определение, этиологию, патогенез, диагностику, классификацию и лечение этого заболевания. В представленной работе проведен анализ известных и малоизвестных данных об этиологии, патогенезе и диагностике варикоцеле. Сформулирован термин «венозный анастомотический узел яичка и его придатка», определяющий анатомическую связь между яичковой веной, веной мышцы поднимающей яичко и веной семявыносящего протока. Дано определение «скрото-пельвикальных венозных анастомозов» при варикоцеле: 1) «рено-пельвикального» (между левой почечной веной через левую яичковую вену и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в простату), 2) «илео-пельвикального»

Summary:

Clinical aspects of vascular anatomy in patients with varicocele (lecture)

Problem of varicocele is characterized by the presence of conflicting data and the lack of a unified views at the definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, classification and treatment of this disease. In the presented work we analyze the known and little-known data about the etiology, pathogenesis and diagnosis of varicocele. We express a new term "venous anastomotic site of the testis and epididymis", defining the anatomical relationship between the testicular vein, vein of cremaster and a vein of the vas deferens. We define also the "scroto-pelvic venous anastomoses" in varicocele: 1) "Reno-pelvic" (between the left renal vein via the left testicular vein and venous anastomotic node of the

(между левой общей подвздошной веной через вену мышцы, поднимающей яичко и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в предстательную железу). Представлена классификация варикоцеле с точки зрения наличия или отсутствия артериовенозных конфликтов. Описан патогенез ассоциированных с варикоцеле вследствие артериовенозных конфликтов нарушений: патологии органов мошонки, изменений в левой почке и левом надпочечнике, патологии предстательной железы и органов малого таза. Выделены два независимых сценария развития осложненной варикоцеле при артериовенозных конфликтах: 1) гипотрофия яичка, патоспермия и гипогонадизм; 2) тазовая симптоматика вследствие хронического венозного полнокровия (простатопатии, болевой синдром, дизурия, нарушения копулятивной функции, геморрой). Показано, что стандарты ведения пациентов с варикоцеле и показания к оперативному лечению этого заболевания нуждаются в дальнейшем изучении и пересмотре.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

testis and the epididymis through the vas deferens vein into the prostate), 2) "ilio-pelvic" (between the left common iliac vein via a cremaster vein and venous anastomotic site of the testis and the epididymis through the vein of the vas deferens into the prostate).

The classification of varicocele, in terms of the presence or absence of arteriovenous conflicts, is presented. We describe the pathogenesis of the problems associated with varicocele due to arterio-venous conflicts: pathology of the scrotum organs, alterations in the left kidney and the left adrenal gland, pathology of the prostate and pelvic organs. We discuss two independent scenarios for the development of varicocele complications in arteriovenous conflicts: 1) hypotrophy of the testis, pathospermia and hypogonadism; 2) pelvic symptoms due to chronic venous plethora (prostatopathy, pain, dysuria, disorders of the copulative function, hemorrhoids). We show that the standards of management of patients with varicocele and indications for surgical treatment of this disease warrant further study and revision.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: Варикоцеле, артериальный аорто-мезентериальный пинцет, Nutcracker syndrome, Posterior nutcracker syndrome, May-Thurner syndrome, венозный анастомотический узел яичка и его придатка, скрото-пельвикальные венозные анастомозы, рено-пельвикальный венозный анастомоз, илео-пельвикальный венозный анастомоз, варикозная болезнь органов малого таза у мужчин.

Key words: varicocele, arterial aorto-mesenteric tweezers, Nutcracker syndrome, Posterior nutcracker syndrome, May-Thurner syndrome, venous anastomotic testicle unit and epididymus, skroto-pelvik anastomoses, Renault-pelvikalny venous anastomosis ileo-pelvikalny venous anastomosis, varicose pelvic disease in men.

ЛИТЕРАТУРА

- Ivanishevich O. Left varicocele due to reflux. Experience with 4470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960;34(12): 742-755.
- ICD-10 (Version 2016) I86.1 URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#I86.1>.
- Hargreave TB. Varicocele. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
- Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. *Andrologia* 2006;38(1):13-19.
- Капто А.А. Место простатита среди других заболеваний. Вторая Всероссийская конференция «Мужское здоровье». М., 2006. – С. 58-59.
- Корякин М.В., Зубарев А.Р., Аюпьян А.С. Варикоцеле у пожилых мужчин: частота встречаемости, последствия, риск развития доброкачественной гиперплазии простаты. *Андрология и генитальная хирургия* 2001;(3): 85-86.
- Canales BK, Zapalka DM, Ercole CJ, Carey P, Haus E, Aeppli D, et al. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. *Urology* 2005;66(3):627-631.
- Lavering U, Gornish M, Gat Y, Bachar GN. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia* 2007;39(3):77-80.
- Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, Doi Y, Takeyama M, Nakamura M, et al. Surgical repair of varicocele: effective treatment for subfertile men in a controlled study. *Eur Urol* 1988;14(4):298-300.
- Ledda A. Vascular andrology. Springer. 1996.149 p.
- Abdulmaaboud MRI, Shokeir AA, Farage Y, Abd El-Rahman A, El-Rakhawy MM, Mutabagani H. Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology* 1998;52(2):294-300.
- Кадьров З.А. Варикоцеле. М., 2006. 169 с.
- Gat Y, Zukerman ZV, Bachar GN, Feldberg DO, Gornish M. Adolescent varicocele: is it a unilateral disease? *Urology*. 2003;62(4):742-746.
- Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gorenish M. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1414-1417.
- Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004;81(2):424-429.
- Исаков Ю.Ф., Ерохин А.П., Гераськин В.И., Воронцов Ю.П. К проблеме варикоцеле у детей. *Урология и нефрология* 1977;(5):51-55.
- Шенбергер А.Б., Мустафин Т.П., Кукин Д.С. Морфологические и гистохимические изменения в соединительной ткани левой внутренней семенной вены у больных идиопатическим варикоцеле. *Медицинский вестник Башкортостана* 2008;3(1):30-33.
- Капто А.А., Габля М.Ю. Симптоматическое варикоцеле обусловленное локальным нарушением венозной гемодинамики. В Материалах 9 Дорожной научно-практической конференции врачей учреждения здравоохранения Московской железной дороги. Москва. 2008. С. 98-99.
- Grant J.C.B. Method of anatomy. Baltimore: Williams&Wilkins, 1937. 158 p.
- De Schepper A. Nutcracker phenomenon of the renal vein causing left renal vein pathology. *J Belg Rad* 1972;55:507-511.
- Shokeir AA, el-Diasty TA, Ghoneim MA. The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1994;74(2):139-143.
- Arslan H, Etlik O, Ceylan K, Temizoz O, Harman M, Kavan M. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol* 2005;15(8):1717-20.
- Trigaux JP, Vandrogenbroek S, De Wispelaere JF, Lacrosse M, Jamart J. Congenital anomalies of the inferior vena cava and left renal vein: evaluation with spiral CT. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9(2):339-345.
- Nam JK, Park SW, Lee SD, Chung MK. The clinical significance of a retroaortic left renal vein. *Korean J Urol* 2010;51(4):276-280.
- Taheri SA, Williams J, Powell S, Cullen J, Peer R, Nowakowski P, et al. Iliac compression syndrome. *Am J Surg* 1987;154(2):169-172.
- McMurrich JP. The occurrence of congenital adhesions in the common iliac veins and their relations to thrombosis of the femoral and iliac veins. *Am J Med Sciences* 1908;135:342.
- Ehrlich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. *Am Heart J* 1943;23:737-750.
- May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinister occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957;8(5):419-427.
- Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg* 1965;52(10):816-821.
- Baron HC, Shams J, Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment. *Am Surg* 2000;66(7):653-655.
- Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optional level for surgical management. *J Urol* 1980;124(6):833-839.
- Жуков О.Б., Верзин А.В., Пеньков П.Л. Регионарная почечная венозная гипертензия и левостороннее варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(3):29-37.
- Мазо Е.Б., Тирси К.А., Андрианович С.В., Дмитриев Д.Г. Ультразвуковой тест и скротальная доплер-эхография в предоперационной диагностике гемодинамического типа варикоцеле. *Урология и нефрология* 1999;(3):22-26.
- Капто А.А. Оперативный доступ по линии Веллинга. Научная конференция Лиги специалистов мужской репродукции. Фундаментальная и практическая андрология, Москва, 16-17 октября 2014 г. URL: https://www.youtube.com/watch?v=8R_6zPhD-II.
- MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 1965;16(6):735-757.
- Мазо Е.Б., Корякин М.В., Евсеев Л.П., Аюпьян А.С. Роль функциональной взаимосвязи надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле. *Урология и нефрология* 1990;(2):50-58.
- Мазо Е.Б., Корякин М.В. Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле. М.: Медицина, 1992. С.108-111.
- Капто А.А. Диагностика и оперативное лечение бесплодия при субклиническом варикоцеле: дис. ... канд. мед. наук. М.: 1994. 167 с.
- Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота. Ленинград. 1972. 684 с.
- Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека. Медгиз. 1962. 516 с.
- ICD-10 (Version 2016) I86.2. URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#I86.2>.
- ICD-10 (Version 2016) N42.1. URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#N42.1>.
- Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Семашко Н.А. Советская энциклопедия. Москва. ОГИЗ РСФСР. 1933. Том 26. С. 70.
- Яковенко В.В. Венозные образования яичка и семенной канатика и их хирургическое лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л.: 1955. 23 с.
- Мазо Е.Б., Корякин М.В., Аюпьян А.С., Капто А.А. Гемодинамические предпосылки развития простатита при левостороннем варикоцеле // В сб.: Воспалительные заболевания почек, мочевых путей и мужских половых органов. М., 1991 г., С.146-151.
- Капто А.А. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных с хроническим про-

статитом. Материалы 3 Всероссийской конференции «Мужское здоровье». Москва. 2006. С. 57-58
 47. Sakamoto H, Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying genouous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol* 2008;180(4):1427-1431.
 48. Чанаканов З.И. Заболевания предстательной железы у детей с варикоцеле: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2012. 25 с.
 49. Henle F.G.J. Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. 3 volumes in 7 parts. Braunschweig: F. Vieweg u. Sohn, 1855-1871. 2655 s.
 50. Jarich A. Uber Schlagaden A. Menschlichen Hodeus Bericht d. Natumissenschafflichen Variens. Ynsbruch, 1889.
 51. Маточкин И.Н., Рамазанова Р.Р. К хирургической анатомии внутренней семенной артерии. Сб. трудов теоретических кафедр АГМИ. Вып. 9. Вопросы морфологии и физиологии нервной и сосудистой системы. Архангельск, 1949. С. 139-145.
 52. Копейкин Н.Г. Анатомия и возрастные отличия артерий мужской половой железы человека: дисс. ... канд. мед. наук, Горький, 1953.
 53. Копейкин Н.Г. К анатомии артерий семявыносящего протока. Сб. трудов Горьковского мед. ин-та, Горький, 1956, С. 118-121.
 54. Копейкин Н.Г. К анатомии окольных артериальных сосудов мужской половой железы. Сб. трудов Горьковского мед. ин-та, Горький, 1956, С. 26-29.
 55. Лесин А.И. К клинико-анатомической оценке реваascularизации тестикул в клиническом лечении больных с некоторыми формами импотенции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново-Франковск: 1970. 19 с.
 56. Дарнис Канда. Топографо-анатомическое обоснование орто- и гетеротопической аллотрансплантации яичка на артерио-венозную ножку: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1974. 23 с.
 57. Ромашкина И.К. Пластика семявыносящего протока и топографо-анатомическое образование забора трансплантата семявыносящего протока на тестикулярной сосудистой ножке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003. С. 4-16.
 58. Ким В.В., Казимиров В.Г. Анатомо-функциональное обоснование оперативного лечения варикоцеле. М.: ИД «Медпрактика-М», 2008, 112 с.

59. Капто А.А. Роль варикоцеле в развитии простатита. Материалы 3 Всероссийской конференции «Мужское здоровье». Москва. 2006. URL: <http://au-health.ru/listview.php?nid=579&part=53>
 60. Капто А.А. Левостороннее ортостатическое варикоцеле и хронический простатит. Материалы международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». «Концепции болезни цивилизации». Москва. 2007. Материалы IX международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва. Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке", 2008 г. Т. 10, N 10 С. 446.
 61. Капто А.А., Виноградов И.В., Дендеберов Е.С., Амриханян Г. М. Руководство по клинической андрологии. Медпрактика-М. 2008. 272 с.
 62. Неймарк А.И., Попов И.С., Газаматов А.В. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2013;(2):56-60.
 63. Осипов Н.Г., Теплинская Н.П., Соболенко Ю.А., Алексейчук Г.И. Изменения архитектоники вен, дренирующих лозовидное сплетение, и показателя репродуктивности у больных с впервые выявленным и рецидивным варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;(2):30-36.
 64. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostatic hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008;40(5):273-81.
 65. Gat Y, Joshua S, Gornish MG. Prostate cancer: a newly discovered route for testosterone to reach the prostate: Treatment by super-selective intraprostatic androgen deprivation. *Andrologia* 2009;41(5):305-315.
 66. Кравцов Ю.А., Макаров В.И., Сичинава З.А., Полушин О.Г., Дуболазова И.Ю. Концентрация половых гормонов в лозовидном сплетении яичка у пациентов с варикоцеле. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1):32-35.
 67. Капто А.А. Патогенетическая связь варикоцеле и простатита. Научная конференция Лиги специалистов мужской репродукции Фундаментальная и практическая андрология, Москва, 16-17 октября 2014 г. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=G3G3CLUybU>.
 68. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on male infertility. *European Association of Urology* 2015. P. 18-19.

REFERENCES (5, 6, 12, 16, 17, 18, 32-34, 36-40, 43-46, 48, 51- 63, 66, 67)

5. Kapto A.A. Mesto prostatitis sredi drugih zaboлевanij. [Place prostatitis among other diseases]. Tezisy Vtoroy Vserossiyskoy konferentsiy «Muzhszhe zdraovie». [Second Russian Conference "Men's Health"]. М., 2006. P. 58-59. (In Russian)
 6. Koryakin M.V., Zubarev A.R., Akopyan A.C. Varikotsele u pozhilyih muzhchin: chastota vstreчаemosti, posledstviya, risk razvitiya dobrokachestvennogo giperplazii prostati. [Varicocele in elderly men: the incidence, consequences, risk of benign prostatic hyperplasia]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2001;(3):85-86. (In Russian)
 12. Kadyrov Z.A. Varikotsele. [Varicocele]. М., 2006, 169 p. (In Russian)
 16. Isakov Yu.F., Erohin A.P., Geraskin V.I., Vorontsov Yu.P. K probleme varikotsele u detey. [To the problem of varicocele in children]. *Urologiya i nefrologiya* 1977;(5):51-55. (In Russian)
 17. Shenberger A.B., Mustafin T.P., Kuklin D.S. Morfologicheskie i gistohimicheskie izmeneniya v soedinitel'noy tkani veny vnutrenney seimnoy veny u bolnyh idiopaticheskim varikotsele. [Morphological and histochemical changes in the left internal spermatic vein connective tissue in patients with idiopathic varicocele]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2008;3(1):30-33. (In Russian)
 18. Kapto A.A., Gabliya M.Yu. Simptomaticheskoe varikotsele обусловленnoe lokal'nym narusheniem venoznoy gemodinamiki. [Symptomatic varicocele due to a violation of local venous hemodynamics]. Материалы 9 Dorozhnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii vrachev uchrezhdeniya zdравoohraneniya Moskovskoy zheleznoy dorogi. [Theses of 9 Road scientific conference of physicians health care institutions of the Moscow railway]. Moscow. 2008. P. 98-99. (In Russian)
 32. Zhukov O.B., Verzin A.V., Penkov P.L. Regionarnaya pochechnaya vennaya gipertenziya i levostoronnnee varikotsele. [Regional renal venous hypertension and left-sided varicocele]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2013;(3):29-37. (In Russian)
 33. Mazo E.B., Tirsi K.A., Andrianovch S.V., Dmitriev D.G. Ultrazvukovoy test i skrotalnaya doppler-ehografiya v predoperatsionnoy diagnostike gemodinamicheskogo tipa varikotsele. [Ultrasonic test and scrotal Doppler sonography in the diagnosis of preoperative hemodynamic type of varicocele]. *Urologiya i nefrologiya* 1999;(3):22-26. (In Russian)
 34. Kapto A.A. Operativnyy dostup po linii Veslinga. [Online access for Weßling line]. Nauchnaya konferentsiya Ligi spetsialistov muzhskoy reprodukcii Fundamentalnaya i prakticheskaya andrologiya. Москва, 16-17 oktyabrya 2014 g. [Scientific conference of the League of experts of male reproduction. The fundamental and practical andrology, Moscow, 16-17 October 2014]. URL: https://www.youtube.com/watch?v=8R_6zPhD-II. (In Russian)
 36. Mazo E.B., Koryakin M.V., Evseev L.P., Akopyan A.S. Rol funktsionalnoy vzaimosvyazi nadpocheknikov i yaichke v patogeneze besplodiya u bolnyh levostoronnim varikotsele. [The role of the functional relationship of the adrenal glands and testes in the pathogenesis of infertility in patients with left-sided varicocele]. *Urologiya i nefrologiya* 1990;(2):50-58. (In Russian)
 37. Mazo E.B., Koryakin M.V. Novov v lechenii muzhskogo besplodiya pri varikotsele. [News in the treatment of male infertility for varicocele]. М.: Meditsina, 1992. P.108-111. (In Russian)
 38. Kapto A.A. Diagnostika i operativnoe lechenie besplodiya pri subklinicheskom varikotsele. [Diagnosis and surgical treatment of infertility with subclinical varicoceles]. *Cand.Med.Sci* [Dissertation]. М.: 1994. 167 p. (In Russian)
 39. Maksimenkov A.N. Hirurgicheskaya anatomiya zhivota. [Surgical anatomy of the abdomen]. Leningrad. 1972. 684 p. (In Russian)
 40. Tonkov V.N. Uchebnik normalnoy anatomii cheloveka. [Textbook of normal human anatomy]. Medgiz. 1962. 516 p. (In Russian)
 43. Bolshaya meditsinskaya entsiklopediya. Pod red. Semashko N.A. [Great Medical Encyclopedia. Editor Semashko N.A.]. Sovetskaya entsiklopediya. Москва. OGIZ RSFSR. 1933. Vol. 26. P. 70. (In Russian)
 44. Yakovenko V.V. Voznozhnye obrazovaniya yaichka i semennogo kanatika i ih hirurgicheskoe lechenie. [Venous formation in testicle and spermatic cord and its surgical treatment]. *Cand.Med.Sci* [Thesis]. L.: 1955. 23 p. (In Russian)
 45. Mazo E.B., Koryakin M.V., Akopyan A.S., Kapto A.A. Gemodinamicheskie predposylki razvitiya prostatitа pri levostoronnem varikotsele. [Hemodynamic conditions for the development of prostatitis with]. In book: Vospalitelnye zaboлевaniya pochek, mochevnyh putey i muzhskih polovyih organov. [Inflammatory diseases of kidneys, urinary tract and the male reproductive organs]. М.: 1991. P.146-151. (In Russian)
 46. Kapto A.A. Rasprostranennost sopustvuyuschih zaboлевanij u bolnyh s hronicheskoy prostatitom. [The prevalence of comorbidities in patients with chronic prostatitis]. Материалы 3 Vserossiyskoy konferentsiya «Muzhszhe zdraovie». [Theses of 3 Russian Conference "Men's Health"]. Москва. 2006. P. 57-58. (In Russian)
 48. Chananov Z.I. Zaboлевaniya predstatelynoy zhelezы u detey s varikotsele. [Diseases of prostate in children with varicocele]. *Cand.Med.Sci* [Thesis]. М.: 2012. 25 p. (In Russian)
 51. Matochkin I.N., Ramazanov R.R. K hirurgicheskoy anatomii vnutrenney seimnoy arterii. [About sur-

gical anatomy of the internal spermatic artery]. Sb. trudov teoreticheskikh kafedr AGMI. Vyip. 9. Voprosy morfologii i fiziologii nervnoy i sosudistoy sistemy. [Proceedings of the theoretical departments of ASMI. Vol. 9. Questions morphology and physiology of the nervous and vascular systems]. Arhangel'sk, 1949. P. 139-145. (In Russian)
 152. Kopeykin N.G. Anatomiya i vozrastnyie otlichiya arteriy muzhskoy polovoy zhelezы cheloveka. [Anatomy and age differences of the human male reproductive glands arteries]. *Cand.Med.Sci* [thesis]. Gorkiy, 1953. (In Russian)
 53. Kopeykin N.G. K anatomii arteriy seimvayinosyaschego protoka . [About anatomy of the arteries of the vas deferens]. Sb. trudov Gorkovskogo med. in-ta. [Collection of Gorkiy medical institute], Gorkiy, 1956, P. 118-121. (In Russian)
 54. Kopeykin N.G. K anatomii okolnyh arterialnyh sosudov muzhskoy polovoy zhelezы. [About roundabout arterial anatomy male reproductive gland]. In Sb. trudov Gorkovskogo med. in-ta. [Collection of Gorkiy medical institute], Gorkiy, 1956, P. 26-29. (In Russian)
 55. Lesin A.I. Kliniko-anatomicheskoy otsenke revascularizatsii testikul v klinicheskom lechenii bolnyh s nekotoryimi formami impotensii. [About clinical and anatomical assessment of testicular revascularization in the treatment of patients with some forms of impotence]. *Cand.Med.Sci*. [thesis]. Ivanovo-Frankovsk: 1970. 19 p. (In Russian)
 56. Darnis Kanda. Tопографо-анатомическое обоснование орто- и гетеротопической аллотрансплантации яичка на артерио-венозную ножку. [Topographic-anatomical substantiation of ortho- and heterotopic testicular allotransplantation with arteriovenous loop]. *Cand.Med.Sci*. [thesis]. М.: 1974. 23 s. (In Russian)
 57. Ромашкина И.К. Пластика семявыносящего протока и топографо-анатомическое образование забора трансплантата семявыносящего протока на тестикулярной сосудистой ножке: Cand.Med.Sci. [thesis]. М.: 2003. С. 4-16. (In Russian)
 58. Kim V.V., Kazimirov V.G. Anatomo-funktsionalnoe obosnovanie operativnogo lecheniya varikotsele. [Anatomical and functional study of surgical treatment of varicocele]. М.: ID «Medpraktika-M», 2008, 112 p. (In Russian)
 59. Kapto A.A. Rol varikotsele v razvitii prostatitа. [The role of varicocele in the development of prostatitis]. Материалы 3 Vserossiyskoy konferentsiya «Muzhszhe zdraovie». Москва. 2006. [Theses of 3 Russian Conference "Men's Health"]. М.: 2006. P. 57-58. (In Russian)
 60. Kapto A.A. Levostoronnnee ortostatikicheskoe varikotsele i hronicheskyy prostatit. [Left orthostatic varicocele and chronic prostatitis]. Материалы mezhdunarodnogo kongressа «Zdorove i obrazovanie v XXI veke». «Kontseptsiya boleznij tsivilizatsii». Москва. 2007. Материалы IX mezhdunarodnogo kongressа «Zdorove i obrazovanie v XXI veke» RUDN, Москва. Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке" [Proceedings of the IX International Congress "Health and Education in the XXI century" People's Friendship University, Moscow. Electronic Research and Education Gazette "Health and Education in the XXI century"]. 2008;10(100: 446) (In Russian)
 61. Kapto A.A., Vиноградов I.V., Дендеберов E.S., Амриханян G. M. Руководство по клинической андрологии. [Guidance on of Clinical Andrology]. Медпрактика-М. 2008. 272 p. (In Russian)
 62. Neymark A.I., Попов I.S., Газаматов A.V. Особенности микросиркуляции предстательной зжеlezы и гонад у юношей, страдающих изолированным varikotsele и varikotsele в сочетании с тазовой конгестией. [The characteristics of the prostate and gonadal microcirculation in the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion]. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2013;(2):56-60. (In Russian)
 63. Osipov N.G., Теплинская N.П., Соболенко Ю.А., Алексейчук Г.И. Изменения архитектоники вен, дренирующhх лозовидное сплетение, и показателя репродуктивности у больных с впервые выявленным и рецидивным varikotsele. [Changes architectonic veins draining pampiniform plexus, and indicators of spermatogenesis in patients with newly diagnosed and recurrent varicocele]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2014;(2):30-36. (In Russian)
 66. Kravtsov Yu.A., Makarov V.I., Sichinava Z.A., Polushin O.G., Dubolazova I.Yu. Kонтцентрация полovyih hormonov v лозовидном сплетении яичка u patients s varikotsele. [Concentrations of sex hormones in the pampiniform plexus of testicles in patients with varicocele] *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1):32-35. (In Russian)
 67. Kapto A.A. Patогенетическая svyaz varikotsele и prostatitа. [Pathogenetic link varicocele and prostatitis]. Научная конференция Лиги спetsialistov мужской репродукции Фундаментальная и практическая андрология, Москва, 16-17 oktyabrya 2014 g. [Scientific conference of the League of experts of male reproduction fundamental and practical andrology, Moscow, 16-17 October 2014]. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=G3G3CLUybU>. (In Russian)

Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Л.М. Синельников, В.В. Протощак, А.Ю. Шестаев, Е.Г. Карпущенко, А.А. Янцев

Клиника урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Сведения об авторах:

Синельников Л.М. – к.м.н., заведующий отделением клиники урологии Военно-медицинской академии

Sinelnikov L.M. – PhD, chief of the Urology Clinic of the Military Medical Academy

Протощак В.В. – д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры урологии Военно-медицинской академии

Protoschak V.V. – PhD, associate professor, Deputy chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Шестаев А.Ю. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Военно-медицинской академии

Shestaev A.Y. – PhD, associate professor, chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Карпущенко Е.Г. – адъюнкт кафедры урологии Военно-медицинской академии

Karpuschenko E.G. – Adjunct of the of Urology Department of Military Medical Academy

Янцев А.А. – заведующий отделением клиники урологии Военно-медицинской академии

Yantsev A.A. – chief of the Department of Urology Clinic of the Military Medical Academy

Согласно определению Международного урологического консилиума ведущих экспертов Интернационального общества урологов (SIU/ICUD, 2014 г.) под стриктурой уретры понимают патологическое сужение любой части мочеиспускательного канала, окруженного спонгиозным телом, в результате развития спонгиозифиброза [1]. В нашей стране наиболее цитируемым является определение М.И. Когана: стриктура уретры – полиэтиологическое обструктивное поражение уретры, сопровождающееся симптомами со стороны нижних мочевых путей [2]. В последнее время в связи с особенностями патогенеза и склонностью этого заболевания к рецидивирующему течению, многие авторы в качестве определения используют термин стриктурная болезнь, который считается равноправным наряду со стриктурой уретры.

Стриктура уретры является распространенной и сложной урологической патологией. Заболеваемость в последние десятилетия неуклонно растет, варьирует от 0,6% до 0,9% в популяции и зависит от возрастного состава пациентов (рис. 1). При этом протяженные и

субтотальные поражения диагностируются в 15-18% случаев стриктурной болезни уретры [3-5].

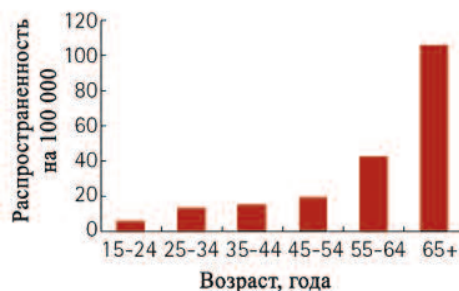


Рис. 1. Зависимость распространенности стриктуры уретры от возраста [6]

По данным исследования R. Santucci и соавт. в США около 1 500 000 пациентов в год обращаются в амбулаторном порядке к урологу и в среднем 5 000 пациентов получают специализированную помощь в стационаре. Общие затраты на лечение таких пациентов в 2 000 году составили 191 миллион долларов. При этом средние индивидуальные затраты на одного пациента со стриктурной болезнью в три раза выше, чем при иной урологической патологии (10 472 против 3 713 долларов США) [6].

К факторам риска развития стриктуры уретры традиционно относят: пожилой возраст, перенесенные инфекции, передающиеся половым путем, лихенсклероз, осложнения после радикального или лучевого лечения рака предстательной железы [1, 7].

В ретроспективном исследовании E. Palminteri и соавт. проанализировали локализацию стриктур в большой группе, состоящей из 1 439 пациентов, у подавляющего большинства была диагностирована стриктура переднего отдела уретры (92,2%), из них на бульбозный отдел мочеиспускательного канала приходилось 46,9% стриктур, на пенильный 30,5%, пенильный и бульбозный – 9,9%, всю уретру – 4,9% [5]. Этиология стриктур по данным тех же авторов представлена в таблице 1.

В настоящее время в связи с эффективным лечением распространенность гонококковой инфекции в качестве причины стриктуры уретры незначительна, однако в прошлом веке более 90% стриктур

Таблица 1. Этиология стриктур передней уретры, % [5]

Этиология	Пенильный отдел уретры	Бульбозный отдел уретры
Идиопатическая	15%	40%
Ятрогенная	40%	35%
Воспалительная	40%	10%
Травматическая	5%	15%

уретры являлись следствием не-леченой гонореи [1]. На сегодняшний день воспалительные стриктуры чаще ассоциированы с лихенсклерозом и негонококковыми уретритами. В странах с высоким уровнем развития медицины наиболее часто встречаются стриктуры ятрогенной этиологии. Причиной роста заболеваемости, очевидно, является широкое распространение «малоинвазивных» трансуретральных эндоскопических операций. Катетеризации, цистоскопии, особенно при несоответствии диаметра инструмента просвету уретры, помимо повреждений слизистой оболочки способствуют образованию зон компрессии и ишемии мочеиспускательного канала. Возникновение идиопатических стриктур, по мнению D.E. Andrich и A.R. Mundy, в ряде случаев является результатом нераспознанных в более ранние сроки бессимптомно протекавших незначительных травм или уретритов [4].

В опубликованных в 2014 г. рекомендациях SIU/ICUD внесена ясность в понятия и определения, относящиеся к сужениям мочеиспускательного канала. Так, термин стриктура и стриктурная болезнь относятся только к передней уретре, окруженной спонгиозной тканью. Сужения задней уретры, не связанные с переломом таза, следует обозначать термином стеноз. Правильным термином также является стеноз везикоуретрального анастомоза после простатэктомии. Таким образом, термин «стриктура задней уретры» или «стриктура шейки мочевого пузыря» в настоящее время не является рекомендованным к употреблению [1].

В основе патогенеза стриктуры уретры лежит повреждение эпителия мочеиспускательного канала или прилегающей части спонгиозного тела с последующей плос-

коклеточной метаплазией, изменениями внеклеточного матрикса спонгиозной ткани уретры и развитием спонгиофиброза [8, 9]. Нормальная соединительная ткань стенки мочеиспускательного канала замещается плотно-волокнистой с уменьшением соотношения коллагена I и III типов. Эти изменения приводят к снижению доли гладкомышечной ткани и коллагена в спонгиозном теле и, как результат – к уменьшению синтеза оксида азота в области стриктуры, гипоксии ткани и рубцовой прогрессии [10].

С развитием и внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов исследования в 1988 году J. McAninch была предложена классификация стриктур, основанная на степени сужения просвета мочеиспускательного канала по сонографической картине [11]. Так же в зарубежной литературе популярна клиническая градация G. Barbagli и соавт., основанная на этиологии заболевания [12]. В нашей стране наиболее известна классификация М.И. Когана. Тем не менее, на сегодняшний день не существует единой и общепринятой классификации стриктурной болезни уретры, что создает клиницистам определенные проблемы.

Симптоматика зависит от степени сужения просвета уретры. Клинически значимые проявления манифестируют при сужении просвета уретры меньше 3-5 мм (10-16 Ch). Такие пациенты чаще всего предъявляют жалобы на слабую или тонкую струю мочи, напряжение при мочеиспускании, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание или задержку мочи, а также на периодические боли в области мочеиспускательного канала во время и после микции. В анамнезе могут присутствовать рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей,

простатиты, эпидидимиты, гематурия, микроцистис, камни или дивертикулы мочевого пузыря. Течение стриктурной болезни может осложняться парауретральными абсцессами и свищами [13, 14].

В современной литературе незаслуженно мало внимания уделено проблемам предоперационной диагностики и оперативного планирования. Современный стандарт обследования больного со стриктурой уретры помимо рутинных методов урологического скрининга в качестве базового метода диагностики включает ретроградную уретрографию в сочетании с микционной цистоуретрографией. Эта методика позволяет определить локализацию и протяженность стриктуры. Несмотря на свою высокую чувствительность (75-100%) и специфичность (72-97%), уретрография имеет два существенных недостатка. Во-первых, при стандартной косо́й $\frac{3}{4}$ укладке пациента возникают проекционные искажения размеров уретры, что может стать причиной недооценки протяженности стриктуры, а, следовательно, и неверного выбора метода хирургического лечения. Во-вторых, ретроградная уретрография не дает представления о глубине и протяженности спонгиофиброза, который является важнейшим фактором в выборе лечебной тактики. Также следует отметить возможность различной интерпретации уретрографии рентгенологами и урологами. Любопытными представляются данные, полученные J.R. Eswara и соавт., которые предложили оценить 10 уретрограмм 60 ординаторам-урологам и специалистам лучевой диагностики Вашингтонского, Стэнфордского и Северо-западного университетов (США). Правильно ретроградные уретрограммы и нисходящие цистоуретрограммы были интерпретированы 18 из 31 рентгенологов (58%) ■

и 19 из 29 урологов (65%) [15]. В другом исследовании канадские урологи P. Bach и K. Rourke проанализировали описание уретрограмм врачами-рентгенологами в группе из 397 пациентов, перенесших впоследствии уретропластику. Лишь в 49% случаев описание рентгенограмм было адекватным и совпало с интраоперационной картиной. У 13% пациентов стриктура уретры вообще описана не была [16].

Уретроскопия помогает определить степень сужения уретры. При наличии надлобкового свища иногда целесообразно применять фиброцистоуретроскопию для определения проксимальной границы стриктуры и состояния сфинктерного аппарата. В рекомендациях SIU/ICUD 2014 года относительно диагностической ценности уретроскопии сказано следующее:

1. Уретроскопия рекомендована, как наиболее специфичный метод установления наличия стриктуры уретры (уровень доказательности 4A).

2. Метод рекомендован как вспомогательный при диагностике стриктур передней уретры в случае неоднозначной трактовки других исследований (уровень доказательности 3B).

С середины 1980-х годов большой интерес у исследователей вызвало появление соноуретрографии, предложенной J.W. McAninch [17]. Чувствительность этого метода диагностики уретральных стриктур колеблется в пределах 66-100%, а специфичность – 97-98%. К сожалению, при выполнении данного исследования точность определения протяженности стриктуры лимитирована 3-5 см [18]. Также к недостаткам метода условно можно отнести то, что врач, производящий исследование, должен обладать высокой квалификацией, как в мето-

дике его выполнения, так и в интерпретации полученных данных [19]. Следует отметить общую тенденцию снижения интереса урологов к применению соноуретрографии, о чем в последние годы свидетельствует явное уменьшение количества публикаций, в которых упоминается это исследование. Так, по запросу «Sonourethrography» нами не найдено ни одной статьи в MEDLINE за 2014 и 2015 годы, а за 2013 г. опубликована лишь одна работа. Неоднозначность современных представлений о роли соноуретрографии в диагностике уретральных стриктур нашла свое отражение в рекомендациях SIU/ICUD (2014):

1. Соноуретрография может быть использована в качестве дополнения к уретрографии в предоперационном обследовании больных со стриктурой передней уретры (уровень доказательности 2C).

2. Соноуретрография может быть более чувствительным методом диагностики, чем ретроградная уретрография в оценке протяженности стриктуры и степени спонгиоза, однако, клиническое значение этих результатов остается пока неопределенным (уровень доказательности 2C) [20].

В 2006 г. Y. Osman и соавт. было проведено интересное сравнение диагностической ценности магнитно-резонансной и ретроградной уретрографии [21]. Хотя общая точность диагностики стриктур мочеиспускательного канала двух видов исследования была равна (85%), магнитно-резонансная уретрография дала дополнительные клинические данные, повлиявшие на выбор метода лечения в 35% случаев. К подобным выводам пришли и корейские ученые D.J. Sung и соавт. [22]. Их исследование показало, что магнитно-резонансная уретрография имеет значительно меньшую по-

грешность измерения протяженности стриктуры, чем ретроградная уретрография в сочетании с микционной цистоуретрографией. Другим основным преимуществом магнитно-резонансной уретрографии является возможность точно оценить изменения спонгиозного тела уретры. Позднее ученые из клиники Mayo B. Kim, A. Kawashima и A.J. LeRoy, анализируя достоверность методов диагностики патологии мужской уретры, отвели первостепенное значение магнитно-резонансной томографии по сравнению с ретроградной уретрографией, соноуретрографией и КТ [23]. С модернизацией магнитно-резонансных томографов претерпевают изменения и методики исследования. В нашей стране специалистами Ростовского государственного медицинского университета в 2012 г. была предложена динамическая магнитно-резонансная ретроградная и антеградная спонгиоуретрография [24]. Авторы пришли к выводу, что информативность магнитно-резонансной уретрографии в изучении стриктурной болезни уретры приближается к информативности морфологического исследования макропрепарата этого органа.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о перспективности применения магнитно-резонансной уретрографии, как для выявления стриктур мочеиспускательного канала, так и для уточнения их локализации и длины, а самое главное глубины и протяженности спонгиоза, что является необходимым условием для качественного оперативного планирования. Нерешенными проблемами остаются дороговизна и ограниченная доступность в сочетании с отсутствием стандартизированного протокола данного исследования.

Диагностика стриктур уретры

должна включать оценку степени обструкции нижних мочевых путей. Необходимым считается проведение урофлоуметрии и заполнение пациента опросников «IPSS» и «МИЭФ-5» [20]. Эти методы являются базовыми и для послеоперационного мониторинга больных, хотя общепринятых стандартов послеоперационного наблюдения до сих пор не выработано.

В недавнем прошлом считалось, что при лечении сужений мочеиспускательного канала необходимо придерживаться так называемой «хирургической лестницы», т.е. прежде чем приступить к сложным открытым методам коррекции, необходимо использовать простые, пусть не всегда эффективные, но доступные методы лечения, такие как бужирование и внутренняя оптическая уретротомия. В настоящее время такой подход считается устаревшим.

В целом методы лечения стриктур мочеиспускательного канала можно разделить на эндоуретральные и открытые оперативные вмешательства. Наиболее древний и широко известный способ лечения – бужирование (дилатация) уретры. Метод является мало затратным и вполне выполним в амбулаторных условиях. Однако, незначительная эффективность (менее 10%), высокая частота рецидивов и осложнений обуславливают ограниченность показаний к использованию данной методики.

Сопоставимые с бужированием результаты лечения достигаются применением внутренней оптической уретротомии, как правило, «холодным ножом» или различными видами лазеров: (диодные, титанил-фосфат-калиевые, алюмоиттриевый гранат, легированный ионами неодима, гольмиевые и экзимерные) [25]. Несмотря на то, что в настоящее время в США около

20% урологов используют лазерные технологии для лечения стриктур уретры, применение данной методики не рекомендовано ввиду сопоставимости результатов лечения с внутренней оптической уретротомией при значительно больших финансовых затратах [26]. Начиная с 70-х годов 20 века, для снижения частоты рецидивов было предложено интраоперационно в область рубцовой ткани под слизистую оболочку вводить фармакологические препараты, обладающие антиколлагеновым и антифибробластным эффектами. Исследовали стероидные препараты, цитостатики (Митомицин С), ингибиторы циклооксигеназы 2 типа, глюкокортикоиды, однако к значимому увеличению эффективности это не привело [27-29]. Интенсивно изучался вопрос использования уретральных стентов в сочетании с внутренней оптической уретротомией, но из-за высокой частоты осложнений (боль в промежности, рубцевание, миграция стента, инкрустация камнями, недержание мочи, инфицирование) эти методы не нашли широкого применения в повседневной практике [30, 31].

Таким образом, согласно современным рекомендациям бужирование и внутренняя оптическая уретротомия могут быть использованы как первая линия лечения лишь у пациентов с короткими (менее 1 см), единичными стриктурами бульбозного отдела уретры без выраженного спонгиоза [32]. Однако, у ослабленных больных или у пациентов, отказавшихся от радикального лечения, применение эндоуретральных процедур возможно в качестве паллиативного метода лечения. Несмотря на то, что эффективность эндоуретральных методов не превышает 10-35%, большинство урологов, как в нашей стране, так и за рубежом не спешат

отказываться от их применения. По мнению многих авторов, неоправданное повсеместное применение эндоскопических методик и игнорирование показаний к открытой уретропластике может привести к росту заболеваемости протяженными стриктурами передней уретры в будущем [33].

Открытые операции в современной реконструктивной хирургии уретры являются наиболее предпочтительными при стриктурной болезни, т.к. обладают высокой эффективностью, характеризуются малой частотой осложнений и хорошими отдаленными результатами.

Несмотря на то, что анастомотическая уретропластика выполняется более 100 лет, к настоящему времени не проведено ни одного проспективного и рандомизированного исследования, посвященного этому виду оперативного лечения. Все работы являются ретроспективными когортными исследованиями. Большинство экспертов сходятся во мнении, что:

1. Показанием для анастомотической уретропластики являются стриктуры бульбозного отдела уретры, протяженность которых не превышает 2-3 см.

2. Выполнение анастомоза при стриктурах пенильного отдела уретры не рекомендовано, т.к. связано с высоким риском укорочения и искривления полового члена.

3. Анастомоз должен сопровождаться спатуляцией краев резецированной уретры, что существенно снижает риск рецидива.

Анализ публикаций показывает, что анастомотическая уретропластика успешна более чем в 90% случаев [34]. Следует отметить, что выполнение спатуляции увеличивает натяжение краев примерно на 1-1,5 см. Поэтому в пограничных случаях (протяженность стриктуры 2,5-3 см) следует отдавать предпочтение

увеличительно-анастомотическим методикам или аугментации уретры [35].

Недавно предложенная оригинальная техника нетрансекционного анастомоза по Andrich-Mundy позволяет сохранить осевой кровоток спонгиозного тела уретры [36]. Однако эта операция не показана при посттравматических стриктурах. Также следует отметить сопоставимую по сравнению с обычным анастомозом эффективность, при большей технической сложности этой операции. Поэтому, учитывая малое количество публикаций и отсутствие данных об отдаленных результатах, судить о том, какое место должна занимать данная операция в арсенале современного уролога пока затруднительно.

В основе заместительной уретропластики лежит концепция частичного или полного замещения просвета уретры лоскутом тканей. Несмотря на многообразие, все эти операции можно разделить на 3 группы:

1. Увеличительная уретропластика (аугментация уретры, аугментация с анастомозом).
2. Этапная уретропластика.
3. Уретропластика трубчатыми лоскутами.

В качестве пластического материала используют свободные (лишенные связи с донорским местом) и перемещенные (на питающей ножке) лоскуты. Свободные лоскуты принято называть трансплантатами, а операцию – трансплантация, в случае с перемещенными лоскутами применяется термин транспозиция. В англоязычной литературе применительно к свободным лоскутам употребляется термин «Graft» – черенок. Перемещенные лоскуты носят название «Flap» – откидная створка. Соответственно и операции называют «Grafting» и «Flapping». Оба эти метода используют для

аугментации уретры. Среди свободных лоскутов (трансплантатов) наибольшее распространение получило применение слизистой полости рта (буккальный и лингвальный лоскуты), реже используют кожу препуция, а среди перемещенных – препуциальный и пенильный лоскуты на фасциальной питающей ножке. От применения кожи мошонки в настоящее время отказались из-за наличия в ней волосяных фолликулов. Применение лоскута слизистой оболочки ротовой полости для заместительной уретропластики впервые было предложено отечественным ученым К.М. Сапежко в 1894 г. [37]. По мнению ведущих мировых экспертов буккальная слизистая является идеальным пластическим материалом для пересадки в уретру [19, 38]. Это объясняется следующими обстоятельствами:

- развитостью субэпителиальной сосудистой сети.
- хорошими прочностно-эластическими свойствами.
- устойчивостью к инфекции.
- высокой регенеративной способностью донорского места.

В последние годы ведутся работы в области применения в качестве пластического материала продуктов тканевой инженерии [39, 40]. Но эти публикации пока носят эпизодический характер, и, несмотря на очевидную перспективность, в данном обзоре рассматриваться не будут.

«Золотым стандартом» одноэтапного лечения протяженных **стриктур бульбозного отдела уретры** признана увеличительная (аугментационная) уретропластика, заключающаяся в увеличении просвета мочеиспускательного канала за счет продольно расположенного в виде заплатки лоскута.

Эффективность этих операций по данным литературы колеблется в

пределах 85-100% [35]. Латеральная аугментация уретры используется сравнительно редко. Результаты дорзальной и вентральной способа фиксации трансплантата при аугментации бульбозного отдела уретры являются сопоставимыми и составляют примерно 85% [41]. При вентральном способе огромное значение имеет глубина и локализация спонгиозной фиброзы, т.к. спонгиозное тело уретры является в этом случае питающим ложем для трансплантата и от его кровоснабжения зависит результат операции.

При коррекции **стриктур пенильного отдела уретры** вентральная аугментация свободными лоскутами не рекомендована. Это связано с анатомией мочеиспускательного канала, т.к. в пенильном его отделе толщина спонгиозного тела по вентральной поверхности недостаточна для хорошего укрытия трансплантата. Поэтому, как метод вентральной аугментации пенильной уретры, единственной актуальной на сегодняшний день остается операция Orandi (1968) с применением пенильного кожно-фасциального перемещенного лоскута. Однако, частое образование послеоперационных свищей сделало эту операцию значительно менее популярной в последние годы по сравнению с дорзальной аугментацией уретры буккальным трансплантатом. Также весьма эффективна дорзо-латеральная аугментация уретры (операция Kulkarni). В 2001 году H.S. Asopa предложил проводить дорзальную аугментацию уретры через вентральный сагиттальный уретротомический доступ (техника H.S. Asopa), преимуществом этих двух методик является отсутствие необходимости мобилизации дорзальной части уретры. Несколько позднее при операциях на бульбозном отделе уретры E. Palminteri и соавт. дополнили технику H.S. Asopa, вшивая дополни-

тельный вентральный аутоотрансплантат [42].

В целом эффективность аугментации пенильного отдела уретры по данным литературы находится в пределах 87% [19, 43].

В случаях высокого риска рецидива (наличие множественных уретральных свищей, пануретральные стриктуры, облитерации уретры, тяжелые формы лихенсклероза, многочисленные неудачные попытки уретропластики) выполняются **двухэтапные операции**. Если уретра может быть использована, то на первом этапе лечения продольно рассекают суженный участок уретры с подшиванием рассеченных краев к коже, в остальных случаях измененную уретру полностью иссекают с формированием широкой площадки из пластического материала (кожный лоскут, слизистая щеки). На втором этапе, через 6-12 месяцев, формируют уретру путем тубуляризации [44]. Следует отметить, что название 2-х этапная уретропластика носит весьма условный характер, т.к. по данным G. Barbagli частота осложнений, требующих последующей коррекции, для первого этапа составляет 10-39%, а для второго – около 30%. Также следует учитывать длительность лечения, которое иногда растягивается на годы и требует значительного терпения, как от пациента, так и от врача. Многие авторы считают, что в особо сложных случаях выполнение перинеостомы является разумным выходом из ситуации. Несмотря на приведенные выше данные, конечная эффективность многоэтапной уретропластики весьма высока и варьирует по данным литературы в пределах 78-100% [19].

Эффективность уретропластики **тубуляризованными лоскутами** значительно ниже, чем при двухэтапных операциях и составляет от 45 до 80%. От использова-

ния лучевого и торокодорзального лоскутов в настоящее время отказались в связи с низкой эффективностью этих операций.

По мнению многих авторов коррекция **стриктур ладьевидной ямки** является самым сложным разделом в уретральной хирургии. Это объясняется тем, что помимо восстановления просвета уретры хирург должен решать и эстетические проблемы, связанные с внешним видом головки полового члена после операции. Следует помнить, что именно в ладьевидной ямке происходит превращение турбулентного потока мочи в ламинарный и уретропластика в этой зоне предъявляет к хирургу особые требования. Существует огромное многообразие оперативных методик, предложенных для коррекции стриктур головчатого отдела уретры. Еще одним важным обстоятельством, влияющим на выбор метода оперативного лечения, является этиология стриктур ладьевидной ямки. И по этому признаку все стриктуры головчатого отдела уретры можно разделить на стриктуры, ассоциированные с лихенсклерозом и другие, чаще всего ятрогенные [19]. Особенностью стриктур связанных с лихенсклерозом является то, что в качестве пластического материала подходят только экстрагенитальные лоскуты, т.к. генитальная кожа считается потенциально больной и ее использование ведет к многократному возрастанию количества рецидивов [45].

При протяженных стриктурах головчатого отдела уретры, ассоциированных с лихенсклерозом, применяются одно- или двухэтапные операции с пересадкой слизистой щеки. Их эффективность согласно литературным данным составляет 72-93% [35]. Согласно рекомендациям SIU/ICUD (2014) одноэтапные операции применимы,

когда просвет уретры составляет не менее 6 Ch. Большинство авторов в этих случаях применяют методику «Snodgraft», при выполнении которой делается разрез слизистой дорзальной стенки уретры и в образовавшийся овальный дефект вшивается буккальный лоскут [46]. При двухэтапной операции уретра полностью иссекается и на первом этапе фиксируется широкий буккальный лоскут. Вторым этапом выполняется его тубуляризация и гланулопластика.

Для коррекции стриктур ладьевидной ямки не связанных с лихенсклерозом предложено множество операций. Эти операции демонстрировали хорошие функциональные результаты, но не устраивали с косметической точки зрения [38]. В связи с этим в последние годы наибольшее распространение получили методики вентральной аугментации уретры перемещенным препуциальным лоскутом. Размеры лоскута при транспозиции необходимо подбирать таким образом, чтобы просвет ладьевидной ямки был не менее 24 Ch.

Согласно литературным данным эффективность этих операций приближается к 100% с хорошим косметическим результатом [19].

За последние полвека было предложено множество различных способов коррекции стриктурной болезни уретры, что привело к качественному прогрессу в лечении данной патологии. Среди современных тенденций в развитии этой области урологии можно выделить следующие:

1. Значительное снижение показаний и скептическое отношение специалистов к применению эндоретральных методов лечения (бужирование, внутренняя оптическая уретротомия).

2. Большинство оперирующих урологов отдает предпочтение трансплантации слизистой полости

рта, считая буккальный лоскут идеальным пластическим материалом для пересадки в уретру.

3. Явное снижение интереса к пересадке кожно-фасциальных лоскутов.

4. Весьма перспективным представляется использование продуктов тканевой инженерии.

5. Появление новых видов анастомотической уретропластики (анастомоз без пересечения спонгиозного тела уретры).

Несмотря на значительные успехи в лечении стриктуры уретры, хотелось бы выделить и основные нерешенные проблемы:

- современные стандарты диагностики стриктуры уретры не позволяют судить о глубине и протяженности спонгиофиброза, что, очевидно, может влиять, как на опе-

ративное планирование, так и на результат уретропластики. В этом смысле перспективным направлением можно считать внедрение метода магнитно-резонансной уретрографии в широкую практику;

- большинство исследований носит ретроспективный когортный характер, что делает невозможным составление клинических рекомендаций европейского и национального уровней. В связи с этим представляется целесообразным учреждение в нашей стране региональных центров хирургии уретры и организация многоцентровых проспективных исследований;

- отсутствие четких клинических рекомендаций является причиной нынешней сложившейся ситуации с повсеместным неоправданным применением бужирования и

внутренней оптической уретротомии, что ведет к прогрессии болезни и увеличению частоты протяженных стриктур;

- отсутствие общепринятой классификации уретральных стриктур;

- отсутствие единых стандартов оценки результатов оперативного лечения и послеоперационного мониторинга больных;

- нерешенной является проблема одноэтапной коррекции пануретральных стриктур и сложных случаев лихенсклероза;

- практическое отсутствие работ, посвященных адаптации буккальной слизистой к новым условиям. Исследования в этой области могут представлять не только научный, но и клинический интерес в отношении послеоперационного прогноза. ■

Ключевые слова: *стриктура уретры, анастомотическая уретропластика, заместительная уретропластика, аугментация уретры, бужирование, облитерация уретры, одноэтапная уретропластика, двухэтапная уретропластика.*

Key words: *urethral stricture, anastomotic urethroplasty, substitution urethroplasty, urethral augmentation, probing, obliteration of the urethra, one-stage urethroplasty, two-stage urethroplasty.*

Резюме:

Стриктура уретры – распространенное заболевание, оказывающее существенное влияние на качество жизни пациентов. Реабилитация больных с этой патологией связана со значительными расходами системы здравоохранения. В последние годы существенно пересмотрена терминология и подходы к лечению сужений мочеиспускательного канала. Успех в лечении пациентов со стриктурами уретры напрямую зависит от качественной предоперационной диагностики, опыта врача и правильного оперативного планирования у конкретного больного. В последние два десятилетия прослеживается явная тенденция скептического отношения большинства специалистов к эндоуретральным методам лечения. Тем не менее, несмотря на низкую эффективность эти методы являются наиболее распространенными среди практикующих урологов во всем мире. Анастомотическая уретропластика является операцией выбора для пациентов с короткими (до 2-3 см) одиночными стриктурами бульбозного отдела уретры. Эффективность ее составляет более 90%. В последние годы за счет применения новых методов заместительной уретропластики, достигнут явный прогресс в лечении протяженных (более 2 см) стриктур бульбозного и пенильного отделов уретры. Согласно мнению ведущих экспертов заместительная уретропластика лоскутом слизистой щеки признана оптимальной в лечении данной патологии. Изучение морфофункциональных преобразований буккального лоскута в новой среде

Summary:

Urethral stricture: modern state of the problem.

Literature review

Urethral stricture disease is a widespread disease, significantly influencing the quality in life in affected patients. Rehabilitation of the patients with this pathology is linked with substantial costs for healthcare providers. In the last years the terminology of this disease and the therapeutic approaches were significantly reviewed. The preoperative diagnostical steps, surgical experience and adequate operative planning are crucial for the success of the intervention. In the last two decades endourethral modalities are skeptically regarded. Nevertheless these methods are the most prevalent in the urological world. Anastomotic urethroplasty is a method of choice in patients with short (up to 2-3 cm) single strictures of the bulbous urethra. Efficacy here is more than 90%. The substitution urethroplasty achieves its popularity in the treatment of long (>2 cm) strictures of the bulbous and penile urethra. As for expert opinion, cheek mucosal graft urethroplasty is considered optimal. From the scientific and pathological point

может представлять научный и практический интерес. Нерешенной проблемой является предоперационная диагностика глубины и протяженности спонгиоза. Малое количество хорошо спланированных (с позиций доказательной медицины) исследований, посвященных лечению уретральных стриктур, делает невозможным составление клинических рекомендаций европейского и национального уровня, в связи с чем представляется очевидной необходимость учреждения региональных центров реконструктивной хирургии уретры и организации на их базе многоцентровых проспективных исследований в этой области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of view it would be interesting to study the morphological changes in transposed mucosa. The unsolved problem is as it was earlier the depth and severity of spongiofibrosis. The small number of the good and evidence-based planned studies to the treatment of urethral stricture disease makes the comparison of the European and national guidelines impossible, which warrants the necessary of grounding of the national centers for reconstructive urethral surgery and their organization on the ground of the multicenter prospective studies in this area.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology* 2014;83(3):1-7.
- Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин: реконструктивно-восстановительная хирургия: иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2010. 139 с.
- Anger JT, Buckley JC, Santucci RA, Elliott SP, Saigal CS. Trends in stricture management among male Medicare beneficiaries: underuse of urethroplasty. *Urology* 2011;77(2):481-485.
- Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU International* 2011;107(1):6-26.
- Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* 2013;81(1):191-196.
- Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007;177:1667-1674.
- Liu JS, Walker K, Stein D, Prabhu S, Hofer MD, Han J, et al. Lichen sclerosus and isolated bulbar urethral stricture disease. *J Urol* 2014;92(3):775-779.
- Chambers RM, Baitera B. The anatomy of the urethral stricture. *Br J Urol* 1977;49(5): 545-551.
- Cavalcanti A, Costa WS, Baskin LS, McAninch JA, Sampaio FJ. A morphometric analysis of bulbar urethral strictures. *BJU Int* 2007;100(2):397-402.
- Cavalcanti A, Yucel S, Deng DY, McAninch JW, Baskin LS. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation. *J Urol* 2004;171:1943-1947.
- McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RJ. Sonourethrography in the evaluation of urethral stricture: a preliminary report. *J Urol* 1988;139(2):294-297.
- Barbagli G, Palminteri E, Lazzeri M. Anterior urethral strictures. *BJU Int* 2003;92(5): 497-505.
- Bertrand LA, Warren GJ, Voelzke BB, Elliott SP, Myers JB, McClung CD, et al. Lower Urinary Tract Pain and Anterior Urethral Stricture Disease: Prevalence and Effects of Urethral Reconstruction. *J Urol* 2015;193(1):184-189.
- Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):43-50.
- Eswara JR, Song JB, Chang AJ, Rosenstein DI, Gonzalez CM, Vetter JM, et al. Urethrography interpretation skills of urology and radiology residents at tertiary care medical centers. *Urology* 2014;83(6):1239-1242.
- Bach P, Rourke K. Independently interpreted retrograde urethrography does not accurately diagnose and stage anterior urethral stricture: the importance of urologist-performed urethrography. *Urology* 2014;83(5):1190-1194.
- McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report. *J Urol* 1988;139(2):294-297.
- Maciejewski C, Rourke K. Imaging of urethral stricture disease. *Transl Androl Urol* 2015;4(1):2-9.
- Brandes SB, Morey AF. Advanced Male Urethral and Genital Reconstructive Surgery, 2-nd ed. New York: Springer, 2014. 751 p.
- Angermeier KW, Rourke KF, Dubey D, Forsyth RJ, Gonzalez CM. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Evaluation and follow-up. *Urology* 2014;83(3):8-17.
- Osman Y, El-Ghar MA, Mansour O, Refaie H, El-Diasty T. Magnetic resonance urethrography in comparison to retrograde urethrography in diagnosis of male urethral strictures: is it clinically relevant. *Eur Urol* 2006;50(3):587-593.
- Sung DJ, Kim YH, Cho SB, Oh YW, Lee NJ, Kim JH, et al. Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. *Radiology* 2006;240(3):842-848.
- Kim B, Kawashima A, LeRoy AJ. Imaging of the male urethra. *Ultrasound CT MR* 2007;28(4):258-273.
- Банчик Э.Л., Минеев Н.И., Митусов В.В., Домбровский В.И., Коган М.И. Магнитно-резонансная томография полового члена. Нормальная анатомия. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2012;(5):40-47
- Dubey D. The current role of direct vision internal urethrotomy and self-catheterization for anterior urethral strictures. *Indian J Urol* 2011;27(3):392-396.
- Dutkiewicz SA, Wroblewski M. Comparison of treatment results between holmium laser endourethrotomy and optical internal urethrotomy for urethral stricture. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):717-724.
- Vanni AJ, Zinman LN, Buckley JC. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin c for the management of recurrent bladder neck contractures. *J Urol* 2011;186(1):156-160.
- Tavakkoli TK, Yarmohamadi A. Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture. *J Urol* 2011;8(2):132-136.
- Mazdak H. Internal urethrotomy and intraurethral submucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures. *Int Urol Nephrol* 2010;42(3):565-568.
- McKenzie P, Badlani G. Critical appraisal of the Spanner™ prostatic stent in the treatment of prostatic obstruction. *Med Devices (Auckl.)* 2011;4:27-33.
- Sertcelik MN, Bozkurt IH, Yalcinkaya F, Zengin K. Long-term results of permanent urethral stent Memotherm implantation in the management of recurrent bulbar urethral stenosis. *BJU Int* 2011;108(11):1839-1842.
- Buckley JC, Heyns C, Gilling P, Carney J. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: dilation, internal urethrotomy, and stenting of male anterior urethral strictures. *Urology* 2014;83(3):18-22.
- Bandhauer K. Historical Highlights in the Development of Urethral Surgery. Schreiter F, Jordan G.H. // *In Reconstructive urethral surgery*. 2006. P. 5-11.
- Morey AF, Watkin N, Shenfeld O, Eltahawy E, Giudice C. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: anterior urethra - primary anastomosis. *Urology* 2014;83(3):23-26.
- Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology* 2014;83(3):31-47.
- Andrich DE, Mundy AR. Non-transsecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. *BJU Int* 2012;109(7):1090-1094.
- Сапежко К.М. К лечению дефектов уретры путем пересадки слизистой оболочки. *Хирургическая летопись* 1894;4(кн. 5):775-784.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-walsh urology, 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. 3704 p.
- Osman NI, Hillary C, Bullock AJ, MacNeil S, Chapple CR. Tissue engineered buccal mucosa for urethroplasty: progress and future directions. *Adv Drug Deliv* 2015;82-83:69-76.
- Cui T, Terlecki R, Atala A. Tissue engineering in urethral reconstruction. *Arch Esp Urol* 2014;67(1):29-34.
- Lumen N, Oosterlinck W, Hoebeke P. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2012;89(4):387-394.
- Palminteri E, Manzoni G, Berdondini E, Fiore F, Testa G, Poluzzi M, et al. Combined dorsal plus ventral double buccal mucosa graft in bulbar urethral reconstruction. *Eur Urol* 2008;53(1):81-90.
- Lozano JL, Arruza A. Substitution urethroplasty. Long term follow up results in a group of 50 patients. *Arch Esp Urol* 2015;68(4):424-428.
- Schreiter F, Noll F. Mesh graft urethroplasty using split thickness skin graft or foreskin. *J Urol* 1989;142(5):1223-1226.
- Belsante MJ, Selph JP, Peterson AC. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosus. *Transl Androl Urol* 2015;4(1):22-28.
- Silay MS, Sirin H, Tepeler A, Karatag T, Armagan A, Horasanli K. Snodgraft technique for the treatment of primary distal hypospadias: pushing the envelope. *Urol* 2012;188(3):938-942.

REFERENCES (2, 24, 37)

- Kogan M.I. Strikturny uretry u muzhchin: rekonstruktivno-vosstanovitel'naya hirurgiya: illyustrirovannoe rukovodstvo. [Urethral stricture in men: reconstructive surgery: an illustrated guide]. M.: *Prakticheskaya meditsina*, 2010. 139 p. (In Russian)
- Banchik E.L., Mineev N.I., Mitusov V.V., Dombrovskiy V.I., Kogan M.I. Magnitno-rezonansnaya tomografiya polovogo chlena. Normalnaya anatomiya. [Magnetic resonance imaging of the penis. Normal anatomy]. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2012;(5):40-47 (In Russian)
- Sapezhko K.M. K lecheniyu defektov uretry putem peresadki slizistoy obolochki. [About the treatment of urethral defects by transplantation of mucosa]. *Hirurgicheskaya letopis* 1894;4(kn. 5):775-784 (In Russian)

Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А

А.В. Сивков¹, В.В. Ромих¹, А.В. Захарченко¹, В.В. Пантелеев¹, А.С. Архиреев¹, М.В. Пантелева², Ф.Д. Ромих¹

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

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Сведения об авторах:

Сивков А.В., канд. мед. наук. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Sivkov A.V., MD PhD. Affiliations: 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Ромих В.В., Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Romikh V.V., MD. Affiliations: 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Захарченко А.В. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Zacharchenko A.V., MD. Affiliations: 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Пантелеев В.В., Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Pantelev V.V., MD. Affiliations: 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology – branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Архиреев А.С. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Arhireev A.S., MD. Affiliations: 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Пантелева М.В., канд. мед. наук. Россия. 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского".

Panteleva M.V., Federal state budgetary institution of Moscow region «M. Vladimirskiy Moscow region Scientific Research Clinical Institute»

Ромих Ф. Д., Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, стр. 4. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 367-19-65.

Romikh Ph.D., MD. 105425 Russia, Moscow, ul. Parkovaya 3, str. 4. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 367-19-65.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – одна из наиболее частых дисфункций нижних мочевых путей у пациентов с заболеваниями нервной системы различного генеза, клинически проявляющаяся императивными позывами к мочеиспусканию, учащенным мочеиспусканием, недержанием мочи, задержкой мочеиспускания, нарушением сократимости и чувствительности мочевого пузыря.

В ряде случаев при НДМП развивается спазм мышц тазового дна или рефлекторное сокращение сфинктерных зон, приводящих к хронической задержке мочи – функциональная инфравезикальная обструкция (ФИВО).

Нарушения мочеиспускания значительно снижают качество жизни больных, так как оказывают существенное влияние на все стороны жизни пациента – социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [1]. Сексуальная функция является одной из основополагающих составляющих качества жизни, включающая в себя эмоциональное спокойствие, социальное взаимодействие, самооценку, уверенность. По литературным данным около 70% людей из общей популяции считают крайне важной нормальную и стабильную половую жизнь [2].

Развитие сексуальной дисфункции на фоне гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) позволяет предположить, что нормализация мо-

чеиспускания приводит к снижению или устранению выраженности сексуальных расстройств [3].

В настоящее время медикаментозное лечение ГМП получило наибольшее распространение в связи с его доступностью, возможностью длительного применения и достаточно высокой эффективностью. М-холиноблокаторы являются эффективными и доступными препаратами для лечения ГМП [4, 5]. Однако возникновение побочных эффектов, неудовлетворенность результатами лечения и низкая compliance пациентов к приему препаратов при большой длительности курсового лечения заставляют искать новые терапевтические подходы к коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания [6].

Перспективным методом лечения ГМП является ботулинический токсин типа А (БТА), который эффективен не только при идиопатическом ГМП, но и при нейрогенной гиперактивности детрузора (НГД) [7, 8]. В литературе имеются многочисленные сообщения об успешном применении БТА при ГМП с резистентностью к консервативной терапии. При использовании данного метода лечения отмечается низкий риск побочных реакций, высокая эффективность, выражающаяся в купировании/снижении выраженности императивных симптомов, нормализации уродинамических параметров: снижение детрузорного давления при наполнении, повышение максимальной цистометрической емкости и комплаентности мочевого пузыря [9-12]. Необходимо учитывать, что достоверная оценка метода лечения должна основываться как на объективных данных (показателях уродинамики), так и на уровне качества жизни пациентов, неотъемлемой составляющей которого является сексуальное здоровье.

Цель исследования: оценить уровень и динамику сексуальной функции у пациентов, страдающих нейрогенной детрузорной гиперактивностью на фоне лечения БТА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 119 пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и НГД, наблюдавшихся в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина в 2012 – 2014 гг. У всех пациентов наличие НГД подтверждено уродинамически. Обследовано 52 мужчины и 67 женщин в возрасте от 18 до 70 лет. В среднем, возраст больных составил 38,0 [25,0; 51,0] лет.

Критерии включения:

- информированное согласие пациентов на участие в исследовании;
- наличие уродинамически подтвержденной НГД с императивными позывами к мочеиспусканию и/или императивным недержанием мочи.

Критерии исключения:

- отказ пациента от обследования;
- острые воспалительные процессы мочевого пузыря;
- пролапс органов таза 3-4 степени;
- психические расстройства, требующие наблюдения врача-психиатра;
- онкологические заболевания;
- органическая эректильная дисфункция;
- беременность.

Всем пациентам проводили стандартизированное обследование, включавшее: комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) в объеме урофлоуметрии (УФМ), цистометрии наполнения/опорожнения, профилометрии уретры; анализ дневников мочеиспускания. В зависимости от пола пациентам выполняли: тестирование с применением опросника «Индекс женской сексуальной функции» (FSFI) или «Шкала количественной оценки мужской копулятивной функции» (МКФ).

На основании общеклинического обследования больные разделены на три группы:

I группа – 29 человек (24,4%): пациенты с НГД без императивного недержания мочи;

II группа – 40 человек (33,6%): пациенты с НГД и императивным недержанием мочи;

III группа – 50 человек (42,0%): пациенты с НГД на фоне фИВО.

Изменение частоты микций и количества эпизодов недержания мочи оценивали по дневникам регистрации мочеиспусканий. Критерии результатов КУДИ: максимальная цистометрическая емкость в мл (Maximal Cystometric Capacity – МСС) и максимальная амплитуда сокращений детрузора при наполнении – p_{detmax} (смH₂O), у больных с фИВО учитывали максимальную объемную скорость мочеиспускания – Q_{max} (мл/сек) и объем остаточной мочи – PVR (мл).

На основании комплексной оценки исследований нами предложена интергративная оценка эффективности терапии: 1 балл – низкая

эффективность, 2 балла – средняя и 3 балла – высокая.

Обследование пациентов проводили на 1-м визите – непосредственно перед введением БТА; на 2-м визите – через месяц после введения БТА, на 3-м визите – при возобновлении симптомов ГМП.

Всем пациентам под внутривенной анестезией выполнена уретроцистоскопия, с введением 200 ЕД БТА, разведенных в 20 мл 0,9% физиологического раствора через цистоскоп гибкой иглой в 20 точек мышечного слоя мочевого пузыря, за исключением верхушки и зоны треугольника Льео. В один участок вводили не более 10 ЕД токсина. После инъекции БТА устанавливали уретральный катетер на 4-24 часа.

У больных с НГД на фоне фИВО после введения БТА в детрузор мочевого пузыря, дополнительно вводили 100 ЕД БТА в попеременно-полосатый сфинктер мочевого пузыря.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.). Качественные признаки были описаны с использованием абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – медианы (Me) и квартиля (Me [25%; 75%]). Для оценки статистической достоверности различий между группами применены методы: Манна-Уитни; Вилкоксона; Краскела-Уоллиса; хи-квадрат, при необходимости точный критерий Фишера. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сексуальная дисфункция, динамика клинических показателей и уродинамических наблюдений при нейрогенной детрузорной гиперактивности у мужчин. ■

Таблица 1. Динамика показателей комплексного уродинамического исследования и урофлоуметрии у мужчин

Параметры	Группа	1 визит	2 визит	p
Максимальная цистометрическая емкость (мл)	I	184,5 [168,0; 201,0]	358,5 [350,0; 367,0]	0,015*
	II	141,0 [94,0; 148,0]	216,0 [194,0; 386,0]	0,008*
	III	192,5 [186,0; 248,0]	327,5 [287,0; 367,0]	<0,001*
Максимальное давление детрузора при наполнении (см H ₂ O) (p _{detmax})	I	17,0 [11,0; 23,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,015*
	II	97,0 [28,0; 119,0]	10,5 [9,0; 12,0]	0,015*
	III	40,5 [28,0; 70,0]	18,0 [10,0; 22,0]	0,043*
Максимальная скорость (мл/сек)	I	24,0 [20,0; 29,0]	18,5 [16,0; 21,0]	0,015*
	II	29,0 [17,0; 46,0]	17,0 [15,0; 19,0]	0,155
	III	4,1 [3,0; 6,0]	11,5 [9,0; 14,1]	0,002*
Объем остаточной мочи (мл)	I	6,5 [0,0; 14,0]	29,0 [0,0; 59,0]	0,109
	II	17,0 [12,0; 31,0]	54,0 [41,0; 75,0]	0,102
	III	171,0 [100,0; 209,0]	105,5 [90,0; 125,0]	0,638

* различия достигли статистически значимого уровня

У пациентов I группы ко второму визиту частота дневных мочеиспусканий снизилась с 18,0 [17,0; 19,0] в начале исследования до 7,5 [5,0; 10,0]. Во II группе частота дневных мочеиспусканий уменьшилась с 26,0 [18,0; 53,0] до 13,0 [9,0; 14,0], ночных мочеиспусканий – с 6,0 [3,0; 12,0] до 0,0 [0,0; 2,0]. В III группе частота дневных мочеиспусканий снизилась с 20,0 [19,0; 27,5] до 12,5 [9,0; 14,5], а ночных мочеиспусканий с 7,0 [5,0; 10,0] до 0,5 [0,0; 4,0]. Во II группе после введения БТА оста-

точные жалобы на императивное недержание мочи предъявлял только 1 пациент, частота эпизодов ургентного недержания у которого снизилась до 1-2 раз в день.

По данным КУДИ после введения БТА у всех пациентов выявлено повышение максимальной цистометрической емкости и снижение максимального давления детрузора при наполнении. У пациентов III группы также отмечено повышение максимальной скорости мочеиспускания и снижение объема остаточ-

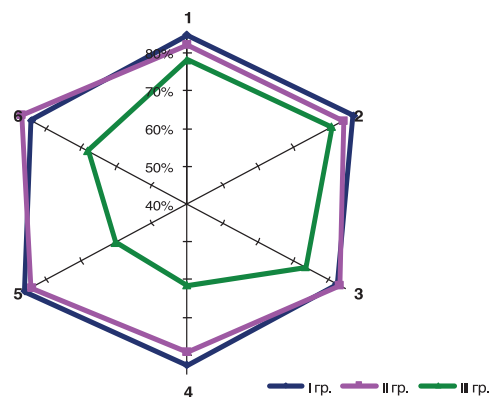
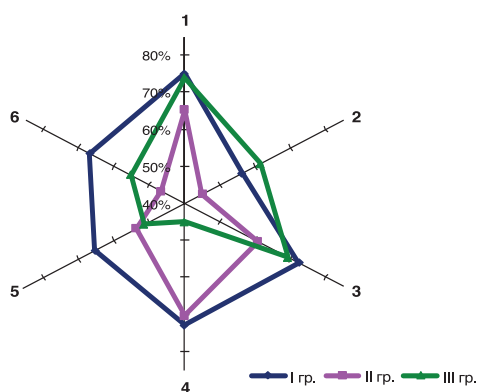
ной мочи. Все различия достигли статистически значимого уровня (табл. 1).

Средний интегративный показатель эффективности терапии у больных III группы оказался достоверно ниже, чем в I и II группе: 2,0 [1,0; 2,0]; 3,0 [2,0; 3,0] и 3,0 [2,0; 3,0] балла, соответственно ($p_{1-2}=0,735$, $p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,024$).

Средний показатель копулятивной функции у мужчин по шкале МКФ до начала лечения был выражен снижен относительно средневозрастной нормы. Наиболее низкие показатели по группам можно наблюдать в пунктах: «нейрогуморальная составляющая», «психическая составляющая» и «эрекционная составляющая». В III группе выявлены самые низкие показатели в графе: «эякуляторная составляющая» и «функционирование копулятивной системы в целом».

По параграфу «мнение пациента о его сексуальной потенции в целом» выявлено самое большое значение в I группе (рис. 1).

Через месяц после введения БТА в I и II группах отмечено улуч-



№	Пункт	p		
		Гр. I-II	Гр. I-III	Гр. II-III
1	Нейрогуморальная составляющая	0,041 [#]	0,741	0,032 [#]
2	Психическая составляющая	0,006*	0,654	<0,001*
3	Эрекционная составляющая	0,032 [#]	0,609	0,041 [#]
4	Эякуляторная составляющая	0,645	<0,001*	<0,001*
5	Функционирование копулятивной системы в целом	0,001*	<0,001*	0,015*
6	Мнение пациента о его сексуальной потенции в целом	<0,001*	<0,001*	0,043 [#]

* различия достигли статистически значимого уровня

[#] различия на уровне статистической тенденции ($p_{кри}=0,017$)

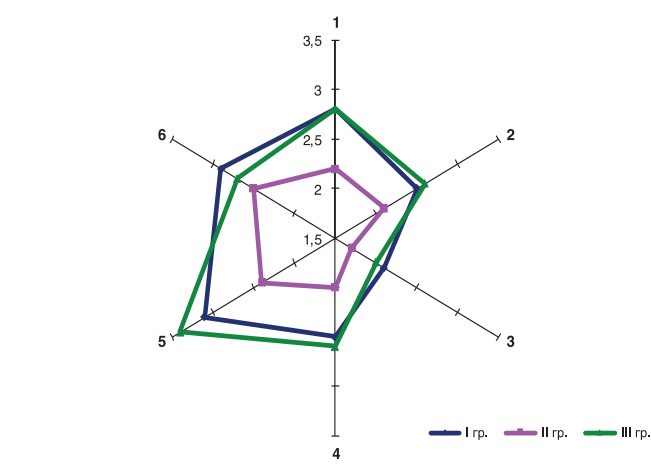
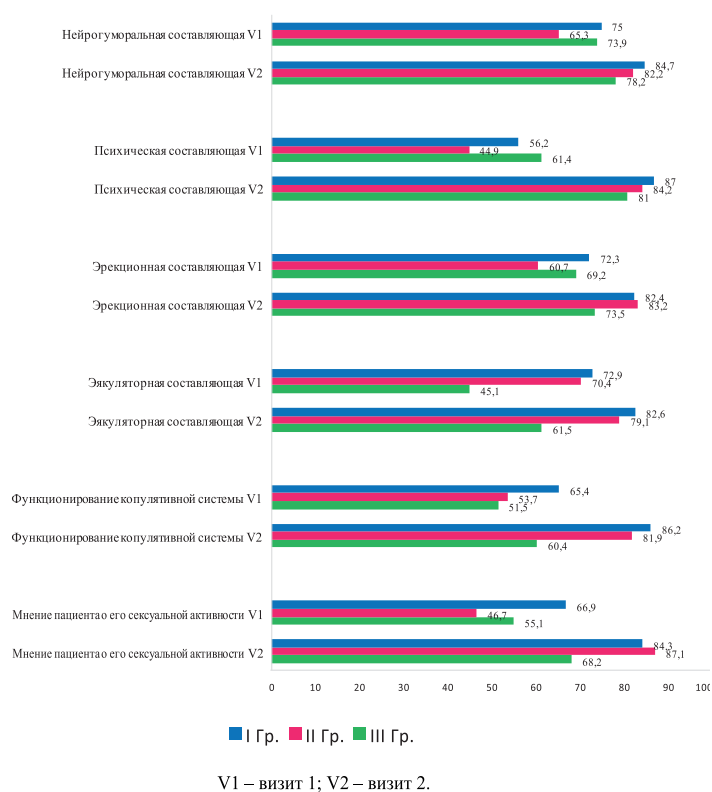
Рис. 1. Оценка мужской копулятивной функции по шкале МКФ до введения БТА (относительно средневозрастной нормы)

№	Пункт	p		
		Гр. I-II	Гр. I-III	Гр. II-III
1	Нейрогуморальная составляющая	0,849	0,645	0,621
2	Психическая составляющая	0,731	0,587	0,634
3	Эрекционная составляющая	0,712	0,124	0,131
4	Эякуляторная составляющая	0,614	<0,001*	<0,001*
5	Функционирование копулятивной системы в целом	0,698	<0,001*	<0,001*
6	Мнение пациента о его сексуальной потенции в целом	0,712	<0,001*	<0,001*

* различия достигли статистически значимого уровня

[#] различия на уровне статистической тенденции ($p_{кри}=0,017$)

Рис. 2. Оценка мужской копулятивной функции по шкале МКФ через месяц после введения БТА (относительно средневозрастной нормы)



№	Пункт	p		
		Гр. I-II	Гр. I-III	Гр. II-III
1	Желание	0,012*	0,849	0,001*
2	Возбуждение	0,015*	0,832	0,012*
3	Любрикация	0,082	0,879	0,130
4	Оргазм	0,036#	0,681	0,258
5	Удовлетворение	0,024#	0,216	0,001*
6	Боль	0,716	0,825	0,361

* различия достигли статистически значимого уровня
различия на уровне статистической тенденции (p_{крит}=0,017)

Рис. 4. Оценка женской сексуальной функции по шкале FSFI до введения БТА

Рис. 3. Динамика показателей шкалы МКФ в %

шение мужской копулятивной функции по всем пунктам шкалы МКФ. В III группе заметное улучшение отмечено лишь по пунктам «психическая составляющая», «эякуляторная составляющая» и «мнение пациента о его сексуальной потенции в целом» (рис. 2).

При межгрупповом сравнительном анализе можно отметить более выраженную сексуальную дисфункцию у пациентов III груп-

пы. Таким образом, наблюдается прямая корреляционная зависимость мужской копулятивной функции и состояния нижних мочевых путей (рис. 3).

Сексуальная дисфункция, динамика клинических показателей и уродинамических наблюдений при нейрогенной детрузорной гиперактивности у женщин.

У женщин I группы ко времени второго визита частота днев-

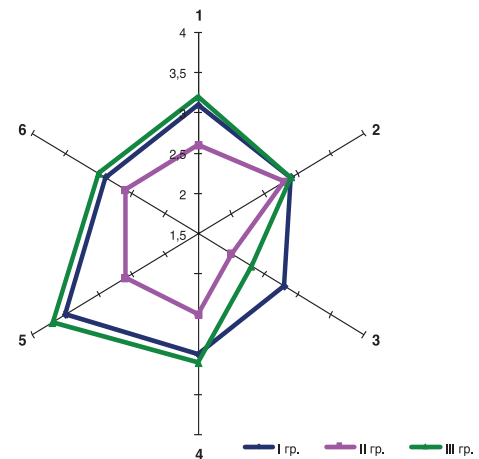
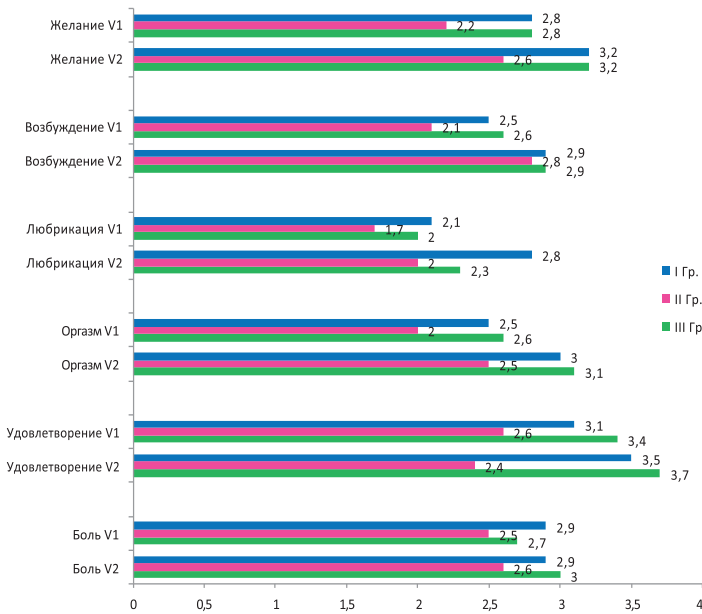
ных мочеиспусканий снизилась с 18,0 [17,0; 20,0] до 6,0 [5,0; 7,0]. Во II группе отмечено снижение частоты дневных мочеиспусканий с 21,0 [17,0; 33,0] до 8,0 [6,0; 12,0], ночных мочеиспусканий – с 8,0 [4,0; 11,0] до 0,0 [0,0; 2,0]. В III группе частота ночных мочеиспусканий уменьшилась с 21,0 [19,0; 25,5] до 9,5 [8,0; 14,5], а ночных мочеиспусканий с 6,5 [4,5; 8,0] до 2,0 [1,0; 3,0]. Во II группе после введения БТА остаточные жалобы на недержание мочи при позыве предъявляли 3 пациентки, но максимальная частота эпизодов недержания у них не превышала 3 раз.

По данным КУДИ через месяц после введения БТА у всех пациенток отмечено повышение максимальной цистометрической емкости и снижение максимального давления детрузора при наполнении. У пациенток III группы выявлено повышение максимальной скорости мочеиспускания, и снижение объема остаточной мочи. Все различия достигли статистически значимого уровня (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей комплексного уродинамического исследования и урофлоуметрии у женщин

Параметры	Группа	1 визит	2 визит	p
Максимальная цистометрическая емкость (мл)	I	163,0 [139,0; 174,0]	349,0 [326,0; 351,0]	<0,001*
	II	130,0 [121,0; 189,0]	315,0 [269,0; 351,0]	<0,001*
	III	156,0 [130,5; 223,5]	326,5 [247,5; 402,5]	<0,001*
Максимальное давление детрузора при наполнении (см H ₂ O) (p _{detmax})	I	21,0 [20,0; 23,0]	0	<0,001*
	II	55,0 [29,0; 80,0]	23,0 [14,5; 33,5]	0,002*
	III	47,0 [18,5; 64,6]	12,5 [3,5; 25,5]	0,068
Максимальная скорость (мл/сек)	I	22,0 [20,0; 26,0]	17,0 [16,0; 19,0]	<0,001*
	II	29,0 [27,0; 31,0]	18,0 [17,0; 19,0]	<0,001*
	III	8,2 [5,0; 10,0]	14,0 [6,5; 19,0]	0,004*
Объем остаточной мочи (мл)	I	0,0 [0,0; 0,0]	44,0 [37,0; 47,0]	<0,001*
	II	0,0 [0,0; 0,0]	41,0 [22,0; 48,0]	<0,001*
	III	147,5 [108,0; 195,0]	73,0 [50,0; 169,5]	0,004*

* различия достигли статистически значимого уровня



Показатель	Группа	Визит 1	Визит 2	p
Общий балл	I	15,9 [13,6; 16,6]	18,2 [16,4; 19,8]	0,031*
	II	12,9 [11,1; 13,5]	15,1 [13,4; 16,2]	0,028*
	III	16,1 [15,2; 17,7]	18,2 [16,8; 19,4]	0,121

* различия достигли статистически значимого уровня

Рис. 5. Динамика показателей шкалы FSFI

№	Пункт	p		
		Гр. I-II	Гр. I-III	Гр. II-III
1	Желание	0,018 [#]	0,739	0,001*
2	Возбуждение	0,618	0,862	0,657
3	Любрикация	0,011*	0,398	0,130
4	Оргазм	0,016*	0,618	0,258
5	Удовлетворение	0,012*	0,545	0,369
6	Боль	0,511	0,324	0,361

* различия достигли статистически значимого уровня

[#] различия на уровне статистической тенденции ($p_{\text{кри}}=0,017$)

Рис. 6. Оценка женской сексуальной функции по шкале FSFI через месяц после введения БТА

Средний интегративный показатель эффективности терапии у больных III группы оказался достоверно ниже, чем в I и II группе: 2,0 [1,0; 2,0]; 3,0 [2,0; 3,0] и 3,0 [2,0; 3,0] балла, соответственно ($p_{1-2}=0,629$, $p_{1-3}=0,028$, $p_{2-3}=0,032$).

Анализ результатов индекса женской сексуальности на первом визите выявил снижение сексуальной функции по всем пунктам шкалы и общему баллу, наиболее выраженное у больных II группы (рис. 4).

Через месяц после введения БТА у пациенток всех групп отмечено увеличение общего балла по шкале FSFI: в I группе – с 15,9 [13,6; 16,6] до 18,2 [16,4; 19,8] ($p=0,031$); во II группе – с 12,9 [11,1; 13,5] до 15,1 [13,4; 16,2] ($p=0,028$), за счет достоверно значимого увеличения в

пунктах «возбуждение» и «оргазм».

Показатели III группы имели общую тенденцию к улучшению, но статистически достоверных различий не выявлено (рис. 5).

Через месяц после лечения показатели в исследуемых группах имели тенденцию к улучшению, однако, сохранялись межгрупповые различия, выявленные изначально (рис. 6).

Таким образом, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, независимо от тяжести заболевания, сопровождается снижением качества жизни у пациентов обоих полов затрагивающим, в том числе, и сексуальную функцию.

Наиболее выраженные изменения в сексуальной сфере отмечены у пациентов с ГМП при наличии им-

перативного недержания мочи.

В нашем исследовании достоверно подтверждено улучшение всех показателей половой сферы на фоне улучшения уродинамических показателей у мужчин, независимо от тяжести исходного состояния. У женщин, после лечения, также выявлено значительное улучшение уродинамических показателей во всех группах, однако, несмотря на положительные тенденции в показателях сексуальной функции после введения БТА достоверно значимых изменений не выявлено. Следовательно, можно сказать, что качество жизни, в том числе и сексуальной функции, несмотря на улучшение клинической картины НГД у женщин остается на более низком уровне, чем у мужчин. ■

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, ботулинический токсин типа А, комбинированное уродинамическое исследование, качество жизни, сексуальные дисфункции.

Key words: neurogenic bladder dysfunction, overactive bladder, Botulinum toxin type A, combined urodynamic study, quality of life, sexual dysfunction.

Резюме:

Клинические проявления нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) оказывают существенное влияние на все стороны жизни пациента — социальную, семейную, профессиональную и сексуальную.

Сексуальная функция является одной из основополагающих составляющих качества жизни, включающая в себя эмоциональное спокойствие, социальное взаимодействие, самооценку и уверенность. По литературным данным около 70% людей из общей популяции считают крайне важной нормальной и стабильную половую жизнь. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение качества сексуальной функции у пациентов, страдающих нейрогенной гиперактивностью детрузора (НГД), на фоне лечения ботулиническим токсином типа А (БТА). В исследовании принимало участие 119 пациентов с НГД, подтвержденной уродинамически. Всем пациентам проводили стандартизированное обследование, включавшее: КУДИ в объеме урофлоуметрии, цистометрии наполнения/опорожнения, профилометрии уретры; анализ дневников мочеиспускания. В зависимости от пола пациентам выполняли: тестирование с применением опросника «Индекс женской сексуальной функции» (FSFI) или «Шкала количественной оценки мужской копулятивной функции» (МКФ). НДМП, независимо от тяжести заболевания, сопровождается снижением качества жизни у пациентов обоих полов затрагивающим, в том числе, и сексуальную функцию. Наиболее выраженные изменения в сексуальной сфере отмечены у пациентов с ГМП при наличии императивного недержания мочи. Подтверждено улучшение всех показателей половой сферы на фоне улучшения уродинамических характеристик у мужчин, независимо от тяжести исходного состояния, однако, несмотря на улучшение клинической картины НГД, у женщин качество сексуальной функции остается на более низком уровне, чем у мужчин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The state of sexual function in patients with neurogenic overactive bladder before and after treatment with botulinum toxin type A

Clinical manifestations of neurogenic bladder dysfunction (NBD) have a significant impact on all aspects of life — social, family, professional and sexual.

Sexual function is one of the fundamental components of quality of life, including emotional calm, social interaction, self-esteem and confidence. According to the literature about 70% of people from the general population consider normal and stable sex life extremely important. Thus, the aim of our study was to investigate the quality of sexual function in patients with neurogenic detrusor hyperactivity (NDH) at the background of treatment using botulinum toxin type A (BTA). The study involved 119 patients with urodynamically confirmed NDH. All patients underwent a standardized examination that included: urodynamics including uroflowmetry, cystometry by filling/emptying, profilometry of the urethra; analysis of the urinary diaries. Depending on the sex of patients testing using the questionnaire "Index of female sexual function" (FSFI) or the "Scale of quantitative assessment of male copulative function" (MCF) was carried out. NBD, independent of the severity of the disease, was accompanied by a decline in the quality of life in patients of both sexes, affecting also a sexual function. The most pronounced changes in the sexual sphere were observed in patients with OAB in the presence of imperative urinary incontinence. Improvement of the all indicators of the sexual sphere was confirmed at the background of improvements of urodynamic characteristics in men, regardless of the severity of the initial disease, however, despite the symptomatic improvement of NDH, in women sexual function remains at lower levels compared to men.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Pellat GC. Neurogenic continence. Part 1: Pathophysiology and quality of life. *Br J Nurs* 2008;17(13):836–841.
- Арбузова Л.И., Кривонос А.В. Сексуальные расстройства при депрессиях и их терапия. *Здоровье мужчины* 2014;(1):62–64
- Кузьмин И.В. Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2006; 10(4):89–92.
- Goepel M, Kirschner-Hermanns R, WelzBarth A, Steinwachs KC, Rübber H. Urinary incontinence in the elderly. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(30):531–536.
- Cerruto MA, Asimakopoulos AD, Artibani W, Del Popolo G, La Martina M, Carone R. et al. Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Urol Int* 2012;89(1):1–8.
- Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004;171:2128–2137.
- Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patient with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur. Urol* 2005;47(5):653–659.
- Smith CP, Somogyi GT, Chancellor MB, Appell RA. A case for botulinum toxin-A in idiopathic bladder overactivity. *Curr Urol Rep* 2004;5(6):432–436.
- Мазо Е.Б. Проблемы нейроурологии: настоящее и будущее. *Вестник РГМУ* 2006; (4):68–74
- Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60(4):742–750.
- Rovner E, Dmochowski R, Chapple C, Thompson C, Lam W, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32(8):109–1115.
- Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря. *Consilium medicum* 2002;(7):348–356

REFERENCES (2, 3, 9, 12)

- Arbuzova L.I., Krivonos A.V. Seksual'nye rasstroystva pri depressiyakh i ikh terapiya. [Sexual dysfunction in depression and its treatment]. *Zdorov'e muzhchiny* 2014;(1):62–64
- Kuz'min I.V. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s giperaktivnost'yu mochevogo puzrya. *Nefrologiya* 2006; 10(4):89–92. (In Russian)
- Mazo E.B. Problemy nejrourologii: nastojashhee i budushhee. [Neurourology problems: present and future]. *Vestnik RGMU* 2006;(4):68–74 (In Russian)
- Sivkov A.V., Romih V.V. Farmakoterapiya giperaktivnogo mochevogo puzrya. [Pharmacotherapy of overactive bladder]. *Consilium medicum* 2002;(7):348–356. (In Russian)

Совершенствование средств гигиены и реабилитации. Инновационные женские прокладки с содержанием пробиотических культур

Ромих В.В., Борисенко Л.Ю., Ромих Ф.Д.

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

Сведения об авторах:

Ромих В.В. – заведующая лабораторией. Научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Тел. 8-499- 110-40-67.

Romikh V.V. – MD. Head of laboratory. N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Борисенко Л. Ю. – научный сотрудник, научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. 8-499- 110-40-67.

Borisenko L.U. – researcher of N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Ромих Ф. Д. – аспирант, научно – исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. 8-499- 110-40-67.

Romikh F.D. – postgraduate student of N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology –branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia. Phone. 8-499- 110-40-67.

Функциональная женская урология и урогинекология являются одними из самых быстро развивающихся направлений урологии. Причинами бурного развития и интереса стало не только широкое распространение таких заболеваний, как недержание мочи, рецидивирующий цистит, дисфункциональное мочеиспускание, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и синдром хронической тазовой боли (СХТБ), но и сложности в достижении полноценной реабилитации данной группы женщин.

Поиск эффективных методов коррекции нарушений функции тазовых органов ведется давно. Сложность лечения этих заболеваний состоит в том, что функциональные расстройства часто сочетаются с воспалительными изменениями, вызывают таковые, а иногда являются следствием воспаления или негативным последствием его лечения. К современным методам лечения так называемого «первого ряда» относятся: поведенческая терапия (диета, изменение образа жизни, тренировка мочевого пузыря, самоконтроль), тренировка мышц тазового дна, биологическая обратная связь, фармако-

терапия, которая на сегодняшний день представлена огромным выбором препаратов. «Второй линией» могут считаться малоинвазивные хирургические вмешательства (ботулинотерапия, использование объемобразующих гелей), слинговая уретропексия и т.д. Противовоспалительная и антибактериальная терапия, как часть фармакотерапии, занимает в ней большую долю и часто является инициальным, «стартовым» лечением, то есть тем методом, которому отдается предпочтение в самом начале. При многих состояниях такой выбор спорен, но иногда и он бывает патогенетически оправданным. Так, даже незначительное недержание мочи негативно влияет на уретелий и слизистую влагалища и может «запускать» воспалительный процесс. И, наоборот, хронический воспалительный процесс, путем постоянной афферентной стимуляции нервных центров вызывает эфферентный ответ в виде различных функциональных нарушений – гипертонии мочевого пузыря, нарушения расслабления сфинктеров, и.т.п. Перед врачом, в таких случаях, стоит непростая задача разорвать порочный круг и вступить в борьбу со всеми звеньями патогенеза. В этой борьбе тяжело сохранить баланс эффектив-

ности и безопасности и избежать побочных эффектов, например, известных побочных эффектов антибактериальной терапии. В этих случаях возникает необходимость восстановить нарушенный биоценоз, в том числе влагалища, путем назначения соответствующего лечения.

Эффективность любой терапии оценивается при помощи привычных объективных инструментальных и лабораторных методов. Современная медицина, помимо объективных характеристик, учитывает и субъективные факторы, а именно, оценку динамики состояния самим пациентом и достигаемое качество его жизни. Высокое качество жизни обеспечивается как прецизионностью и эффективностью самого лечения, так и правильным подбором средства реабилитации. А для ряда заболеваний, например, цистита, вульвовагинита, недержания мочи, СХТБ и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, проявляющейся гиперсенсорикой, такие средства реабилитации, как прокладки, актуальны уже с самого начала терапии и вместе с эффективным лечением определяют повышение качества жизни. У многих женщин возникает необходимость применения прокладок и в период реабилитации после лечения,

например, стрессового недержания мочи, и в период после антибактериальной терапии. Именно поэтому в современной медицине средствам реабилитации отводится немаловажная роль.

Значительная часть женщин, обращающихся в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина с проблемами урогенитальной зоны, – это пациентки с тяжелыми расстройствами функции органов таза, в том числе инвалиды с двигательными нарушениями, которые ограниченно способны к самообслуживанию и нуждаются в постороннем уходе. Для адекватного опорожнения мочевого пузыря они вынуждены пользоваться в постоянном режиме различными средствами реабилитации – памперсами, прокладками, иногда катетерами, принимать высокие дозы лекарственных препаратов. Для этой группы пациенток огромное значение имеет качество используемых средств гигиены и реабилитации. Пациентки, имеющие нарушения барьерной функции слизистой влагалища под воздействием длительной и «агрессивной» медикаментозной терапии, нуждаются в надежной защите и поддержании баланса микрофлоры. Непосредственное повреждение слизистой влагалища при постоянном контакте с мочой и высокий риск инфекционно-воспалительных осложнений характерны для женщин, имеющих недержание мочи вне зависимости от его типа. Выраженность повреждения и частота возникновения подобных осложнений, безусловно, коррелирует со степенью тяжести недержания. Для пациенток с легкими расстройствами функции тазовых органов средства реабилитации, особенно гигиенические прокладки, также занимают далеко не последнее место. Эти пациентки заинтересованы в надежной защите слизистой влагалища, в том числе во время менструации.

Многие наши пациентки при дисфункции нижних мочевых путей имеют осложнения воспалительного

характера из-за дефектов опорожнения мочевого пузыря и наличия остаточной мочи, это – пиурия, бактериурия, кандидоз влагалища, вульвовагиниты. Вялотекущие воспалительные заболевания наружных половых органов связаны с иммунодефицитом, с приемом большого количества антибактериальных средств, атрофией слизистой наружных половых органов, что особенно характерно для пациенток старшей возрастной группы (пост-менопауза). Данная категория пациенток является очень сложной как при диагностике, так и при выборе метода коррекции нарушений. Из-за изменений уротелия женщины становятся «гиперчувствительными», проведение диагностических и лечебных манипуляций иногда становится невозможным, прикосновение вызывает чувствительную, вплоть до болевой, реакцию. Зачастую и нарушения акта мочеиспускания у таких пациенток связаны с дискомфортом и болевыми ощущениями в области наружного отверстия уретры, клитора, влагалища. Применение местных средств (кремов, мазей) с эстрогенами не всегда дает эффект, а некоторым женщинам противопоказано. Использование стандартных гигиенических средств только усугубляет картину, так как на фоне атрофии слизистой возникает дискомфорт, раздражение, аллергические реакции вплоть до эрозий. Если женщина страдает недержанием мочи, использование стандартных гигиенических средств часто становится невозможным ввиду большого процента осложнений [1].

Для данной категории пациенток встает острая необходимость в подборе эффективного и удобного гигиенического средства реабилитации, применение которого может обеспечить хорошее качество жизни [2]. Зачастую женщины, чувствующие настоятельную необходимость в гигиенической защите, выбирают, а иногда конструируют способы защиты самостоятельно. Обычно они используют салфетки, клеенчатые прокладки, пленки, прокладки, пред-

назначенные для «критических дней». Такие «устройства» и средства крайне неудобны и непрактичны.

Вопрос о гигиенических средствах, применяемых пациенткой, должен быть поставлен врачом на первой же консультации. Чаще всего специалист может обратить внимание на то, чем пользуется пациентка, попросив ее раздеться для осмотра. Если определить средство индивидуальной защиты не представилось возможным, необходимо мягко и неакцентированно об этом расспросить. Важно довести до сведения пациентки, что обеспечение правильного гигиенического ухода является одной из составляющих эффективной реабилитации, а для многих – и лечения. В начале терапии немедленное назначение использования гигиенических продуктов уместно как дополнительная рекомендация в случаях, когда планируется длительная терапия и не ожидается быстрого клинического эффекта. Рекомендацией первого порядка такое назначение будет на этапе, когда возможности лечения в основном исчерпаны, и применение гигиенических средств станет постоянным.

Большое число женщин разного возраста страдают постоянными рецидивами вагинальных инфекций и нарушениями микрофлоры слизистой влагалища. Это проявляется дискомфортом, сухостью, зудом, неприятным запахом и выделениями, что доставляет массу неудобств и значительно снижает качество жизни и требует применения женских гигиенических средств.

В этой связи сформулирован ряд требований, предъявляемых к гигиенической продукции:

- способность впитывать и удерживать влагу в течение нескольких часов;
- возможность сохранения сухости поверхности, чтобы не вызывать раздражение кожи;
- анатомическое соответствие;
- незаметность под одеждой;
- удобность в ношении, комфортность; ■

• препятствие росту бактерий и распространению неприятного запаха.

Данным критериям на 100% соответствуют инновационные прокладки с содержанием пробиотиков. В составе данных прокладок присутствуют стабилизированные пробиотические культуры *Lactobacillus acidophilus*. Активная субстанция получена путем специальной технологии из штаммов «дружественных» пробиотических бактерий *L. acidophilus*, которые способствуют стабилизации микробиоценоза слизистой влагалища, тем самым помогая противостоять различным вагинальным инфекциям. Форма предложения продукта (прокладок) – на время менструации, воспаления или как ежедневная часть интимной гигиены вне периода менструации. Пробиотические прокладки можно применять долгосрочно и ежедневно для улучшения качества интимной гигиены. Кроме стабилизирующего действия на микрофлору влагалища, прокладки оказывают «anti-odor» эффект, т.е. подавляют неприятный запах и предохраняют от покраснения и опрелости интимные части тела.

Такие прокладки рекомендованы не только пациенткам с частыми рецидивами инфекций, атрофией слизистой влагалища, гиперчувствительностью в области наружного отверстия уретры и вульвы, но и здоровым женщинам в качестве надежной защиты и профилактики, как во время менструаций, так и как ежедневное профилактическое средство. Несомненно, это наиболее комфортный и простой способ нормализовать микрофлору слизистой влага-

лица и сохранить женское здоровье.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В НИИ урологии долгие годы ведется работа по индивидуальному подбору средств реабилитации для пациенток, страдающих различными заболеваниями мочеполовой сферы. Мы проводим оценку качества жизни женщин, динамику их состояния, впечатления от применения тех или иных средств гигиены и реабилитации. Одним из изучаемых нами гигиенических средств также являются прокладки с содержанием пробиотиков. Нами было проведено небольшое пилотное клиническое исследование по изучению удовлетворенности пациенток при их использовании. В исследование было включено 25 женщин с различными дисфункциями мочеиспускания, которым для тестирования предложены данные инновационные пробиотические прокладки. Через месяц мы оценили общую удовлетворенность и впечатления от применения прокладок с пробиотиками по сравнению с обычными средствами гигиенической защиты, которыми женщины пользовались до начала исследования.

По итогам мы определили три группы преимуществ данных прокладок:

1. Технические (удобство размера и формы, отличная впитываемость, отсутствие промокания белья, отсутствие запаха и неприятных выделений, и. т. п.).

2. Эмоциональные (большая уверенность, снижение беспокойства, страха, и. т. п.).

3. Социальные (повышение активности).

По всем этим показателям отмечены существенные улучшения.

Следующее исследование было посвящено оценке эффективности применения пробиотических прокладок в качестве дополнительного элемента терапии у пациенток с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), недержанием мочи (НМ) или хроническим циститом, получающих основное лечение, на основании шкал оценки симптомов, качества жизни и психо-эмоционального статуса.

Группы наблюдения:

1. Пациентки с СХТБ, получающие основное лечение физиотерапевтическими методами (тибиальная нейромодуляция – ТН + биологическая обратная связь – БОС): 30 женщин, дополнительно применяющих прокладки с пробиотиками (группа IA), 30 женщин без дополнительного применения прокладок (группа IB).

2. Пациентки с НМ, получающих основное лечение методом БОС: 30 женщин, дополнительно применяющих прокладки с пробиотиками (группа IIA), 30 женщин без дополнительного применения прокладок (группа IIB).

3. Пациентки с рецидивирующим циститом, получающих стандартное медикаментозное лечение, включая антибактериальное согласно результатам посева мочи: 30 женщин, дополнительно применяющих прокладки с пробиотиками (группа IIIA), 30 женщин без дополнительного применения прокладок (группа IIIB) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациенток, включенных в исследование

	Диагноз	Лечение	Кол-во пациенток	Средний возраст	Средняя длительность анамнеза
IA	СХТБ (выраженность боли по ВАШ в ср. 65,8)	ТН + БОС + применение прокладок	30	44	3,2
IB	СХТБ (выраженность боли по ВАШ в ср. 65,0)	ТН + БОС без применения прокладок	30	42,0	3,0
IIA	НМ (2,4 эпизода НМ за 24 ч)	БОС + применение прокладок	30	44,3	3
IIB	НМ (2,6 эпизода НМ за 24 ч)	БОС без применения прокладок	30	47,2	3,5
IIIA	Рецидивирующий цистит (≤3 обострения в год)	Медикаментозное лечение + применение прокладок	30	48,4	4,3
IIIB	Рецидивирующий цистит (≤3 обострения в год)	Медикаментозное лечение без применения прокладок	30	43	4

Сроки наблюдения составили 1 месяц + 1 неделя.

Инструментами оценки симптомов, качества жизни и психо-эмоционального статуса являлись:

- визуальная аналоговая шкала оценки выраженности болевого синдрома (ВАШ);
- суммарный баллы по шкале IPSS;
- баллы качества жизни – QoL (качество жизни из шкалы IPSS);
- баллы по шкале оценки тревоги и депрессии (HADS) [4];
- баллы по шкале «Самочувствие Активность Настроение» – САН [5].

Оценка результатов и выводы производились дифференцированно в группах I, II и III.

Результаты лечения у пациентов с СХТБ (группы IA и IB).

- ВАШ: снижение в группе IA – на 42 мм, в группе IB – на 34 мм (различие – 23,5%)
- Баллы по IPSS: снижение в группе IA – на 6,1, в группе IB – на 5,1 (различие – 19%)
- Баллы QoL: улучшение в группе IA – на 2,1, в группе IB – на 1,9 (различие – 10,5%)
- Баллы по HADS: снижение в группе IA – на 13,8, в группе IB – на 11,6 (различие 20%)
- Баллы по шкале САН раздел «самочувствие»: улучшение в группе IA – на 2,2 баллов, в группе IB – на 1,8 (различие 22%)
- Баллы по шкале САН раздел «активность»: улучшение в группе IA – на 2,2 баллов, в группе IB – на 1,8 (различие 16,7%)
- Баллы по шкале САН раздел «настроение»: улучшение в группе IA – на 2,4 баллов, в группе IB – на 1,9 (различие 26%).

Выводы по группам IA и IB.

Применение пробиотических прокладок у женщин, получающих лечение по поводу СХТБ, дополнительно снижает субъективную оценку выраженности симптомов заболевания, улучшает психо-эмоциональное состояние и качество жизни пациенток.

Применение пробиотических прокладок при СХТБ положительно влияет на все исследуемые параметры в связи с тем, что патогенетически данный синдром реализуется, в том числе, и через дисфункцию уротелия (нарушение трофики, гипоксия, денервация), местное влияние на который и осуществляют пробиотики. Другой значимый аспект заключается в том, что практически все пациенты, страдающие СХТБ, в анамнезе получали неоднократные курсы антибактериальной терапии, что также отрицательно сказывалось на состоянии уротелия и запускало дополнительный механизм его повреждения. В борьбе с данным звеном патогенеза СХТБ пробиотики также могут играть положительную роль.

Результаты лечения у пациентов с НМ (группы IIA и IIB).

- ВАШ: снижение в группе IIA – на 40 мм, в группе IIB – на 34 мм (различие – 17,6%)
- Баллы по IPSS: снижение в группе IIA – на 4,7, в группе IIB – на 4,6 (различие – 2,2%)
- Баллы QoL: улучшение в группе IIA – на 2, в группе IIB – на 2 (нет различия)
- Баллы по HADS: снижение в группе IIA – на 10,4, в группе IIB – на 9,4 (различие 10,6%)
- Баллы по шкале САН раздел «самочувствие»: улучшение в группе IIA – на 2 балла, в группе IIB – на 2,1 (различие 5%)
- Баллы по шкале САН раздел «активность»: улучшение в группе IIA – на 2,0 баллов, в группе IIB – на 2,1 (различие 5%)
- Баллы по шкале САН раздел «настроение»: улучшение в группе IIA – на 1,9 баллов, в группе IIB – на 1,9 (различие отсутствует).

Выводы по группам IIA и IIB.

Применение пробиотических прокладок у женщин, получающих лечение по поводу НМ дополнительно незначительно снижает субъективную оценку выраженности симптомов заболевания и улучшает

психо-эмоциональное состояние. В целом, различия по шкалам оценки между данными группами оказались несущественными, что, по-видимому, связано с тем, что улучшения связаны с предпринятым основным лечением недержания мочи и использованием прокладок как таковых. У пациенток в группах исследования сенсорные расстройства со стороны уротелия были незначительны как по выраженности, так и по их доле в общем спектре симптомов, определяющих недержание мочи, поэтому преимущества пробиотических прокладок статистически были незначительны или отсутствовали. Хотя различия между группами по визуальным шкалам оценки, как и по выраженности тревоги и депрессии достигали 17,6% и 10,6%, соответственно. Для женщин с данным диагнозом пробиотические прокладки могут иметь преимущества при более выраженных сенсорных нарушениях в структуре симптомов недержания.

Результаты лечения у пациентов с рецидивирующим циститом (группы IIIA и IIIB).

- ВАШ: снижение в группе IIIA – на 48 мм, в группе IIIB – на 33 мм (различие – 45%);
- Баллы по IPSS: снижение в группе IIIA – на 6,9, в группе IIIB – на 6,2 (различие – 11,3%);
- Баллы QoL: улучшение в группе IIIA – на 3,6, в группе IIIB – на 2,9 (различие – 24%);
- Баллы по HADS: снижение в группе IIIA – на 15,5, в группе IIIB – на 11,7 (различие 32%);
- Баллы по шкале САН раздел «самочувствие»: улучшение в группе IIIA – на 2,3 баллов, в группе IIIB – на 1,9 (различие 21%);
- Баллы по шкале САН раздел «активность»: улучшение в группе IIIA – на 2,2 баллов, в группе IIIB – на 1,7 балла (различие – 29%);
- Баллы по шкале САН раздел «настроение»: улучшение в группе IIIA – на 2,4 баллов, в группе IIIB – на 1,9 (различие 26%).

Выводы по группам IIIA и IIIB.

Применение пробиотических прокладок у женщин, получающих стандартное лечение по поводу рецидивирующего цистита, дополнительно значительно снижает субъективную оценку выраженности симптомов заболевания, улучшает психо-эмоциональное состояние и качество жизни пациенток. Эффективность, оцениваемая шкалами, в основной и контрольной группах наблюдения достигала значимых различий, особенно по Визуальной аналоговой шкале и шкале оценки уровня тревоги и депрессии, а также разделу оценки активности по шкале САН. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение пробиотических прокладок может быть полноценным элементом терапии рецидивирующего цистита у женщин и входит в стандарт лечения, существенно улучшая его результаты.

Таким образом, настоящие исследования показали способность прокладок с пробиотиками подавлять случаи повторяющихся вагинальных инфекций, снижать дискомфорт и болевые ощущения в области тазовых органов, нейтрализовать неприятный запах, обеспечивать эмоциональный комфорт. Эффект применения данного изделия, в первую очередь, заключается в стабилизации вагинальной микрофлоры за счет действия пробиотических бактерий.

Общие выводы.

Оценивая прокладки с пробиотиками как действительно инновационный продукт, можно констатировать, что данное средство гигиены и реабилитации отличается уникальной комбинацией женских гигиенических прокладок и пробиотиков. Прокладки содержат чистую пробиотическую культуру *Lactobacillus acidophilus*. Пробиотики являются естественной и необходимой составной частью слизистой влагалища и наружных отделов уретры и способствуют поддержанию здорового равновесия влагалищной среды и уретера. Эти прокладки дают возможность не только надежно защитить

слизистую оболочку влагалища во время менструации, но и комфортно апплицировать «полезную» микрофлору и обновлять равновесие вагинальной микрофлоры естественным путем.

Применение пробиотических прокладок, как средства поддержания интимного здоровья женщин, имеет огромные перспективы. Это в одинаковой степени относится как к пациенткам с состоявшимися проблемами урогенитальной зоны, так и к здоровым женщинам.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

В 3-месячном исследовании, проведенном в Чехии, также были изучены безопасность и эффективность пробиотических прокладок. В исследовании приняли участие 60 женщин с рецидивирующим вульвовагинитом, проявляющимся жжением, зудом, болью, аномальными вагинальными выделениями, болезненными ощущениями при половом акте, при мочеиспускании, при осмотре врачом-гинекологом.

Условиями включения в исследование по оценке эффективности и безопасности пробиотических прокладок послужил диагноз, поставленный врачом и информированное согласие женщины. Испытуемые были разделены на две основные группы:

- 43 женщины – использование пробиотических прокладок в течение трех месяцев наряду с антибиотиками и противогрибковыми средствами;

- 12 женщин – без использования пробиотических прокладок, терапия местными или системными антибиотиками и противогрибковыми средствами.

По результатам исследования, эффективность лечения в группе, где применялись пробиотические прокладки (43 женщины), через 2 месяца от начала применения составила:

- 66% – отличный эффект,
- 14% – хороший эффект,

- 4% – удовлетворительный эффект,

- 16% – без изменений.

Через 3 месяца от начала применения:

- 76,2% – отличный эффект,

- 12,8% – хороший эффект,

- 4,9% – удовлетворительный эффект,

- 6,1% – без изменений.

Результаты, полученные после применения пробиотических прокладок, наглядно изображены на рисунке 1.



Рис. 1. Эффективность применения прокладок Carin ProBiotic

Из полученных результатов очевидно, что за все время оценки эффективности пробиотических прокладок отличный и хороший эффект получен в общей сложности у 76,2% женщин, включенных в клиническое наблюдение.

На протяжении всего времени клинических исследований пробиотических прокладок не отмечено ни одного случая побочного действия данного изделия.

В группе, где антибактериальная и противогрибковая терапия проводилась без применения пробиотических прокладок, эффективность лечения к концу периода наблюдения составила:

- 41,7% – отличный эффект,

- 8,3% – хороший эффект,

- 16,7% – удовлетворительный эффект,

- 33,3% – без изменений.

То есть, отличный и хороший эффект терапии рецидивирующего вульвовагинита был получен у 50% женщин, включенных в клиническое наблюдение, что на 26,2% ниже, чем в

группе с применением пробиотических прокладок.

Исходя из результатов проведенных исследований, для терапии рецидивирующего вульвовагинита чешскими специалистами были сформулированы следующие выводы/рекомендации:

- у женщин, страдающих ча-

стыми рецидивирующими вульвовагинитами, кроме применения действенных системных или местных противогрибковых средств или химиотерапевтических препаратов, необходимо принимать меры для улучшения или регулирования и восстановления нормальной вагинальной микрофлоры.

- исследования доказали способность пробиотических прокладок подавлять случаи повторяющихся вагинальных инфекций.

- эффект применения данного изделия, в первую очередь, заключается в стабилизации вагинальной микрофлоры за счет действия пробиотических бактерий. ■

Ключевые слова: *недержание мочи, рецидивирующий цистит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, хроническая тазовая боль, женщины, средства реабилитации.*

Key words: *urinary incontinence, recurrent cystitis, neurogenic bladder dysfunction, chronic pelvic pain, women, rehabilitation means.*

Резюме:

Бурное развитие женской урологии обусловлено широким распространением таких заболеваний, как недержание мочи (НМ), рецидивирующий цистит, дисфункциональное мочеиспускание, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Сложность лечения этих заболеваний состоит в том, что часто они сочетаются с воспалительными изменениями, вызывая таковые, а иногда являются следствием воспаления или негативным последствием его лечения. К терапии «первого ряда» относятся: поведенческая терапия, тренировка мочевого пузыря и мышц тазового дна, биологическая обратная связь, фармакотерапия. «Второй линией» могут считаться малоинвазивные хирургические вмешательства, слинговая уретропексия и т.д. Противовоспалительная и антибактериальная терапия часто является инициальным, «стартовым» лечением. Такие симптомы, как дискомфорт, сухость, зуд, неприятный запах и выделения доставляют массу неудобств и значительно снижает качество жизни и требует применения женских гигиенических средств. Для данной категории пациенток имеется необходимость в подборе эффективного и удобного гигиенического средства реабилитации, применение которого может обеспечить хорошее качество жизни. Инновационные прокладки, в состав которых входят стабилизированные пробиотические культуры, полностью отвечают современным требованиям к гигиеническим средствам. Эффект применения заключается в стабилизации вагинальной микрофлоры за счет действия пробиотических бактерий.

Исследования, проведенные в НИИ урологии в группах женщин с СХТБ, НМ и рецидивирующим циститом показали способность прокладок подавлять случаи повторяющихся вагинальных инфекций, снижать дискомфорт и болевые ощущения, нейтрализовать неприятный запах, обеспечивать эмоциональный комфорт и улучшать психо-эмоциональное состояние пациенток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Improving means of hygiene and rehabilitation. Innovative feminine pads containing probiotic cultures

Rapid development of female urology is determined by the spread of such diseases as urine incontinence (UI), recurrent cystitis, dysfunctional urination, neurogenic bladder dysfunction and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). The complexity of curing these diseases lies in the fact that they are often combined with inflammatory changes, cause them and sometimes are the result of them or the result of a negative consequence of inflammation treatment. First-line therapy consists of behavioral therapy, bladder and pelvic floor muscles training, biofeedback and pharmacotherapy. Second-line therapy comprises minimally invasive surgery, sling urethropexy, etc. Anti-inflammatory and antimicrobial therapy is often regarded as a starting point of treatment. Such symptoms as discomfort, dryness, itch, bad odour and secretions cause great trouble and significantly reduce the quality of life, thus requiring the application of feminine hygiene kits. For such kinds of patients, it is necessary to select an effective and convenient remedy for rehabilitation, which can provide good quality of life if used. Innovative sanitary pads “Carin/Oasis ProBiotic”, which consist of stabilized probiotic cultures, fully comply with modern hygienic standards. Their application leads to stabilization of vaginal microflora as a result of the activity of probiotic bacteria.

Studies conducted in Scientific Research Institute of Urology (Moscow) on women with CPPS, UI and recurrent cystitis have demonstrated the ability of sanitary pads “Carin ProBiotic” to reduce the number of cases of recurrent vaginal infections, relieve the discomfort and pain, neutralize bad odour, provide emotional comfort and improve patients’ psycho-emotional state.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park MK, Watanuki S. Unpleasantness and physiological responses in using sanitary napkins. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2005;24(1):7-14.
2. Wakashin K. Sanitary napkin contact dermatitis of the vulva: location-dependent differences in skin surface conditions may play a role in negative patch test results. *J Dermatol* 2007;34(12):834-837.
3. Ruyšávká P. Pharmaceutical Biotechnology. Clinical study and validation of safety and efficacy of sanitary napkins Carin ProBiotic. URL: www.fide.cz
4. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983;67(6): 361-370.
5. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии* 1973;(6):141-145.

REFERENCES (5)

5. Doskin V.A., Lavrenteva N.A., Miroshnikov M.P., Sharay V.B. Test differentsirovannoy samoootsenki funktsionalnogo sostoyaniya. [Test for differentiated self-assessment of the functional state.] *Voprosyi psihologii* 1973;(6):141-145. (In Russian)

Острый гнойный илиопсоит и его отличия от острого паранефрита

М.И. Давидов, М.В. Токарев

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Сведения об авторах:

Давидов М.И., к.м.н, доцент, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета

им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России, 614068 Пермь-68, ул. Кирова, 228, МУЗ ГКБ №2 им. Ф. Х. Граля; e-mail: midavidov@mail.ru

Davidov M. I., PhD, Associate Professor, department of surgery with urology course Medical University of Perm State Medical university named after acad. E.A. Vagner Russian Ministry of Health, 614068 Perm-68, st. Kirov, 228, Municipal Clinical Hospital №2 named after FH Grail; e-mail: midavidov@mail.ru

Токарев М.В., исследователь, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России, 614068 Пермь-68, ул. Кирова, 228, МУЗ ГКБ №2 им. Ф. Х. Граля

Tokarev M.V., researcher, Department of surgery with urology course Medical University of Perm State Medical university named after acad. E.A. Vagner Russian Ministry of Health, 614068 Perm-68, st. Kirov, 228, Municipal Clinical Hospital №2 named after FH Grail; e-mail: urologperm@mail.ru

Среди гнойно-воспалительных заболеваний забрюшинного пространства редкой, малоизученной и трудно диагностируемой патологией является острый гнойный илиопсоит [1-5]. Как правило, это заболевание протекает под «маской» паранефрита, ошибочно диагностируется как «острый гнойный паранефрит» и лечится в урологических стационарах [6]. Незнание урологами особенностей течения и лечения данного заболевания приводит к многочисленным ошибкам – неправильно выбранному доступу, длительным поискам полости абсцесса, оставлению нескрытыми дополнительных полостей и гнойных затеков, выполнению ненужного дренирования почки или стентирования мочеточника, неверному выбору антибактериальных средств [6]. Поэтому важнейшей практической задачей является выявление различий в клинике, диагностике и лечении острого илиопсоита и острого паранефрита.

Илиопсоит – воспаление подвздошно-поясничной мышцы [1, 3]. Это редкое заболевание, авторы приводят обычно от 1 до 12 собственных наблюдений [2-5, 7-10]. В основе заболевания лежит, как правило, флегмонозное воспаление лимфатических узлов и жировой клетчатки, расположенных между пучками мышечных волокон *musculus iliopsoas* [1,3]. Это происходит при

лимфогенном заносе инфекции из гнойных очагов, расположенных в коже и подкожной клетчатке нижней половины тела, или гематогенно – из отдаленных гнойных очагов (туловище, верхние конечности). Может произойти инфицирование гематомы *m.iliopsoas* после травмы. [1, 3, 10]. Реже илиопсоит бывает вторичным, когда гной распространяется в толщу подвздошно-поясничной мышцы из костных очагов таза или позвоночника при туберкулезе или остеомиелите, из малого таза или брюшной полости при аппендиците, заболеваниях матки и придатков [1-2, 8, 11].

Цель работы – выявить различия симптоматики, диагностики и лечения острого илиопсоита и острого паранефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 255-кочной клинике факультетской хирургии с курсом урологии ПГМУ на базе ГКБ № 2 г. Перми (три хирургических отделения и три урологических отделения). Кроме того, в исследование включены данные 10 больных, наблюдаемых авторами в двух других клинических больниц г. Перми.

За 20 лет авторы наблюдали 29 больных острым илиопсоитом (самый большой материал в Европе) в возрасте от 19 до 69 лет (14 мужчин и 15 женщин). Локализация гнойного процесса была следующей:

верхний илиопсоит с расположением гнойника в поясничном отделе *m.iliopsoas* наблюдали у 7 пациентов, нижний илиопсоит с локализацией процесса в подвздошной части мышцы – у 17, тотальный (с поражением всей подвздошно-поясничной мышцы) – у трех, флегмона Бро с локализацией абсцесса под подвздошной мышцей – у двух больных.

Первичный илиопсоит, при котором *m.iliopsoas* инфицируется лимфо- или гематогенно из отдаленных очагов [1-5], наблюдали у 24 пациентов. При этом у 11 больных источниками инфекции являлись гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки на нижних конечностях (фурункулы, стрептодермия, инфицированные раны), которые предшествовали симптомам илиопсоита или были обнаружены на момент госпитализации больного. У 12 больных инфекция распространилась в подвздошно-поясничную мышцу гематогенно из отдаленных очагов (флебиты, герпес, ангины, грипп, карбункул на шее). У одного пациента первичный илиопсоит был травматического происхождения.

Вторичный илиопсоит отмечен у 5 пациентов. Причинами его являлись туберкулезный спондилит L1-L2 с натечником во влагалище поясничной мышцы, остеомиелит поясничных позвонков L1-L2 и подвздошной кости, затек гноя из полости малого таза как осложнение

параметрита, ретроперитонеальный аппендицит с распространением периаппендикулярного абсцесса в подвздошно-поясничную мышцу.

Пациенты с илиопсоитом были госпитализированы поздно: через 1-2 суток – только двое, от 4 до 7 суток – 5, через две недели – 17, от 3 до 8 недель – 5 больных. Поздно госпитализированные пациенты до этого длительно лечились в отделениях неврологического и терапевтического профилей или амбулаторно.

До госпитализации правильный диагноз (острый илиопсоит) был поставлен только двум (6,9%) больным. Остальные 27 пациентов были направлены в стационар с неправильным диагнозом (паранефрит, радикулит, сакроилеит и др.).

При поступлении больного илиопсоитом в приемное отделение при физикальном осмотре первым врачом (урологом или хирургом) у 23 (79,3%) пациентов поставлен рабочий диагноз «острый гнойный паранефрит». Это свидетельствует, во-первых, о некотором сходстве симптомов илиопсоита и паранефрита, во-вторых, о незнании врачами различий между этими заболеваниями. После срочного обследования в приемном отделении и осмотра старшего дежурного врача и/или нами у 24 больных установлен предоперационный диагноз «острый илиопсоит», остальные больные взяты на операционный стол с диагнозом гнойный паранефрит (1) и флегмона забрюшинного пространства (3). Один больной с серозо-инфильтративным илиопсоитом излечен консервативно.

Группу сравнения составили 38 больных острым гнойным паранефритом в возрасте от 18 до 70 лет (19 мужчин, 19 женщин), которые лечились в клинике факультетской хирургии с курсом урологии за последние 10 лет. Первичный паранефрит (при интактной почке и отсутствии заболеваний мочевых путей) выявлен у 8 больных. У 30 пациентов наблюдался вторичный паранефрит, обусловленный острым гнойным пиелонефритом (апостематозный пиело-

нефрит – у 16, карбункул почки – у 9, абсцесс почки – у 5 больных). Причиной гнойного пиелонефрита у 22 пациентов явилось нарушение оттока мочи, обусловленное камнями почек и мочеточников.

Большинство (34) больных гнойным паранефритом поступили в урологические отделения нашей клиники в сроки от 2 до 5 суток от начала заболевания. У 33 больных врач скорой помощи верно установил диагноз (паранефрит, пиелонефрит или сочетание этих заболеваний). При срочном обследовании предоперационный диагноз «гнойный паранефрит» установлен у всех 38 больных, что свидетельствует о хорошем знании врачами урологами этой патологии.

В приемном отделении клиники в течение 6 часов всем 67 пациентам основной (первой) и контрольной (второй) группы выполнялось срочное обследование: обзорная урография, рентгенография грудной клетки, пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза, экскреторная урография, ультразвуковое исследование (УЗИ), лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи, определение в крови белка, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, кислотно-щелочного равновесия, электролитов). Экскреторная урография проводилась с внутривенным введением 60% урографина из расчета 0,4 мл на 1 кг массы тела, в ходе этого исследования также выполнялась экскурсионная урография (снимки в момент максимального вдоха и выдоха на одной пленке). УЗИ выполнялось на аппаратах в В-режиме и с доплеровским исследованием кровотока.

У 20 больных основной группы и у 30 пациентов группы сравнения объем исследования был расширен и им дополнительно выполнена компьютерная томография (КТ) или (реже) магнитно-резонансная томография (МРТ).

Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным

наркозом у 28 больных основной группы и у всех 38 больных группы сравнения в течение первых 6-12 часов госпитализации в любое время суток. Один больной с серозо-инфильтративной формой илиопсоита пролечен консервативно. В ходе оперативного вмешательства производилось сопоставление клинических и интраоперационных данных с оценкой информативности примененных методов диагностики. Диагноз илиопсоита был установлен на операции у всех больных основной группы, диагноз гнойного паранефрита интраоперационно подтвержден у всех больных группы сравнения.

При статистическом анализе полученных результатов использовали стандартные методики с вычислением средней со стандартным отклонением, применением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены основные симптомы и физикальные признаки илиопсоита и паранефрита, выявленные у больных основной группы и группы сравнения.

Все 29 больных острым илиопсоитом предъявляли жалобы на боль в подвздошной и паховой областях, которая, как правило, иррадиировала в бедро и/или в поясницу, а также иногда в ягодичную область и колено. У всех больных острым паранефритом боль локализовалась в поясничной области. У большинства больных илиопсоитом ходьба усиливала боль, появлялась хромота, больной щадил ногу с пораженной стороны, при ходьбе нагибая туловище вперед и в больную сторону. Этого не было у больных паранефритом.

Общие симптомы заключались в повышении температуры тела до 38-41°C, тахикардии, интоксикации. Однако, в отличие от паранефрита, у большинства больных илиопсоитом наблюдался не интермиттирующий, ■

а постоянный тип температурной кривой, а ознобы встречались реже и в подавляющем большинстве случаев не носили характера «потрясающих».

Объективно при остром илиопсоите определялась болезненность в проекции подвздошно-поясничной мышцы, а симптом Пастернацкого оказался отрицательным почти у 80% пациентов. Наоборот, при остром паранефрите болезненность определялась в поясничной области (пальпаторно и при поколачивании ребром ладони). У более половины больных илиопсоитом пальпировался инфильтрат в зоне m.iliopsoas, в подвздошной области. При паранефрите у 39,5% пациентов также удалось пропальпировать воспалительный инфильтрат, но он всегда определялся высоко в поясничной области. Кроме того, у 36,8% пациентов с острым паранефритом пальпировалась почка – все эти больные имели вторичный паранефрит, обусловленный выходом гнойного процесса за пределы почки при апо-

стематозном пиелонефрите и карбункуле почки.

Наиболее патогномичным физикальным признаком илиопсоита является псоас-симптом: бедро больного на больной стороне приведено к животу и ротировано. Сгибательная контрактура бедра при илиопсоите вызывается рефлекторным сокращением воспаленной мышцы [1,3]. Псоас-симптом наблюдали у 96,6% больных илиопсоитом, при этом он отсутствовал у 31 (81,6%) больных паранефритом. Традиционно считается, что псоас-симптом – признак гнойного паранефрита [12]. Это заблуждение приводит к большому числу диагностических ошибок среди неопытных урологов, которые, не находя у больного псоас-симптома, пропускают паранефрит. По нашему опыту и данным настоящего исследования, когда гнойник при классическом паранефрите локализуется в паранефральном пространстве, – псоас-симптом отсутствует. Он определялся лишь у тех 7 больных паранефри-

том, у которых абсцесс вышел за пределы паранефрального пространства и примыкал к m.iliopsoas.

Характерно, что при илиопсоите активные и пассивные попытки разгибания в тазобедренном суставе и выпрямления ноги резко усиливали боль. При этом у большинства пациентов подвижность в тазобедренном суставе была сохранена. Положительный симптом Л.И. Шулуток (на глубокое надавливание кистью на стенку живота на 3-4 см сбоку от пупка больной реагировал сгибательным движением в тазобедренном суставе [цит. по 11]) определялся у 72,4% больных илиопсоитом.

Мы предлагаем новый симптом острого илиопсоита, обусловленный нарушением функции воспаленной m.iliopsoas. В положении больного на спине ему предлагают поднять под углом 45° к поверхности выпрямленную в коленном суставе ногу и произвести ею круговые махи, очерчивая вытянутым носком в воздухе большой круг.

Таблица 1. Основные симптомы и физикальные признаки, выявленные у больных с илиопсоитом и паранефритом

Показатель	Илиопсоит n=29		Паранефрит n=38		p между группами
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	
Боли в подвздошно-паховой области	29	100	9	23,7±6,9	<0,001
Боль в поясничной области	18	62,1±9,0	38	100	<0,001
Иррадиация боли в бедро	21	72,4±8,3	0	0	<0,001
Усиление боли при ходьбе, хромота	24	82,8±7,0	0	0	<0,001
Гипертермия до 38-41°С	29	100	29	100	>0,05
Интермиттирующий тип температурной кривой	6	20,7±7,5	28	73,7±7,1	<0,001
Постоянный тип температурной кривой	23	79,3±7,5	10	26,3±7,1	<0,001
Потрясающие ознобы	3	10,3±5,6	27	71,1±7,4	<0,001
Тахикардия (свыше 80 ударов/мин)	25	86,2±6,4	35	92,1±4,4	>0,05
Болезненность при пальпации поясничной области	11	37,9±9,0	38	100	<0,001
Болезненность при пальпации в проекции подвздошно-поясничной мышцы	28	96,6±3,4	15	39,5±7,9	<0,001
Положительный симптом Пастернацкого	6	20,7±7,5	38	100	<0,001
Пальпируемая почка	0	0	14	36,8±7,8	<0,001
Пальпируемый инфильтрат:					
в поясничной области	0	0	15	39,5±7,9	<0,001
в зоне подвздошно-поясничной мышцы	15	51,7±9,3	0	0	<0,001
Псоас-симптом	28	96,6±3,4	7	18,4±6,3	<0,001
Разгибание в тазобедренном суставе вызывает боль	26	89,7±5,6	2	5,3±3,6	<0,001
Положительный симптом Л.И.Шулуток	21	72,4±8,3	7	18,4±6,3	<0,001
Положительный симптом илиопсоита	28	96,6±3,4	2	5,3±3,6	<0,001

Большой илиопсоитом из-за возникающих сильных болей в *m. iliopsoas* с огромным трудом отрывает ногу от кушетки и не может очертить в воздухе широкий плавный непрерывный круг выпрямленной ногой и/или при выполнении упражнения испытывает значительные боли в подвздошно-поясничной области. Данный симптом оказался положительным у 28 (96,6%) больных острым илиопсоитом и был отрицательным у 94,7% пациентов с паранефритом.

Лабораторные исследования показали, что для обоих заболеваний характерны гиперлейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, ускорение СОЭ в периферической крови. Существенное значение в дифференциальной диагностике имели исследования мочи. У всех больных илиопсоитом анализы мочи не были изменены, посев мочи был стерил. Иная картина была в группе больных паранефритом: лейкоцитурию имели 30 (78,9%) больных, эритроцитурию – 22 (57,9%), бактериурию – 26 (68,4%). Преимущественно это были больные с вторичным паранефритом, как осложнением гнойного пиелонефрита.

Решающее значение в дифференциальной диагностике имели лучевые методы. Не потеряла своего значения даже обзорная урография. При илиопсоите у 20 (69,0%) больных удалось выявить изменения тени самой *m. iliopsoas*. Так, у 8 больных тень пораженной мышцы была резко выделена, увеличена по сравнению со здоровой стороной и дугообразно искривлена. Такие изменения Р.С. Шпизель и А.Я. Яремчук считают характерными именно для илиопсоита [11]. У 12 больных илиопсоитом наблюдали смазанность и расплывчатость контуров подвздошно-поясничной мышцы на стороне поражения, еще у 9 пациентов тень *m. iliopsoas* не была изменена.

При остром паранефрите у 20 (52,6%) больных выявлена смазанность и расплывчатость контуров

m. iliopsoas, у 22 пациентов обнаружены тени камней почки и/или мочеточника.

Экскреторная урография имела большое значение в дифференциальной диагностике. При илиопсоите только у двух (6,9%) больных, у которых гнойники большого объема перешли на общую забрюшинную клетчатку и располагались в зоне прохождения мочеточника, наблюдали замедление выделения контрастного вещества почкой, умеренную пиелоктазию и дилатацию мочеточника выше гнойника. У остальных больных экскреторные урограммы не имели отклонений. При экскурсионной урографии (снимки на одной пленке на максимальном вдохе и выдохе) ни в одном случае не зафиксирована полная неподвижность почки, а незначительное снижение подвижности почки отмечено лишь у 11 (37,9%) больных (с высокими или тотальными гнойниками в *m. iliopsoas*).

При гнойном паранефрите на экскреторных урограммах у 32 (84,2%) больных выявлены пиелоктазия, деформация чашечно-лоханочной системы, дилатация мочеточника, а также у 22 больных обнаружены камни почки и/или мочеточника. При экскурсионной урографии полная неподвижность почки на вдохе и выдохе отмечена у 20 (52,6%) больных, значительное снижение экскурсии почки у 18 (47,4%).

Высокоинформативным методом явилось УЗИ, с помощью которого диагностировали илиопсоит у 28 (96,6%) больных. По данным нашего исследования, эхо-признаками илиопсоита являются: а) значительное увеличение объема и утолщение пораженной подвздошно-поясничной мышцы; б) дезорганизация и неравномерность структуры *m. iliopsoas*; в) наличие в мышце гипо- и/или анэхогенных участков, полостных образований. Изменений со стороны почек и верхних мочевых путей при УЗИ не выявлено.

Основным УЗ-признаком острого гнойного паранефрита явилось

наличие неоднородной гипоэхогенной или анэхогенной жидкостной структуры, располагающейся в паранефральном пространстве. При вторичном паранефрите гнойник был расположен рядом с почкой, дезорганизована фиброзная капсула; у 9 больных дополнительно выявили эхо-признаки карбункула почки, у 5 – абсцесса почки.

При КТ и МРТ у больных илиопсоитом выявляли увеличение и утолщение подвздошно-поясничной мышцы, изменения структуры мышцы, наличие в ней полости гнойника. КТ и МРТ с абсолютной точностью позволяли решить, в каком отделе забрюшинного пространства локализуется гнойник, подтвердить, что он располагается именно в подвздошно-поясничной мышце или в паранефральном пространстве, доказать, что почка интактна или имеет камни, карбункул, абсцесс.

Усовершенствование диагностики илиопсоита позволило нам до операции установить верный диагноз этого заболевания у 85,7% больных, что значительно выше, чем по литературным данным [1-5, 7-11]. Из числа оперированных 66 больных (28 пациентов с острым гнойным илиопсоитом и 38 больных гнойным паранефритом) в предоперационном периоде нам лишь в одном (1,5%) случае не удалось дифференцировать эти заболевания (больной илиопсоитом был взят на операционный стол с диагнозом «паранефрит»).

Операция, производимая по поводу острого гнойного илиопсоита, имеет свои особенности, которые необходимо знать урологу.

У 11 больных с верхними и тотальными илиопсоитами, а также при распространении гнойника на общее забрюшинное пространство, применяли косой люмботомический внебрюшинный доступ, произведенный на 2-4 см медиальнее гребня подвздошной кости. Больной находился в полубоковом положении на здоровом боку, на

валике. У остальных 17 больных, с преимущественно нижним илиопсоитом, применен внебрюшинный разрез в подвздошно-паховой области по Н.И. Пирогову. Указанные разрезы позволяли широко обнажить подвздошно-поясничную мышцу и выполнить ее адекватную ревизию.

При расположении гнойника поверхностно, технических трудностей не возникало. Но чаще всего абсцесс располагался в глубине мышцы, поэтому прибегали к следующей модифицированной технике операции. Выполняли диагностическую пункцию гнойника длинной иглой большого диаметра. В месте получения гнойного отделяемого вскрывали фасцию мышцы, а затем мышцы раслаивали вдоль волокон тупым инструментом или пальцем, помня о прохождении бедренного нерва в толще мышцы или на ее поверхности. Из-за опасности повреждения бедренного нерва не пересекали фасцию и мышечные волокна в поперечном направлении. При обнаружении полости гнойника эвакуировали гной и исследовали полость абсцесса во всех направлениях, чтобы не пропустить гнойные затеки.

Одиночный абсцесс *m. iliopsoas* имели 20 больных, у остальных было по 2-3 полости абсцесса. Объемы полостей абсцессов были от 10 до 1500 мл, в среднем $218,7 \pm 60,1$ мл, они содержали сливкообразный или жидкий гной. При вторичном илиопсоите во время операции вели поиск его причин и осуществляли санацию основного гнойного очага (вскрытие периаппендикулярного абсцесса, дренирование малого таза при гнойном параметрите и др.). Почку для предупреждения ее инфицирования никогда не обнажали, не осуществляли ее дренирование нефростомой или катетером-стентом. При илиопсоите в этом нет необходимости, так как отток мочи не нарушен, а почка всегда интактна, в чем мы убедились при дооперационных исследованиях.

В ходе операции полость абсцесса(ов) подвздошно-поясничной мышцы промывали и дренировали двумя силиконовыми трубками, через которые в послеоперационном периоде налаживали активную аспирацию или капельное орошение антисептическими растворами. Операция продолжалась в среднем $46,4 \pm 5,9$ мин. с интраоперационной кровопотерей $107,0 \pm 18,6$ мл.

В послеоперационном периоде проводили интенсивную антибактериальную, дезинтоксикационную, иммунномодулирующую терапию, плазмаферез. Программа антибактериальной терапии включала применение трех антибиотиков широкого спектра действия, после получения результатов бакпосева гноя осуществлялась при необходимости ее коррекция. Бактериологические исследования интраоперационного материала показали, что илиопсоит чаще всего вызывает золотистый стафилококк, обнаруженный у 22 из 28 (78,6%) оперированных пациентов. Значительно реже высевались гемолитический стрептококк, кишечная и синегнойная палочка. Наши данные совпадают с литературными [3].

Летальный исход наблюдали у одного из 29 (3,4%) больных илиопсоитом – пациентка старческого возраста умерла от сепсиса. Из 29 больных 28 (96,6%) выписаны из клиники с выздоровлением, при отсутствии жалоб, сгибательной контрактуры бедра и хромоты. В отдаленные сроки от 1 до 5 лет все они имели хороший функциональный результат.

Больные острым гнойным паранефритом оперированы по общим канонам урологии. Разрезом по Федорову в положении больного на боку обнажалось паранефральное пространство; вскрывалась, эвакуировалась от гноя и дренировалась полость абсцесса. Обнажалась и ревизовалась почка; при этом у 30 больных вторичным паранефритом выявлен гнойный пиелонефрит (апостематозный – у 16,

карбункул – у 9, абсцесс почки – у 5 пациентов). У всех этих 30 больных осуществляли дренирование почки нефростомой, декапсуляцию. Кроме того, произведено 9 конусовидных иссечений карбункула почки, 5 вскрытий и дренирований абсцесса почки, у 22 пациентов путем пиелологии уретеролитотомии удалены камни почки и мочеточника. Летальный исход при гнойном паранефрите наблюдали у одного (2,6%) больного старческого возраста, умершего от уросепсиса.

При вторичном гнойном паранефрите из интраоперационного материала и гноя мы высевали чаще всего различные штаммы протей (у 30,0%), а также часто кишечную и синегнойную палочку. При первичном паранефрите преобладали золотистый стафилококк и кишечная палочка. Таким образом, спектр бактерий при илиопсоите и паранефрите существенно различается, что необходимо учитывать при выборе антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Незнание врачами клиники и диагностики острого илиопсоита приводит к тому, что на догоспитальном этапе правильный диагноз этого заболевания ставится только в 6,9% случаев, а многим больным ошибочно диагностируется «острый паранефрит». Проведенное нами изучение клиники илиопсоита, анализ и систематизация его симптомов, установление диагностической ценности каждого из них, а также разработка нового физикального симптома илиопсоита позволяют улучшить дифференциальную диагностику илиопсоита и паранефрита. Из специальных методов исследования наиболее информативным является УЗИ, позволяющее в короткие сроки обнаружить гнойный очаг и дифференцировать его локализацию (*m. iliopsoas* или паранефральное пространство). В более сложных случаях диагностики дополнительно показаны КТ и МРТ.

При остром гнойном илиопсоите показана срочная операция разрезом Пирогова или люботомическим доступом, вскрытие и дренирование подвздошно-поясничной мышцы, но без ревизии почки и ее дренирования,

поскольку при илиопсоите почка интактна, а уродинамика не нарушена. Усовершенствованная нами техника подобной операции позволяет добиться выздоровления у 96,6% больных с хорошим отдаленным функ-

циональным результатом. Илиопсоит, в отличие от паранефрита, в 78,6% случаев вызывается золотистым стафилококком, что необходимо учитывать при проведении антибактериального лечения. ■

Резюме:

Изучены клиника, диагностика и лечение острого илиопсоита у 29 больных и определены основные отличия этого заболевания от гнойного паранефрита, который наблюдали у 38 пациентов. Наиболее характерными симптомами илиопсоита явились боли в подвздошно-паховой области, хромота, лихорадка постоянного типа, болезненность и пальпируемый инфильтрат в зоне подвздошно-поясничной мышцы, псоас-симптом. Из специальных методов исследования наиболее информативным для дифференциальной диагностики с паранефритом было ультразвуковое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография. Усовершенствование диагностики и дифференциальной диагностики позволило авторам установить верный дооперационный диагноз илиопсоита у 85,7% больных и в 98,5% случаев отдифференцировать его от паранефрита. Усовершенствованная техника операции при гнойном илиопсоите позволила добиться выздоровления у 96,6% больных с хорошим отдаленным функциональным результатом. Проведенное исследование важно для практического здравоохранения тем, что выявило различия между клиникой, диагностикой и лечением илиопсоита и паранефрита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Acute purulent iliopsoitis and its differences from the acute paranephritis

We have investigated the clinics, diagnostics and treatment of acute iliopsoitis in 29 patients and determined the main peculiarities of this disease with regard to purulent paranephritis, which was observed in 38 patients. The most characteristic symptoms of the iliopsoitis were pain in ilio-inguinal area, lameness, fever of the permanent type, tenderness and palpable infiltrate in the area of the iliac-psoas muscles, psoas-symptom. Of special diagnostic methods the most informative in the differential diagnosis of paranephritis was ultrasound as well as CT and MRI. Improvement in the diagnosis and differential diagnosis has enabled the authors to establish the correct preoperative diagnosis of iliopsoitis in 85,7% of the patients and in 98.5% of cases to differentiate it from the paranephritis. Improved technique of surgery for purulent iliopsoitis allowed for recovery in 96.6% of patients with late good functional outcomes. This study is important for practical healthcare, while it reveals the differences between the clinical picture, diagnosis and treatment of iliopsoitis and paranephritis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: воспаление подвздошно-поясничной мышцы (илиопсоит), паранефрит, клиника, дифференциальная диагностика, лечение.

Key words: inflammation of the iliopsoas muscle (ileopsoit), paranephritis, clinica, differential diagnosis, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. Изд-е 4-е. М.: Бином, 2006. 704 с.
2. Овчинникова Е.А., Доценко И.А., Савельев А.В., Мелях С.Ф., Применение ультразвукового исследования для диагностики и чрескожного дренирования псоас-абсцессов. *Медицинская визуализация* 2013ж(4):61-62.
3. Berge M, Marie S, Kuipers T. Psoas abscess: report of a series and review of the literature. *J Medicine* 2005;63(10):413-416.
4. Tabrizian P, Nguyen SQ, Greenstein A. Management and treatment of iliopsoas abscess. *Arch Surg* 2009;144(10):946-949.
5. Vucicevic Z, Spajic B, Babic N, Degoricija H. Primary bilateral iliopsoas abscess in an elderly man. *Acta Clin Croat* 2012;51(1):83-87.
6. Деревянко И.М., Деревянко Т.И. Паранефрит. Ставрополь: *Ставрополье*, 2000. 62 с.
7. Соловьев А.А., Петрушин В.В., Гайдук В.П., Зотов И.В., Пчелкин В.А. Случаи гнойных илиопсоитов у военнослужащих. *Вестник хирургии* 2008;(1):100-104.
8. Baier PK, Arampatzic G, Imdahl A. The iliopsoas abscess: aetiology, therapy, and outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:411-417.
9. Tomich EB, Della-Giustina D. Bilateral Psoas abscess in the emergency department. *West J Emerg Med* 2009;10(4):288-291.
10. Yapo P, Legeais M, Kieffer V, Pefoubou Y, Cottier JB, Herbreteau D. Case No. 6. Primary abscess of the right psoas-iliac compartment caused by *Proteus mirabilis* in a female patient with NF1. *J Radiol* 2006;87(6):715-717.
11. Шпизель Р.С., Яремчук А.Я. Острые воспалительные заболевания клетчатки забрюшинного пространства. Киев: *Здоров'я*, 1985. с. 128
12. Руководство по урологии [под ред. Лопаткин Н.А.]. В трех томах. Т. 2. М.: Медицина, 1998. С.351-354.

REFERENCES (1, 2, 6, 7, 11, 12)

1. Voyno-Yasenetskiy V.F. Ocherki gnoynoy hirurgii. [Sketches of purulent surgery]. Izd-e 4-e. M.: Binom, 2006. 704 p. (In Russian)
2. Ovchinnikova E.A., Dotsenko I.A., Savelev A.V., Melyah S.F. Primenenie ultrazvukovogo issledovaniya dlya diagnostiki i chreskozhnogo drenirovaniya psoas-abstsessov. [The use of ultrasound for the diagnosis and percutaneous drainage of psoas abscess]. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2013;(4):61-62. (In Russian)
6. Derevyanko I.M., Derevyanko T.I. Paranebrit. [Paranephritis]. Stavropol: Stavropole, 2000. 62 p. (In Russian)
7. Solovev A.A., Petrushin V.V., Gayduk V.P., Zotov I.V., Pchelkin V.A. Sluchai gnoyniyh iliopsoitov u voennosluzhaschiy. [Cases of purulent iliopsoitov in military people]. *Vestnik hirurgii* 2008;(1):100-104. (In Russian)
11. Shpizel R.S., Yaremchuk A.Ya. Ostryie vospalitelnyye zabolevaniya kletchatki zabryushinnogo prostranstva. [Acute inflammatory diseases of the of retroperitoneal space tissue]. - Kiev: Zdorov; 1985. 128 p. (In Russian)
12. Rukovodstvo po urologii [Editor Lopatkin N.A.]. V treh tomah. T. 2. [Guidelines for Urology]. [Editor Lopatkin N.A.]. Vol. 2. M.: Meditsina, 1998. P.351-354. (In Russian)

Гангрена Фурнье: современные подходы к лечению (обзор литературы)

А.В. Прохоров

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

Сведения об авторе:

Прохоров А.В. – канд. мед. наук, заведующий отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы, лечебно-диагностическое подразделение № 1. 105037, Москва, 3-я Парковая ул., дом 37, кв. 5; botex@rambler.ru, (916) 847-69-40

Prokhorov A.V. – PhD, Medical-diagnostic department No 1 of Municipal clinical hospital No 57, Moscow, Russia, head of department 105037, Moscow, 3rd Park Street, Building 37, Apt. 5; botex@rambler.ru, (916)847-69-40

Молниеносная гангрена мошонки, более известная как гангрена Фурнье (ГФ), является разновидностью некротизирующего фасциита полимикробной этиологии с преимущественным поражением наружных половых органов и промежности, она характеризуется крайне тяжелым, стремительным и прогрессивным течением [1-3]. Прогноз при ГФ определяется, прежде всего, сроками оказания хирургической помощи. Задержка в проведении лечебных мероприятий сопровождается высокой летальностью, достигающей при лечении 47-80% и заболевания при отсутствии лечения в 100% случаев, вследствие развития септического шока и его осложнений [4, 5]. В связи с этим пациентам с подозрением на ГФ требуется проведение неотложных диагностических и лечебных мероприятий, которые начинаются с экстренного эксплоративного хирургического вмешательства [4, 6].

Лечение ГФ – очень сложная задача, даже для специализированных учреждений. В настоящее время подход к лечению ГФ является многоплановым, он включает целый ряд организационных и лечебных мер и требует участия врачей различных специальностей. Несмотря на многообразие и непрерывное совершенствование применяемых методов лечения, прогноз заболевания в тяжелых случаях, по мнению автори-

тетных авторов, длительное время занимающихся этой проблемой, остается серьезным, а чаще – неутешительным [3, 4, 7, 8].

Цель работы: анализ лечебной тактики и обзор современных методов лечения, применяемых при ГФ.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГФ

Лечение пациентов с ГФ осуществляется в специализированных стационарах хирургического профиля, занимающихся лечением гнойно-септических заболеваний мягких тканей. Однако в действительности больные ГФ с ошибочными диагнозами (флегмона мошонки, парапроктит) обычно поступают в стационары урологического и проктологического профиля, в которых проводится полный курс лечения в случае, если состояние пациента не позволяет перевести его в специализированный стационар [7, 9, 10].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГФ

Краеугольным камнем в лечении ГФ является экстренное хирургическое вмешательство в сочетании с антибактериальной и дезинтоксикационной терапией [3, 4, 11-14]. При высокой степени подозрения на ГФ, по данным клинико-лабораторной и лучевой картины, применяется эксплоративная операция поискового характера, которая на сегодняшний день является «золотым

стандартом» диагностики ГФ [1, 5, 6, 13]. При этом под местной анестезией выполняется небольшой разрез кожи мошонки или промежности, при обнаружении подкожного некроза или эмфиземы разрез продолжается до глубоких фасциальных мышечных влагалищ, при этом хирург оценивает степень адгезии фасциальных структур между собой. При наличии некротизирующего фасциита пальцевая диссекция фасциальных листков невозможна, пораженные фасции тесно спаяны между собой и с мягкими тканями, что не позволяет хирургу легко скользить пальцем вдоль них. В противном случае, при отсутствии некротизирующего фасциита, хирургу при пальцевой ревизии раны легко удается отслоить фасциальные листки от окружающих тканей [1, 8].

В сомнительных случаях пальцевая ревизия раны дополняется экспресс биопсией фасций с целью морфологической и бактериологической верификации некротизирующего фасциита [7, 8, 15]. При очевидных интраоперационных и морфологических признаках ГФ объем эксплоративной операции расширяется до иссечения омертвевших тканей с применением широких «лампасных» разрезов уже под общим обезболиванием [13, 14]. Хирургическое иссечение глубокой фасции и подлежащих мышц обычно не требуется, так как они редко поражаются при ГФ [9, 13, 14]. Границы некрэктомии определяются визуально и при пальцевой ревизии – по легко-

сти диссекции тканей, поскольку кожный некроз не является надежным маркером некротизирующего фасциита [9]. Некоторые авторы рекомендуют выполнять радикальное иссечение пораженных тканей с применением электрокоагуляции для уменьшения объема кровопотери [8, 16]. Высока вероятность повторных хирургических вмешательств до полной санации некротизирующей инфекции [9]. После получения результатов микробиологического исследования биоптата фасций проводится, если необходимо, коррекция начатой антибактериальной терапии.

В ранних публикациях можно встретить рекомендации по выжидательной тактике: в начальной фазе ГФ проводить консервативное лечение, а к некрэтомии прибегать лишь при наличии четкой демаркационной линии, обозначающей зону некроза [13, 17]. В настоящее время выжидательная тактика признана порочной и в литературе уже не обсуждается, она способствует генерализации гнойно-некротического процесса с развитием сепсиса и летального исхода [9, 14]. На вооружение принята агрессивная хирургическая тактика, включающая широкое иссечение всех некротизированных тканей с применением лампасных разрезов, вскрытие и дренирование флегмон мягких тканей наружных половых органов и промежности, абсцессов паховых лимфатических



Рис. 1. Положение пациента с ГФ на операционном столе [25]

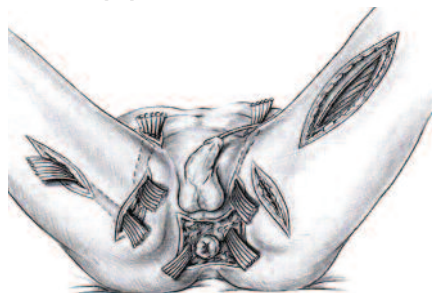


Рис. 2. Некрэктомия с применением «лампасных» разрезов при ГФ аноректальной области с гнойными затеками в пах и на бедро [25]

узлов [11, 14, 17, 18]. Операция должна носить не срочный, а экстренный характер – сразу же при поступлении пациента в стационар, после минимальной необходимой предоперационной подготовки (рис. 1, 2). При этом обращается внимание, что хирургический разрез, будь он даже лампасный, не в состоянии остановить некроз фасции и прогрессирование процесса. Поэтому в план лечения следует включать повторные хирургические вмешательства для дополнительного контроля над инфекционным процессом [13, 14].

Радикальная ликвидация гнойного очага в оптимальные сроки (3-6 суток от начала ГФ) совместно с противовоспалительной и дезинтоксикационной терапией обычно приводят к выздоровлению большинства больных ГФ [9]. Если же лечебные мероприятия осуществляются в более поздние сроки, то высока вероятность развития сепсиса и полиорганной недостаточности [9, 19, 20]. Даже широкое иссечение всех некротизированных тканей не всегда является гарантией выздоровления, что свидетельствует о системном характере поражений при ГФ [9, 18]. Кроме того, как свидетельствует ретроспективный анализ, на радикализм первичной операции в определенных ситуациях может оказывать влияние психологическая проблема последующего закрытия обширных ран после полного иссечения некротизированных тканей [9, 17, 20]. Вместе с тем недостаточный объем первично выполненной операции может в свою очередь обусловить прогрессирование процесса [9, 11, 15, 16]. Поэтому радикализм и принцип

иссечения, а не рассечения омертвевших тканей являются основополагающими в хирургическом лечении ГФ, а сократить сроки заживления ран и длительность стационарного лечения возможно, лишь базирываясь на методах пластической хирургии [9, 17, 18].

Хирургическую обработку гнойно-некротического очага осуществляют с соблюдением основных принципов гнойной хирургии, создания условий для беспрепятственного оттока раневого отделяемого, для достаточного доступа кислорода к тканям пораженной зоны, что особенно важно при наличии анаэробной инфекции. С этой целью некоторые авторы после широкого иссечения некротизированных тканей края раны выворачивают и подшивают к окружающей здоровой коже в виде манжеты для лучшей аэрации раневой поверхности [8, 10, 15].

Спектр неотложных хирургических вмешательств при ГФ может быть самым разнообразным и не ограничиваться лишь некрэтомией, абсцессотомией, вскрытием и дренированием гнойных затеков мягких тканей аногенитальной зоны. Для изучения характера неотложных операций при ГФ был проведен собственный анализ 793 случаев ГФ, представленных в 10-ти крупных клинических исследованиях за последние 10 лет [21-30]. Среди неотложных хирургических вмешательств при ГФ были выполнены некрэктомия, абсцессотомия, вскрытие и дренирование гнойных затеков мягких тканей наружных половых органов, промежности и малого таза, колостомия, эпицистостомия, орхиэктомия, пенэктомия и вазэктомия (рис. 3). ■



Рис. 3. Структура неотложных оперативных вмешательств при ГФ (n = 793)

Некрэктомия мягких тканей наружных половых и промежности при ГФ была выполнена в 789 (99,5%) случаях, среди которых сочетание некрэктомии с вскрытием и дренированием абсцессов, флегмон и гнойных затеков аногенитальной области и малого таза было в 265 (33,6%) случаях. Количество некрэктомий варьировало от 1 до 8 (в среднем, $3,7 \pm 1,3$), более двух некрэктомий было произведено в 555 (70%) случаях. Наличие взаимосвязи между количеством некрэктомий и показателем летальности при ГФ убедительно не установлено ввиду отсутствия широкомасштабных исследований. В отдельных публикациях показано, что количество некрэктомий в целом не влияет на показатель летальности при ГФ [24, 26, 30]. Однако, по данным других авторов, повторные агрессивные санационные некрэктомии с интервалом 1-2 дня достоверно приводят к снижению летальности [12, 29]. Сроки выполнения некрэктомии являются статистически значимым показателем витального прогноза при ГФ и разногласий не вызывают [24, 25, 30]. Так, в серии наблюдений Н.Р. Уналп и соавт. (2008), включающей 68 пациентов с ГФ, сроки выполнения первого хирургического вмешательства были почти в 2 раза больше среди умерших пациентов, чем среди выживших: 5,3 (3-8) суток и 2,9 (1-8) суток, соответственно ($p = 0,047$) [30].

Отведение мочи было выполнено у 349 (44,3%) пациентов с ГФ. При этом катетеризация мочевого пузыря осуществлена у 220 (63,3%) и эпицистостомия – у 129 (36,7%) больных ГФ. В зависимости от серии наблюдений процент превентивной катетеризации мочевого пузыря достигает 100, что связано с необходимостью проведения инфузионной терапии. Отведение мочи из мочевого пузыря проводилось путем периодической и перманентной катетеризации, открытой надлобковой или троакарной эпицистостомии. Большинство авторов предпочитает постоянную катетеризацию мочевого пузыря, выполняемую с превентивной

целью уже в отделении интенсивной терапии для контроля объема инфузионной терапии [11, 15, 21, 23]. Показания к выполнению эпицистостомии возникают реже: при дисфункции наружного сфинктера уретры, которая развивается при обширном поражении промежности, полового члена или уретры [12, 19, 20]. Сообщений об осложнениях, наблюдающихся при отведении мочи указанными способами у пациентов с ГФ, в литературе не приводится.

Отведение кала путем традиционной (открытой) колостомии было выполнено у 147 (18,5%) больных ГФ (в отдельных наблюдениях процент колостомий варьировал от 1,4 до 43). Показаниями для колостомии были случаи обширного гнойно-некротического поражения аноректальной области, несостоятельность анального сфинктера в виде недержания кала, опасность загрязнения фекалиями открытой раны промежности и наружных половых органов, перфорация или наружный свищ прямой кишки. Колостомия осуществлялась как с превентивной целью в ходе первичной санационной некрэктомии, так и в отсроченном порядке при повторных хирургических санациях (рис. 4).

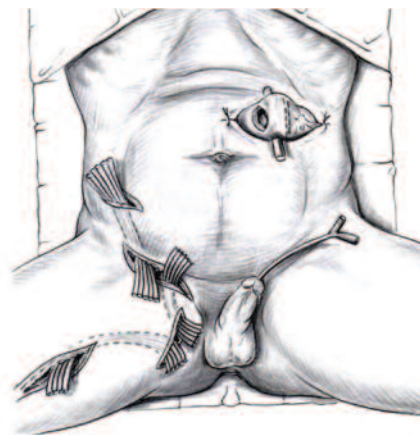


Рис. 4. Временное отведение мочи и кала при помощи постоянного уретрального катетера и трансверзоколотомии при ГФ промежности с гнойными затеками на переднюю брюшную стенку и бедро [25]

Количество публикаций, специально посвященных вопросу колостомии при ГФ, в литературе не так много [31 – 33]. Показания к колостомии при ГФ активно обсуждаются. Наибольшие разногласия существуют в отно-

шении показаний к превентивной колостомии, так как имеются противоречивые данные по влиянию превентивной колостомии на показатель смертности при ГФ. Так, М. Korkut и соавт. в рандомизированном исследовании, включающем 45 случаев ГФ, показали, что смертность среди пациентов, перенесших превентивную колостомию, была в 5,5 раз выше, чем у пациентов без колостомии: 38% и 7%, соответственно [29]. Противоположные результаты были получены Н.Р. Уналп и соавт. [30]. Согласно данным этих авторов, в клиническом исследовании, состоящем из 68 больных ГФ, колостомия была выполнена у 22 (32,4%) больных, при этом летальность в группе пациентов без колостомии была в 3 раза выше, чем среди пациентов с колостомией: 13% и 4,5%, соответственно. Было также показано, что у пациентов с превентивной колостомией летальность ниже, чем у пациентов с отсроченной колостомией [32, 33]. А. Аксап и соавт. в серии наблюдений, состоящей из 37 пациентов, при сравнении показателя летальности при превентивной и отсроченной колостомии показали статистически значимое увеличение смертности при выполнении отсроченной колостомии: 29% и 42%, соответственно ($p=0,031$) [32].

Сторонники превентивной колостомии полагают, что она позволяет осуществлять более раннее пероральное питание пациентов с ГФ, значительно уменьшает риск микробной контаминации и способствует более быстрому заживлению раны промежности и мошонки [33]. Противники превентивной колостомии считают, что она не только не спасает от летального исхода, но и наоборот увеличивает вероятность летального исхода из-за ее осложнений [29]. Было показано, что колостомия может сопровождаться наличием осложнений в виде раневой инфекции, ишемии стомы, пролонгированной кишечной непроходимости, эвисцерации [29, 32]. Колостомия дополнительно вызывает физическую и психологическую травму у соматически тяжелого контин-

гента больных, к которому относятся пациенты с ГФ [32, 33]. Несмотря на то, что колостомия не сопровождается увеличением сроков госпитализации, она не исключает необходимость многократных санаций раны и тем самым не приводит к уменьшению количества некрэктомий [29, 32]. Таким образом, на сегодняшний день, принимая во внимание положительные и отрицательные стороны превентивной колостомии, рекомендуется ее выполнение лишь по строгим показаниям [31, 33].

В последнее время в качестве альтернативы традиционной колостомии предложена самоудерживающаяся гибкая система для отведения каловых масс в виде силиконового катетера с надувным баллоном (по типу катетера Фолея), которая устанавливается в анальный канал и соединяется с калоприемником [1, 4, 25] (рис. 5). Атравматичная колостома хорошо защищает раневую поверхность от фекальной контаминации и тем самым ускоряет раневой регенераторный процесс, она показана при диарее, ожогах и язвах аноректальной области [1, 4]. Считается, что такая альтернативная колостома помогает избежать осложнений, связанных с выполнением рутинной колостомии, она физически и психологически легче переносится пациентами, а также экономически выгодна [24, 33]. Перед установкой отводящего устройства в прямую кишку рекомендуется провести пальцевое и визуальное исследование прямой кишки на предмет опухолевого заболевания или повреждения. Злокачественные опухоли, перфорация и свищи прямой кишки являются противопоказаниями для

установления катетера в прямую кишку [4, 33]. В этих случаях выполняется обычная колостомия.

Орхиэктомия была выполнена в 28 (3,5%) случаях (в зависимости от серии наблюдений это количество достигало 30%), пенэктомия и вазэктомия – в 1 (0,1%) случае (в зависимости от серии наблюдений – до 5%). Показанием для этих операций при ГФ было вовлечение в гнойно-некротический процесс полового члена, яичек и семявыносящего протока. Низкий процент орхиэктомии еще раз подтверждает известный факт редкого поражения яичек при ГФ, что объясняется раздельным кровообращением мошонки и яичек [1, 4, 8, 14].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГФ

Рекомендации по антимикробной терапии ГФ основаны на низком уровне доказательности и степени клинических рекомендаций [11, 15, 16]. Антибактериальная терапия должна проводиться сразу после постановки диагноза ГФ одновременно с подготовкой больного к операции. С учетом полимикробной (аэробной и анаэробной) каузативной микрофлоры, лечение ГФ рекомендуется начинать с антибиотиков широкого спектра действия [11, 18, 19]. Предусматривается влияние на основные вероятные возбудители ГФ, включая золотистый стафилококк, стрептококки (в первую очередь *Str. pyogenes*), анаэробы и энтеробактерии.

Согласно новым клиническим рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA – 2015) к препаратам выбора при ГФ от-

носится триада: цефтриаксон (цефтазидим) или флоксан (ципрофлоксацин), гентамицин и метронидазол (метрогил) [34]. При молниеносных и быстро прогрессирующих формах ГФ в комплекс антибактериальной терапии включаются антибиотик из класса карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем, фаропенем, биापенем), относящихся к классу β -лактамов с широким спектром действий, а также пиперациллина-тазобактам – новый комбинированный антибактериальный препарат, содержащий пиперациллин (полусинтетический антибиотик широкого спектра действия) и тазобактам (ингибитор большинства β -лактамаз). При непереносимости пенициллинов рекомендуется применять тигерциклин, относящийся к группе макролидов с широким антибактериальным спектром и низкой нефротоксичностью (по сравнению с другими аминогликозидами). При наличии в анамнезе повторных госпитализаций с длительными курсами антибактериальной терапии целесообразно добавить к терапии линезолид или даптомицин, используемые для лечения тяжелых инфекций, вызванных большинством антибиотикорезистентных штаммов грамположительных бактерий (включая стрептококки, устойчивые к ванкомицину, энтерококки и метициллин – резистентный золотистый стафилококк) [4, 34, 35].

Предложены также и другие схемы антибактериальной терапии, заслуживающие внимания [36–39]. Для эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра действия до получения результатов микробиологического анализа можно использовать комбинацию пенициллина G, клиндамицина, ванкомицина, и гентамицина [38]. Пенициллин G обладает значительной активностью в отношении стрептококков и клостридий. Ванкомицин эффективен при метициллин-резистентном золотистом стафилококке. Клиндамицин имеет относительно широкую антиаэробную и антианаэробную активность, уменьшает

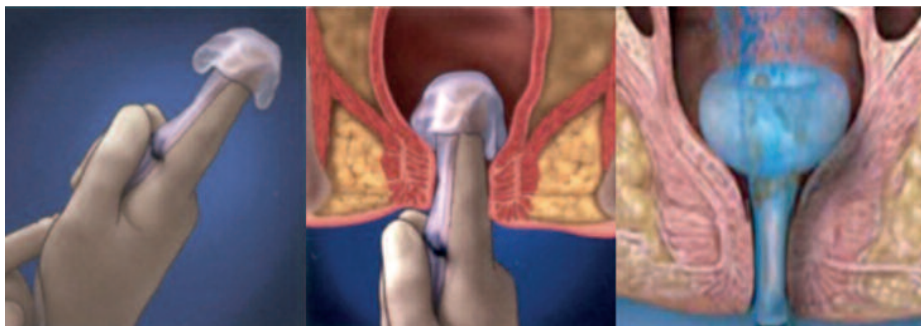


Рис. 5. Временное отведение кала при помощи самоудерживающейся системы по типу катетера Фолея [4]

продукцию α -токсина клостридиальной флоры и суперантигена М стрептококковой флоры. Гентамицин обеспечивает широкое антибактериальное действие на многие грамотрицательные палочки и анаэробные бактерии [38, 39]. Возможно также применение сочетания цефалоспоринов III-IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) с метронидазолом [11, 15, 16]; эмпирической монотерапии ингибиторозащищенными пенициллинами (амоксциллин / клавуланат, тикарциллин / клавуланат) [15, 21, 36].

Суточная доза указанных препаратов и продолжительность антибактериальной терапии определяется индивидуально в зависимости от степени распространенности, обширности гнойно-некротического поражения и тяжести состояния больных. Длительность комбинированной антибактериальной терапии составляет в среднем 7-10 суток, максимально – 14 суток [7, 8, 13].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГФ

Осуществляется в специальных палатах отделения интенсивной терапии, крайне тяжелых больных – в режиме искусственной вентиляции легких продолжительностью не менее 3 суток [1, 2, 4, 11, 16]. Лечебные мероприятия направлены на поддержание гемодинамики, прежде всего сердечного выброса, а также проведение дезинтоксикационной и инфузионной терапии с использованием вазопрессорных аминов для обеспечения адекватной тканевой перфузии, снижения концентраций токсических метаболитов и цитокинов [3, 15, 16, 18]. При инфузионной и дезинтоксикационной терапии применяются кристаллоидные растворы, растворы альбумина, плазмареферез и гемосорбция; при обширных кровотокающих раневых поверхностях – плазмозамещающая терапия и гемотрансфузии [13, 14].

Строгую контрольную подлежат азотовыделительная функция почек и гликемический статус пациента. Следует помнить, что почечная недоста-

точность, обусловленная тканевой гипоперфузией и массивной эндотоксемией, является одним из наиболее распространенных осложнений ГФ и, в ряде случаев, для коррекции может потребовать применения неотложного гемодиализа [19, 20, 23]. Как правило, ГФ развивается у пациентов с сахарным диабетом, который на фоне сепсиса может легко декомпенсироваться и потребовать применения больших доз инсулина в виде постоянной инсулиновой помпы [3, 4].

Немаловажное значение в интенсивном лечении больных ГФ в условиях отделения реанимации придается парентеральному питанию с полным возмещением потерянных калорий (не менее 125% от нормативных показателей, в среднем около 3000 ккал/сут), незаменимых аминокислот (таких как аргинин, цитруллин и глутамин) [25, 26]. Показано, что концентрация L-аргинина существенно снижается в плазме крови на фоне сепсиса и коррелирует с высокой летальностью у пациентов с ГФ [4, 21]. Аргинин принимает участие в процессах заживления ран и иммуногенеза, система аргинин-NO играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить потенциальную полезность добавок с аргинином или глутамином у больных сепсисом [4, 38, 39].

Среди адъювантных методов лечения ГФ заслуживает отдельного внимания применение **гипербарической оксигенотерапии** (ГБОТ), которая официально признана Обществом подводной и гипербарической Медицины США для клинического применения [40-45]. Она осуществляется в условиях инсультации кислорода при давлении равном 2,5 абсолютных атмосфер в течение 90 – 120 минут за один сеанс. Экспериментальными исследованиями показано, что ГБОТ приводит к увеличению оксигенации артериальной крови и тканей, активности макрофагов в очаге воспаления, предотвращает дальнейшее распространение некроза тканей и умень-

шает общие проявления эндотоксемии [40, 41]. ГБОТ имеет прямой антибактериальный эффект по отношению к клостридиальной флоре путем образования свободных радикалов кислорода; приводит к увеличению внутриклеточного транспорта антибиотиков, повышает эффективность аминокликозидов к синегнойной палочке [41, 43]. ГБОТ играет важную роль в заживлении ран: уменьшает отек за счет вазоконстрикции, стимулирует ангиогенез, синтез фибробластов и образование грануляционной ткани [40-43].

К нежелательным эффектам ГБОТ относятся цитотоксические, приводящие к спазмам мелких сосудов легких в виде одышки наподобие высотной болезни; нейротоксические в виде воздействия на центральную нервную систему с развитием судорог; травматические в виде возможной баротравмы среднего уха [45]. В некоторых случаях до начала ГБОТ рекомендуется выполнение превентивной миринготомии (тимпаностомии) или хирургической имплантации временной тимпаностомической трубки [40, 43].

Эффективность и целесообразность применения ГБОТ при ГФ остаются спорными. Некоторые авторы сообщают о снижении смертности пациентов с ГФ при использовании ГБОТ [40, 42, 43, 44]. R.S.Jr. Hollabaugh и соавт. при анализе 26 случаев ГФ показали различие в летальности при сравнении двух групп пациентов, получавших сеансы ГБОТ (n = 14) и не получавших их (n = 12). В группе без ГБОТ летальность составила 42% против 7% в группе пациентов, получавших ГБОТ в рамках комплексной терапии [43]. Аналогичная работа была проведена F. Ауан и соавт. : на небольшой группе больных (n = 11) была показана меньшая летальность в случае применения ГБОТ в качестве адъювантной терапии ГФ [42]. Заслуживает внимание работа J.J. Shaw и соавт. из Массачусетского университета (США) [40]. Авторы в 2008 – 2010 гг. на базе 14 лечебных центров США впервые про-

вели широкомасштабное мультицентровое исследование эффективности ГБОТ у 1583 пациентов с некротическим фасциитом разной локализации, включая случаи ГФ. Было показано значительное снижение количества осложнений и летальности в группе пациентов, получавших ГБОТ (соответственно 45% и 66%, 4% и 23% при $p < 0,01$). При этом прямые затраты на лечение и длительность госпитализации в изучаемой и контрольной группах существенно не различались. Однако, в другом более раннем и меньшем по масштабу ретроспективном исследовании М.Е. George и соавт., объединяющем 78 пациентов с ГФ в 2 лечебных центрах США, было установлено, что применение ГБОТ не приводит к значительному снижению летальности, количеству санационных некрэктомий и осложнений, длительности антибактериальной терапии и срокам пребывания в стационаре [41].

В настоящее время отсутствует единый протокол ГБОТ при ГФ, что затрудняет разработку официальных рекомендаций по применению ГБОТ в клинической практике в целом [43, 44, 45]. Наличие серьезных побочных реакций ГБОТ пока еще ограничивает рутинное применение метода, прежде всего, у гемодинамически нестабильных пациентов с ГФ [40, 45]. К тому же многие клиники не имеют возможности проведения ГБОТ. В дискуссиях по ГБОТ подчеркивается, что показания к ГБОТ при ГФ должны быть строго обоснованы. Даже при наличии ГБОТ в арсенале клиники, применение данного метода несколько не должно препятствовать проведению неотложного хирургического лечения (санационной некрэктомии) у пациентов с ГФ [1, 4, 43, 45].

УПРАВЛЕНИЕ РАНЕВЫМ ПРОЦЕССОМ. ТРЕБОВАНИЯ К РАНЕВЫМ ПОВЯЗКАМ. УХОД ЗА РАНАМИ И КОНТРОЛЬ БОЛИ

Управление раневым процессом, учитывая гнойно-некротический характер повреждения мягких

тканей наружных половых органов и промежности, которые являются, как известно, рефлексогенными (шокогенными) зонами, относится к важным аспектам раннего послеоперационного периода и начинается уже в операционной [7, 8, 13, 14, 15, 18]. В целом, управление раневым процессом при ГФ определяется множеством факторов, зависящих от конкретного случая, научных воззрений и возможностей клиники.

Температура в операционной должна быть комфортной, чтобы предотвратить переохлаждение, а перевязочные материалы – в широком ассортименте для перевязки анатомически сложных и загрязненных ран. Раневые повязки накладываются таким образом, чтобы избежать негативного воздействия на сухожилия, кости или хрящи и предотвратить их от высыхания. Повязки должны обеспечить визуальный контроль течения раневого процесса, развития раневых осложнений в виде присоединения вторичной инфекции и роста дрожжевой флоры [1, 4, 16]. В протоколе первичной хирургической операции важно документировать локализацию и размеры раны, состояние краев раны и окружающих кожных покровов, что также позволяет эффективно контролировать ход раневого процесса и оценить необходимость дальнейшей хирургической обработки раны [1, 5, 11, 15]. Раневые повязки не должны ограничивать физическую активность и мобильность пациента для предотвращения внутрибольничных осложнений, таких как пневмония, инфекции мочевыводящих путей, тромбозы, эмболические осложнения [46-48].

В отношении частоты и вида раневых повязок в 1-ой фазе раневого процесса – фазе гидратации в литературе нет единого мнения. Большинство авторов выполняют ежедневные перевязки, некоторые из них с многократной сменой повязок в течение суток [7, 8, 13]. Некоторые авторы отдают предпочтение

редким перевязкам с использованием, так называемых, итерационных (от лат. *iteratio* — повторяю, в данном случае, способность повязки принимать анатомическую форму раневой поверхности) раневых повязок, на основе антимикробного или пенного перевязочного материала [1, 3, 4, 21, 25]. К преимуществам итерационных повязок относятся: возможность изменения формы повязки, что очень важно при покрытии таких анатомически сложных ран, к каким относятся наружные половые органы и промежность; наличие антимикробного слоя; уменьшение частоты смены повязки; сокращение сроков раневого процесса и времени, требующего для ухода за сложными ранами; возможность визуального исследования раневого экссудата непосредственно через повязку [21, 25]. Главными достоинствами итерационных повязок являются возможность визуальной оценки эволюции раневого процесса (не снимая повязки) и активного воздействия на течение раневого процесса путем орошения раны через повязку различными антисептиками. Для повязок используют перекись водорода, бетадин, левомиколь, жировые эмульсии или альгинат кальция (альгостерил) и т.д. Итерационные повязки накладывают в операционной и используют в период проведения поэтапных санационных некрэктомий до полного очищения раны [3, 4, 21, 25, 27].

После радикальной хирургической обработки и некрэктомии местную санацию гнойного очага проводят с учетом фазы раневого процесса. В фазе гидратации выполняется туалет раны растворами различных антисептиков (фурацилин, диоксидин, водный раствор хлоргексидина, 0,5% раствор гипохлорита натрия или раствор Дейкина, 3% раствор перекиси водорода) с применением влажно-высыхающих раневых повязок [1, 3, 7, 8]. Указывается на необходимость соблюдения мер предосторожности при

использовании раствора перекиси водорода у больных ГФ, получающих одновременно сеансы ГБОТ [11, 15]. При этом возможны взрывоопасные ситуации и тромбоэмболические осложнения при высвобождении свободного кислорода под давлением. Кроме того, при применении раствора перекиси водорода необходимо помнить о развитии искусственной подкожной крепитации, которая может симулировать прогрессирование ГФ [33, 45, 46]. Для улучшения отторжения гнойно-некротических масс у ряда больных при перевязках также используются препараты, обладающие коллагенолитической активностью (ируксол, колладиосорб) и растворы протеолитических ферментов (химопсин, химотрипсин) [7, 9, 18]. Некоторые авторы придают значение применению ферментных санаций раны с использованием липофиллизированной коллагеназы, фибринового клея для закрытия дефектов кожи, не имеющих активного бактериального заражения [11, 16, 37]. С целью ускорения процесса очищения раны применяют ультразвуковую кавитацию раны (аппарат УРСК-7н-18, ультразвук низкой частоты) [1, 7, 9]. Перспективными считается лазерное облучение раневой поверхности (гелий-неоновый лазер низкой интенсивности) с помощью аппарата АФЛ-1, орошение ран струей кислорода или озоново-воздушной смесью, гидропрессивную обработку озонированным 0,9% раствором NaCl, местное применение комбинированного препарата офлотримол-2 и гемасепта, аппликации сорбционных тампонов-дренажей [25, 29, 38, 48].

В фазе дегидратации при перевязках используются водорастворимые мази на полиэтиленоксидной основе («Левомеколь» или «Диоксиколь»), обладающие высокими дегидратирующим и saniрующим свойствами [7, 8, 9, 14]. Немало публикаций уделено применению **медотерапии** при ГФ [1, 3, 4, 49-51]. Природный и необработанный мед

используется с хорошими результатами при лечении гнойных ран и трофических язв кожи различного генеза. Антибактериальный эффект меда, как полагают, связан с его гипертоническими свойствами и наличием феноловых кислот [49, 50]. Мед создает кислую среду (рН меда = 3,6), губительную для многих микроорганизмов, а также содержит ферменты, которые переваривают некротические ткани. При применении медотерапии очищение раны достигается быстро: в течение 5-7 дней [1, 4, 51]. К сожалению, рандомизированные исследования об эффективности меда у пациентов с ГФ в доступной литературе отсутствуют.

При переходе раневого процесса в фазу пролиферации (регенерации) основной задачей местной санации ран является стимуляция роста созревания соединительной ткани. С этой целью применяют поливалентную системную терапию с использованием топических препаратов местного применения (куриозин), антиоксидантов (токоферол, аевит) и депротеинизированных дерииватов крови телят (солкосерил, актовегин) [6-9, 52-54]. Учитывая данные литературы о роли сосудистого фактора в сложном патогенезе ГФ, в комплекс лечения больных старше 40 лет включаются антикоагулянты (гепарин, фраксипарин), ангиопротекторы (трентал, пентоксифиллин) и препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (реополиглюкин) [11, 13, 16, 54].

Среди новых технологий в качестве местного адьювантного лечения обширных ран у пациентов с ГФ применяется **метод локальной вакуумной терапии** (ЛВТ) с использованием отрицательного атмосферного давления (около 125 мм. рт. ст.) [55-64]. ЛВТ рекомендуется во 2-й фазе раневого процесса (фазе дегидратации), как правило, после неоднократных операций – некрэктомий, на этапе очищения раны и формирования грануляционной ткани [57, 61]. Система для создания отрицательного атмосферного давления состоит из портативного вакуумного усилителя (устройства переменного тока), гибкого шланга и клейкой полиуретановой пленки, которой герметично закрывают раневую поверхность. Устройство работает циклически, каждый цикл работы включает 5-ти минутное воздействие отрицательного давления на раневую поверхность с последующим 2-х минутным переключением (рис. 6).

Механизмы терапевтического воздействия отрицательного давления на раневой процесс окончательно не изучены. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что метод ЛВТ позволяет уменьшить раневой отек, улучшить микроциркуляцию в ране и формирование грануляционной ткани, оптимизирует процессы фагоцитоза и элиминации бактерий из раны [55, 56, 60, 61, 64]. Кроме того, циклическое применение отрицательного атмосферного давления изменяет «клеточный скелет» ране-

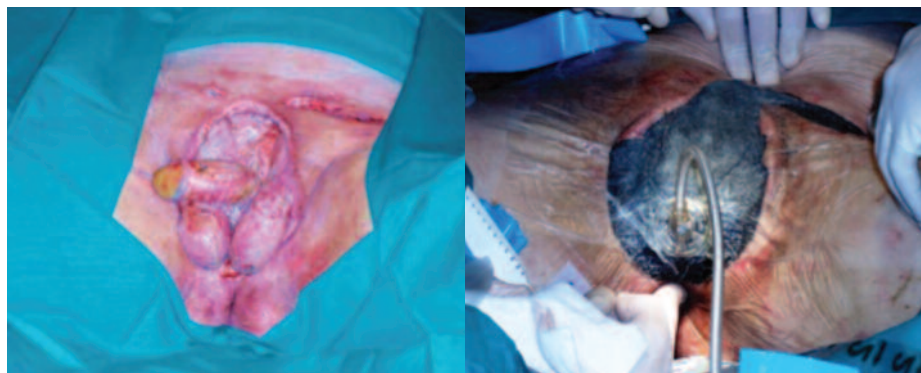


Рис. 6. Применение итерационной раневой повязки и вакуумной терапии после некрэктомии при ГФ с тотальным некрозом мошонки и кожи полового члена [63]

вого ложа, вызывая каскад внутриклеточных сигналов, повышающих скорость деления клеток и последующее формирование грануляционной ткани [61-64]. В итоге, применение ЛВТ позволяет сократить сроки заживления ран и число перевязок, уменьшить количество и объем реконструктивных операций, обеспечивает лучшую приживаемость кожных трансплантатов [62, 64]. Достоинством ЛВТ является также возможность ее использования на анатомически сложных ранах на поверхности, к которым относятся промежность, наружные половые органы и аноректальная область [55, 58].

К сожалению, с учетом редкости заболевания, в настоящее время в доступной литературе отсутствуют сообщения о широкомасштабных (мультицентровых) рандомизированных исследованиях, посвященных эффективности ЛВТ при ГФ. Выводы авторов основываются, как правило, на небольшом количестве наблюдений, за исключением, пожалуй, работы R. Czumek и соавт. [55]. Авторы выполнили проспективное исследование 35 пациентов с ГФ, которые после хирургического лечения (некрэктомии) в зависимости от способа местной терапии были разделены на две группы. 1-ая группа пациентов (n = 16) получала традиционное лечение с использованием обычных антисептических перевязок с полигексанидом, во 2-ой группе (n = 19) применялась ЛВТ. По возрасту, соматическому статусу, каузативной микрофлоре и тяжести ГФ пациенты обеих групп не различались. В результате лечения смертность во 2-ой группе пациентов, получающих ЛВТ, была в 7,5 раз ниже смертности в 1-ой группе пациентов (5,3% и 37,5%, соответственно). Однако при этом сроки госпитализации и количество энтеростомий были в 3 и в 2 раза выше во 2-ой группе (27,8 койко-дней и 96,8 койко-дней; 43,8% и 89,5%, соответственно в 1-ой и во 2-ой группах), что отчасти объ-

ясняется высокой летальностью в 1-ой группе пациентов. Несмотря на эти противоречивые результаты, авторы считают, что ЛВТ является методом выбора при лечении сложных ран (по анатомическому рельефу раневой поверхности и площади) у пациентов с ГФ и позволяет значительно снизить летальность у этого контингента больных. Длительность применения ЛВТ в приведенных публикациях не ограничена и определяется площадью раневой поверхности и индивидуальными сроками течения раневого регенераторного процесса [56, 59, 63, 64]. Через каждые 2-3 суток происходит смена вакуумной раневой повязки [61, 62].

ЛВТ хорошо переносится пациентами и в настоящее время широко применяется в лечении сложных хирургических и травматических ран, открытых переломов, пролежней, диабетических и венозных трофических язв конечностей [59]. К возможным недостаткам ЛВТ относятся высокая стоимость лечения и необходимость иммобилизации пациента [60, 64].

Учитывая выраженность и обширность гнойно-некротического поражения при ГФ, одной из важных проблем ухода за раной является купирование боли, которую пациенты с ГФ многократно испытывают в ходе заживления раны и реабилитации [7, 8, 13, 14, 38, 65]. Применяются фармакологические и нефармакологические методы купирования боли. Фармакологические методы обезболивания и седации являются основными, нефармакологические методы лечения в виде релаксации, массажа, гипноза относятся к вспомогательным. Для объективной оценки выраженности боли разработаны аналоговые шкалы полуколичественной (балльной) оценки, основанные на мимике и жестах [11, 15, 38]. У пациентов с ГФ выделяют 3 типа болей: фоновые; острые, связанные с физической активностью; и острые, связанные с перевязкой [38, 65]. Каждый тип болей требует дифферен-

цированного подхода для купирования. Фоновые боли являются относительно постоянными и возникают с развитием ГФ. Они могут быть разной степени выраженности: от легкой до умеренной, их лучше всего купировать наркотическими анальгетиками длительного действия, например: метадоном, сохраняющим терапевтическую активность в течение 24-48 часов в зависимости от дозы и индивидуального метаболизма препарата [3, 4, 7, 21]. Острая боль, спровоцированная физической активностью и негативными эмоциями, хорошо купируется применением опиатов короткого действия – морфином или оксикодоном [9, 13, 16, 48]. В качестве дополнения к опиатам применяют препараты синергетического действия – ацетаминофен или нестероидные противовоспалительные средства, позволяющие существенно уменьшить дозу наркотических анальгетиков. Острые боли жгучего характера, возникающие во время смены повязки, санации раны или физиолечения, сопровождаются эмоциональной тревогой и хорошо купируются фентанилом в сочетании с морфином или оксикодоном или препаратами анксиолитического действия – мидазоламом или лоразепамом [15, 38]. В некоторых тяжелых случаях пациенты с ГФ продолжают принимать наркотические анальгетики в домашних условиях, вопрос о продолжении анальгетической терапии решается в индивидуальном порядке. В последнее время для уменьшения острой боли используется противоэпилептический препарат габапентин, который показал свою эффективность в небольших рандомизированных клинических исследованиях [3, 38, 65]. Препарат обладает противосудорожным, опиоидным и диуретическим действием и используется для облегчения боли при постгерпетической невралгии, нейропатической боли после крупных хирургических санаций или ампутаций, у больных с ожоговой травмой [4, 65].

ИММУНОТЕРАПИЯ ГФ

Наличие в ране газообразующей флоры является основанием для применения лечебной дозы (150 000 МЕ) поливалентной противогангренозной сыворотки. Некоторые авторы при открытых травмах аногенитальной области применяют противостолбнячную сыворотку [14, 38, 45, 52]. Поливалентную мекдикаментозную терапию проводят на фоне стимуляции иммунологической реактивности организма и репаративных процессов в ране. С этой целью применяются тималин, иммуномакс, переливание эритроцитной массы, нативной и антистафилококковой плазмы, антистафилококковый гамма-глобулин и альбумин [7, 8, 38, 53, 54]. Применение последних трех препаратов при ГФ остается предметом дискуссий, так как нерандомизированными исследованиями выявлена их низкая и сомнительная эффективность при ГФ [38, 53, 54]. Тем не менее, работами некоторых авторов показано, что антистафилококковый гамма-глобулин при внутривенном введении способен связывать и дезактивировать стафилококковый и стрептококковый экзотоксины, а также ограничивать системный воспалительный ответ при ГФ, особенно, у иммунодефицитных больных [3, 4, 38].

РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ГФ

Кроме активной хирургической санации, задачами оперативного лечения ГФ являются реконструкция мягких тканей аногенитальной зоны местными тканями и по показаниям – восстановительные операции, направленные на пластическое закрытие дефектов пораженных зон [2, 5, 6, 9, 13, 14]. Реконструктивно-пластические операции проводятся после очищения раны от некротизированных тканей и формирования грануляционной ткани. К этим операциям относятся

кожная пластика местными тканями, аутодермопластика расщепленным или перфорированным лоскутом, мышечная пластика, стебельчатая пластика и их комбинации [3, 12]. Пластическим материалом служат паховый лоскут, лоскуты медиальных поверхностей бедер, микрохирургические лоскуты. Они применяются для замещения утраченных тканей мошонки и полового члена, перианальной области с большим дефицитом покровных тканей [1, 4, 11, 13, 14, 18, 25]. Используются также методы дермотензии при помощи временных подкожных экспандеров для закрытия кожных дефектов, которые часто бывают весьма обширными и напоминают последствия глубоких ожогов во второй фазе раневого процесса [7, 8, 15].

Для временной пластики больших кожных дефектов у соматически тяжелых и ослабленных пациентов при загрязненной ране в ряде случаев применяют временные заменители кожи (ксенотрансплантаты кожи свиньи и композитные ксенотрансплантаты крупного рогатого скота, кожные трупные аллотрансплантаты, силиконовые перфорированные трансплантаты и т.д.) [25, 50, 51, 53]. Они позволяют быстро и полностью закрыть раневую поверхность, чтобы уменьшить потерю жидкости, белков и электролитов, защитить рану от микробной контаминации, обеспечить менее болезненный уход за раной и раннюю мобилизацию. Через 10-14 суток после улучшения состояния пациента временный трансплантат удаляется и осуществляется окончательный этап дерматоластики одним из указанных выше способом [50, 53, 65].

Пластика мошонки при поражении менее 50% ее площади осуществляется местными тканями, учитывая хорошую эластичность мошонки; если площадь поражения мошонки превышает 50%, выполняют пластику мошонки и/или полового члена полнослойным кож-

ным лоскутом [11, 15, 18, 65, 66]. При полном обнажении яичек и/или полового члена самым простым методом является временное перемещение полового члена яичек под кожу лобковой и паховых областей передней брюшной стенки, медиальной поверхности бедер с последующей кожной пластикой полового члена и мошонки через 1-2 месяца (операции Б.А. Вицина; А. Такача) [17, 18, 21].

Результаты пластических операций при ГФ хорошие. При обобщенном анализе результатов хирургического лечения 274 больных ГФ (по данным различных авторов за последние 10 лет) в пластическом закрытии обширных дефектов кожи после выполненных некрэктомий нуждались 177 пациентов (64,5% или от 50% до 83,6% больных в зависимости от серии наблюдений) [24, 66-70]. При этом пластика собственными тканями выполнена у 30% больных, свободными лоскутами – у 55% и комбинированные виды пластик – у 10%. В качестве свободных лоскутов использовались мышечно-кожный лоскут нежной мышцы бедра, срамной фасциально-кожный лоскут бедра, бедренные и паховые тонкие (0,016 дюйма) и супертонкие (0,012 дюйма) кожные лоскуты, обширные кожные лоскуты передней брюшной стенки. Удовлетворительные результаты пластических операций были достигнуты в большинстве случаев: в 50 (94,4%) из 53 [24] и в 33 (90,2%) из 40 случаев [67].

СРОКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ЗАТРАТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГФ

ГФ сопровождается длительной госпитализацией: от 2 до 278 койко-дней (для выживших пациентов – 34,8±18,8 койко-дней, для умерших – 61,6±38,9 койко-дней) [21, 27, 33, 70]. При собственном анализе 769 случаев ГФ, представленных в 14 крупных клинических исследова-

ниях за последние 15 лет [21-30, 53, 66, 67, 70], сроки госпитализации варьировали от 1 до 106 койко-дней. Минимальный, средний и максимальный сроки госпитализации пациентов с ГФ составили: 1-8 койко-дней ($4,2 \pm 2,2$ койко-дней), 9,2-48,0 койко-дней ($25,4 \pm 11,2$ койко-дней) и 31 – 106 койко-дней ($55,3 \pm 23,8$ койко-дней), соответственно. Более чем в 65% случаев средний срок госпитализации при ГФ превышал 20 койко-дней. Длительность лечения была обусловлена соматически тяжелым контингентом пациентов, гнойно-некротическим характером и обширной площадью поражения мягких тканей, септическим течением заболевания, необходимостью проведения хирургического восстановительного лечения по устранению дефектов мягких тканей и нормализации функции наружных половых органов.

Лечение пациентов с ГФ сопровождается немалыми экономическими затратами. Расходы на

лечение одного пациента в среднем составляют 27 646 долларов (для выживших больных – 26 574 долларов, для умерших – 40 871 доллар) [68]. После выписки из стационара нуждаются в постоянном уходе не менее 30% пациентов, в повторных реконструктивно-пластических операциях на наружных половых органах и промежности – более 50% больных, перенесших ГФ [16, 68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечебная тактика при ГФ строится на принципах оказания специализированной медицинской помощи пациентам с некротическими и гнойно-септическими поражениями мягких тканей, лечение начинается с неотложных хирургических мероприятий, прежде всего, с иссечения некротизированных мягких тканей наружных половых органов и промежности (рис. 7). С учетом соматически тяжелого контингента пациентов, лечение ГФ может оказаться

непростой задачей, требующей мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов по гнойной, пластической, гравитационной хирургии, реаниматологов, клинических фармакологов, иммунологов, терапевтов, эндокринологов и т.д. Лечение пациентов с ГФ является многоплановым, в зависимости от стадии заболевания и тяжести больного оно включает применение различных хирургических и терапевтических методик. Выбор лечебных мероприятий уточняется в каждом конкретном случае и зависит от объема и характера поражения мягких тканей, фазы раневого процесса, тяжести состояния пациента, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. Некоторые аспекты применения различных видов лечения при ГФ (антибактериальная и вакуумная терапия, гипербарическая оксигенотерапия, иммунотерапия, реабилитационное лечение) нуждаются в дальнейшем изучении. ■

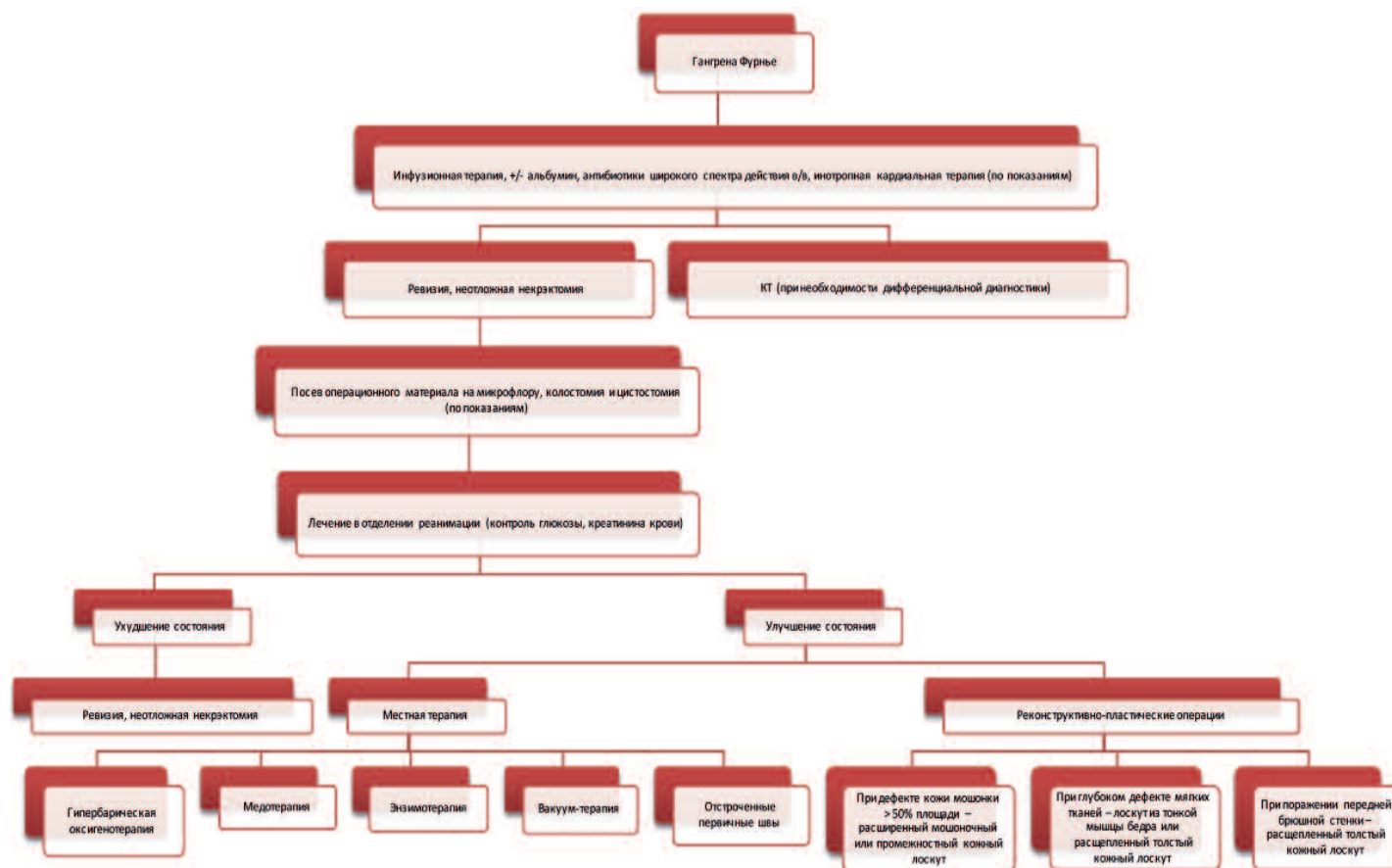


Рис. 7. Алгоритм лечения больных ГФ ([25] с дополнениями)

Ключевые слова: гангрена Фурнье, лечение.

Key words: Fournier's gangrene, treatment.

Резюме:

Лечение гангрены Фурнье (ГФ) является комплексным с использованием мультидисциплинарного подхода и начинается сразу же при поступлении пациента в хирургический стационар. Любая отсрочка в проведении лечения ГФ связана с высокой вероятностью летального исхода вследствие развития сепсиса и полиорганной недостаточности. Краеугольным камнем в лечении ГФ является экстренное хирургическое вмешательство в сочетании с мощной антибактериальной и противошоковой терапией. Хирургическая тактика включает многократные санационные некрэктомии с применением лампасных разрезов, вскрытие и дренирование флегмон и абсцессов мягких тканей аногенитальной области. С учетом полимикробной (аэробной и анаэробной) каузативной микрофлоры препаратами выбора антибактериальной терапии ГФ являются цефалоспорины (цефтриаксон) и фторхинолоны (флоксан), аминогликозиды (гентамицин) и метронидазол (метрогил). При тяжелых формах ГФ в комплекс антибактериальной терапии включается антибиотик из класса карбапенемов (имипенем). Антибактериальная терапия проводится сразу после постановки диагноза одновременно с подготовкой больного к операции. Противошоковые мероприятия направлены на поддержание гемодинамики, прежде всего сердечного выброса, адекватной тканевой перфузии, на проведение дезинтоксикационной терапии в целях уменьшения симптомов эндотоксемии. В послеоперационном периоде местное лечение осуществляется в зависимости от его фазы, с применением различных видов раневых повязок и способов обезболивания. В качестве адъювантной терапии пациентов с ГФ обсуждаются эффективность применения гипербарической оксигенотерапии, вакуумной терапии, а также различных средств, влияющих на раневую регенераторный процесс; рассматриваются показания и способы отведения кала и мочи, различные виды реконструктивно-пластических операций.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Fournier's gangrene: modern approaches to treatment (literature review)

Treatment Fournier's gangrene (FG) is a multidimensional and multidisciplinary; it begins immediately on admission to the surgical ward. Any delay in the initiation of the treatment of FG is associated with a high probability of death due to sepsis and multiple organ failure. The cornerstone in the treatment of FG is emergency surgery combined with a powerful antibacterial and anti-shock therapy. Surgical tactics include multiple sanitary neurectomy using top cuts, opening and drainage abscesses and soft tissue abscesses anogenital region. Taking into account the polymicrobial (aerobic and anaerobic) microflora causative agents of choice of antibiotic therapy FG considered cephalosporins (ceftriaxone) and fluoroquinolones (floksan), aminoglycosides (gentamicin) and metronidazole (metrogil). In severe forms of FG in complex antibacterial therapy include antibiotics from the class of carbapenems (imipenem). Antibiotic therapy is performed immediately after diagnosis at the same time preparing the patient for surgery. Antishock measures designed to maintain hemodynamics, especially in cardiac output, adequate tissue perfusion, to carry out detoxification therapy to reduce the symptoms of endotoxemia. Postoperative wound management process is carried out depending on the phase with the use of different types of wound dressings and methods of pain relief. In the adjuvant treatment of patients with FG and discussed the feasibility of hyperbaric oxygen therapy value, vacuum therapy, as well as various means of influencing wound regenerative process; discusses indications and methods of diversion of feces and urine, various types of reconstructive and plastic surgery.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Temiz M. Fournier's gangrene. *Emerg Med* 2014;4(3):1 – 2.
2. Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. *Медицинский вестник МВД* 2013;67(6):26- 32.
3. Sroczynski M, Sebastian M, Rudnicki J, Sebastian A, Agrawal AK. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(1):131-135.
4. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS, Shivswamy BS. Fournier's gangrene: current practices. *ISRN Surgery* 2012;2012:942437. doi: 10.5402/2012/942437. Epub 2012 Dec 3.
5. Новошинов Г.В., Шереметьева А.А., Старченкова Л.П. Гангрена Фурнье у ребенка 1 месяца. *Детская хирургия* 2016(1):51-52.
6. Привольнев В.В., Плешков В.Г., Козлов Р.С., Савкин В.А., Голуб А.В. Диагностика и лечение некротических инфекций кожи и мягких тканей на примере гангрены Фурнье. *Амбулаторная хирургия* 2015;(3- 4):50 – 57.
7. Алиев С.А., Алиев Э.С., Мирзоев Р.А., Мирзоева К.А. Гангрена Фурнье – разновидность клинической модели критических состояний в хирургии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2015;(1):84-89.
8. Алиев С.А., Алиев Э.С. Гангрена Фурнье – актуальные аспекты старой болезни в свете современных представлений о патогенезе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2014;(2):122 – 126.
9. Черепанин А.И., Светлов К.В., Чернов А.Ф., Бармин Е.В. Другой взгляд на «болезнь Фурнье в практике хирурга». *Хирургия* 2009;(10):47-50.
10. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K, Patumanond J, Yodluangfun S, Tantraworasin A. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. *Risk Management and Healthcare Policy* 2015;(8):1-7.
11. Егоркин М.А. Современные подходы к лечению острого анаэробного парапроктита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2011;(3):74-79.
12. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, Guloglu R, Zorba U, Cabioglu N, et al. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg* 2006;30(9):1750-1754.
13. Алиев С.А., Рафиев С.Ф., Рафиев Ф.С., Алиев Е.С. Болезнь Фурнье в практике хирурга. *Хирургия* 2008;(11):58-63.
14. Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений. *Хирургия* 2014;(4):34-39.
15. Егоркин М.А. Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит – разные клинические формы одного клинического процесса? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2012;(4):66-72.
16. Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2008;10(1):34-42.
17. Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита. *Урология* 2007;(6):69-73.
18. Ягудаев Д.М., Дербенев В.А., Айвазян Д.Р., Соколов Д.А. Современный взгляд на лечение гнойных ран мошонки (обзор литературы). *Лазерная медицина* 2015;(2):57-65.
19. Тиммербулатов М.В., Тиммербулатов В.М., Гайнутдинов Ф.М., Куляпин А.В. Анаэробный парапроктит. *Креативная хирургия и онкология* 2011;(3):4-7.
20. Гринев К.М., Гринев М.В. Гангрена Фурнье. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2008;(1):113-116.
21. Altarac S, Katusin D, Crnica S, Papeš D, Rajković Z, Arslani N. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients. *Urol Int* 2012;88(3):289-293.
22. Barreda JT, Scheiding MM, Fernandez CS, Campaña CJM, Aguilera JR, Miranda EF, et al. Fournier's gangrene. A retrospective study of 41 cases. *Cir Esp* 2010;87(4):218-223.
23. Benjelloun el B, Souiki T, Yakla N, Ousadden A, Mazaz K, Louchi A, et al. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. *World J Emerg Surg* 2013;8(13):1-5.
24. Eskitaşcıoğlu T, Özyazgan I, Coruh A, Günay GK, Altıparmak M, Yontar Y, et al. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopatho-

- genesis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20(4):265-274.
25. Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, Silva AC, Pinho CJ, Oliveira IC, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(1):175-184.
26. Ghannam WM. Fournier's gangrene in Mansoura Egypt: a review of 74 cases. *J Postgrad Med* 2008;54(2):106-109.
27. Rohan Khandelwal, Chintamani, Megha Tandon, Arjun Saradna A, Deepansh Gupta D, Bhavya Bahl B. Fournier's gangrene severity index as a predictor of outcome in patients with Fournier's gangrene: a prospective clinical study at a tertiary care center. *J Young Med Res* 2013;1(1):1-5.
28. Korkouras D, Kallidonis P, Panagopoulos C, Al-Aown A, Athanasopoulos A, Rigopoulos C, et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: presentation of a multi-institutional experience with 45 cases. *Urol Int* 2011;86:167-172.
29. Korkut M, İçöz G, Dayangaç M, Akgün E, Yeniay L, Erdoğan O, et al. Outcome analysis in patients with Fournier's gangrene: report of 45 cases. *Dis Colon Rectum* 2003;46(5): 649-652.
30. Unalp HR, Kamer E, Derici H, Atahan K, Balci U, Demirdoven C, et al. Fournier's gangrene: evaluation of 68 patients and analysis of prognostic variables. *J Postgrad Med* 2008;54(2):102-105.
31. Erol B, Tuncel A, Hanci V, Tokgoz H, Yildiz A, Akduman B, et al. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter. *Urology* 2010;75(5):1193-1198.
32. Akcan A, Sözüer E, Akyıldız H, Yılmaz N, Küçük C, Ok E. Necessity of preventive colostomy for Fournier's gangrene of the anorectal region. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(4):342-346.
33. Estrada O, Martinez I, Del Bas M, Salvans S, Hidalgo LA. Rectal diversion without colostomy in Fournier's gangrene. *Tech Coloproctol* 2009;13(2):157-159.
34. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2015 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):147-59.
35. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. 2015. 86 p.
36. Бутранова О.И., Рязанова А.Ю. Лекарственная терапия инфекций кожи и мягких тканей. *Лекарственный вестник* 2011;6(1):27-35.
37. Голуб В.В., Привольнев В.В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха. *Раны и раневые инфекции* 2014;1(1):33-38.
38. Hakkarainen TW, Kopare NM, Fellow B, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg* 2014;51(8):344-362.
39. Al Shukry S, Ommen J. Necrotizing fasciitis – report of 10 cases and review of recent literature. *J Med Life* 2013;6(2):189-194.
40. Shaw JJ, Psinos Ch, Emboff TA, Shan ShA, Santry HP. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing tissue infections. *Surg Infect* 2014;15(3):328-335.
41. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect* 2009;10(1):21-28.
42. Ayan F, Sunamak O, Paksoy SM, Polat SS, As A, Sakoglu N, et al. Fournier's gangrene: a retrospective clinical study on forty-one patients. *ANZ J Surg* 2005;75(12):1055-1058.
43. Hollabaugh RSJr, Dmochowski RR, Hickerson WT, Cox SE. Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(1):94-100.
44. Багаев В.Т., Сергеева В.В., Боброва А.А., Мединский П.В., Налбандян Р.Т., Давыдов М.Ю. и др. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ран у детей. *Раны и раневые инфекции* 2014;1(2):31-37.
45. Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene – current concepts. *Pol J Microbiol* 2014;63(3):267-273.
46. Machado NO. Necrotizing fasciitis: The importance of early diagnosis, prompt surgical debridement and adjuvant therapy. *North Am J Med Sci* 2011;3(3):107-118.
47. Строй А.А., Баныра О.Б., Мицик Ю.О., Лесняк О.М., Шеремета Р.З., Шатинская-Мицик И.С. и др. Молниеносная спонтанная гангрена мошонки: наш опыт лечения. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010;(10):53-55.
48. Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В. Гангрена Фурнье. *Хирургия* 2009;(3):26-28.
49. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab C.W. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):279-288.
50. Thwaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, et al. Fournier's gangrene and its emergency management. *Postgrad Med J* 2006;82(970):516-519.
51. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. *Surgeon* 2013;11(4):222-232.
52. Fabri PJ. Necrotizing soft tissue infections. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):302-303.
53. Sabzi Sarvestani A, Zamiri M, Sabouri M. Prognostic factors for Fournier's gangrene; a 10-year experience in Southeastern Iran. *Bull Emerg Trauma* 2013;1(3):116-122.
54. Roje Z, Roje Z, Matić D, Librenjak D, Dokuzović S, Varvodić J. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. *World J Emerg Surg* 2011;6(1):1-17.
55. Czymek R, Schmidt A, Eckmann C, Bouchard R, Wulff B, Laubert T, et al. Fournier's gangrene: vacuum-assisted closure versus conventional dressings. *Am J Surg* 2009;197(2):168-176.
56. Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. *Am J Surg* 2009;197(5):660-665.
57. Morykwas MJ, Simpson J, Pungger K, Argenta A, Kremers L, Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):1215-1265.
58. Ye J, Xie T, Wu M, Ni P, Lu S. Negative pressure wound therapy applied before and after split-thickness skin graft helps healing of Fournier gangrene: a case report (CARE-Compliant). *Medicine (Baltimore)* 2015;94(5):e426.
59. Herlin C. Negative pressure therapy in the loss of perineal substance. *Soins* 2014;(782):37-38.
60. Yeo ES, Kam MH, Eu KW. Management of Fournier's gangrene with vacuum-assisted closure dressing. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(10):806-808.
61. Cuccia G, Mucciardi G, Morgia G, Stagno d'Alcontres F, Gali A, et al. Vacuum-assisted closure for the treatment of Fournier's gangrene. *Urol Int* 2009;82(4):426-431.
62. Tucci G, Amabile D, Cadeddu F, Milito G. Fournier's gangrene wound therapy: our experience using VAC device. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(4):759-760.
63. Zagli G, Cianchi G, Degl'innocenti S, Parodo J, Bonetti L, Prosperi P, et al. Treatment of Fournier's gangrene with combination of vacuum-assisted closure therapy, hyperbaric oxygen therapy, and protective colostomy. *Case Rep Anesthesiol* 2011; 2011:430983. doi: 10.1155/2011/430983. Epub 2012 Jan 23.
64. Сергеев К.Н., Жаглин А.В. Использование системы лечения ран отрицательным давлением у пациентов с осложненной костной травмой. *Раны и раневые инфекции* 2014;1(2):44-50.
65. Agostini T, Mori F, Perello R, Dini M, Russo GL. Successful combined approach to a severe Fournier's gangrene. *Indian J Plast Surg* 2014;47(1):132-136.
66. Кашталыан М.А., Герасименко О.С., Околет В.П., Масунов К.Л. Хирургическое лечение некротических инфекций мягких тканей. *Шпитальна Хирургия* 2013;(3):96-98.
67. Carvalho JP, Hazan A, Cavalcanti AG, Favorito LA. Relation between the area affected by Fournier's gangrene and the type of reconstructive surgery used. A study with 80 patients. *International Braz J Urol* 2007;33(4):510-514.
68. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Klein MB, Wessels H. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. *J Urol* 2009;182(6):2742-2747.
69. Baris Yildiz, Derya Karakoc, Erhan Hamaloglu, Arif Ozdemir, Ahmet Ozenc. What changed in necrotizing fasciitis in twenty-five years? *African J of Microbiol Research* 2011;5(16):2229-2233.
70. Göktas C, Yildirim M, Horuz R, Faydaci G, Akca O, Cetinel CA. Factors affecting the number of debridements in Fournier's gangrene: our results in 36 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012;18(1):43-48.

REFERENCES (2, 5-9, 11, 13-20, 36, 37, 44, 48, 64, 66)

2. Privolnev V.V. Gangrena Furne. [Fournier's gangrene]. *Meditinskij vestnik MVD* 2013; 67(6):26 - 32. (In Russian)
5. Novoshinov G.V., Sheremeteva A.A., Starchenkova L.P. Gangrena Furne u rebenka 1 mesyatsa. [Fournier's gangrene in 1 month child]. *Detskaya hirurgiya* 2016;15:1 - 52. (In Russian)
6. Privolnev V.V., Pleshkov V.G., Kozlov R.S., Savkin V.A., Golub A.V. Diagnostika i lechenie nekroticheskikh infektsiy kozhi i myagkikh tkaney na primere gangreny Furne. [Diagnosis and treatment of necrotic skin and soft tissue infections on the example Fournier's gangrene]. *Ambulatornaya hirurgiya* 2015;3- 4: 50 - 57. (In Russian)
7. Aliev S.A., Aliev E.S., Mirzoev R.A., Mirzoeva K.A. Gangrena Furne – raznovidnost klinicheskoy modeli kriticheskikh sostoyaniy v hirurgii. [Fournier's gangrene - variety of clinical models of critical conditions in surgery]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2015;1:84 - 89. (In Russian)
8. Aliev S.A., Aliev E.S. Gangrena Furne – aktualnyye aspekty staroy bolezni v svete sovremennykh predstavleniy o patogeneze. [Fournier's gangrene - actual aspects an old disease in the light of modern concepts of pathogenesis]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2014;2:122 - 126. (In Russian)
9. Cherepanin A.I., Svetlov K.V., Chernov A.F., Barmin E.V. Drugoy vzglyad na «bolezn Furne v praktike hirurga». [Another look at "Fournier's disease in the practice of the surgeon."]. *Hirurgiya* 2009;10:47 - 50. (In Russian)
11. Egorkin M.A. Sovremennyye podhody k lecheniyu ostrogo anaerobnogo paraproktita. [Modern approaches to the treatment of acute anaerobic paraproctitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2011;3:74 - 79. (In Russian)
13. Aliev S.A., Rafiev S.F., Rafiev E.S., Aliev E.S. Bolezn Furne v praktike hirurga. [Fournier's disease in the practice of the surgeon]. *Hirurgiya* 2008;11:58 - 63. (In Russian)
14. Aliev S.A., Aliev E.S., Zeynalov V.M. Bolezn Furne v svete sovremennykh predstavleniy. [Fournier's disease in the light of modern concepts]. *Hirurgiya* 2014;4:34 - 39. (In Russian)
15. Egorkin M.A. Gangrena Furne i anaerobnyy paraproktit – raznyye klinicheskie formy odnogo klinicheskogo protessa? [Fournier's gangrene and anaerobic paraproctitis - different clinical forms of one clinical process?] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2012;4:66 - 72. (In Russian)
16. Efimenko N.A., Privolnev V.V. Gangrena Furne. [Fournier's gangrene]. *Klin mikrobiol antimikrob himioter* 2008;10(1): 34 - 42. (In Russian)
17. Grinev M.V., Soroka I.V., Grinev K.M. Gangrena Furne – klinicheskaya raznovidnost nekrotiziruyushchego fastsiita. [Fournier's gangrene - clinical variety of necrotizing fasciitis]. *Urologiya*. 2007;6:69 - 73. (In Russian)
18. Yagudaev D.M., Derbenev V.A., Ayyazyan D.R., Sokolov D.A. Sovremennyy vzglyad na lechenie gnoynnykh ran moshonki (obzor literatury). [The modern view of the treatment of purulent wounds scrotum (literature review)]. *Lazernaya meditsina* 2015;2:57 - 65. (In Russian)
19. Timerbulatov M.V., Timerbulatov V.M., Gaynutdinov F.M., Kulyapin A.V. Anaerobnyy paraproktit. [Anaerobic paraproctitis]. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya* 2011;(3):4 - 7. (In Russian)
20. Grinev K.M., Grinev M.V. Gangrena Furne. [Fournier's gangrene]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2008;1:113 - 116. (In Russian)
36. Butranova O.I., Ryzanova A.Yu. Lekarnstvennaya terapiya infektsiy kozhi i myagkikh tkaney. [Drug treatment of skin and soft tissue infections]. *Lekarnstvennyy vestnik* 2011; 6(1):27 - 35. (In Russian)
37. Golub V.V., Privolnev V.V. Mestnaya antibakterialnaya terapiya hirurgicheskikh infektsiy kozhi i myagkikh tkaney v ambulatornykh usloviyakh: sлагаемые успеха. [Local antibiotic treatment of surgical infections of the skin and soft tissue on an outpatient basis: components of success]. *Ranyi i ranevyye infektsii* 2014;1(1):33 - 38. (In Russian)
44. Багаев В.Г., Сергеева В.В., Боброва А.А. и др. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ран у детей. [Hyperbaric oxygen therapy in the complex treatment of wounds in children]. *Ranyi i ranevyye infektsii* 2014;1(2):31 - 37. (In Russian)
47. Stroy A.A., Banyra O.B., Mitsik Yu.O., et al. Molnienosnaya spontannaya gangrena moshonki: nash opyt lecheniya. [Lightning spontaneous gangrene of the scrotum: our experience of treatment]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):53 - 55. (In Russian)
48. Timerbulatov V.M., Hasanov A.G., Timerbulatov M.V. Gangrena Furne. [Fournier's gangrene]. *Hirurgiya* 2009;(3):26 - 28. (In Russian)
64. Sergeev K.N., Zhaglin A.V. Ispolzovanie sistemy lecheniya ran otritsatelnyim davleniem u patsientov s oslozhnennoy kostnoy travmoj. [Using the system for the treatment of wounds using negative pressure in patients with complicated bone trauma]. *Ranyi i ranevyye infektsii* 2014;1(2): 44 - 50. (In Russian)
66. Kашталыан М.А., Герасименко О.С., Околет В.П., Масунов К.Л. Хирургическое лечение некротических инфекций мягких тканей. [Surgical treatment of necrotic soft tissue infections]. *Shpitalna Hirurgiya* 2013;3:96 - 98. (In Russian)

Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы

Т.Н. Гарманова

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

Сведения об авторе:

Гарманова Т.Н. - к.м.н, младший научный сотрудник отдела детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105415 Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

Garmanova T.N. – Ph. D. Med, researcher at the Department of Pediatric Urology of the Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105415 Moscow, Park 3rd st., 51, b. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

Врожденные аномалии мочеполовой системы (ВАМПС) составляют 20–30% всех врожденных аномалий, выявляемых при пренатальном ультразвуковом исследовании. В мире около 40-50% случаев почечной недостаточности у детей связано с врожденными аномалиями мочевой системы [1]. Врожденные аномалии мочеполовой системы включают в себя широкий спектр структурных и функциональных заболеваний почек и мочевыводящих путей. К ним относятся следующие заболевания: гипоплазия/дисплазия почек, агенезия почек, кистозные заболевания почек, удвоение, обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер, гидронефроз и клапаны задней уретры. Они могут быть изолированными или же частью мультиорганного синдрома [2, 3]. ВАМПС могут быть следствием хромосомных болезней, вызванных геномными или структурными нарушениями, они не являются наследственными заболеваниями, хотя и относятся к генетически обусловленной патологии. Хромосомные болезни характеризуются, как правило, множественными пороками развития различных органов. Частота поражений почек и органов мочевого выделения при ряде хромосомных болезней может быть довольно высокой. При трисомии хромосомы 21, утрате части длинного плеча 18 хромосомы, часто-

та пороков развития органов мочевой системы превышает частоту аналогичных аномалий органов мочевой системы в популяции. При синдроме трисомии хромосомы 9 у мальчиков отмечается крипторхизм и микропенис, при синдроме Паттау часто встречается поликистоз почек, при синдроме Шерешевского-Тернера также часто встречаются врожденные пороки почек, при синдроме Синдром Миллера-Диккера описаны случаи агенезии почек.

Существуют данные о том, что врожденные заболевания почек могут быть следствием мутации в одном гене (моногенные ВАМПС). Этот фактор подтверждается следующими положениями:

- ВАМПС могут иметь семейный характер [4];
- в моногенных моделях на мышах были получены фенотипы ВАМПС;
- мультиорганные моногенные синдромы человека могут включать в себя фенотипы ВАМПС.

Недавно гипотеза о моногенной природе ВАМПС подтвердилась обнаружением более 20 генов, ответственных за развитие ВАМПС у людей [5–9]. До этого было известно лишь несколько генов, мутации в которых, являются причиной ВАМПС. Большая часть их обнаружена у людей с семейными синдромами, в том числе *HNF1B* (синдром кист почек и диабета – Renal Cysts and Diabetes Syndrome) [10], *PAX2* (почечный синдром Coloboma – Renal Coloboma Syndrome) [11] и *EYA1* (брахио-ото-ренальный синд-

ром – branchio-oto-renal syndrome) [12].

Одной из первых ВАМПС, генетическая основа которого оказалась изучена, стал поликистоз почек. Причиной этого заболевания являются мутации в генах *PKD1* и *PKD2*, которые кодируют белки полицистин 1 и полицистин 2, соответственно. До недавнего времени молекулярно-генетическая диагностика этого заболевания была сложна, однако сейчас можно диагностировать 90% случаев наследственного поликистоза почек, что очень важно для прогнозирования течения заболевания и, особенно, в отношении донорской трансплантации почки. Аутосомнорецессивный поликистоз почек характеризуется появлением двусторонних кист почек, он может начаться уже *in utero*. Это заболевание развивается сразу после рождения или в подростковом возрасте, в зависимости от пенетрантности компунд-гетерозигот по рецессивным мутациям в гене *PKHD1*.

Последние исследования показали, что ВАМПС могут вызываться мутациями в нескольких генах (табл. 1) с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования [10–12, 13–41].

Возникновение ВАМПС связано с нарушением нормального нефрогенеза и может вызываться мутациями в генах, ответственных за этот процесс.

Для того чтобы понять и выявить причины ВАМПС, необходимо детально проанализировать процесс развития мочеполовой системы. Развитие почки можно разделить на сле-

дующие этапы: возникновение зачатка мочеточника, переход мезенхима – эпителий (MET), морфогенез сети почки и развитие нефрона (включает в себя морфогенез проксимальных и

дистальных канальцев и гломерулогенез) [4, 16, 43-46] (табл. 2). Молекулярный контроль этих процессов развития регулируется большим количеством генов и сигнальных путей.

Нарушение на любом из этапов развития, как показано в моделях на мышах, может привести к появлению клинического фенотипа ВАМПС. Понимание молекулярных механизмов

Таблица 1. Гены – причины изолированных ВАМПС и синдромов с преобладанием фенотипа ВАМПС у человека

Символ гена	Почечный фенотип	Экстраренальный фенотип	Модель на мышах Het/ Homd		Литературный источник
А. Доминантные ВАМПС					
<i>BMP4</i>	Почечная гипоплазия	Микроофтальмия	ВАМПС		[13]
<i>EYA1</i>	Мультикстоз почки, почечная аплазия	Глухота, аномалии уха, бронхиальные кисты	ВАМПС	ВАМПС	[12]
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипопаратероидизм, аномалии сердца, иммунодефицит, глухота	нет		[14, 15]
<i>HNF1B</i>	Гипоплазия почек, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомагниемия	нет		[10]
<i>KAL1</i>	Агенезия почки	Микропенис, двусторонний крипторхизм, анозмия			[17]
<i>PAX2</i>	ПМР, гипоплазия почек	Снижение слуха	ВАМПС	ВАМПС	[11,18]
<i>RET</i>	Агенезия почки		нет	ВАМПС	[19, 20]
<i>ROBO2</i>	ПМР, дефекты пузырно-мочеточникового соединения	None	нет	ВАМПС	[21]
<i>SALL1</i>	Гиподисплазия почек, агенезия почек	Аномалии конечностей, глаз, анального канала	ВАМПС	ВАМПС	[22]
<i>SIX1</i>	Гиподисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты	нет	ВАМПС	[38]
<i>SIX2</i>	Гиподисплазия почек	None	нет	ВАМПС	[13, 28]
<i>SIX5</i>	Гиподисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты	нет	нет	[24]
<i>SOX17</i>	ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет	нет		[25]
<i>TNXB</i>	ПМР	Гипермобильность суставов	нет	нет	[26]
<i>UPK3A</i>	Гиподисплазия почек	Дефекты лица и конечностей	нет	ВАМПС	[27]
<i>WNT4</i>	Гиподисплазия почек	Нарушение формирования пола, дисплазия надпочечников и легких (SERKAL)	нет	ВАМПС	[29-31]
<i>CHD1L</i>	Гиподисплазия почек, ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет			[32]
<i>DSTYK</i>	Гиподисплазия почек, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Эпилепсия			[33]
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 1	–	нет	?	[42]
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 2	Гиперурикемия	нет	ВАМПС	[34]
В. Рецессивные ВАМПС					
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия (Potter sequence), аномалии черепа	нет	ВАМПС	[35, 36,39]
<i>AGT</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС	[35, 36]
<i>AGTR1</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС?	[35, 36]
<i>REN</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС	[35, 36]
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	Нет	нет	ВАМПС	[37]
<i>TRAP1</i>	ПМР, агенезия почек	VACTERL синдром			[40]
<i>FRAS1</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, аномалии носа и глотки, задержка психического развития и синдактилия	нет	ВАМПС	[41]
<i>FREM2</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, аномалии носа и глотки, задержка психического развития и синдактилия	нет	ВАМПС	[41]

контроля формирования мочеполовой системы переключило внимание в изучении этих процессов с классических анатомических теорий на современный клеточный и генетический принцип понимания этиологии ВАМПС [47]. Развитие почки начинается с формирования двустороннего пронефроса (NDs), который перемещается латерально в теле эмбриона. Около нижних конечностей из нефротической закладки образуется вырост, носящий название зачаток мочеточника (UB). Он проникает в близлежащую метанефротическую мезенхиму (ММ), удлиняется и разветвляется в будущую собирательную систему почки. Область зачатка мочеточника (UB), не прорастающая в ММ, дает начало мочеточнику, соединяющего почку с мочевым пузырем. Аномалии зачатка мочеточника, созревания и дифференцировки всех слоев дистального отдела мочеточника связаны с развитием ВАМПС.

Генетические исследования на мышцах позволили идентифицировать ключевые гены и механизмы регуляции, которые могут являться причинами ВАМПС [4].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЧАТКА МОЧЕТОЧНИКА

I. Ichikawa и соавт. предложили теорию «зачатка» – зачаток мочеточ-

ника должен выходить в определенном месте из пронефроса и войти в центр ММ для нормального развития почки [47]. Если зачаток возникает роstralнее или каудальнее, происходит его неправильная пенетрация в ММ, что ведет к гипоплазии или дисплазии почки из-за нарушения морфо- и нефрогенеза. Отсутствие или несколько зачатков мочеточника соответственно могут привести к агенезии (одно- или двусторонней) или удвоению почки. Роstralное или каудальное смещение зачатка мочеточника также может привести к эктопии его впадения в мочевой пузырь и стать причиной обструкции на уровне пузырно-мочеточникового сегмента или причиной ПМР. «Теория о зачатке мочеточника» подтвердилась в исследованиях на мышцах с нарушениями в генах *Bmp4*, *Grem1*, *Gdnf*, *Ret*, *Foxc1/c2*, *Robo2*, *Slit2*, *Spry1* и *Itga8*, участвующих в определении места возникновения зачатка мочеточника и его развитии, приводящих к возникновению ВАМПС [6]. Исходно обнаружено, что у человека мутации в гене *RET* вызывают множественную эндокринную неоплазию [48] и болезнь Гиршпрунга [49]. Мутации в этом гене приводят также к формированию ВАМПС у плодов в виде двусторонней гипоплазии/агенезии почки [50]. Кроме того, роль гена *RET* как причины ВАМПС подтверждает и тот факт, что у многих пациентов с болезнью Гирш-

прунга имеются сочетанные не диагностированные ВАМПС [51]. Регуляторный механизм сигнального пути GDNF-RET играет центральную роль в формировании зачатка мочеточника, поэтому мутации в генах этого сигнального пути могут приводить к развитию ВАМПС. Оказалось, что мутации в генах факторов транскрипции, таких как *PAX2*, *EYA1* и *SALL1*, приводят к возникновению ВАМПС с синдром-специфическими экстракраниальными проявлениями. Мутации *PAX2* впервые описаны у пациентов с синдромом Renal Coloboma, включающие в себя гипоплазию почки, аномалии глазного нерва и глухоту [10]. К настоящему моменту в мире описано 55 заболеваний, вызванных мутациями гена *PAX2* [18]. Мутации гена *EYA1* приводят к возникновению БОР-синдрома (бранхио-отогенальный синдром), характеризующегося аномалиями развития наружного уха, кисты шеи, нарушением слуха, аномалиями развития почек (от гипоплазии до агенезии) [12]. Интересно, что мутации в генах *SIX1* и *SIX5* впервые обнаружены у пациентов с *EYA1*-отрицательным БОР-синдромом, вероятно они представляют собой более редкую причину заболевания [23, 24]. Мутации *SALL1* ведут к возникновению Townes-Brocks синдрома, характеризующегося аномалиями почек, анального канала, уха и конечностей [22]. *BMP4* экспрессируется в клетках мезенхимы, окружающих Вольфов проток, и ингибирует GDNF-RET-регуляторный механизм [39].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

После того как зачаток мочеточника проникает в ММ индуцируется активация метанефrogenных мезенхимальных клеток. Этот этап начинается с поляризации мезенхимы для возникновения эпителиальных кле-

Таблица 2. Гены, регулирующие развитие почек и верхних мочевыводящих путей

Этапы развития почки	Гены у человека						Гены у мышей	
Формирование зачатка мочеточника	<i>BMP4</i> , <i>EMX2</i> , <i>EYA1</i> , <i>FOXC1</i> , <i>FOXC2</i>	<i>GDNF</i> , <i>GFRA1</i> , <i>GREM1</i> , <i>HOXA 11</i> , <i>ISL1</i>	<i>ITGA8</i> , <i>LHX1</i> , <i>LIM1</i> , <i>OSR1</i> , <i>PAX2</i>	<i>RET</i> , <i>ROBO2</i> , <i>HS2ST</i> , <i>SALL</i> , <i>SIX</i>	<i>SIX2</i> , <i>SLIT2</i> , <i>SPRY1</i> , <i>WT1</i> , <i>HOXC 11</i>	<i>HOXD11</i>	<i>Bmp4</i> , <i>Eya1</i> , <i>Gata3</i>	<i>Pax2</i> , <i>Ret</i> , <i>Robo2</i>
Проникновение в мезенхиму	<i>BMP4</i> , <i>BMP7</i> , <i>EYA1</i>	<i>FGF20</i> , <i>LIM 1</i> , <i>TGFB2</i>	<i>WNT4</i> , <i>WNT9B</i> , <i>FGF8</i>	<i>FGF9</i> , <i>OSR1</i> , <i>SIX2</i>	<i>SMAD4</i> , <i>TCF 21</i>		<i>Fgf20</i> , <i>Wnt4</i>	
Морфогенез собирательной системы	<i>BMP4</i> , <i>BMP7</i> , <i>GPC 3</i> , <i>GREM1</i> , <i>POD1</i> , <i>PTEN</i>		<i>FFGR1</i> , <i>FFGR2</i> , <i>HOXA 11</i> , <i>HOXC 11</i> , <i>RARA</i> , <i>SPRY1</i>	<i>AGT</i> (ангиотензин), <i>AGTR</i> (рецептор ангиотензина 1 и 2), <i>HOXD 11</i> , <i>MET</i> , <i>WNT11</i>			<i>Agt</i> , <i>Agtr</i>	
Формирование и созревание нефрона	<i>PAX2</i> , <i>UMOD</i> , <i>WTQ</i>		<i>AGT</i> , <i>JAG1</i> , <i>Agt-рецептор</i>	<i>NOTCH2</i>			<i>Umod</i>	

ток нефрона, а процесс носит название мезенхимно-эпителиальный переход (MET) [43, 44]. Ключевую роль в этом процессе играют белки WNT, в частности белки WNT9b и WNT4 [43, 44]. Кроме того, в последних исследованиях на мышах показано, что сигнальный механизм с участием белков WNT частично регулируется [52]. Мутации генов *WNT4* или *SIX2* выявлены у детей с ВАМПС [13, 31]. Другую важную роль в процессе MET играет фактор роста фибробластов [43, 44]. Кроме того, недавно представлены данные о мутации в гене *FGF20*, что привело к двусторонней агенезии почек у трех плодов в родственных семьях [37].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ СОБИРАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ

Следующим этапом развития почки является морфогенез собирательной системы. Во время этого периода на окончании зачатков собирательной системы формируются нефроны. Одним из факторов, регулирующим этот процесс, является ангиотензин 2, активирующий рецепторы ангиотензина 1 и 2 типа, что стимулирует морфогенез [53]. Соответственно мутации в компонентах ренин-ангиотензиновой системы, таких как: *AGT* (ангиотензиноген), *REN* (ренин), *ACE* (ангиотензин-превращающий фермент) и *AGTR1* (рецептор ангиотензина II 1 типа), связаны с тяжелыми фенотипическими проявлениями ВАМПС в виде почечной тубулярной дисгенезии [35]. Эти редкие аутосомно-рецессивные заболевания характеризуются ранней анурией плода, приводящей к олигогидрамниону. В экспериментах на мышах проводилась инактивация различных компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Установлено, что у мышей с генотипом null по генам *AGTR2* и *AGT* [54] имеются ВАМПС, этот фенотип не развивается у мышей с генотипом null по

генам *ACE* и *REN*. Эти факты показывают возможные различия между экспериментальными моделями на мышах и человеческими заболеваниями.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОНА

В то время как большое внимание уделяется ранним этапам формирования почки, гораздо меньше известно о генетическом регулировании процесса формирования нефрона [46]. Единственным установленным у человека геном, регулирующим этот процесс, является ген *UMOD*. Ген уроמודулина – Uromodulin (*UMOD*), кодирует белок Tamm-Horsfall, один из самых многочисленных белков в организме человека [55]. Мутации *UMOD* являются причиной различных почечных заболеваний: поликистоз почек 2 типа (MCKD2), семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия (FJHN) и гломерулокистозная болезнь почек (GCKD) [34]. Все эти заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕТОЧНИКА И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

После проникновения пронефроса в клоаку, появляется и проникает в ММ зачаток мочеточника, далее мочеточник отделяется от общего протока пронефроса (CND, самый дистальный сегмент протока пронефроса) и проникает в мочевой пузырь. Этот процесс носит название «созревание дистального отдела мочеточника» и зависит от апоптоза CND, регулируется сигнальным путем с участием ретиноидной кислоты, рецепторов LAR-семейства белков тирозин-фосфаты, Ret и Dlg1 [56–58]. Мочеточник состоит из нескольких клеточных слоев: уротелий, субэпителиальная мезенхима


мочеточника (или стромальный слой), гладкомышечный слой и адвентиция. В гладкомышечном слое на уровне лоханки находятся клетки пейсмейкеры, вызывающие одностороннюю перистальтику мочеточника. Нарушения в генах *SHH*, *GLI3*, *TSHZ3*, *BMP4*, *UPK2*, *UPK3*, *BRG1*, *TBX18*, генах семейства ренин-ангиотензиновой системы, *DLG1*, *KIT* и *HCN3*, экспрессируемых в этих клетках, приводят к развитию мегауретера, гидронефроза, ПМП и/или обструкции [59, 60].

Существует мнение о том, что мутации в генах, вызывающие ВАМПС, согласно исследованиям, проведенным на мышах, можно использовать для генетического тестирования у человека. Однако, скрининг пациентов по индивидуальным генам, вызывающим ВАМП, показал, что за исключением генов *HNF1B* и *PAX2*, мутации в большинстве тестируемых генов встречаются в небольшом количестве случаев [61]. Гено-фенотипические корреляции у разных носителей мутаций в одной и той же семье могут быть очень сложными, мутация в одном гене может быть причиной различным аномалий. К этому еще нужно добавить тот факт, что многие ВАМПС остаются не диагностированными [62].

В настоящее время уже существуют готовые панели, предназначенные для тестирования групп генов с помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения для диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей. К ним относятся, например:

- **KidneySeq™**: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, исследуются 170 различных генов, ответственных за 75 заболеваний мочеполовой системы;

- **Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list**, оцениваются такие заболевания как поликистоз почек, брахиоторенальный синдром, опухоль Вильмса;

- **Autosomal Dominant and Recessive Polycystic Kidney Disease** 

NextGen Sequencing (NGS) Panel, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Sequencing Panel, Ashkenazi Jewish Carrier Multi-Gene Expanded Panel включают в себя диагностику поликистоза почек;

- Branchiootorenal Syndrome Panel, OtoSeq Hearing Loss Deletion/Duplication Panel, OtoSeq Hearing Loss Panel включают себя диагностику брахиоторенального синдрома;
- Congenital Central Hypoventilation NGS Panel включает в себя диагностику агенезии почек.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОВ – ПРИЧИН ВАМПС

В настоящее время большая часть исследований направлена на выявление новых генов, мутации в которых могут быть причиной ВАМПС, для улучшения генетического тестирования и расширения понимания этиологии широкого спектра фенотипов ВАМПС.

Секвенирование нового поколения (Next-generation sequencing (NGS)) сделало возможным проводить скрининг пациентов с ВАМПС для поиска мутаций в нескольких генах [63]. Этот анализ, в комбинации с секвенированием всего экзона,

позволил определить новые гены, мутации в которых возможно являются причиной ВАМПС (*DSTYK*, *TRAP1*, *TNXB*) [64-66]. Двойная серин/треонин и тирозин киназа (*DSTYK*) – активирует фосфорилирование ERK, что приводит к активации рецептора FGF. *DSTYK* находится рядом с FGF-рецепторами в зачатке мочеточника и ММ. Мутации в *DSTYK* могут нарушать FGF сигнальный путь и привести к возникновению ВАМПС [35]. Белок, связанный с TNF рецепторами (*TRAP1*) – белок теплового шока 90, связанный с митохондриальными шаперонами и, в основном, экспрессируемый в проксимальных канальцах и восходящей части петли Генле. Мутации гена *TRAP1* могут быть причиной апоптоза, вызванного активными формами кислорода, и стимулировать активацию стрессовых генов и аутофагию, что соответственно отразится на развитии почки [15]. Тенасцин (Tenascin XB (*TNXB*)) экспрессируется в уротелиальном слое пузырно-мочеточникового соустья. Отмечается его более активная экспрессия в базальных клетках уротелия у пациентов с ПМП по сравнению с контрольными [26]. Мутации гена *TNXB* могут приводить к нарушению запи-

рательного механизма в области пузырно-мочеточникового соустья и к возникновению ПМП. Ранее считалось, что мутации в генах *FRAS1*, *FREM2*, *GRIPI1*, *FREM1* связаны с синдромом Фразера, однако в настоящее время доказано, что они могут быть и причиной изолированных аномалий мочеполовой системы [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в большинстве случаев не удастся выявить гены-причины ВАМПС, aberrации в определенных областях генома позволяют картировать новые гены, мутации в которых могут являться причиной ВАМПС. Нет сомнений в том, что в ближайшие годы секвенирование нового поколения позволит выявить новые мутации и гены, вовлеченные в развитие ВАМПС у человека. Комбинирование данных об этих новых генах с мутационными исследованиями на мышах позволят определить точные механизмы и прольют свет на этиологию всего спектра структурных аномалий мочеполовой системы. ■

Работа выполнена в рамках Госзадания.

Ключевые слова: врожденные аномалии мочеполовой системы, мутация генов, секвенирование.

Key words: congenital malformations of the genitourinary system, gene mutation, sequencing.

Резюме:

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей охватывают широкий спектр структурных пороков развития, они являются результатом дефектов в морфогенезе почек и/или мочевыводящих путей. Эти аномалии встречаются у 40-50% детей с хроническим заболеванием почек. Данные, полученные в экспериментах с получением моделей на мышах, показывают, что одиночные мутации генов, регулирующих развитие почек, могут привести к возникновению ВАМПС у людей. Тем не менее, до недавнего времени имелись данные о небольшом количестве генов, мутации в которых являются причиной ВАМПС, большинство из них были обнаружены в семейных синдромальных случаях. Последние данные свидетельствуют о возникновении ВАМПС вследствие мутаций во множестве различных одиночных генов. В настоящее время идентифицированы более 20 генов, мутации в которых вызывают моногенные ВАМПС. Уже существуют готовые панели, предназначенные для тестирования групп генов с помощью высокопроизводительного секвенирования нового по-

Summary:

Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) cover a wide range of structural malformations that result from defects in the morphogenesis of the kidney and/or urinary tract. These anomalies account for about 40–50% of children with chronic kidney disease worldwide. Knowledge from genetically modified mouse models suggests that single gene mutations in renal developmental genes may lead to CAKUT in humans. However, until recently only a handful of CAKUT-causing genes were reported, most of them in familial syndromic cases. Recent findings suggest that CAKUT may arise from mutations in a multitude of different single gene causes. We focus here on single gene causes of CAKUT and their developmental origin. Currently more than 20 monogenic CAKUT-causing genes have been identified. Already there are panels, designed

коления для диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей, таких как поликистоз почек, опухоль Вильямса, брахиоторенальный синдром (примеры панелей - KidneySeq™: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list). Секвенирование нового поколения (Next-generation sequencing (NGS)) в комбинации с секвенированием всего экзона, позволило определить новые гены, мутации в которых возможно являются причиной ВАМСП (DSTYK, TRAP1, TNXB). Применение методики высокопроизводительного секвенирования позволяет надеяться, что дополнительные гены, мутации в которых приводят к развитию ВАМПС, будут определены в ближайшее время.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

to test groups of genes using high-throughput sequencing of a new generation for the diagnosis of kidney and urinary tract diseases, such as polycystic kidney disease, Wilms' tumor, brahiotorenal syndrome (examples panels - KidneySeq™: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list). New generation sequencing (Next-generation sequencing (NGS)) in combination with the sequencing of all exom allowed to identify new genes in which mutations may cause CAKUT (DSTYK, TRAP1, TNXB). High-throughput sequencing techniques make it likely that additional CAKUT-causing genes will be identified in the near future.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 998–1007.
2. Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Annual Paediatric Report*. 2012.
3. North American Paediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Annual Report*. Rockville. MD: The EMMES Corporation. 2008.
4. Bulum B, Ozcazar ZB, Ustuner E, Dusunceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (11): 2143–2147.
5. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol* 2012; Article ID 909083, 10 pages. (URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909083/>)
6. Chen F. Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (9): 1621–1632.
7. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association. *Eur Renal Ass* 2011; 26: 3843–3851.
8. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (10): 1675–1684.
9. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (2): 212–218.
10. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1β. *Hum Mol Genet* 1999; 8 (11): 2001–2008.
11. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont ME, Sullivan MJ, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9 (4): 358–364.
12. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997; 15 (2): 157–164.
13. Weber S, Taylor JC, Winyard P, Baker KF, Sullivan-Brown J, Schild R, et al. SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 9 (5): 891–903.
14. Pandolfi PP, Roth ME, Karis A, Leonard MW, Dzierzak E, Grosveld FG, et al. Targeted disruption of the GATA3 gene causes severe abnormalities in the nervous system and in fetal liver haematopoiesis. *Nat Genet* 1995; 11 (1): 40–44.
15. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlin-den G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406 (6794): 419–422.
16. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17 (4): 384–385.
17. Hardelin JP, Levilliers J, del Castillo I, Cohen-Salmon M, Legouis R, Blanchard S, et al. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89 (17): 8190–8194.
18. Bower M, Salomon R, Allanson J, Antignac C, Benedicenti F, Benetti E, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* 2012; 33 (3): 457–466.
19. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freemerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (2): 344–351.
20. Yang Y, Houle AM, Letendre J, Richter A. RET Gly691Ser mutation is associated with primary vesicoureteral reflux in the French-Canadian population from Quebec. *Hum Mutat* 2008; 29 (5): 695–702.
21. Lu W, van Eerde AM, Fan X, Quintero-Rivera F, Kulkarni S, Ferguson H, et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (4): 616–632.
22. Kohlhasse J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998; 18 (1): 81–83.
23. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (21): 8090–8095.
24. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (4): 800–804.
25. Gimelli S, Caridi G, Beri S, McCracken K, Boccardi R, Zordan P, et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat* 2010; 31 (12): 1352–1359.
26. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, et al. TNXB Mutations Can Cause Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (8): 1313–1322.
27. Jenkins D, Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, Hu CC, Allison J, Winyard PJ, et al. De novo Uroplakin IIIa heterozygous mutations cause human renal adysplasia leading to severe kidney failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7): 2141–2149.
28. Self M, Lagutin OV, Bowling B, Hendrix J, Cai Y, Dressler GR, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *Embo J* 2006; 25 (21): 5214–5228.

29. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med* 2004; 351 (8): 792–798.
30. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (1): 39–47.
31. Vivante A, Mark-Danieli M, Davidovits M, Harari-Steinberg O, Omer D, Gnatek Y, et al. Renal hypodysplasia associates with a WNT4 variant that causes aberrant canonical WNT signaling. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (4): 550–558.
32. Brockschmidt A, Chung B, Weber S, Fischer DC, Kolatsi-Joannou M, Christ L, et al. CHD1L: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (6): 2355–2364.
33. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, et al. Mutations in DSTYK and Dominant Urinary Tract Malformations. *N Engl J Med* 2013; 369 (7): 621–629.
34. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39 (12): 882–892.
35. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005; 37 (9): 964–968.
36. Gribouval O, Moriniere V, Pawtowski A, Arrondel C, Sallinen SL, Saloranta C, et al. Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Hum Mutat* 2012; 33 (2): 316–326.
37. Barak H, Huh SH, Chen S, Jeanpierre C, Martinovic J, Parisot M, et al. FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell* 2012; 22 (6): 1191–1207.
38. Ruf RG, Berkman J, Wolf MT, Nurnberg P, Gattas M, Ruf EM, et al. A gene locus for branchio-otic syndrome maps to chromosome 14q21.3-q24.3. *J Med Genet* 2003; 40 (7): 515–519.
39. Esther CR, Marino EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P, Capecchi MR, et al. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997; 99 (10): 2375–2385.
40. McGregor L, Makela V, Darling SM, Vrontou S, Chalepakis G, Roberts C, et al. Fraser syndrome and mouse blebbed phenotype caused by mutations in FRAS1/Fras1 encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet* 2003; 34 (2): 203–208.
41. Jadeja S, Smyth I, Pitera JE, Taylor MS, van Haelst M, Bentley E, et al. Identification of a new gene mutated in Fraser syndrome and mouse myelencephalic blebs. *Nat Genet* 2005; 37 (5): 520–525.
42. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 299–303.
43. Dressler GR. Advances in early kidney specification, development and patterning. *Development* 2009; 136 (23): 3863–3874.
44. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29 (4): 321–337.
45. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol* 2012; 227 (3): 1257–1268.
46. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3 (7): 533–543.
47. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002; 61 (3): 889–898.
48. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science* 1995; 267 (5196):381–383.
49. Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, Barone V, Seri M, Ceccherini I, et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994; 367 (6461): 377–378.
50. Jeanpierre C, Mace G, Parisot M, Moriniere V, Pawtowski A, Benabou M, et al. RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. *J Med Genet* 2011; 48 (7): 497–504.
51. Pini Prato A, Musso M, Ceccherini I, Mattioli G, Giunta C, Ghiggeri GM, et al. Hirschsprung disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a novel syndromic association. *Medicine* 2009; 88 (2): 83–90.
52. Park JS, Ma W, O'Brien LL, Chung E, Guo JJ, Cheng JG, et al. Six2 and Wnt regulate self-renewal and commitment of nephron progenitors through shared gene regulatory networks. *Dev Cell* 2012; 23 (3): P. 637–651.
53. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29 (4): 321–337.
54. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE, Yoshida H, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999; 3 (1):1–10.
55. Tamm I, Horsfall FLJr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74 (1): 106–108.
56. Chia I, Grote D, Marcotte M, Batourina E, Mendelsohn C, Bouchard M. Nephric duct insertion is a crucial step in urinary tract maturation that is regulated by a Gata3-Raldh2-Ret molecular network in mice. *Development* 2011; 138 (10): 2089–2097.
57. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114 (2): 274–280.
58. Costantini F. Genetic controls and cellular behaviors in branching morphogenesis of the renal collecting system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012; 1 (5): 693–713.
59. Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprengle P, Viana R, Dutta S, et al. Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nat Genet* 2005; 37 (10): 1082–1089.
60. Uetani N, Bertozzi K, Chagnon MJ, Hendriks W, Tremblay ML, Bouchard M. Maturation of ureter-bladder connection in mice is controlled by LAR family receptor protein tyrosine phosphatases. *J Clin Invest* 2009; 119 (4): 924–935.
61. Kim ST, Ahn SY, Swat W, Miner JH. DLG1 influences distal ureter maturation via a non-epithelial cell autonomous mechanism involving reduced retinoic acid signaling, Ret expression, and apoptosis. *Dev Biol* 2014; 390 (2): 160–169.
62. Bohnenpoll T, Kispert A. Ureter growth and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 21–30.
63. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013; 5 (3): 307–342.
64. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 3843–3851.
65. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V, Kehinde EO, Günther B, Airik R, et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 81 (2): 196–200.
66. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC, Hwang DY, Yung Gee H, Dworschak GC, et al. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int* 2014; 85 (6): 1310–1317.
67. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hilger AC, Saisawat P, Vivante A, et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (9): 1917–1922.



Генетический анализ на основе ДНК-чипа: 500 000 полиморфизмов в 10 000 генов.



Онкоурология:

- рак предстательной железы (агрессивность и раннее начало)
- осложнения после лучевой терапии



Андрология:

- мужское бесплодие (причины и выбор лечения)
- преждевременная эякуляция
- гипогонадизм



Общая урология:

- мочекаменная болезнь
- ДГПЖ



Нефрология и трансплантация почки:

- диабетическая нефропатия
- почечная недостаточность
- отторжение почечного трансплантата
- IgA-нефропатия

А также урологическая фармакогенетика, эффективность применения БАД и многое другое!

Заказать тест вы сможете на сайте [Nethealth.ru/urogen](https://nethealth.ru/urogen)

Современные проблемы терапии урологических инфекций в детском возрасте

В.А. Шадеркина

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

Сведения об авторе:

В.А. Шадеркина, уролог, онкоуролог, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105415 Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4. Тел.: 8(926)017-52-14, E-mail: viktoriashade@uroweb.ru
V.A. Shaderkina, urologist, oncurologist, Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105415 Moscow, Park 3rd st., 51, b. 4. Tel.: 8 (926) 017-52-14, E-mail: Viktoriashade@uroweb.ru

7-9 апреля в Москве состоялась V Всероссийская Школа по детской урологии-андрологии, в которой приняли участие ведущие российские и зарубежные детские урологи. 232 участника в зале с интересом ознакомились с последними тенденциями в лечении заболеваний мочеполовых путей у детей. Особое внимание профессионалов привлекли темы инфекций МВП, их антибиотико- и иммунотерапии, которые были представлены на сателлитном симпозиуме компании «Астеллас».

В своем докладе д.м.н, профессор *Ирина Валерьевна Казанская* отметила, что в докладе ВОЗ 2014 года о глобальном эпидемиологическом исследовании по устойчивости к противомикробным препаратам, сказано, что устойчивость к антибиотикам не является больше прогнозом на будущее; она распространена уже сейчас во всем мире и ставит под угрозу лечение распространенных инфекций. При этом отказаться полностью от использования антибактериальных препаратов не представляется возможным: необходимо вырабатывать отдельную терапевтическую стратегию для каждого ребенка, которая зависит от возраста больного, степени нарушения уродинамики и присутствующего инфекционного фактора.

Важной причиной роста устойчивости к антибиотикам, считает Ирина Валерьевна, является прием

препаратов без назначения врача и/или при отсутствии показаний. Свою роль здесь играют неадекватный выбор лекарства, несоблюдение режима, дозы и длительности применения. Все это приводит к увеличению распространенности инфекций, вызываемых резистентными штаммами микроорганизмов, а также внебольничными возбудителями. Нельзя исключить нозокомиальные причины роста резистентности: развитие медицинских технологий и увеличение доли инвазивных процедур приводят к росту инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Играет свою роль и низкий уровень инфекционного контроля: при инфицировании большого числа пациентов увеличиваются объемы антибиотикотерапии и наблюдается быстрый рост резистентных штаммов. В то же время развитие неонатологии, реаниматологии и анестезиологии приводят к выживанию тяжелых пациентов, что, в свою очередь, косвенно сказывается на устойчивости микроорганизмов.

У клинических фармакологов существует понятие «параллельного ущерба». Это ухудшение эпидемиологической ситуации, связанное с селекцией резистентных штаммов на фоне избыточной терапии. Важно, что это могут быть даже те микроорганизмы, которые не входят в спектр действия используемого препарата.

Селекция резистентных штаммов микроорганизмов и вызванная

ими колонизация или инфекционный процесс может происходить при использовании абсолютно любых антибиотиков. Одной из основных причин может служить использование генериков, контроль качества которых в нашей стране оставляет желать лучшего, и пациенты могут, принимая эти препараты получать субингибирующие концентрации действующего вещества, что и приводит в ряде случаев к появлению штаммов резистентных микробов.

Как показал анализ потребления антибактериальных препаратов за 2013–2014 гг. в стационаре, самый часто назначаемый стартовый антибиотик – цефтриаксон. К его плюсам относятся широкий спектр действия и удобная фармакокинетика. Однако необходимо подчеркнуть, что если бактериологический анализ демонстрирует чувствительность к препарату, то назначение его оправдано. В противном случае эмпирическое применение нельзя считать правильным. К минусам препарата относится недостаточный эффект в отношении стафилококков, энтерококков, неактивность в отношении нозокомиальных возбудителей.

К причинам и проблемам повышения антибиотикорезистентности относятся активная миграция населения и огромное количество дженериков препаратов. Так, сегодня у ципрофлоксацина насчитывается 37 дженериков, у цефтриаксона – 35, имипенема – 8, меропе-



Супракс® Солютаб®

цефаксим, 400 мг



- Супракс® Солютаб® – препарат выбора со 100% активностью к основному возбудителю цистита *E. coli* в эпоху резистентности к фторхинолонам¹
- Супракс® Солютаб® – снижает риск восходящей инфекции за счет высоких концентрации в моче и паренхиме почек¹⁻³
- Супракс® Солютаб® – значительно превосходит фторхинолоны по безопасности⁴
- Супракс® Солютаб® – 1 раз в день⁵. Удобно и просто

1. Рафальский В. В., и соавт. *Лечащий врач*, 2008; (8): 1–3.
2. Guay D. R., Meatherall R. C., Harding G. K., Brown G. R. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Sep; 30 (3): 485–90.
3. Leroy A, Oser B, Grise P, Humbert G. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jun; 39 (6): 1240–2.
4. Рафальский В. В., и соавт. *Consilium Medicum (Урология)*, 2012; (7): 76.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10 от 30.11.2012).

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53, 54, 57.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

нема – 19, линезолида – 5, и у ванкомицина – 8.

Ирина Валерьевна представила опыт отделения урологии ДГКБ №9, в котором был проведен анализ посевов мочи за 2014–2016 гг. В 60% случаев была высеяна монокультура, в 40% – ассоциации (всего 942 положительных результата, выделено 1184 микроорганизма). При этом 70% от всех ассоциаций – ассоциации двух микроорганизмов. В связи с развитием пренатальной диагностики и раннего выявления пороков развития количество детей раннего возраста в урологических отделениях увеличивается. Согласно представленной статистике ДГКБ №9, 66% пациентов – дети от 3 лет, 21% – от 2 до 3 лет, и 13% – до 1 года. В числе пациентов раннего возраста много детей, которые рождаются неинфицированными, поэтому требуют особо аккуратного подбора препаратов дооперационной профилактики и мониторинга в последующем. Также, согласно статистике, за 2014–2015 гг. в отделении (на 50 коек) среди возбудителей повысилась распространенность *Enterococcus spp.* (с 15,7 до 22%), однако снизилось количество грамотрицательных неферментирующих бактерий (с 38,6 до 32,5%). Специалисты связывают это с изменением возрастной карты пациентов.

Профессор обратила внимание на важность взаимосвязи между клинической лабораторией, лечащим врачом, клиническим фармакологом и аптекой. Если отмечается рост флоры, клинический фармаколог должен как можно скорее сообщить об этом лечащему врачу, который, в свою очередь, проводит клинический мониторинг, планирует стартовую терапию и терапию резерва.

Возвращаясь к динамике спектра возбудителей инфекции моче-

выводящих путей, следует отметить, что, если в 2014 году лидировал по распространенности *Acinetobacter*, то в 2015 г. его место занял *Enterococcus spp.* В целом отмечается тенденция к уменьшению роли неферментирующей грамотрицательной флоры (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putida*) с 39% до 32%. В то же время наблюдается сохранение этиологической значимости энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Photobacterium spp.*): 42% в 2014 году и 41% – в 2015. При динамическом наблюдении данных 2014 и 2015 гг. заметно, что возрастает уровень резистентности *Enterococcus spp.* к ампициллину и гентамицину (7% и 18%, соответственно), однако снижается к ципрофлоксацину и нитрофурантоину (24% в обоих случаях). Важно, что штаммов, устойчивых к ванкомицину, на сегодня не обнаружено. Семейство *Enterobacteriaceae* на сегодня демонстрирует наиболее низкий уровень резистентности к карбапенемам и цефоперазону/сульбактаму (1% и 3,5%, соответственно).

Достаточно распространенный принцип лечения – ступенчатая антибактериальная терапия. Это двухэтапное применение антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Возможна как собственно ступенчатая терапия (sequential therapy) – перевод с парентерального на пероральное введение препаратов с одинаковым активным веществом, так и последовательная терапия (switch therapy) – это перевод с парентерального введения медикамента на

прием внутрь другого препарата, который относится к тому же классу лекарственных средств и оказывает сопоставимое терапевтическое действие. В частности, применяется так называемая IVOST-терапия – переход от внутривенного к пероральному введению – или нисходящая терапия (step-down therapy) – перевод с парентерального введения медикамента на пероральный прием препарата, принадлежащего к другому классу лекарственных средств либо относящегося к ранее использованному классу, но с иной частотой применения, дозой или спектром активности.

К преимуществам раннего перехода от парентеральной терапии к пероральной относятся снижение риска осложнений внутривенного лечения (тромбофлебит, катетер-ассоциированная инфекция), более высокий комплаенс, снижение временных и экономических затрат (прямых и косвенных), а также вероятность ранней выписки пациента. Тем не менее, важно учитывать, что переход от парентерального введения к пероральной терапии возможен только при соблюдении ряда необходимых условий. Так, пациент должен быть гемодинамически стабилен и демонстрировать положительную клиническую динамику. Необходимо убедиться в отсутствии фебрилитета (проявляется температурой выше 38 °C) на протяжении более 24 часов. Важен тренд нормализации уровня С-реактивного белка (<20 мг/л или <1/3 от наиболее высокого уровня). Помимо этого, необходимо нормальное функционирование ЖКТ больного без риска мальабсорбции, отсутствие злокачественных новообразований системы кроветворения/нейтропении, а также инфекций, требующих полного курса внутривенной анти-

бактериальной терапии (менингит, эндокардит, обострение при муковисцидозе и так далее). Наконец, важно убедиться что пациент переносит пероральную терапию, а также доступны необходимые антибиотики для приема per os (Wessex paediatric infectious diseases and immunology network. Wessex First-Line Empirical Antibiotic Therapy For Specific Childhood Infections, 2014).

В качестве одно из примеров можно привести ступенчатую терапию пиелонефрита цефалоспоридами. Начинается она с парентерального применения цефтриаксона 50-80 мг/кг/сут 1 раз в день или цефотаксима 150 мг/кг/сут в 4 приема с последующим переводом на пероральный прием цефиксима 8 мг/кг/сут в 1-2 приема, т.к. последний выпускается в трех разных формах – в виде диспергируемых таблеток Супракс® Солютаб®, капсул и порошка для приготовления суспензии Супракс®, что значительно облегчает прием препарата различными возрастными группами детей.

Также в большом мета-анализе (Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // Cochrane Database Syst Rev. 2007 (4). CD003772) было показано отсутствие принципиальной разницы между 10-14 дневным курсом пероральной терапии пиелонефрита и 3-х дневным парентеральным курсом с последующим переводом на 10-14 дневный пероральный прием.

В стратегии профилактики послеоперационной инфекций мочевых путей первое место занимает ранняя пренатальная диагностика урологической патологии. Следующий критический момент – правильное ведение плода и детей с урологической патологией, исключаящее инфицирование мочевых путей, при необходимости – опреде-

ление индивидуальных сроков хирургического восстановления уродинамики. В любом случае необходима выработка индивидуальной стратегии ведения больного на длительное время. Важную роль здесь играет определение наиболее щадящего и наименее травматичного метода хирургического лечения (доступные эндоскопические, лапароскопические или открытые операции). Методы дренирования верхних и нижних мочевых путей также заслуживают пристального внимания с точки зрения профилактики развития инфекции. Антимикробная профилактика может производиться до, во время или после операции, а также перед удалением дренажей. Крайне большое значение имеет выбор препарата или их комбинации (уросептики, антибиотики, пробиотики). В профилактических целях, как правило, назначается использование низких доз препаратов на длительный срок. При отсутствии инфекции у больного обычно применяются цефалоспорины 1 и 2 поколения, а при наличии инфицирования – защищенные аминопенициллины.

В конечном итоге, препаратами выбора для стартовой антибактериальной терапии у пациентов на сегодня остаются цефалоспорины 1 и 2 поколения (цефазолин, цефуросим), а при наличии инфекции – защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат). В случае инфекционных осложнений или при переводе пациента из другого стационара применяются аминогликозиды (амикацин, нетилмицин). Также важно помнить, что в рамках решения ступенчатой терапии возможен перевод цефалоспоринов третьего поколения с парентерального на пероральный способ применения, например, с цефтриаксона на цефиксим.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ МВП У ДЕТЕЙ

Доклад д.м.н., профессора **Ольги Леонидовны Чузуновой** (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф) начался с данных статистики. На сегодня в России распространенность инфекций мочевой системы составляет от 18 до 22 случаев на 1000 детского населения. При этом в структуре заболеваемости детского возраста инфекция мочевой системы (ИМС) занимает второе место после острой респираторной вирусной инфекции. За последние 10 лет отмечен рост патологии мочеполовой системы в 2 раза. В структуре почечной патологии ИМС составляет около 76%. Особо настораживает рост числа болезней мочевой системы у подростков – в 2,8 раза. Примерно 5% девочек школьного возраста имеют инфекции мочевой системы, почти у 80% из них заболевание рецидивирует. У новорожденных, доношенных и недоношенных, по распространенности ИМС мальчики в 1,5 раза опережают девочек. Однако позже соотношение меняется: в дошкольном возрасте у девочек ИМС наблюдается в 10 раз чаще, и в школьном – в 30 раз.

По данным профессора 75,8% несовершеннолетних пациентов с ИМС в России находятся в возрасте 3–18 лет, 9,6% – от 1 года до 3 лет и 14,6% – от 1 месяца до 1 года. Таким образом, минимум в 25% случаях инфекция мочевой системы развивается у детей раннего возраста. При этом частота встречаемости инфекции органов мочевой системы у детей, перенесших реанимационные мероприятия в период

новорожденности, составляет 11,6% (В.А. Таболин, О.Л. Чугунова, 2001 г.). Группу повышенного риска развития инфекций среди новорожденных составляют недоношенные дети. Оперативное вмешательство у них проводится только в крайнем случае.

К основным принципам терапии инфекции органов мочевой системы у детей относятся безотлагательное назначение антибактериальных препаратов по эмпирической чувствительности к основным возбудителям и выводящихся почками в неизменном виде; своевременная коррекция нарушений уродинамики (устранение органических и функциональных нарушений) и моторики кишечника; противогрибковая и противовирусная терапия; десенсибилизирующая и мембраностабилизирующая терапия; иммунокорректирующие препараты и антисклеротическая терапия. При лечении инфекции органов мочевой системы у детей важны правильный режим, диета с ограничением экстрактивных веществ и соли, обильное питье (на 50% больше возрастной нормы: вода и минеральная вода, компоты, слабо заваренный чай), а также соблюдение режима «регулярных» мочеиспусканий: каждые 2-3 часа, в зависимости от возраста.

При стартовой (эмпирической) терапии пиелонефрита у детей препаратами первого выбора являются «защищенные» пенициллины (амоксциллин/клавуланат – 45 мг/кг/сутки в 2 приема per os); пероральные цефалоспорины 2 поколения: цуфуроксима аксетил – 30-100 мг/кг/сутки в 2 приема per os, а также цефаклор 20-40 мг/кг/сутки в 3 приема per os, однако следует учитывать, что в последние годы чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином 2 поколения снизилась; цефалоспорины 3 поколения: цефиксим –

8 мг/кг/сутки в 1 прием per os и цефтибутен – 9 мг/кг/сутки в 1 прием per os. У новорожденных хорошо себя зарекомендовал цефтриаксон парентерально 1 раз в сутки в дозе 50-80 мг/кг. У подростков терапию можно начинать с фторхинолонов, а в дальнейшем – по чувствительности флоры.

Лечение пиелонефрита проводится с обязательным использованием антибиотика в течение 10-14 дней, при цистите антибиотик используется в течение 7 дней. Для предотвращения рецидивирования инфекции применяются нитрофурановые препараты в дозе 5-8 мг/кг/сутки (в 3-4 приема), длительность определяется частотой рецидивов и сопутствующей урологической патологией.

Следует также отметить, что у цефалоспоринов 3 поколения (например, цефиксим «Супракс®») отмечается возрастание активности против грам-отрицательных микроорганизмов, а также устойчивости к действию бета-лактамаз. (El-Shabougy S.R., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 45 (2007), 1-19). К данным препаратам на сегодня также отмечается низкий показатель резистентности – порядка 5-7%, отмечается высокая эффективность против *E.Coli*. При приеме в дозе 400 мг цефиксим через 4-6 часов в большом количестве накапливается в корковом и мозговом слое почки, соответственно, достаточно быстро происходит его удаление. Отмечаются низкая токсичность препарата, низкая частота возникновения аллергических реакций и минимальное воздействие на микрофлору кишечника. Средство принимается вне зависимости от приема пищи, может назначаться у детей с 6-месячного возраста и в некоторых случаях – у беременных, готовая суспензия хранится без холодиль-

ника в течение двух недель. В 5 мл приготовленной путем растворения гранул суспензии содержится 100 мг цефиксима. Рекомендуемая суточная доза – 8 мг/кг. У детей старшего возраста с массой тела от 25 кг могут применяться диспергируемые таблетки под товарным знаком Солютаб®: в одной таблетке содержится 400 мг цефиксима. Действующее вещество заключено в кислотоустойчивые гранулы, так что таблетка начинает растворяться только в кишечнике. Таким образом достигается полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке (в «окне абсорбции»).

По результатам длительного рандомизированного контролируемого исследования, длительная антибиотикопрофилактика неэффективна в отношении рецидивов пиелонефрита и развития почечной недостаточности у детей младше 30 месяцев с пузырно-мочеточниковым рефлюксом II-IV степеней. В ходе исследования 100 (сто) пациентов с ПМП 2, 3 и 4 степеней, диагностированных по цистоуретрографии, после первого эпизода пиелонефрита получали антибиотикопрофилактику бисептолом до двух лет. В течение последующих четырех лет исследовались рецидивы пиелонефрита, в этот период пациентам были проведены повторная цистоуретрография, УЗИ почек и реносцинтиграфия. По результатам базовые характеристики в двух группах оказались похожи. Не было отмечено различий в риске возникновения рецидива пиелонефрита в контрольной и исследуемой группах. В конце периода наблюдения исследование на наличие нефросклероза у детей с антибиотикопрофилактикой и без нее также не дало достоверных различий. Дискуссия по поводу длительной антибиотикопрофилактики ИМС

разворачивалась также на страницах журнала *Pediatric Nephrology*.

Дети раннего возраста должны находиться под пристальным наблюдением педиатров и нефрологов в связи с недостаточными клиническими проявлениями лихорадки и более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани, чем у старших детей.

При диспансерном наблюдении детей, страдающих пиелонефритом, частота осмотров нефрологом варьируется. В период обострения осмотр проводится 1 раз в 10 дней, при ремиссии на фоне лечения – 1 раз в месяц, в ходе ремиссии после окончания лечения первые 3 года – 1 раз в 3 месяца, в последующие годы до возраста 15 лет – 1-2 раза в год, после чего пациент передается терапевтам. Клинико-лабораторные исследования проводятся со следующей регулярностью: общий анализ мочи – не реже 1 раза в месяц и на фоне ОРВИ, биохимический анализ мочи – 1 раз в 3–6 месяцев, УЗИ почек – раз в 6 месяцев. По показаниям проводятся цистоскопия, цистография, реносцинтиграфия и внутривенная урография.

Несмотря на многолетнюю историю данного вопроса, проблема инфекции мочевой системы у детей остается не до конца изученной. Основной дискуссионный вопрос – должны ли дети, перенесшие пиелонефрит, но имеющие нормальные показатели цистографии и реносцинтиграфии, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов. Сегодня однозначного ответа на этот вопрос нет. Вместе с тем, большинство исследователей сходятся во мнении, что ранняя диагностика ИМС у детей, особенно до 3 лет, своевременная антимикробная терапия и ликвидация обструкции позволяют остановить инфекционно-воспалительный

процесс в органах мочевой системы и предотвратить развитие осложнений.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИМП У ДЕТЕЙ: ЗАЧЕМ, КОМУ И КАК?

Профессор *Сергей Николаевич Зоркин* (Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ) в своем выступлении отметил, что хотя антибиотики являются базовой терапией при инфекции мочевых путей, их назначение сопряжено с рядом негативных факторов, таких, как развитие резистентности у микроорганизмов, побочные эффекты (аллергические реакции, диспептические расстройства), а также иммуносупрессия.

В ряде случаев может назначаться профилактическая антибиотикотерапия ИМП. Некоторые данные о ее эффективности (Williams et al., Кокрановская база данных, 2001) говорят о том, что частота повторного заражения без профилактики составляет 63% в год, тогда как при ее назначении – 25%. Часто для длительной антимикробной профилактики используются производные нитрофурана, 1 мг/кг 1 раз в день; β-защищенные аминопенициллины; фитотерапия. Стоит отметить, что в 2010 году опубликованы новые данные: результаты обзора и мета-анализа, посвященные долгосрочному приему антибиотиков для профилактики рецидивов ИМП у детей. Установлено, что профилактический прием антибиотиков не влияет на частоту повторных эпизодов инфекции, следовательно, их длительное применение с профилактической целью при отсутствии факторов риска не обоснованно.

Таким образом, возникает ряд вопросов: всегда ли достаточно только антибиотикотерапии и существует ли альтернатива ей? Поиски такой альтернативы ведутся достаточно активно – с этой целью изучались бактериофаги, опробовались иммуно- и фитотерапия.

Темы иммунотерапии профессор коснулся более подробно. Иммунотерапия – это стимуляция с помощью специальных иммунных препаратов собственных иммунных механизмов больного, направленных против патогенной флоры. При ИМП рецидивы или хронические инфекции могут быть вызваны любым снижением эффективности иммунного ответа организма. Таким образом, иммунный статус пациента играет важнейшую роль в развитии инфекции мочевых путей. Любое воздействие, направленное на усиление иммунного ответа организма, является возможностью для профилактики ИМП. Давно известен пероральный иммуностимулятор Уро-Ваксом, показанный для терапии рецидивирующих ИМП у взрослых и детей старше 4 лет и представляющий собой лиофилизированный лизат 18 штаммов *E. coli*. Как правило, назначается курс приема 90 дней утром, натощак. Проникая в желудочно-кишечный тракт, препарат способствует стимуляции клеток иммунной системы в зоне Пейеровых бляшек. Это приводит к активации Т- и В-лимфоцитов, основных защитных клеток организма. Далее происходит циркуляция защитных клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также миграция Т- и В-лимфоцитов в мочевые пути. Начинается продукция защитных и специфических антител в слизистой оболочке мочевого пузыря, и, как следствие, повышаются защитные свойства

организма против инфекций мочевых путей. Происходит это за счет стимуляции врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к уменьшению воспаления.

Активация врожденного иммунитета Уро-Ваксомом происходит следующим образом: в эпителии кишечника антиген (РАМР), содержащийся в составе препарата, распознается дендритными клетками, следовательно, происходит поляризация врожденного иммунитета, стимуляция антиген-презентирующих клеток в Пейеровых бляшках и повышение фагоцитарной активности макрофагов/нейтрофилов. Все это приводит к повышению выработки секреторного иммуноглобулина А, трансформирующего фактора некроза опухоли, интерлейкина-12 и интерферона. При активации приобретенного иммунитета распознавание антигена (РАМР) дендритными клетками приводит к инициации специфического иммунного ответа. Активированные дендритные клетки с «нативными» Т-хелперами, стимулируя Т- и В-лимфоциты также повышают неспецифический иммунный ответ.

Польское исследование Уро-Ваксома, предпринятое в 1996 году, рассматривало влияние препарата на уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в моче у детей с рецидивирующими ИМП. В исследовании с участием 38 пациентов от 3 до 12 лет группа из 13 человек получала только антибиотик в течение 3 месяцев, находясь под наблюдением, другая же группа из 25 детей получала, в дополнение к антибиотiku, Уро-Ваксом на протяжении того же срока. Согласно результатам, у группы, принимавшей Уро-Ваксом, уровень sIgA заметно повышался по сравнению с контрольной группой (0,33 mg/l ($p=0,02$)) против

0,27 mg/dl (NS). Это важно, поскольку секреторный иммуноглобулин А препятствует адгезии бактерий к уротелию, предотвращая развитие повторных обострений ИМП. Другое исследование, также предпринятое в 1996 году (Lettgen et al.), сравнивало эффективность и переносимость длительного курса Уро-Ваксома и нитрофурантоина с целью профилактики рецидивирующих ИМП у девочек. Участие принимали 40 пациенток в среднем возрасте 6,5 лет, разделенных на две группы (22 и 18 человек) с тремя или более эпизодами обострения в течение года, без обструктивной уropатии, хронического пиелонефрита, везикоуретрального рефлюкса и литиаза. Им была назначена терапия Уро-Ваксомом или нитрофурантоином по 1 капсуле в день. В обеих исследуемых популяциях количество рецидивов ИМП значительно уменьшилось после лечения по сравнению с исходным уровнем, однако у девочек, получавших Уро-Ваксом, отмечалась хорошая приверженность лечению, в то время, как пациенты, получавшие нитрофурантоин, прерывали или прекращали прием препарата из-за возникновения побочных эффектов.

В заключение докладчик привел результаты российского исследования 2005 года (Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Артемьева Е.Н., Абрамов К.С., «Противорецидивная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей», Педиатрия, Consilium Medicum, 2005, №2, с. 20–23). Наблюдались пациенты с частыми обострениями ИМП до 2-3 раз в год и с активным течением инфекции. Первая из групп получала фурагин, вторая – фурагин в комбинации с Уро-Ваксомом, и третья – плацебо. Курс противорецидивного лечения составил 3 месяца. Прежде всего,

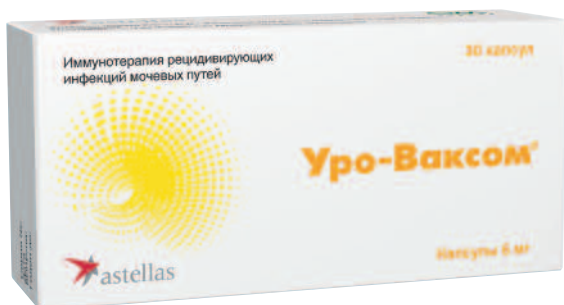
исследователи интересовались тем, как влияет Уро-Ваксом на уровень противовоспалительных цитокинов. Цитокиновый статус изучался с использованием фактора некроза опухоли, интерлейкина-8, а также интерферона- γ . Общая клиническая оценка производилась по срокам нормализации анализов мочи, частоте рецидивов и длительности ремиссии. Согласно результатам, при назначении только фурагина уровень противовоспалительных цитокинов повышался, а уровень интерлейкина-8 – снижался. В то же время у группы с комбинированной терапией снижались уровни трансформирующего фактора некроза опухоли и интерферона- γ , а уровень интерлейкина-8, напротив, повышался. Таким образом, подтвердился иммуномодулирующий эффект Уро-Ваксома за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов и интерферона. Сроки нормализации анализов мочи в группе детей, которые получали комплексную терапию, также оказались значительно ниже, а продолжительность ремиссии – больше, частота рецидивов снижалась. Таким образом, Уро-Ваксом является эффективной альтернативой нитрофуранам у детей и хорошо переносится. К препарату отмечается высокая приверженность, кроме того, его назначение позволяет избежать возникновения резистентности к антибиотикам.

Прошедшая Школа по детской урологии-андрологии еще раз подтвердила высокий интерес со стороны как детских, так и «взрослых» урологов, к проблемам инфекций мочевых путей у детей. Несомненно, знания, полученные из выступлений экспертов и обмен опытом в результате дискуссий, будут полезны и применены в практической деятельности. ■



Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг



Рег. уд.: П N011541/01 от 06.10.2011

Иммунотерапия инфекций мочевыводящих путей

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



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

RUS/UVX/06.2013-/KashT/144

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанна стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: ecuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц, Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.

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)





**«Медицинская практика – это искусство, а не ремесло,
призвание, а не бизнес, профессия, требующая не только
ума, но в равной степени и сердца».**

Сэр Уильям Ослер (1849 -1919)



Москва 2016
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

