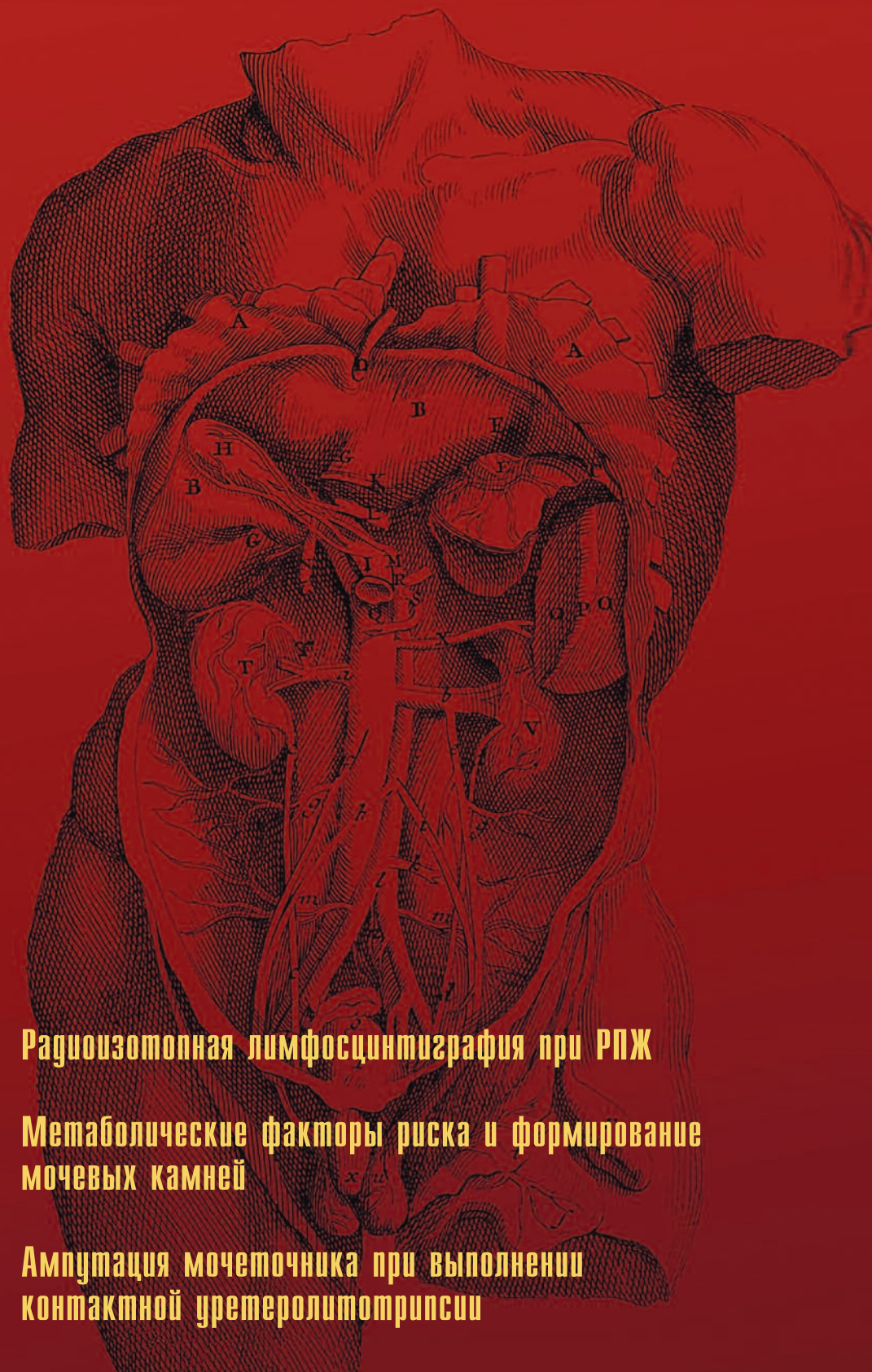


УРОЛОГИЯ



Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при РПЖ

Метаболические факторы риска и формирование моче­вых камней

Ампутация мочеточника при выполнении контактной уретеролитотрипсии

Регулируемый трансобтураторный слинг при стрессовом недержании мочи у женщин





ТЫ - Альфа?

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*
М.К. Алчинбаев, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*
С.Х. Аль-Шукри, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*
А.В. Амосов, *д.м.н., профессор (Москва)*
А.В. Гудков, *д.м.н., профессор (Томск)*
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
Ю.Г. Болдырева

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

А.Р. Геворкян

Роль амбулаторной урологической службы в своевременной диагностике рака предстательной железы..... 4

Н.Н. Кузнецова, Г.А. Макрушин, И.Н. Титаренко

Опыт применения портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» в амбулаторных условиях..... 10

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

Н.В. Тишевская, Д.А. Максаков, Е.С. Головнева

Морфологические особенности сульпиридной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс..... 16

Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Н.В. Башмакова, М.А. Чистяков

Шунтирование почек плодов в эксперименте на животных..... 20

ОНКОУРОЛОГИЯ

Р.В. Новиков

Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему..... 26

П.С. Кызласов, М.М. Соколычик, О.В. Паклина, А.Г. Мартов, Г.Р. Сетдикова, Т.М. Топузов, Е.А. Гринь, И.Н. Орлов

Гистологическое обоснование сроков фаллоэндопротезирования после радикальной простатэктомии..... 34

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

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

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии..... 40

ЭНДОУРОЛОГИЯ

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

Перкутанная нефролитотомия у пациентки с камнями подковообразной почки и грубой деформацией позвоночника..... 47

Н.К. Гаджиев, В.П. Бритов, В.Е. Григорьев, Д.А. Мазуренко, В.А. Малхасян, А.В. Писарев, В.М. Обидняк, Н.С. Тагиров, С.В. Попов, С.Б. Петров

Создание аутентичной модели чашечно-лоханочной системы почки пациентов для тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии при сложных формах камней почек..... 52

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

A.R. Gevorkyan

The role of the outpatient urological service in timely diagnosis prostate cancer..... 4

N.N. Kuznetsova, G.A. Makrushin, I.N. Titarenko

Application of a portable urine analyzer «ETTA AMP-01» in outpatient conditions..... 10

EXPERIMENTAL UROLOGY

N.V. Tishevskaya, D.A. Maksakov, E.S. Golovneva

Morphological features of sulphiride model of benign prostatic hyperplasia in rats..... 16

N.V. Kosovtsova, T.V. Markova, N.V. Bashmakova, M.A. Chistyakov

Bypass surgery f fetus kidneys in an animal experiment..... 20

ONCOUROLOGY

R.V. Novikov

Radioisotope lymphoscintigraphy in prostate cancer: a modern view on the problem..... 26

P.S. Kyzlasov, M.M. Sokol'shchik, O.V. Pakhlina, A.G. Martov, G.R. Setdikova, T.M. Topuzov, E.A. Grin, I.N. Orlov

Histological study of the timing of phalloendoprosthesis after radical prostatectomy..... 34

UROLITHIASIS

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

Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study II: effects of phosphaturia and magnesium..... 40

ENDOUROLOGY

D.S. Merinov, V.A. Epishov, A.V. Artemov, L.D. Arustamov, S.S. Gurbanov, Yu.A. Malova

Percutaneous nephrolithotripsy in a patient with stones in a horseshoe kidney and deformation of the vertebral column..... 47

N.K. Gadzhiev, V.P. Britov, V.E. Grigorev, D.A. Mazurenko, V.A. Malhasyan, A.V. Pisarev, V.M. Obidnyak, N.S. Tagirov, S.V. Popov, S.B. Petrov

Developing an Anatomically Accurate Human Renal Collecting System model for Training Percutaneous Nephrolithotomy Access in cases of complex kidney stones..... 52

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Э.А.о Мамедов, В.В. Базаев, В.В. Дутов,
Д.В. Романов, А.А. Подойницын*

Ампутация мочеточника при выполнении контактной уретеролитотрипсии: диагностика и лечебная тактика (клиническое наблюдение)..... 57

АНДРОЛОГИЯ

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, С.С. Красняк

Роль антиоксидантов в улучшении параметров эякулята и клинических исходов у бесплодных пар..... 61

*С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин, И.А. Шадеркин,
В.А. Шадеркина, А.В. Полищук, С.В. Чирков*

Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы и нарушения микции..... 68

*В.В. Евдокимов, О.Б. Жуков, Ю.В. Кастрикин,
А.А. Байжуманов, В.Б. Туровецкий, С.К. Пирутин*

Окислительный стресс и патозооспермия..... 73

С.К. Яровой, Р.А. Хромов

Обширный некроз кожи полового члена как осложнение оперативного лечения травматического разрыва белочной оболочки («перелома» полового члена). Клиническое наблюдение..... 78

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

*Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, О.Ю. Старосельцева,
А.О. Зайцева, А.В. Писарев, Е.А. Шаповалова*

Регулируемый трансобтураторный слинг как метод первой линии хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин..... 84

НЕФРОЛОГИЯ

*А.Н. Синюхин, Э.З. Рабинович, М.А. Соколов,
А.В. Сивков*

Неврологические расстройства при хронической болезни почек..... 92

*В.И. Кирпатовский, М.А. Соколов, Э.З. Рабинович,
А.В. Сивков*

Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки..... 102

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

*С.В. Котов, С.В. Беломытцев, Д.Н. Суренков,
С.А. Пульбере, Р.И. Гуспанов, А.Г. Юсуфов,
Э.Х. Абдулхалыгов, М.К. Семенов*

Внутренняя оптическая уретротомия: эффективность и место в современной урологии..... 112

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Г.В. Лагутин

Варианты дренирования верхних мочевых путей после лапароскопической пиелопластики у детей..... 118

И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров

Двухсторонний заворот яичка у новорожденного.... 126

А.А. Логваль, И.М. Каганцов, В.И. Дубров

Малоинвазивная хирургия в лечении патологических состояний при полном удвоении почки у детей 128

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Памяти Олега Евгеньевича Семенченко..... 134

ENDUROLOGY

*E.A. Mamedov, V.V. Bazaev, V.V. Dutov,
D.V. Romanov, A.A. Podoinitsyn*

Ureteral amputation in the implementation of contact ureterolithotripsy: diagnosis and treatment tactics (clinical observation)..... 57

ANDROLOGY

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, S.S. Krasnyak

The antioxidant role in improving the parameters of ejaculate and clinical outcomes in infertile couples..... 61

*S.V. Shkodkin, Yu.B. Idashkin, I.A. Shaderkin,
V.A. Shaderkina, A.V. Polischuk, S.V. Chirkov*

Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia and urinary disorders..... 68

*V.V. Evdokimov, O.B. Zhukov, Yu.V. Kastrikin,
A.A. Bayzhumanov, V.B. Turovetskiy, S.K. Pirutin*

Oxidative stress and pathozoospermia..... 73

S.K. Yarovoy, R.A. Khromov

Extensive penile skin necrosis as a complication after operative treatment of tunica albuginea trauma (penile fracture). Clinical observation..... 78

URINATION DISORDERS

*D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, O.Y. Staroseltseva,
A.O. Zaytseva, A.V. Pisarev, E.A. Shapovalova*

Adjustable transobturator sling as the first-line surgical treatment of stress urinary incontinence in women..... 84

NEPHROLOGY

*V.N. Sinyukhin, E.Z. Rabinovich, M.A. Sokolov,
A.V. Sivkov*

Neurological disorders in patients with chronic kidney disease..... 92

*V.I. Kirpatovskiy, M.A. Sokolov, E.Z. Rabinovich,
A.V. Sivkov*

Cellular and humoral mechanisms of renal regeneration..... 102

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*S.V. Kotov, S.V. Belomytsev, D.N. Surenkov,
S.A. Pulbere, R.I. Guspanov, A.G. Yusufov,
E.H. Abdulkhalygov, M.K. Semenov*

Internal optical urethrotomy: efficiency and its place in modern urology..... 112

PEDIATRIC UROLOGY

Yu.E. Rudin, D.V. Maruhnenko, G.V. Lagutin

Variants for upper urinary tract drainage after laparoscopic pyeloplasty in children..... 118

I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov

Two-sided eversion of the testicle in a newborn..... 126

A.A. Logval, I.M. Kagantsov, V.I. Dubrov

Minimally invasive surgery in treatment of pathological conditions with duplex kidney in children 128

IN MEMORY OF OUR COLLEAGUE

In memory of Oleg Evgenievich Semenchenko..... 134

Роль амбулаторной урологической службы в своевременной диагностике рака предстательной железы

А.Р. Геворкян

ГБУЗ «ГП №195» Департамента здравоохранения города Москвы

Сведения об авторе:

Геворкян А.Р. – к.м.н., заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «ГП №195» Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: Ashot_Gevorkyan@mail.ru

Gevorkyan A.R. – PhD, head of the urology department Head of the urology department of the City Polyclinic № 195, e-mail: Ashot_Gevorkyan@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из важнейших медико – социальных проблем, касающаяся здоровья мужского населения. В Европе частота этого злокачественного новообразования составляет более 200 случаев на 100 000 населения и превосходит заболеваемость раком легкого и колоректальным раком. Кроме того, в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин [1,2]. Актуальность проблемы возрастает в связи со старением населения и увеличением доли лиц старше 60-ти лет в структуре мужского населения. О.Б. Лоран в своем сообщении на заседании Президиума РАН 28 июня 2016 года отметил, что основной проблемой урологии в России является рак предстательной железы [3]. В Российской Федерации число случаев РПЖ выросло за последнее десятилетие в два с половиной раза [4-6]. Вместе с тем, своевременность выявления этого заболевания предстательной железы (ПЖ) остается неудовлетворительной, что обуславливает большое число запущенных форм заболевания, неэффективность лечения, снижение качества жизни пациентов [4,5,7,8]. В структуре смертности мужчин в Российской Федерации РПЖ занимает 2-е место и 1-е место по величине прироста (29,6%) [5,9].

Мониторинг заболеваемости РПЖ, а также оценка эффективности различных медико-организационных технологий для обеспечения своевре-

менного его выявления, являются важными составляющими для информационного обеспечения управления урологической помощью населению и обоснования возможностей усовершенствования ее организации [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании годовых отчетов о работе урологической службы проанализирован опыт организации работы в Западном административном округе (ЗАО) г. Москвы за 2011-2015 гг. по диагностике РПЖ в амбулаторных условиях

Анализ заболеваемости РПЖ и своевременности его выявления в Москве базировался на материалах отчетной статистической формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», формы №35 «Сведения о больных злокачественными новообра-

зованиями», сведенных по г. Москве и РФ за 2006-2015 гг.

Оценка результативности проведения биопсии в условиях дневного стационара осуществлена по материалам специального исследования, включавшего 2550 пациентов, которым в период с 2011 по 2015 гг. была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы на базе урологического отделения филиала №2 ГБУЗ ГП №195 ЗАО г. Москвы.

Статистический анализ материалов исследования произведен с использованием пакета программ Excel Microsoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе онкоурологической заболеваемости установлено, что ПЖ является частой локализа-

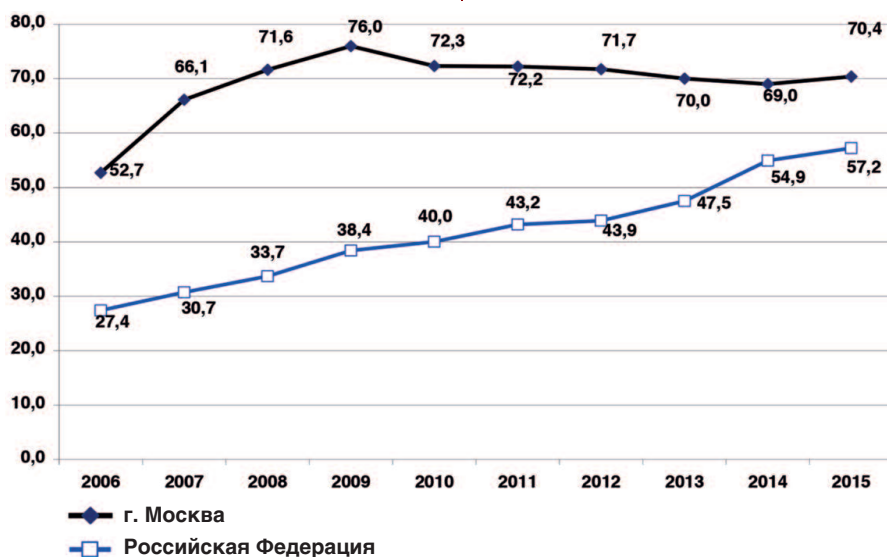


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006-2015 годах (уровни на 100 000 мужского населения)

цией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных среди населения Москвы в 2006-2015 гг.

В 2015 году в Москве впервые диагностировано 3939 случаев РПЖ, что составило 70,4 на 100 000 мужского населения. При анализе динамики заболеваемости РПЖ установлено, что ее уровень стремительно возрос с 2006 по 2009 год и стабилизировался на протяжении 2010-2015 гг. (рис. 1). В целом за 10-летний период частота первичной регистрации рака данной локализации возросла на 33,6% (абсолютный прирост уровня заболеваемости составил 17,7 случая на 100 000 мужского населения – с 52,7 до 70,4).

На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость РПЖ в Москве существенно превышала заболеваемость в Российской Федерации, что можно объяснить большей доступностью медицинской помощи в столице. В то же время за изучаемое десятилетие разрыв в показателях заболеваемости в Москве и Российской Федерации существенно сократился. Если в начале периода наблюдения (2006-2007 гг.) уровень заболеваемости РПЖ в столице превышал аналогичный показатель в стране в целом в 1,8-2,0 раза, то в 2014-2015 гг. – в 1,2 раза.

Сокращение разрыва в показателях заболеваемости РПЖ произошло как за счет более высокого прироста показателя в стране в целом (в 2 раза), связанного с улучшением диагностики РПЖ в регионах Российской Федерации, так и за счет стабилизации уровня заболеваемости в Москве, начиная с 2010 года.

Диагноз РПЖ был морфологически подтвержден в 2015 г. в 99,6% случаев в Москве и в 94,5% – в Российской Федерации. Значение данного показателя имело положительную динамику, как в столице, так и в стране в целом (таб. 1).

Среди всех первично диагностированных в 2015 г. в Москве случаев РПЖ почти половина (45,7%) выявлена активно. Данный показатель существенно (на 16,7%) превышает аналогичный в Российской Федерации (29,0%), что свидетельствует о большей эффективности целевых онкологических профилактических осмотров в столице.

О большей эффективности в Москве, чем в целом по стране, профилактической работы, направленной на своевременное выявление РПЖ, также свидетельствуют результаты сопоставления распределения впервые диагностированных случаев РПЖ по стадиям заболевания. Так,

если в стране на I-II стадии выявляется 55,2% случаев впервые диагностированного РПЖ, то в Москве этот показатель составляет 70%. Соответственно, в столице меньше удельный вес РПЖ, диагностированных в III (17,7% против 27,4%) и IV стадиях (12,0% против 15,9%).

Таким образом, своевременность выявления РПЖ в Москве выше, чем в целом в Российской Федерации. Однако даже в столице показатели активного и своевременного выявления РПЖ неадекватны современным возможностям медицинской помощи. В результате этого, в Москве почти треть (29,7%) случаев РПЖ выявляется на III – IV стадиях заболевания, что свидетельствует о необходимости усовершенствования организации данного направления работы урологической службы.

Своевременность выявления РПЖ, а значит и результативность лечения, зависит, в первую очередь, от эффективности функционирования первичного – амбулаторного звена урологической службы, на которое возложена важная задача осуществления диспансеризации населения [8,10].

В соответствии с целью нашего исследования нами обобщен опыт работы амбулаторной урологической службы ЗАО Москвы по активному выявлению болезней ПЖ, в том числе РПЖ.

Для осуществления скрининга РПЖ в Западном административном округе в 2015 году проведен забор крови на анализ простатоспецифического антигена (ПСА) у 26092 мужчин (таб. 2).

В 2015 году у 786 мужчин при прохождении скрининга выявлено повышенное содержание ПСА, что составило 3,0% от всего числа мужчин, прошедших скрининг.

Забор крови на анализ ПСА производили в каждой поликлинике без ограничений. Взятые образцы материала на анализ ПСА направляли в лабораторию, находившуюся в ГБУЗ «городской поликлинике №195 ДЗМ».

14 848 (56,9%), мужчинам выполнено ультразвуковое исследование

Таблица 1. Своевременность выявления рака предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2011, 2015 гг.

Показатель		г. Москва		Российская Федерация	
		2011	2015	2011	2015
Выявлено активно, %		49,7	45,7	20,7	29,0
Диагноз подтвержден морфологически, %		97,0	99,6	92,0	94,5
Стадия, на которой выявлено ЗН, %	I	11,3	18,1	8,5	11,4
	II	54,9	51,9	39,2	43,8
	III	21,2	17,7	32,8	27,4
	IV	11,1	12,0	17,4	15,9
	не установлена	1,5	0,2	2,2	1,6

Таблица 2. Характеристика работы амбулаторной урологической службы ЗАО г. Москвы по раннему выявлению заболеваний предстательной железы

Показатели	2011	2015
Число анализов крови с определением уровня ПСА за год	30410	26092
- в т.ч. впервые получены результаты ПСА выше возрастной нормы	1092 (3,6%)	786 (3,0%)
Число УЗИ предстательной железы трансабдоминально	17956	14848
Число ТРУЗИ предстательной железы	5969	1878
Число биопсий предстательной железы, выполненных в урологическом отделении филиала № 2 ГБУЗ ГП № 195 ЗАО Москвы (количество больных)	319	663
Число больных, направленных на биопсию предстательной железы в другие ЛПУ	524	555

(УЗИ) ПЖ трансабдоминальным доступом, 1878 (7,2%) – трансректальное УЗИ (ТРУЗИ).

663 пациентам провели биопсию ПЖ в урологическом отделении филиала №2 ГБУЗ ГП №195 ЗАО Москвы, а 555 – направляли на биопсию предстательной железы в другие ЛПУ.

В результате активного выявления заболеваний ПЖ среди мужского населения ЗАО г. Москвы в 2015 г. диагноз хронического простатита поставлен 2501 мужчине (9,6% от определявших уровень ПСА), доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 6955 (26,7%), РПЖ – 319 (1,2%).

По сравнению с 2011 г., увеличилась частота диагностики РПЖ и снизилась частота выявления хронического простатита и ДППЖ (табл. 3). Благодаря осуществлению активного выявления заболеваний ПЖ среди мужского населения 96% случаев РПЖ выявлено на I и II стадиях.

Внедрение активного обследования мужчин для выявления РПЖ путем определения уровня ПСА приводит к увеличению потока пациентов, которым показана биопсия ПЖ, являющаяся в настоящее время признанным «золотым стандартом» диагностики РПЖ [2,8].

Биопсия ПЖ предоставляет врачу необходимую информацию о наличии измененных тканей ПЖ, а именно: простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой и низкой градации, атипичической мелкоацинар-

ной гиперплазии (ASAP), либо РПЖ, о локализации опухоли, протяженности опухоли в биоптате, наличии периневральной, перивазальной инвазии, вовлечении в неопластический процесс капсулы ПЖ, стадии дифференцировки опухолевых клеток (градация по шкале Глисона).

Актуальным направлением усовершенствования организации работы урологической службы, нацеленным на повышение ее доступности для населения, а также эффективного использования ресурсов в сфере здравоохранения, является внедрение медико-организационных технологий, позволяющих осуществлять малоинвазивные диагностические вмешательства (таких как биопсия предстательной железы) в амбулаторных условиях.

На базе урологического отделения филиала №2 ГБУЗ ГП № 195 ЗАО г. Москвы уже более 8 лет успешно функционирует служба по проведению ряда малоинвазивных диагностических и хирургических вмешательств. Централизованная координация работы врачей специалистов разных уровней в пределах административного округа позволяет не отступать от внедренных стандартных методик проведения инвазивных манипуляций и алгоритмов ведения больного.

За 5-летний период с 2011 по 2015 годы в урологическое отделение были направлены для дообследования в связи с подозрением на РПЖ 2550 пациентов, в возрасте от 50 до 78 лет (средний возраст – 62 года), которым

в условиях дневного стационара была выполнена биопсия ПЖ. Распределение пациентов по возрасту было следующим: 13,7% – составили мужчины в возрасте 50-59 лет, 41,1% – в возрасте 60-69 лет и 45,2% в возрасте 70-79 лет (табл.4). Стандартное обследование пациентов перед биопсией заключалось в проведении физикального обследования, включая пальцевое ректальное исследование (ПРИ), измерении уровня ПСА, трансректальном УЗИ ПЖ. Пациентам со значением ПСА больше 4 нг/мл выполняли трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ по стандартной методике из 12 точек под контролем УЗИ.

По результатам гистологических исследований биопсийного материала 2550 пациентов РПЖ был выявлен у 877 пациентов. Таким образом, частота выявления РПЖ у мужчин с уровнем ПСА выше 4 нг/мл составила 34,4%. Следует отметить, что на значение данного показателя не влиял возраст мужчин (табл.4). Доля клинически незначимых случаев РПЖ не превышала 10% (87 пациентов).

Для оценки целесообразности и эффективности осуществления биопсии в условиях дневного стационара нами сопоставлены статистические данные, полученные в амбулаторных условиях, с показателями стационаров соответствующего городского округа. В городских больницах ЗАО, а именно в ГКБ № 31, ГКБ № 51 и ГКБ № 17 за период с 2011 по 2015 гг. в общей сложности было выполнено 1401 биопсий ПЖ. У 638 мужчин был верифицирован РПЖ. Число биопсий выполненных в среднем во всех стационарах ЗАО г. Москвы за год составило 280,2 биопсий, а выявляемость РПЖ составила 127,6 (45,5%).

В урологическом отделении филиала №2 городской поликлиники №195 за тот же период времени среднее число выполненных биопсий за год составило 424,6, а выявляемость РПЖ – 153,4 (36,1%). Таким образом, из вышеприведенных данных следует, что при сопоставимой со стационарами выявляемости РПЖ в одном крупном амбулаторном урологическом центре выполняется в сред-

Таблица 3. Частота диагностики заболеваний предстательной железы в ходе активного их выявления среди мужского населения ЗАО в 2011 и 2015 г. (на 100 обследованных мужчин, в %)

Диагноз	Частота диагностики заболеваний предстательной железы (на 100 обследованных мужчин, в %)		Темп прироста 2015/2011 (в%)
	2011	2015	
Хронический простатит	21,6	9,6	-55,5
ДППЖ	34,8	26,7	-23,3
рак ПЖ	1,08	1,2	11,1

Таблица 4. Результаты биопсии ПЖ у мужчин с уровнем ПСА выше 4 нг/л в зависимости от возраста (2011 и 2015 гг.)

Показатель	Возраст мужчин			
	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	Итого
Число мужчин, которым выполнена биопсия (абс, %)	349 (13,7%)	1049 (41,1%)	1152 (45,2%)	2550 (100%)
Число мужчин, у которых выявлен РПЖ (абс, %)	121 (13,8%)	360 (41,0%)	396 (45,2%)	877 (100%)
Частота выявления РПЖ (на 100 мужчин соответствующей возрастной группы, в %)	34,7%	34,3%	34,4%	34,4%

нем на 50% биопсий больше (424,6 против 280,2), чем в трех стационарах за один и тот же период времени.

Анализ частоты осложнений при осуществлении биопсии ПЖ в урологическом отделении филиала № 2 ГП № 195 за период 2011-2015 гг. показал, что у 20 (1%) пациентов отмечены прямокишечные кровотечения, у 17 (0,8%) в ближайшем послеоперационном периоде развился острый орхоэпидидимит, у одного пациента (0,04%) – острая задержка мочеиспускания, у трёх пациентов (0,14%) – кратковременная потеря сознания во время манипуляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что заболеваемость РПЖ в Москве существенно превышает средний уровень по стране и имеет выраженную тенденцию к росту (на 33,6% с 2006 по 2015 гг., с 52,7 до 70,4 случаев РПЖ на 100 000 мужского населения). Тенденция к росту заболеваемости РПЖ в Российской Федерации и в Европейском регионе выявлена во многих исследованиях [1,4-6,9].

Показано, что ведущая роль в профилактике и своевременном выявлении РПЖ принадлежит амбулаторному звену урологической службы, а эффективным методом вторичной профилактики РПЖ являются индивидуальные профилактические осмотры, нацеленные на активное и своевременное выявление болезней предстательной железы среди мужского населения. В результате активного выявления болезней ПЖ среди мужского населения ЗАО Москвы в 2015 г. диагноз хронического простатита поставлен 9,6% от прошедших анализ на ПСА, доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 26,7%, РПЖ – 1,2%. Благодаря осуществлению активного выявления болезней предстательной железы среди мужского населения 96% случаев РПЖ выявлено на I и II стадиях.

На приоритетную роль первичного звена здравоохранения в осуществлении своевременного выявле-

ния РПЖ, а также необходимость внедрения скрининговых программ указывают многие отечественные авторы [7,8,10]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, всем мужчинам после 40-45 лет следует определять уровень ПСА. С позиций доказательной медицины показано, что использование скрининговых программ снижает частоту диагностики распространенных и метастатических форм РПЖ, и как результат, смертность от РПЖ [2].

Опыт организации работы амбулаторной урологической службы ЗАО г. Москвы свидетельствует о возможности и эффективности проведения биопсии предстательной железы с целью верификации диагноза РПЖ в условиях дневного стационара. По результатам гистологических исследований биопсийного материала диагноз РПЖ был поставлен 34,4% больным, которым осуществлялась биопсия ПЖ.

Таким образом, учитывая негативные тенденции в заболеваемости РПЖ, важным направлением усовершенствования системы урологической помощи населению, нацеленным на повышение своевременности выявления данной патологии, является оптимизация работы ее первичного звена – амбулаторной урологической службы. Внедрение скрининговых программ и создание необходимой материально-технической базы для осуществления биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях – важные организационные составляющие реализации данного направления деятельности урологической службы.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость раком предстательной железы в г. Москве существенно превышает средний по стране уровень и имеет выраженную тенденцию к росту (на 33,6% с 2006 по 2015 гг., с 52,7 до 70,4 случаев РПЖ на 100 000 мужского населения).

2. Почти половина (49,7% – в 2011 г.; 45,7% – в 2015 г.) случаев РПЖ в г. Москве выявлена активно на профосмотрах, что в два раза боль-

ше, чем в Российской Федерации (20,7%, 29,0%, соответственно). Своевременность выявления РПЖ в г. Москве также выше, чем в РФ, однако даже в столице почти треть (29,7%) случаев рака предстательной железы выявлены на III – IV стадии заболевания, что свидетельствует о необходимости усовершенствования организации данного направления работы урологической службы.

3. Ведущая роль в профилактике и своевременном выявлении РПЖ принадлежит амбулаторному звену урологической службы, а эффективным методом вторичной профилактики РПЖ являются индивидуальные профилактические осмотры, нацеленные на активное и своевременное выявление болезней предстательной железы среди мужского населения. В результате активного выявления болезней предстательной железы среди мужского населения ЗАО г. Москвы в 2015 г. диагноз хронического простатита поставлен 9,6% от прошедших анализ на ПСА, доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 26,7%, РПЖ – 1,2%. Осуществление активного выявления болезней предстательной железы среди мужского населения позволило диагностировать 96% случаев РПЖ на I и II стадиях.

4. Опыт организации работы амбулаторной урологической службы ЗАО г. Москвы свидетельствует о возможности и эффективности проведения биопсии предстательной железы с целью верификации диагноза РПЖ в условиях дневного стационара. По результатам гистологических исследований биопсийного материала, диагноз РПЖ был поставлен 36,1% больным, которым осуществлялась биопсия предстательной железы.

5. Результаты исследования в дальнейшем будут использованы при обосновании основных направлений усовершенствования амбулаторной урологической помощи городскому населению и разработке модели окружного урологического центра, направленной на повышение доступности и качества урологической помощи. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, амбулаторная урологическая помощь, биопсия предстательной железы.

Key words: prostate cancer, outpatient urological care, prostate biopsy.

Резюме:

Актуальность исследования. Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной медико-социальной проблемой. Цель исследования – осуществить анализ заболеваемости РПЖ в Москве и обобщить опыт организации работы амбулаторной урологической службы Западного административного округа (ЗАО) Москвы по активному выявлению РПЖ.

Материалы и методы. С помощью статистического метода проанализированы материалы официальной статистической отчетности (форма № 7, форма № 35) по Москве за 2006-2015 гг.; годовые отчеты о работе урологической службы ЗАО Москвы за 2011-2015 гг.; материалы специального исследования, включавшего 2550 пациентов, которым выполнена трансректальная биопсия предстательной железы на базе дневного стационара амбулаторного урологического отделения в ЗАО г. Москвы.

Результаты исследования. Установлено, что заболеваемость РПЖ в Москве существенно превышает средний по стране уровень и имеет выраженную тенденцию к росту (на 33,6% с 2006 по 2015 гг., с 52,7 до 70,4 случаев РПЖ на 100 000 мужского населения).

Показано, что ведущая роль в своевременном выявлении РПЖ принадлежит амбулаторному звену урологической службы, а эффективным методом вторичной профилактики РПЖ являются индивидуальные профилактические осмотры. Осуществление активного выявления болезни предстательной железы среди мужского населения позволило диагностировать 96% случаев РПЖ на I и II стадиях. Опыт организации работы амбулаторной урологической службы ЗАО Москвы также свидетельствует о возможности и эффективности проведения биопсии предстательной железы с целью верификации диагноза РПЖ в условиях дневного стационара. По результатам гистологических исследований биопсийного материала, диагноз РПЖ был поставлен 36,1% больным, которым осуществлялась биопсия предстательной железы.

Выводы. Внедрение программ по активному выявлению заболеваний предстательной железы и созданию необходимой материально-технической базы для осуществления биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях – важные организационные составляющие для своевременного выявления РПЖ.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The role of the outpatient urological service in timely diagnosis prostate cancer

A.R. Gevorkyan

The relevance of research. Prostate cancer (PCa) is an actual medical and social problem. The aim of the study is to analyze the incidence of prostate cancer in Moscow and summarize the experience of organizing the work of the outpatient urological service of the Western District of Moscow on the active detection of PCa.

Materials and methods. With the help of the statistical method, the materials of official statistical reporting (f. No. 7, f. No. 35), summarized in Moscow for 2006-2015, annual reports on the work of the urological service of the Western District of Moscow for 2011-2015 are analyzed. Materials of a special study that included 2550 patients who underwent transrectal biopsy of the prostate on the basis of a day hospital at the outpatient urology department in ZAO Moscow.

Results of the study. It has been established that the incidence of prostate cancer in Moscow is significantly higher than the national average and has a pronounced tendency to increase (by 33.6% from 2006 to 2015, from 52.7 to 70.4 cases of prostate cancer per 100 000 male of the population).

It is shown that the leading role in the timely detection of PCa belongs to the outpatient unit of the urological service, and individual preventive examinations are an effective method of secondary prevention of PCa. The active detection of prostate diseases among the male population made it possible to diagnose 96% of cases of prostate cancer at the I and II stages. The experience of organizing the work of the outpatient urological service of CJSC Moscow also indicates the feasibility and effectiveness of prostate biopsy in order to verify the diagnosis of prostate cancer in a day hospital. According to the results of histological studies of biopsy material, the diagnosis of prostate cancer was made by 34.4% of patients who underwent biopsy of the prostate gland.

Conclusions. The introduction of programs for the active detection of prostate diseases and the creation of the necessary material and technical basis for performing biopsy of the prostate gland in outpatient settings are important organizational components for the timely detection of PCa.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Soerjomataram I. Recent Trends in Incidence of Five Common Cancers in 26 European Countries Since 1988: Analysis of the European cancer observatory. *Eur J Cancer* 2013;51 (9):1164-1187.
- Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, Wirth M, et al. Early Detection of Prostate Cancer: European Association of Urology Recommendation. *Eur urol* 2013;64(3):347-54. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.051.
- Лоран О.Б. Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии/ Доклад на президиуме РАН 28 июня 2016 года на . URL: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>.
- Аполыхин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(2):4-12
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2016; 250.
- Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(2-3): 6-7.
- Лоран О.Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения. *Медицинский вестник* 2007;13(398):7-8.
- Максимов В.А., Пушкарь Д.Ю., Умаров М.С. Современный взгляд на проблему скрининга рака предстательной железы. *Урология* 2009;(5):74-77.
- Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году. *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН* 2008;19(2, прил.1):152.
- Бутрина В.И. Организация лечебно-диагностической помощи больным раком простаты в амбулаторно-поликлинических условиях. М.: «Сам-полиграфист», 2013. 100 с.

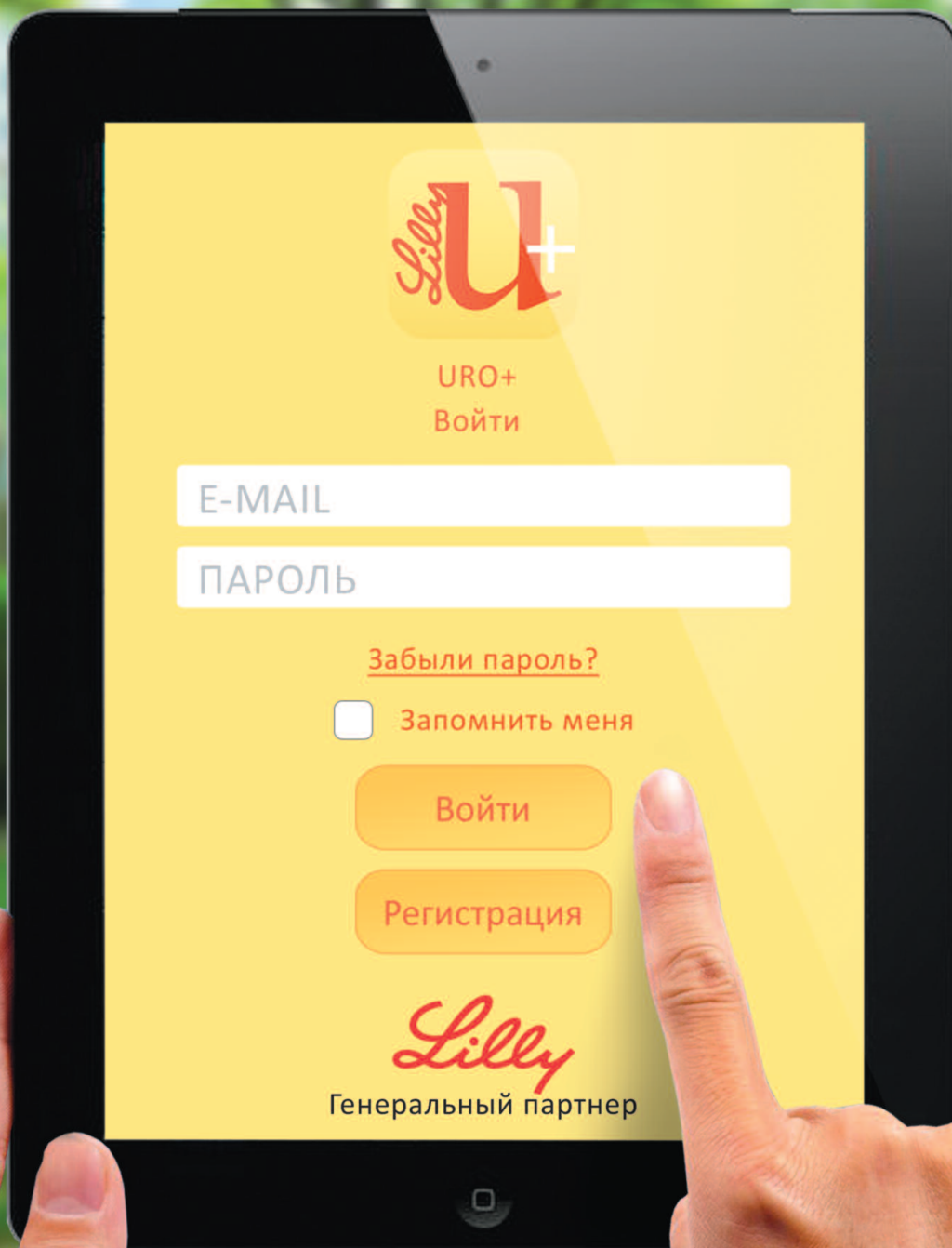
REFERENCES (3-10)

- Loran O.B. Fundamentalnyye issledovaniya i innovatsii v prakticheskoy urologii. Doklad na prezidiume RAN 28 iyunya 2016 goda. [Fundamental research and innovations in practical urology]. Available from: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>. (in Russian)
- Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletniy period (2002-2012 gg.) po dannym ofitsialnoy statistiki. [The analysis of uronephrological morbidity in the Russian Federation for a ten-year period (2002-2012) according to official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(2):4-12 (in Russian).
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye zabolevaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost). [Malignant diseases in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena. 2016; 250 p. (in Russian).
- Chissov V.I., Rusakov I.G. Zabolevaemost rakom predstatelnoy zhelezy v Rossiyskoy Federatsii. [Morbidity of prostate cancer in the Russian Federation]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(2-3): 6-7. (in Russian).
- Loran O.B. Onkourologiya segodnya: problemy i dostizheniya. [Oncology today: problems and achievements]. *Meditsinskiy vestnik* 2007;13(398):7-8. (in Russian).
- Maksimov V.A., Pushkar' D.Yu., Umarov M.S. Sovremenniy vzglyad na problemu skrininga raka predstatelnoy zhelezy. [A modern view of the problem of screening for prostate cancer]. *Urologiya* 2009;(5):74-77. (in Russian).
- Davydov M.I. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranah SNG v 2006 godu. [Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2006]. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN* 2008;19(2, pril.1):152. (in Russian).
- Butrina V.I. Organizatsiya lechbeno - diagnosticheskoy pomoshchi bolnym rakom prostati v ambulatorno - poliklinicheskikh usloviyakh. [The organization of medical and diagnostic care for patients with prostate cancer in outpatient settings]. Moscow: «Sam-poligrafist», 2013; 100 p. (in Russian).



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play

Опыт применения портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» в амбулаторных условиях

Н.Н. Кузнецова¹, Г.А. Макрушин², И.Н. Титаренко²

¹ ГБУЗ КО Кемеровская городская клиническая больница №1, им. М.Н. Горбуновой г. Кемерово

² Медицинский центр «Эргин», г. Кемерово

Сведения об авторах:

Кузнецова Н.Н. – к.м.н., директор Медицинского Центра "Эргин"; e-mail: erginmc@gmail.com

Kuznetsova N.N. – PhD, Head of the Medical Centre "Ergin"; e-mail: erginmc@gmail.com

Макрушин Г.А. – врач-уролог Кемерово, Медицинский центр "Эргин"; e-mail: doctor_@mail.ru

Makrushin G.A. – urologist, Kemerovo, Medical Center "Ergin"; e-mail: doctor_@mail.ru

Титаренко И.Н. – врач-уролог ГБУЗ КО Кемеровская городская клиническая больница №1, им. М.Н. Горбуновой; e-mail: titarenko-i-n@mail.ru

Titarenko I.N. – urologist of the City Clinical Hospital №1 named after M.N. Gorbunova; e-mail: titarenko-i-n@mail.ru

Важность первичного звена оказания медицинской помощи, его оперативность и необходимость совершенствования организации не вызывает сомнений. Анализ мочи рассматривается, как обязательный этап в амбулаторном обследовании пациентов у врачей терапевтического, хирургического профиля.

В амбулаторных условиях анализам мочи отводится зачастую главенствующая роль. Необходимость исследования мочи для урологических пациентов невозможно переоценить, потому что это нужно для диагностики, оценки динамики заболевания и контроля эффективности его лечения [1,2].

К особенностям амбулаторного обследования и в муниципальных, и коммерческих лечебных учреждениях относится режим работы разных служб: время приема пациентов ограничено графиком работы учреждения, а лабораторные службы производят забор биологического материала для проведения анализов только в утренние часы. Таким образом, если пациент обратился к врачу после завершения времени забора биологического материала, то выполнить назначенное обследование он сможет только на следующий день или позже.

Такой режим работы затрудняет диагностику и определение тактики ведения как экстренных, так и плановых пациентов. Для экстренных пациентов с одной стороны ограничивается оперативность и маневренность в оказании специализированной помощи, а с другой возрастает количество необоснованных направлений в дежурный стационар.

Если речь идет о плановом посещении врача, то пациент будет вынужден посетить лечебное учреждение несколько раз: первичный прием, забор анализов, забор результатов анализов и повторный прием врача, что совершенно не рационально при современном темпе жизни.

Поэтому работа врача будет продуктивнее, а пациент быстрее и эффективнее получит помощь, если анализы могут быть выполнены в экспресс-режиме [3-5].

В настоящее время развивается перспективное направление по созданию портативных устройств с мобильным программным обеспечением для определения и мониторинга различных биологических параметров. Некоторые из этих устройств прочно вошли в практику, другие находятся в стадии разработки [2,6,7].

В 2016 году прошел процедуру регистрации портативный анализа-

тор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест полосках «DIRUI H11».

«ЭТТА АМП-01» – переносной компактный прибор экспертного уровня используется для проведения экспресс-анализа проб мочи. Анализатор создан с использованием современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологий. При анализе используются фотоэлектрическая обработка и специальные программные алгоритмы, позволяющие получить точные данные. Результаты исследования заносятся в мобильное приложение, доступное как пациенту, так и его лечащему врачу, что позволяет провести дистанционный мониторинг.

Цель настоящей работы: провести анализ результатов использования анализатора «ЭТТА АМП-01» в амбулаторных условиях на базе медицинского центра «Эргин» г. Кемерово.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализируемый материал сформирован на основе 140 проб мочи у пациентов, средний возраст которых составил 38,5 лет. Среди пациентов было 30 (21,4%) женщин и 110 (78,6%) – мужчин. Мужчины, включенные в обследование, обращались по поводу гиперплазии предстательной железы (ПЖ) или

хронического простатита, а поводом обращения у женщин служили дизурические симптомы.

Забор мочи у исследуемых женщин из мочевого пузыря проводился стерильным катетером (Nelaton, Ch 6), для того чтобы исключить генитальную причину дизурии.

Мужчины сдавали мочу после массажа ПЖ и забора секрета ПЖ, таким образом, получалась некоторая модификация двух-стаканной пробы.

Помимо экспресс-теста исследования мочи пациентам выполнялись цитоморфологическое исследование (ЦМФ) секрета ПЖ, уретральных соскобов мужчинам, ЦМФ соскобов из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры у женщин, бактериологическое исследование секрета ПЖ у мужчин, содержимого цервикального канала и мочи у женщин, а также женщинам выполнялась обзорная видеокольпоскопия при помощи видеокольпоскопа SLV-01.

Исследование проб мочи проводилось с помощью анализатора «ЭТТА АМП-01» при помощи тест-полосок «DIRUI H11», которые позволяют провести исследование по следующим 11 параметрам:

1. Относительная плотность (SG);
2. рН (PH);
3. Глюкоза (GLU);
4. Билирубин (BIL);
5. Кетоновые тела (KET);
6. Скрытая кровь (BLD);

7. Белок (PRO);
8. Уробилиноген (URO);
9. Нитриты (NIT);
10. Лейкоциты (LEU);
11. Аскорбиновая кислота (VC).

Тест-полоски «DIRUI H11» разделены на одиннадцать сегментов, которые различаются по цвету и каждый сегмент цвет определяет содержание одного из перечисленных метаболитов.

Данный анализ относится к полуколичественным исследованиям, которые похожи на качественные тем что не определяют точного количества вещества, но указывают ориентировочное количество, выраженное в условных единицах, например: «+1», «+2», «+3» это относится к параметра с 3 по 11. Относительная плотность и рН мочи выражены в общепринятых величинах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сводные результаты анализов полученных при помощи «ЭТТА АМП-01» представлены в таблице 1.

Самым частым параметром, который отличался от норм, было повышенное количество лейкоцитов выявленное в 48 (34,2%) случаях. Известно, что лейкоциты в моче, собранной для анализа, быстро разрушаются. Но один из их ферментов – лейкоцитарная эстераза, на основании определения которой работают тест-полоски, не изменяется, даже когда лейкоциты уже разрушены что является очень цен-

ным информативным свойством. Если лейкоцитарная эстераза повышена – это явный признак наличия лейкоцитов в моче.

Затем по частоте отклонений от нормы следует уровень билирубина, выявленный у 44 (31,2%) пациентов, при этом в анамнезе у 29 (65%) исследуемых были различные заболевания печени: у 7 из них был ранее установлен диагноз болезнь Жильбера, 12 – в детстве перенесли острый вирусный гепатит, у 2 – в анамнезе выполнена холецистэктомия и у 8 – была персистирующая форма хронического гепатита, по поводу чего 4 пациента наблюдаются у врача гепатолога.

Гематурия отмечалась у 16 (11,4%) пациентов, у двух пациентов – это было первое проявление опухоли мочевого пузыря, у 4 женщин имелась лейкоплакия шейки мочевого пузыря, у 7 – выявлена мочекаменная болезнь и у трех – расценено, как проявление воспалительного процесса.

Нитриты в моче появляются из нитратов, полученных с пищевыми продуктами, и вступившими во взаимодействие с нитратредуктазой, продуцируемой бактериальной микрофлорой. Обнаружение нитритов в моче свидетельствует о наличии бактериального процесса в органах мочевыводящей системы. У 10 (7,14%), исследуемых пациентов реакция на нитриты оказалась положительной, при дальнейшем обследовании по указанной выше программе, у 8 из них в бакпосевах обнаружены высокие титры микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecalis*, *E.coli* и других до 10^{6-8} КОЕ/г.

Известно, что метод «тест-полоски» является простым и высокочувствительным для определения аскорбиновой кислоты в моче. Среди заболеваний, при которых повышается уровень аскорбиновой кислоты в моче, на первом месте стоит мочекаменная болезнь. Аскорбиновая кислота, проходя каскад окислительных реакций, превращается в щавелевую кислоту. ■

Таблица 1. Результаты работы анализатора «ЭТТА-АМП 01»

Параметры	Кол-во выявленных отклонений от нормы	Средняя величина параметра	Норма	Отклонение от нормы
GLU	0	0	0	0
BIL	44 (31,2%)	20,2	0	+20,2
SG	0	1022,25	1015 -1025	0
PH	0	5,25	5-7	0
KET	3 (2,1%)	1,16	0	+1,16
BLD	16 (11,4%)	55	0	+55
PRO	3 (2,1%)	0,75	0	+ 0,75
URO	0	19,5	16	+2,5
NIT	10 (7,14%)	1	0	+1
LEU	48 (34,2%)	77,9	0	+77,9
VC	10 (7,14%)	1,23	0	+1,23

Дисбаланс этого процесса приводит обменным нефропатиям и наиболее часто к оксалурии [8-9]. Обращает на себя внимание, что из 10 (7,14%) пациентов, у которых обнаружена аскорбиновая кислота, у 5 – в анамнезе была мочекаменная болезнь, 2 – являлись камневыделителями и у 7 – при эхографическом исследовании были обнаружены крупные парауретральные кальцинаты в предстательной железе.

Кетоновые тела и белок были обнаружены у 3 (2,1%) пациентов, но какой – либо связи с анамнезом и результатами дальнейшего обследования у них не было выявлено.

Уровень глюкозы в исследуемых пробах мочи не превышал нормы.

Особую группу составили пациенты с хроническим простатитом. После получения секрета ПЖ пациент собирал в стерильный контейнер первую порцию самопроизвольно выпущенной мочи. В этом анализе оценивались все параметры, но особое внимание уделялось наличию лейкоцитов. Затем полученные результаты сравнивали с цитоморфологической картиной секрета ПЖ, как с количественной,

так и с ЦМФ (x1000). Сопоставление этих данных представлено в таблице 2 и рисунке 1. Для дальней-

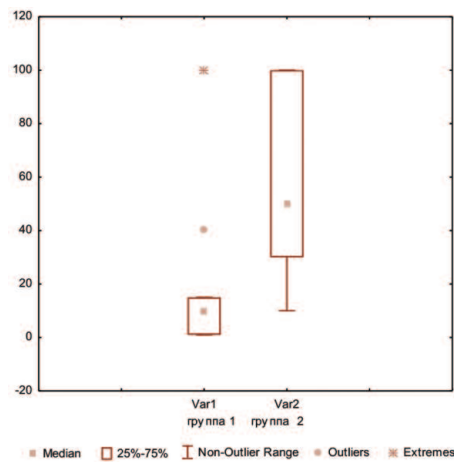


Рис. 1. Сравнение диапазона лейкоцитов в секрете предстательной железы двух групп пациентов

шего анализа эти пациенты были разделены на две группы по принципу наличия или отсутствия лейкоцитов в пробе мочи. Первую группу составили 62 пациента, у которых по данным анализатора в моче отсутствовали лейкоциты, а во второй группе, включавшей 48 пациентов количество лейкоцитов было от 15 до 100/мкл.

У 49 (79,1%) пациентов из первой группы был обнаружен, норма-

льный секрет ПЖ (L<5), у 10 (16,1%) диапазон лейкоцитов секрета составлял 5-40 и у 3 (4,8%) – от 40 до 100. Во второй группе пациентов отмечалось следующее: лейкоциты <5 в поле зрения были у 3 (6,25%), от 5 до 40 – у 9 (18,75%) и от 40 до 100 – у 36 (75%) пациентов.

При дальнейшем изучении этих пациентов выявлена еще одна особенность. У пациентов первой группы в 27 (43,5%) случаях в посевах роста микрофлоры не обнаружено, а в позитивных бакпосевах доминировали *Staph. epidermidis*, *Strep. agalactiae* в концентрациях 10^3 - 10^4 КОЕ/г. Во второй группе при бактериологическом исследовании секрета ПЖ в 39 (81%) случаях выделены *Enterococcus faecalis*, *E.coli*, *Staph. haemolyticus* в концентрациях 10^6 - 10^8 КОЕ/г с высокой степенью резистентности к основным группам антибиотиков.

Полученные результаты позволяют сделать предположение о том, что существует определенная вероятность составления прогноза о качестве секрета ПЖ на основании результатов пробы мочи, полученных с помощью анализатора ЭТТА АМП-01. Продолжение работы по составленной программе, дальнейшее накопление и анализ материала дадут более достоверные сведения.

Проведенное первичное сопоставление цитоморфологической картины секрета ПЖ, уретрального соскоба и данных анализатора пост-массажной мочи, можно расценивать, как расширенную модификацию двух-стаканной пробы, рекомендуемую для обследования пациентов с хроническим простатитом, потому что она будет давать не только характеристику воспалительного процесса, но еще 10 параметров, которые необходимо учитывать для составления следующего уровня обследования или выбора тактики лечения.

При оценке результатов анализов мочи полученных при катетеризации мочевого пузыря у женщин с дизурическими симптомами при по-

Таблица 2. Сравнение цитоморфологической картины секрета предстательной железы, в зависимости от уровня лейкоцитов в моче

Количество лейкоцитов в секрете предстательной железы	Секрет предстательной железы ЦМФ (x1000)	Количество лейкоцитов в пробе мочи ЭТТА АМП-01	
		L отр, группа 1 (n-62)	L 15-100/мкл группа 2 (n-48)
Микроскоп Zeissx1000	n-110		
40-100		3 (4,8%)	36 (75%)
5-40		10 (16,1%)	9 (18,75%)
5		49 (79,1%)	3(6,25%)

мочи анализатора ЭТТА АМП-01 было выявлено следующее: лейкоциты от 15 до 100 /мкл были обнаружены только у 4 (14%) пациенток, а у 26 (86%) – в пробах мочи лейкоциты не были обнаружены.

Эти данные были сопоставлены результатами обзорной видеокольпоскопии (ВКС) (табл. 2). У 26 пациенток с дизурическими симптомами при ВКС были выявлены следующие патологические изменения: острый вульвагинит, острый кольпит, острый и хронический эндоцервицит, эрозии шейки матки, как локальные, так и обширные, нагноение Ovuli Naboti, а также их сочетание. У 4 женщин была обнаружена нормальная кольпоскопическая картина.

Таким образом, у большинства обратившихся женщин была подтверждена генитальная природа дизурии, что принципиально ме-

няет тактику обследования и лечения этих пациенток.

Анализ мочи, выполненный с помощью анализатора, в кратчайшие сроки, позволяет исключать генитальную природу дизурических явлений, а соответственно назначить лечение, направленное не только на вторичные проявления заболевания, но и на его причину. Что позволяет при дебюте «цистита» добиться выздоровления, а при хроническом рецидивирующем течении максимально продлить фазу ремиссии и предложить пациентке адекватные рекомендации по режиму, вариантам гигиенических процедур и составить план динамического обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования анализатора мочи ЭТТА АМП -01 на амбулаторном приеме уролога позволяет

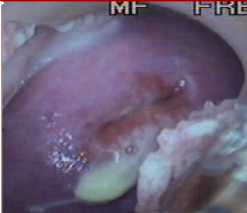
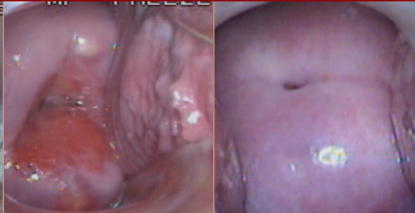
в течение 60 секунд получить разноплановую информацию, по одиннадцати параметрам мочи.

В результате работы были выявлены впервые следующие заболевания: опухоли мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, мочекислый диатез, лейкоплакия мочевого пузыря, а также локализация и степень выраженности воспалительного процесса у женщин с дизурическими симптомами.

Практически значимым представляется, возможность документированного подтверждения хронического простатита, с помощью расширенной модификации двухстаканной пробы, выполненной в экспресс-режиме, что может широко использоваться в амбулаторной практике, потому что не требует сложного оборудования, громоздких лабораторий.

Нам представляется, что портативный анализатор мочи ЭТТА – АМП -01 имеет большое будущее. Он позволяет объективизировать полученные данные, автоматически вносить их в специально разработанное мобильное приложение, доступное для просмотра как пациенту, так и его лечащему врачу. Устройство ЭТТА АМП-01 позволяет осуществить сбор большого объема данных от целой популяции пациентов, что несомненно удобно при проведении клинических исследований и составлении баз данных пациентов. 📍

Таблица 2. Сопоставление данных ВКС (SLV -01) с уровнем лейкоцитов в моче

Анализ мочи ВКС	Лейкоциты в моче («ЭТТА АМП-01»)	
	0	15-100
ВКС (SLV-01)		
Количество пациенток	26(86%)	4(14%)

Ключевые слова: амбулаторная урология, портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01», хронический простатит, дизурические расстройства.

Key words: outpatient urology, portable urine analyzer «ETTA AMP-01», chronic prostatitis, dysuric disorder.

Резюме:

На амбулаторном урологическом приеме необходимость исследования мочи трудно переоценить, потому что этот анализ нужен для диагностики, оценки динамики заболевания и контроля эффективности его лечения. Новый уровень современной диагностики открыт с помощью применения портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01». Использование

Summary:

Application of a portable urine analyzer «ETTA AMP-01» in outpatient conditions
Kuznetsova N.N., Makrushin G.A., Titarenko I.N.

Outpatient examinations are followed with urgent necessity of urine analysis, since this procedure is required for diagnostics, evaluation of disease dynamics and also for the control of the ef-

этого анализатора позволяет в кратчайшее время получить достоверную объективную информацию о состоянии мочевого пузыря системы пациента, составить план адекватного обследования и выбрать тактику лечения. Особую группу составляют пациенты с хроническим простатитом и дизурическими расстройствами. Портативный анализатор мочи «ЭТТА-АМП-01» имеет большое будущее. Он позволяет объективизировать полученные данные, автоматически вносить их в специально разработанное мобильное приложение, доступное для просмотра как пациенту, так и его лечащему врачу. Устройство «ЭТТА АМП-01» позволяет осуществить сбор большого объема данных от целой популяции пациентов, что несомненно удобно при проведении клинических исследований и составлении баз данных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

fectiveness of treatment. A new level of modern diagnostics has become available with the use of a portable urine analyzer «ETTA AMP-01». Application of this device helps to obtain accurate and objective information regarding the condition of a patient's urinary tracts, make a plan of appropriate examination and choose the strategy of treatment. Of particular interest is a group of patients with chronic prostatitis and dysuria. Portable urine analyzer «ETTA-AMP-01» has a great future. It allows you to objectify the received data and automatically add them to a specially developed mobile application that can be viewed by the patient and his or her attending physician. The device «ETTA AMP-01» allows to collect a large amount of data from an entire population of patients. It is certainly convenient in clinical trials and for compiling patient data bases.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шадеркин И.А., Владзимирский А.В., Цой А.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Зеленский М.М. Диагностическая ценность портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01», как инструмента самостоятельного мониторинга в mHealth при скрининге в первичном звене медицинской помощи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4): 22-26
2. Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Зеленский М.М. mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):142-148
3. Cyriac J, Holden K, Tullus K. How to use...urine dipsticks. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(3):148-154. doi: 10.1136/archdischild-2015-309083
4. Shimabukuro T, Naito K. Evaluation of hematuria and positivity relation to ageing in 6,651 apparently healthy men and women. *Hinyokika Kyo* 2007;53(11): 783-788.
5. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ* 2010; 5(340): 199. doi: 10.1136/bmj.c199.
6. Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, Senes M, Yucel D. Can routine automated urinalysis reduce culture request? *Clin. Biochem* 2013;46(13-14):1285-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.015
7. Chao MR, Shih YM, Hsu YW, Liu HH1, Chang YJ, Lin BH, et al. Urinary nitrite/nitrate ratio measured by isotope-dilution LC-MS/MS as a tool to screen for urinary tract infections. *Free Radic Biol Med* 2016;93:77-83. doi: 10.1016/j.2016.01.025.
8. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1986-93.
8. Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V. Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1453-64. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.004.

REFERENCES (1,2)

1. Shaderkin I.A., Vladzimirskiy A.V., Tsoy A.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Zelenskiy M.M. Diagnosticheskaya tsennost portativnogo analizatora mochi «ETTA AMP-01», kak instrumenta samostoyatel'nogo monitoringa v mHealth pri skrininge v pervichnom zvene meditsinskoy pomoschi. [Diagnostic value of the portable urine analyzer "ETTA AMP-01" as a tool for self-monitoring in mHealth and screening in primary care]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):22-26
2. Shaderkin I.A., Tsoy A.A., Sivkov A.V., Shaderkina V.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Zelenskiy M.M. mHealth – novyye vozmozhnosti razvitiya telekommunikatsionnykh tekhnologiy v zdравоохранении. [mHealth – the new opportunities of telecommunication technologies in health care]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):142-148

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)



Морфологические особенности сульпиридной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс

Н.В. Тишевская, Д.А. Максаков, Е.С. Головнева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кафедра нормальной физиологии

Сведения об авторах:

Тишевская Н.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Tishevskaya N.V. – Dr. Sc., Professor of the Department of Normal Physiology of "South Ural State Medical University", e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Максаков Д.А. – очный аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Maksakov D.A. – post-graduate student of the Department of Normal Physiology of "South Ural State Medical University"

Головнева Е.С. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Golovneva E.S. – Dr. Sc., Professor of the Department of Normal Physiology of "South Ural State Medical University"

Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у человека связан с нарушениями регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе и изменением интенсивности регуляторных сигналов, поступающих из этой системы к репродуктивным органам. К центральным патогенетическим звеньям развития данной патологии относят снижение эффективности регуляции функций гипоталамуса, осуществляемой по принципу обратной связи, изменение чувствительности клеток гипофиза к рилизинг-гормонам гипоталамуса и дисбаланс между продукцией эстрогенов и андрогенов. На органном уровне развитие ДГПЖ обусловлено повышением активности 5-альфа-редуктазы, способствующей превращению тестостерона в дигидротестостерон, увеличением синтеза тканевых факторов роста, повышением экспрессии андрогеновых и альфа1-адренорецепторов [1,2]. Среди аденогипофизарных гормонов, помимо фолликулостимулирующего и лютеинизирующего, на развитие ДГПЖ большое влияние оказывает пролактин, гиперсекреция которого в настоящее время считается весьма значимой причиной возникновения возрастных гиперпластических процессов в предстательной железе (ПЖ).

Моделирование патологических состояний у лабораторных животных является важным разделом экспериментальной медицины, поскольку от качества и воспроизводимости модели зависит не только обоснованность фундаментальных выводов о механизмах развития заболеваний, но и результаты доклинических испытаний медикаментозных препаратов. Одной из таких моделей, рекомендованных Министерством здравоохранения и социального развития РФ для доклинического изучения простатотропной активности лекарственных средств и широко используемых в эксперименте, является сульпиридная модель ДГПЖ [3,4,5]. Сульпирид – это антипсихотическое средство, нейролептические свойства которого связаны с антидофаминергическим действием. При длительном введении сульпирида индуцирует гиперсекрецию пролактина, что приводит к стимуляции пролиферации железистого эпителия в предстательной железе. Патогенез ацинарной гиперплазии при этом обусловлен повышением активности 5-альфа-редуктазы и увеличением чувствительности эпителиальных клеток к андрогенам [6].

Целью нашей работы явилось изучение особенностей морфологических изменений в железистой ткани ПЖ крыс при моделировании ДГПЖ с помощью сульпирида, а

также выявление взаимосвязей между морфологическими показателями и маркерами функционального состояния эпителиальных клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 58 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 16-18 месяцев, ранее использовавшихся в виварии для получения потомства. Эксперимент был проведен в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденным и введенным в действие Приказом Ростехрегулирования от 02.12.2009 (№544-ст, ГОСТ Р 53434-2009). Все манипуляции с животными производили под эфирным наркозом, эвтаназию грызунов осуществляли путем цервикальной дислокации, также проводимой под эфирным наркозом.

Опытной группе животных (n=30) ежедневно внутримышечно в течение 30 дней вводили сульпирид (Эглонил, раствор для внутримышечного введения, 50 мг/мл, Sanofi Winthrop Industrie, Франция) в дозе 40 мг/кг веса. Крысам контрольной группы (n=28) ежедневно внутримышечно вводили по 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Через 10 дней после последней инъекции все животные были выведены из эксперимента.

Абсолютную массу ПЖ и ее дорсолатеральных отделов определяли путем взвешивания на электронных весах. Относительную массу железы и ее дорсолатеральных отделов рассчитывали на 100 г веса животного. Для проведения морфологического исследования ткани фиксировали в 10% растворе формалина и подвергали стандартной гистологической проводке с последующей окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином. Морфометрические исследования проводились с помощью компьютерной системы анализа цветового изображения: микроскопа Leica DMRXA (Германия), системы анализа изображения Диаморф Цито® (Россия) и комплекта компьютерных программ Диаморф Ипсо® (Россия). Морфометрия проводилась по методу Г.Г. Автандилова [7]. В каждом препарате измеряли общую площадь, занимаемую железистой тканью, толщину эпителиального слоя, площади ядра и цитоплазмы эпителиальных клеток. Экспрессию ядерного антигена Ki-67 (маркер пролиферативной активности) определяли с помощью кроличьих моноклональных антител (SP6) (CELL MARQUE, США), экспрессию каспазы-3 (маркер апоптоза) – с использованием кроличьих поликлональных антител (GenTex, США). Результаты иммуногистохимических реакций выражали в виде процентного отношения окрашенных клеток к общему числу клеток в препарате.

Таблица 1. Морфологические изменения в предстательной железе крыс с сульпиридной моделью ДГПЖ

Показатели	Контроль (n=28)	Крысы с ДГПЖ(n=30)
Абсолютная масса всей железы (г)	2,84±0,04	3,33±0,04*
Относительная масса всей железы	0,66±0,01	0,90±0,01*
Абсолютная масса дорсолатеральных долей (г)	1,03±0,02	1,75±0,02*
Относительная масса дорсолатеральных долей	0,22±0,01	0,45±0,01*
% железистой ткани	47,61±0,43	75,14±0,56*
Толщина эпителия (мкм)	19,23±0,45	30,06±0,48*
Площадь ядра 1 эпителиальной клетки (мкм)	24,45±0,11	24,79±0,11
Площадь цитоплазмы 1 эпителиальной клетки (мкм)	55,85±0,27	83,47±0,47*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,438±0,003	0,297±0,002*
Ki-67 (%)	0,39±0,13	0,40±0,11
Каспаза-3 (%)	44,75±4,42	74,23±4,75*

Результаты представлены в виде $M \pm m$

* отмечено наличие достоверных различий между группами ($p < 0,05$)

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 19.0. Сравнения групп проводились методами непараметрической статистики с использованием критериев Манна-Уитни и хи-квадрат, корреляционные связи оценивались по величине и уровню значимости коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» указано, что для создания сульпиридной модели ДГПЖ наряду с крысами старше 10 мес. возможно использовать крыс молодого репродуктивного возраста [3], нам не удалось воспроизвести данную модель у половозрелых 8-9-месячных самцов при 30-дневном курсе сульпирида: абсолютные и относительные массы их ПЖ, а также массы дорсолатеральных отделов достоверно не отличались от контрольных значений.

У 16-18-месячных крыс через 10 дней после окончания 30-дневного курса сульпирида абсолютная масса ПЖ превышала контрольные значения на 17,3%, относительная масса – на 36,4% (табл. 1). При этом относительная масса дорсолатеральных долей у крыс с сульпирид-

ной моделью ДГПЖ была больше контрольного уровня в 2 раза.

Морфологические изменения, развившиеся в ПЖ крыс после длительного введения сульпирида, были аналогичны морфологической картине ДГПЖ у человека [8]. При гистологическом исследовании в препаратах дорсолатеральных отделов ПЖ подопытных животных на долю железистого эпителия приходилось 75%, тогда как в контроле железистая ткань составляла не более половины всей площади. У крыс с ДГПЖ эпителиальные клетки имели преимущественно цилиндрическую форму в отличие от ПЖ контрольных животных (рис. 1,2), ацинусы которых были выстланы кубическим эпителием, что характерно для ткани дорсолатеральных отделов ПЖ интактных половозрелых крыс [9]. Толщина эпителиального слоя ацинусов у животных опытной группы была в 1,6 раза больше, чем в контроле, при этом эпителиальная ткань формировала многочисленные выросты. Изменение толщины эпителия было обусловлено преимущественно внутриклеточной гипертрофией: железистые клетки ПЖ крыс опытной группы,

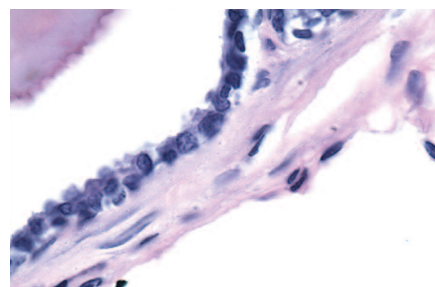


Рис.1. Железистый эпителий дорсолатеральных отделов предстательной железы контрольной крысы (световая микроскопия, увеличение x1000, окраска гематоксилином и эозином)

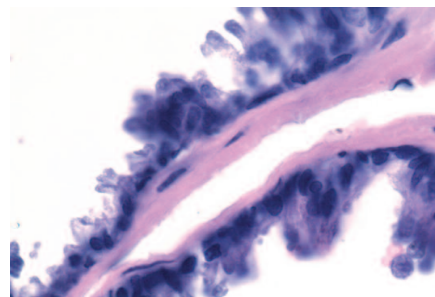


Рис.2. Железистый эпителий дорсолатеральных отделов предстательной железы крысы с сульпиридной моделью ДГПЖ (световая микроскопия, увеличение x1000, окраска гематоксилином и эозином)

по сравнению с контролем, содержали в 1,5 раза больше цитоплазмы. В соответствии с этим, ядерно-цитоплазматическое отношение в эпителиоцитах у животных с ДГПЖ оказалось в 1,5 раза меньше.

В настоящее время одним из распространенных молекулярных маркеров активного пролиферативного процесса в тканях является ядерный антиген Ki-67, экспрессирующийся в течение всех фаз клеточного цикла, кроме G0. В онкоурологии Ki-67 является критерием распространенности и степени дифференцировки опухолевого процесса [10,11]. При этом Ki-67 в 100% случаев выявляется в ядрах клеток низкодифференцированных опухолей ПЖ и не обнаруживается в клетках высокодифференцированной аденокарциномы [12]. В нашем исследовании наблюдалось полное отсутствие статистически значимых различий между уровнем экспрессии Ki-67 в клетках железистого эпителия у контрольных и подопытных животных (табл. 1). С одной стороны, это свидетельствует о несомненной доброкачественности моделируемого гиперпластического процесса, с другой – о том, что сульпиридная модель ДГПЖ только частично воспроизводит картину данной патологии у человека, поскольку у мужчин с ДГПЖ помимо признаков доброкачественной гиперплазии в ткани железы, как правило, обнаруживаются и очаги интраэпителиальной неоплазии низкой степени. По этой причине, как показано другими исследователями, относительная площадь экспрессии Ki-67 в железистых клетках в 3,5 раза превышает таковую у здоровых муж-

чин [13]. Мы полагаем, что экспрессия этого ядерного антигена в эпителиоцитах ацинусов подопытных животных регистрировалась на уровне показателей интактных крыс именно потому, что в ткани ПЖ через 10 дней после окончания курса сульпирида не было выявлено морфологических признаков злокачественного роста.

Мы выводили животных из эксперимента не сразу по окончании курса сульпирида (как делали другие исследователи [5,14]), а через 10 дней после последней инъекции препарата для того, чтобы одновременно с оценкой пролиферативного потенциала клеток железистого эпителия можно было проследить и появление признаков регрессии ДГПЖ. Известно, что одним из ведущих механизмов поддержания тканевого гомеостаза является апоптоз – запрограммированная гибель клеток, связанная с активацией разрушающих ДНК ферментов – каспаз. Среди всех каспаз наибольшей активностью обладает каспаза-3, поскольку после включения ее в процесс фрагментации ДНК клетка необратимо вступает на путь гибели [15]. В нашем исследовании у крыс с экспериментальной ДГПЖ через 10 дней после завершения курса сульпирида, морфологически отмечалась выраженная гиперплазия железистого эпителия, однако результаты иммуногистохимического анализа экспрессии каспазы-3 продемонстрировали наличие несомненных признаков активации апоптоза. В ПЖ подопытных животных доля клеток, содержащих этот проапоптотический фермент, была в 1,7 раза больше, чем в ткани

ПЖ контрольных крыс (табл. 1). Этот факт свидетельствует о начале восстановительных процессов в гиперплазированной железе, ранее подвергнутой влиянию медикаментозно измененных гуморальных механизмов регуляции, и служит доказательством обратимости экспериментальной сульпиридной модели данной патологии.

Подтверждением того, что у здоровых крыс временная гиперпролактинемия не приводит к фатальным изменениям регуляции морфогенеза, явились данные корреляционного анализа, проведенного между показателями всех животных, участвующих в эксперименте – и контрольных, и подопытных (табл. 2). Наличие прямых связей между массой железы, объемом железистой ткани в ней, толщиной эпителия ацинусов, количеством цитоплазмы в эпителиоцитах и экспрессией каспазы-3 не зависело от того, в каком состоянии находились крысы – в интактном или же экспериментальном патологическом. Это означает, что в данном эксперименте в организме животных сохраняется способность регулировать и поддерживать тканевой гомеостаз и, следовательно, сульпиридная модель ДГПЖ, не провоцирующая возникновения неоплазии, является адекватной моделью естественных возрастных гиперпластических процессов в ПЖ у человека.

Выводы

1. Для создания экспериментальной модели ДГПЖ с помощью многократного введения сульпирида необходимо использовать крыс старше 10 мес. В нашем исследовании у крыс 16-18-месячного возраста модель была воспроизведена в 100% случаев.

2. Через 10 дней после 30-дневного курса сульпирида в предстательной железе пожилых крыс регистрируются выраженные морфологические признаки доброкачественной гиперплазии.

3. Механизмами развития ДГПЖ под влиянием сульпирида являются усиленная пролиферация и

Таблица 2. Корреляционные взаимоотношения между показателями, характеризующими состояние предстательной железы у пожилых крыс

Показатели	% железистой ткани	Толщина эпителия	Площадь цитоплазмы	ЯЦО*
Абс. масса всей железы	0,570	0,657	0,727	- 0,683
Отн. масса всей железы	0,783	0,807	0,698	- 0,702
Абс. масса дорсолатер. долей	0,753	0,813	0,668	- 0,730
Отн. масса дорсолатер. долей	0,719	0,720	0,805	- 0,768
% железистой ткани	–	0,737	0,704	- 0,731
Толщина эпителия	0,737	–	0,699	- 0,739
Каспаза-3	0,503	0,468	0,516	- 0,519

В таблице представлены значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена с уровнем статистической значимости $p < 0,01$

* ЯЦО - ядерно-цитоплазматическое отношение

внутриклеточная гипертрофия клеток железистого эпителия.

4. Одновременно с развитием

гиперплазии в эпителиальных клетках ацинусов предстательной железы активируются механизмы апоптоза,

что свидетельствует об обратимости данной экспериментальной патологии. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, внутриклеточная гипертрофия, сульпирид, моделирование патологических состояний, апоптоз.

Key words: benign prostatic hyperplasia, intracellular hypertrophy, sulphiride, modeling of pathological conditions, apoptosis.

Резюме:

Для создания экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) крысам в возрасте 16-18 мес ежедневно вводили сульпирид в дозе 40 мг/кг веса в течение 30 дней. Через 10 дней после последней инъекции относительная масса дорсолатеральных долей ПЖ была больше контрольного уровня в 2 раза, объем железистой ткани возрос на 25%, толщина эпителиального слоя желез увеличилась в 1,6 раза. Гиперплазия предстательной железы развивалась не только за счет усиленного деления клеток, но и за счет внутриклеточной гипертрофии: эпителиальные клетки ПД подопытных крыс содержали в 1,5 раза больше цитоплазмы, чем клетки контрольных животных. Уровень экспрессии Ki-67 в клетках железистого эпителия у крыс с сульпиридной моделью ДГПЖ не отличался от контрольных значений. Через 10 дней после окончания курса сульпирида в ткани ПЖ в 1,7 раза увеличилась экспрессия каспазы-3, что свидетельствует об активации апоптоза и обратимости экспериментально созданного патологического процесса. Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между массой железы, объемом железистой ткани в ней, толщиной эпителия ацинусов, количеством цитоплазмы в эпителиоцитах и экспрессией каспазы-3 в предстательной железе как подопытных, так и контрольных животных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Morphological features of sulphiride model of benign prostatic hyperplasia in rats

N. V. Tishevskaya, D. A. Maksakov, E. S. Golovneva

In order to create an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH), rats aged 16-18 months received sulphiride (40 mg per 1 kg of weight) during a 30-day period. 10 days after the final injection, the relative mass of the dorsolateral lobes of the prostate was twofold higher, the volume of the glandular tissue increased by 25%, and the thickness of the epithelial layer of the prostate increased 1.6-fold (the numbers are provided in comparison with the control level). Prostate hyperplasia has developed not only as a result of a more rapid cell division but also because of intracellular hypertrophy. Prostate epithelial cells of the rats, which underwent the experiment, contained 1.5-fold more cytoplasm than the cells obtained from the control group. The expression level of Ki-67 in the cells of glandular epithelium obtained from mice with sulphiride model of BPH did not differ from control. 1.7-fold increase in the level of caspase-3 expression was observed in prostate tissues 10 days after the end of the sulphiride course, which indicates activation of apoptosis and reversibility of the experimentally induced pathological condition. Correlation analysis has revealed a direct relationship between the mass of the prostate, the volume of its glandular tissue, thickness of acini within the prostate and the expression of caspase-3 in animals from control and experimental groups.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткачук В.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Нефрология* 2004; 8(2): 90-93.
2. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Заболевания предстательной железы. СПб.: Питер. 2006. 464 с.
3. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Дурнев А.Д., Удут В.В., Пахомова А.В., Юрмазов З.А., Дыгай А.И. Методические рекомендации по доклиническому изучению простатотропной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России. 2012. С. 727-739.
4. Лесова Е.А., Кирсанов К.И., Антошина Е.Е. Моделирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2013; (12):55-64.
5. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кузханов А.А., Семенов А.Л. Сравнительное изучение простатотропных эффектов хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serenoa repens* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; (2):30-34.
6. Van Coppenole F., Slomianny C., Carpentier F. Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgen-dependence. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280(1): 120-129.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М. «Медицина». 1990. 384 с.
8. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010; (1):18-22.
9. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Структурно-функциональная характеристика предстательной железы крыс. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2013; (4): 69-74.
10. Nilsson S, Nordgren H, Karlberg L, Harvig B, Busch C, Hall T, Bjork P. Expression of estramustine-binding protein (EMBP) and the proliferation-associated antigen Ki-67 in prostatic carcinomas. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 110:31-37.
11. Theodoropoulos V. E., Tsigka A., Mihalopoulou A., Tsoukala V., Lazaris A.C., Patsouris E., Ghikonti I. Evaluation of neuroendocrine staining and androgen receptor expression in incidental prostatic adenocarcinoma: prognostic implications. *Urology* 2005; 66(4):897-902.
12. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П., Моисеенко Т.Н., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67 p53 после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2014; (1): 49-52.
13. Попков В.М. Прогностическое значение молекулярных маркеров при опухолях предстательной железы. *Медицинская наука и образование Урала* 2010; 11(2):30-34.
14. Ходченкова И.П., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Метаболические изменения в предстательной железе и иммунный статус крыс при доброкачественной гиперплазии. *Психофармакология и биологическая наркологию* 2005; 5(4):1081-1085.
15. Самуилов В.Д. Биохимия программируемой клеточной смерти (апоптоза) у животных. *Соросовский образовательный журнал* 2001; 7(10):18-25.

REFERENCES (1-5, 7-9, 12-15)

1. Tkachuk V.N. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezy. [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia]. *Nefrologiya* 2004; 8(2):90-93. (In Russian)
2. Tikhtinskiy O.L., Kalinina S.N. Zabolevaniya predstatelnoy zhelezy. [Prostate diseases]. SPb.: Piter. 2006. 464 p. (In Russian)
3. Borovskaya T.G., Fomina T.I., Durnev A.D., Uдут V.V., Pahomova A.V., Yurmazov Z.A., Dyigay A.I. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu prostatotropnoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv. [Methodical recommendations for the preclinical study of the prostatic activity of drugs. A guide to preclinical drug]. Chast pervaya. M.: FGBU "NTSEMSP" Minzdravsotsrazvitiya Rossii. 2012. P. 727-739. (In Russian)
4. Lesovaya E.A., Kirsanov K.I., Antoshina E.E. Modelirovaniye dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezy. [Benign prostatic hyperplasia modeling]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy himii* 2013; (12):55-64. (In Russian)
5. Bepalov V.G., Murazov Ya.G., Kuzhanov A.A., Semenov A.L. Sravnitelnoye izucheniye prostatotroponnykh effektorov hvoyanogo provitaminogo konsentratra i ekstrakta *Serenoa repens* na modeli dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezy u kryis. [Comparative study of prostatic effects of coniferous provitamin concentrate and extract of *Serenoa repens* based on the model of benign prostatic hyperplasia in rats]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013; (2):30-34. (In Russian)
7. Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya. [Medical morphometry]. M., «Meditsina». 1990. 384 p. (In Russian)
8. Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morfologicheskie izmeneniya v tkani predstatelnoy zhelezy pri dobrokachestvennoy giperplazii. [Morphological alteration in benign prostatic hyperplasia tissue]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010; (1):18-22. (In Russian)
9. Tsvetkov I.S., Makarova O.V., Mhitarov V.A. Strukturno-funktsionalnaya harakteristika predstatelnoy zhelezy kryis. [Structural and functional characteristics of prostate in rats]. *Klinicheskaya i ekspierimentalnaya morfologiya* 2013; (4): 69-74. (In Russian)
10. Kovyilina M.V., Prilepskaya E.A., Sergeyko I.P., Moiseenko T.N., Kolontarev K.B., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Prognosticheskoye znachenie immunogistohimicheskikh markerov Ki-67 p53 posle radikalnoy prostatektomii. [Prognostic value of the immunohistochemical markers Ki-67 and p53 after radical prostatectomy]. *Onkourlogiya*. 2014; (1): 49-52. (In Russian)
11. Popkov V.M. Prognosticheskoye znachenie molekulyarnykh markerov pri opukolyah predstatelnoy zhelezy. [Prognostic importance of molecular markers at prostates cancer diseases]. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala* 2010; 11(2):30-34. (In Russian)
12. Hodchenkova I.P., Zarubina I.V., Shabanov P.D. Metabolicheskiye izmeneniya v predstatelnoy zheleze i immunnyy status kryis pri dobrokachestvennoy giperplazii. [Metabolic changes in prostate and immune status in innocent hyperplasia in rats]. *Pshofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2005; 5(4):1081-1085. (In Russian)
13. Samuilov V.D. Biokhimiya programiruemoy kletchnoy smerti (apoptoza) u zhivotnykh. [Biochemistry of programmed cell death (apoptosis) in animals]. *Sorosovskiy obrazovatelnyy zhurnal* 2001; 7(10):18-25. (In Russian)

Шунтирование почек плодов в эксперименте на животных

Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Н.В. Башмакова, М.А. Чистяков
ФГБУ «НИИ Охраны Материнства и Младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург

Сведения об авторах:

Косовцова Н.В. – к.м.н., врач УЗД высшей категории, акушер – гинеколог, зав. отделения БФШЛМИ ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Kosovtsova N.V. – PhD, obstetrician-gynecologist, head of the department of the SRI “Motherhood and Infant Health Protection” of the Ministry of Health of Russian Federation

Маркова Т.В. – к.м.н., акушер – гинеколог высшей категории, врач УЗД, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Markova T.V. – PhD, obstetrician-gynecologist, senior researcher of the SRI “Motherhood and Infant Health Protection” of the Ministry of Health of Russian Federation

Башмакова Н.В. – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, e-mail: omm@k66.ru

Bashmakova N.V. – Dr.Sc., Professor, Head of the SRI “Motherhood and Infant Health Protection” of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: omm@k66.ru

Чистяков М.А. – к.м.н., и.о. руководителя лаборатории патогистологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, e-mail: omm@k66.ru

Chistyakov M.A. – PhD, head of the laboratory of pathohistology and cytodiagnostics of the SRI “Motherhood and Infant Health Protection” of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: omm@k66.ru

В последнее десятилетие отмечается рост числа obstructивных заболеваний почек, этиопатогенез которых непосредственно связан с патологией антенатального развития [1]. По данным отечественных авторов, доля врожденных пороков развития мочевыделительной системы, в том числе проявляющиеся обструкцией мочевыводящих путей, в структуре хронической почечной недостаточности у детей достигает 65% [2]. Многообразие и высокая распространенность пороков органов мочевыделения, заставляют рассматривать проблему существования указанных пороков с точки зрения профилактики их осложнений.

На экспериментальных моделях плодов животных было показано, что при мочеточниковой или уретральной обструкции развивается дисплазия почек, и внутриутробная декомпрессия предотвращает аномалии почечной дифференцировки [3]. Опытным путем было доказано, что функция почек новорожденных ягнят была прямо пропорциональна продолжительности внутренней декомпрессии и обратно пропорциональна продолжительности обструкции. Изменения в почечной паренхиме и функции почек сохранялись и после рождения и непосредственно зависели от продолжительности компрессии в мочевыделительном тракте [4]. Интерстициальный фиброз почечной парен-

химы является общим результатом длительной обструкции мочеточника [5]. Данные исследования и развитие методов пренатальной хирургии позволили внутриутробно дренировать мочевыделительную систему. Наиболее часто устанавливается везикоамниальный шунт при синдроме задних уретральных клапанов и атрезии уретры. В Европе в 2007 году было проведено многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование (Percutaneous shunting for Lower Urinary Tract Obstruction randomized controlled trial [PLUTO]), которое доказало, что пренатальное везикоамниальное шунтирование улучшает функцию почек и в конечном итоге – перинатальные исходы [6]. Тем не менее, до сих пор в доступной нам литературе нет данных о морфологических изменениях и исходе раневого процесса в почках плодов, подвергнутых внутриутробному стентированию.

Цель: доказать безопасность шунтирующих операций почек плодов, изучив патоморфологические изменения в почках плодов экспериментальных животных стентом, разработанным в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России г. Екатеринбург, для шунтирования почек плода при obstructивных пороках развития мочевыделительной системы.

Задачи:

1. Изучить органометрические показатели шунтированных и контр-

латеральных почек плодов экспериментальных животных;

2. Описать морфологические изменения в шунтированных почках;

3. Провести морфометрию структурных элементов и сравнить морфометрические показатели стентированных и контрлатеральных почек плодов экспериментальных животных;

4. Определить долю раневого канала и его стенки в почке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработанные в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ стенты были введены малоинвазивным методом под контролем ультразвуковой визуализации под общим обезболиванием в лоханку правых почек трём развивающимся плодам овец. Через 30 календарных дней (срок гестации составил 75-85 дней) были извлечены плоды (рис.1). Шунтиро-

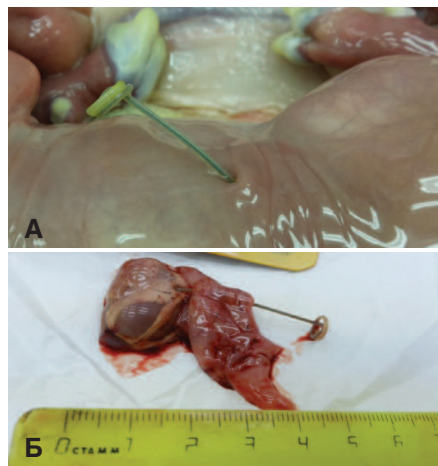


Рис. 1. Стент нефро-амниальный.
А. Общий вид. Б. Стент в почке плода

ванные правые почки ($n=3$) составили основную группу. Контрлатеральные почки плодов (n) отнесли в группу сравнения. Проведение данного эксперимента утверждено этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

Осуществлялась органометрия почек: длина от верхнего до нижнего полюса (см), ширина от ворот почки по поперечной оси (см), толщина – наибольший показатель в передне-заднем направлении (см), вес (г). Масса органа измерялась на электронных весах с погрешностью 1гр. Линейные параметры органа измерялись при помощи ученической линейки (цена деления 0,1см).

Для последующего микроскопического исследования из почек основной группы забирались кусочки, вырезанные в поперечной плоскости относительно оси стоящего стента. Таким образом, поперечное сечение стента и раневой канал оказались доступны для гистологического изучения. Набор кусочков для гистологического исследования из контрлатеральных почек проводился в поперечной плоскости от воображаемой линии прохождения стента, аналогичной почке основной группы. Кусочки фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Изготовление гистопрепаратов проводилось по стандартной гистологической методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону [7].

Изучались общепатологические процессы в почках. Применили морфометрический метод по определению доли структурных элементов в почках плодов овец в гистологических срезах при помощи сетки Г.Г. Автандилова с равноудаленными 25 точками в 30 полях зрения ув.х400 в каждом срезе с шагом 1 мм. [8].

Таблица 1. Размеры почек (см, $M\pm m$)

Показатель	Длина	Ширина	Толщина
Шунтированные почки	3,066±0,1*	1,93±0,62*	1,56±0,72*
Нестентированные почки	3,033±0,05	2,16±0,73	1,66±0,67

*нет значимых отличий при $p\geq 0,05$

В изучаемых группах почек подвергали морфометрии следующие структурные единицы: 1) почечное тельце; 2) проксимальные и дистальные извитые канальцы; 3) прямые канальцы, петля Генле и собирательные трубочки; 4) волокнистая соединительная ткань стромы; 5) сосуды; 6) раневой канал; 7) стенка фиброзная раневого канала; 8) лейкоцитарная инфильтрация.

Полученные результаты обрабатывались при помощи статистических программ Microsoft Exsel 2010, с вычислением, M , m , p .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Почки подов овец после извлечения были коричневого цвета с эмбриональной дольчатостью. В правых почках в лоханках через паренхиму был установленный внутриутробно стент. Размеры стентированных почек в основной группе не имели значимых различий от таковых в группе сравнения (табл. 1). Масса стентированных почек была $5,83\pm 1,5$ г, масса нестентированных почек – $5,9\pm 1,5$ г, при этом достоверных различий не выявлено ($p\leq 0,05$).

Микроскопическое исследование почек группы сравнения показало, что в корковом слое имеются развитые почечные тельца с извитыми капиллярами, которые заполняют почти всю капсулу. Субкапсулярно расположено небольшое количество эмбриональных почечных телец с каналикулярным строением. Вокруг почечных телец множество извитых канальцев. Пирамиды с обычным строением, в которых определяются прямые канальцы, петли Генле и выводящие канальцы, а также волокнистая строма и полнокровные сосуды (рис. 2).

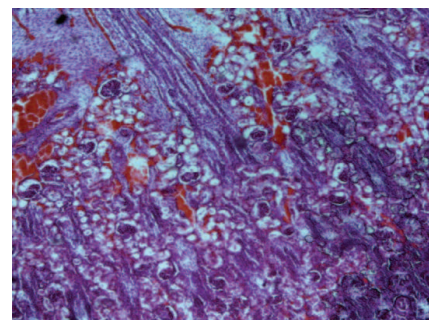


Рис. 2. Почка группы сравнения. Развитые мозговой и корковый слои. Субкапсулярно расположено небольшое количество эмбриональных почечных телец с каналикулярным строением. Окраска гематокслином и эозином. Ув.х40

Стентированные почки морфологически имели некоторые особенности. В паренхиме определялась стенка раневого канала, которая представляла собой зрелую фиброзную ткань в виде тонкой полоски (рис. 3).

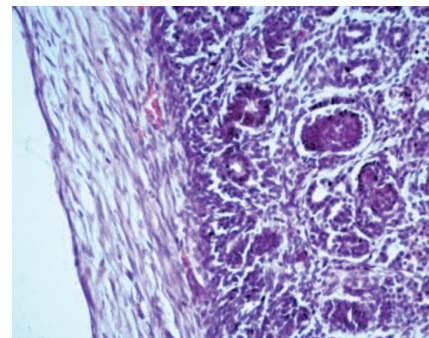


Рис. 3. Почка стентированная. Стенка раневого канала: зрелая фиброзная ткань в виде тонкой полоски. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

В фиброзной ткани определялась незначительная очаговая инфильтрация полиморфными лейкоцитами, в которой преобладали лимфоциты и плазматические клетки, были обнаружены единичные нейтрофильные гранулоциты (рис. 4).

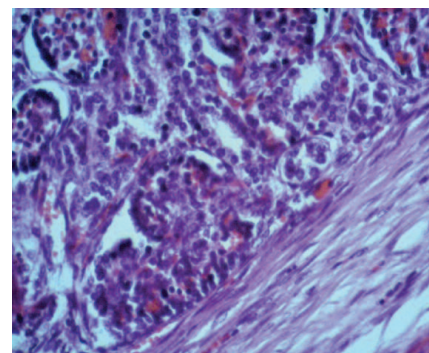


Рис. 4. Почка стентированная. Незначительная очаговая инфильтрация полиморфными лейкоцитами в фиброзной стенке раневого канала. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х400

В фиброзной ткани оказались замурованы несколько прямых канальцев со щелевидными просветами и сохраненным светлым эпителием (рис. 5).

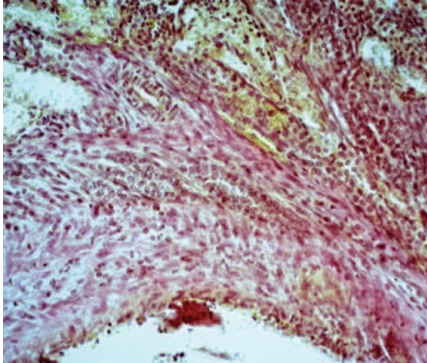


Рис. 5. Почка стентированная. Участок фиброзной стенки раневого канала с замурованными несколькими прямыми канальцами со щелевидными просветами. Окраска пикрофуксином по ванн Гизону. Ув.х400

В корковом слое прилежат к фиброзной стенке единичные модифицированные почечные тельца с гиперплазированными клубками капилляров, некоторые петли капилляров с толстой стенкой (рис. 6).

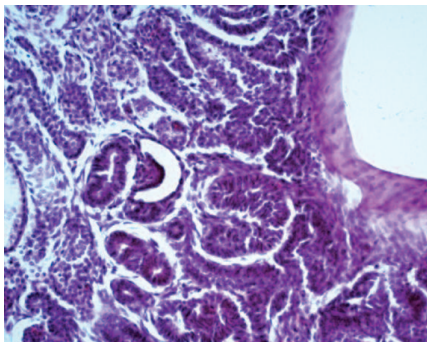


Рис. 6. Почка стентированная. Модифицированные почечные тельца с гиперплазированными клубками капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

Вокруг стенки раневого канала отмечена компенсаторная пролиферация и гиперплазия почечных телец и извитых канальцев, которые распространялись вдоль длительно стоящего стента в пирамиду, тем самым нарушая гистоархитектонику слоев почки (рис. 7).

В целом строение нефрона стентированной почки не отлича-

лось от такового в группе сравнения (рис. 8).

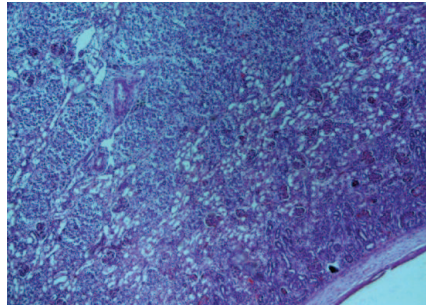


Рис. 7. Почка стентированная. Дифференцированные корковый и мозговой слой. Компенсаторная пролиферация и гиперплазия почечных телец и извитых канальцев вокруг стенки раневого канала в мозговом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х40

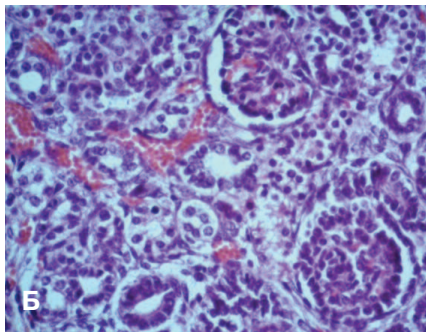
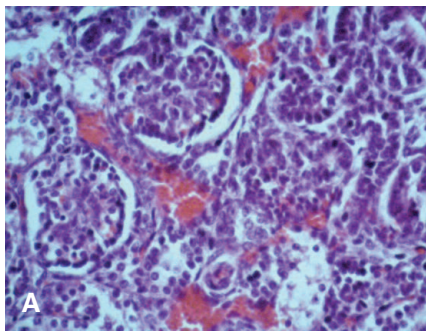


Рис. 8. Кортиковый слой: А.почка группы сравнения; Б.почка стентированная. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х400

Проведенная морфометрия структурных элементов сравниваемых групп почек не выявила значимых отличий (табл. 2).

В стентированных почках фиброзная стенка раневого канала в паренхиме занимает $0,95 \pm 0,09\%$. Лейкоцитарный инфильтрат в стенке раневого канала составил всего $0,18 \pm 0,07\%$ от всей паренхимы почки. Доля просвета раневого канала была $2,58 \pm 0,02\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

При селективном ультразвуковом скрининге беременных группы риска частота врожденных пороков развития мочевыводящей системы составляет в среднем 34:1000 беременностей. Около 1% новорожденных имеют пренатально диагностированный гидронефроз или значительную дилатацию почечных лоханок. В случае нарастания пиелоэктазии, сопровождающейся уменьшением паренхимы почки, необходимо срочное полное нефро-урологическое обследование для определения дальнейшей тактики лечения, в том числе оперативного [9-13].

При обнаружении тяжелых форм врожденных пороков развития органов мочевыводящей системы с семьей обсуждается вопрос прерывания беременности в сроки до 22 нед. Результаты исследований показывают, что именно в пери- и неонатальном периодах формируются предпосылки для развития хронических заболеваний почек и дистальных отделов мочевыводящей системы у детей раннего и старшего возраста.

В современных условиях владея методами пренатальной коррекции обструктивных поражений мочевыделительной системы, мы можем добиться улучшения перинатальных исходов при тяжелых двусторонних и односторонних поражениях мочевыделительной системы [4, 14-17].

В связи с тем, что инфравезикальная обструкция связана с увеличением перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости, были предложены дородовые мероприятия для предотвращения осложнений со стороны мочевыделительной системы у новорожденных. Оптимальное лечение данной патологии продолжает быть одним

Таблица 2. Морфометрические показатели структурных элементов стентированных и нестентированных почек (% \pm М \pm т)

Показатель	Клубочки	Сосуды	Извитые канальцы	Прямые и выводные канальцы, петля Генле	Строма	Фиброз	Раневой канал	Лейкоцитарная инфильтрация
Шунтированные почки	15,58 \pm 1,59*	10,56 \pm 1,24*	44,69 \pm 2,87*	11,02 \pm 1,25*	14,41 \pm 2,07*	0,95 \pm 0,09	2,58 \pm 0,2,02	0,18 \pm 0,07
Нестентированные почки	15,80 \pm 2,08	10,69 \pm 1,60	47,24 \pm 2,54	11,24 \pm 0,81	15,01 \pm 2,17	0	0	0

*нет значимых отличий при $p \geq 0,05$

из самых сложных вопросов в фетальной терапии.

Наиболее часто применялся метод везикоамниального шунтирования при заднеуретральных клапанах у плодов мужского пола, о чем впервые сообщили M.S. Golbus и соавт. в 1982 году [8]. С этого времени эффективность пренатальной терапии в улучшении функции почек и задержке прогрессирования хронической терминальной стадии почечной недостаточности до сих пор не доказана окончательно. Мы проанализировали последние публикации и систематический обзор R.K. Morris, R. Ruano, M.D. Kilby. Все авторы отмечают повышение выживаемости младенцев с инфравезикальной обструкцией после применения внутриутробных лечебных мероприятий, но долгосрочная детская заболеваемость остается на прежнем уровне, а может и ухудшаться [14, 19,20].

Внутриутробная цистоскопия плода проводилась в качестве альтернативного лечения инфравезикальной обструкции. Данный вид лечения имеет теоретические преимущества над везикоамниальным шунтированием, так как уточняет диагноз и проводится абляция заднеуретральных клапанов. Однако, если выявляется атрезия уретры, операция не может быть выполнена и данная пренатальная терапия невозможна [19,21]. Небольшое количество исследователей изучили эту технику с точки зрения диагностической процедуры, поскольку УЗИ имеет относительно низкую способность дифференцировать причины обструктивной уропатии. A. Welsh и соавт. предложил цистоскопию плода в качестве диагностики атрезии

уретры [21]. R.K. Morris и соавт. в своем обзоре указывают, что чувствительность цистоскопии в диагностике атрезии уретры была между 87,5 и 100%, специфичность – 85,7%. [14], предыдущие исследования R. Roby и соавт. показали, низкую (45%) чувствительность ультразвука [15]. Цистоскопия, как пренатальная терапия обструкции нижних мочевыводящих путей плода, не снижает перинатальную смертность и заболеваемость по сравнению с везикоамниальным шунтированием [14].

Очень мало опубликованных сведений об эффективности цистоскопии у плода в качестве диагностического и терапевтического вмешательства при инфравезикальной обструкции. Применение везикоамниального шунтирования проводится чаще, но данные так же противоречивы.

В литературе нет данных исследований по применению шунтирующих операций почек плода. В наших исследованиях мы показали перспективность этих манипуляций. Они не только купируют проявления инфравезикальной обструкции, но и применимы при гидронефрозах III–IV степени у подов, что профилактирует развитие вторично сморщенных почек.

Ранняя пренатальная диагностика и своевременное начатое внутриутробное и постнатальное хирургическое лечение позволяют в большинстве случаев предотвратить развитие осложнений и неблагоприятный исход заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей.

В ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ разработана малоинвазивная мето-

дика шунтирования почек плода. Наиболее частым неблагоприятным исходом проводимых нами шунтирующих операций почек стендами других производителей была экспульсия стента-эндопротеза. Мы разработали почечно-амниальный стент для внутриутробного применения, проведена его апробация на экспериментальных животных и выпадения этих стентов из почек плодов овец не регистрировалось [22-25]. Было показано, что фиброзная ткань вокруг инородного тела (стента) занимала минимальный объем и расценена как исход асептического воспалительного процесса в паренхиме почки плода. Зона изменений почечной паренхимы была незначительной. Морфометрически подтверждено, что внутриутробное развитие шунтированной почки не отличается от контрлатеральной.

ВЫВОДЫ

1. Для определения доли патологического процесса была применена методика морфометрии, позволяющая более детально оценить изменения в почечной паренхиме при длительном стоянии стента у плодов овец.

2. Морфометрическая картина почек плодов экспериментальных животных после их внутриутробного шунтирования доказывает безопасность использования разработанного отечественного почечно-амниального стента. Стент, разработанный в НИИ ОММ, при длительном стоянии не вызывает значимого повреждения ткани почек и перестройки паренхимы, не оказывает отрицательного влияния на развитие нефрона. ■

Ключевые слова: плод, стент, нефроамниальное шунтирование, морфометрия.

Key words: fetus, stent, nefroamniальное shunting, morphometry.

Резюме:

Цель: доказать безопасность шунтирующих операций почек плодов, изучив патоморфологические изменения в почках плодов экспериментальных животных стентом, разработанным в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ г. Екатеринбург, для шунтирования почек плода при обструктивных пороках разви-

Summary:

Kidney bypass surgery in animal fetuses in experimental conditions

Kosovtsova N.V., Markova T.V., Bashmakova N.V., Chistyakov M.A.

тия мочевыделительной системы.

Материалы и методы: Разработанные в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России стенты были введены 3 развивающимся плодам овец. Через 30 календарных дней (срок гестации составил 75-85 дней) были извлечены плоды. Шунтированные правые почки (n=3) составили основную группу. Контралатеральные почки плодов (n=3) отнесли в группу сравнения.

Проводилась органомерия почек, микроскопическое исследование почек. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксин по ван Гизону, изучались общепатологические процессы в почках. Применяли морфометрический метод по определению доли структурных элементов в почках плодов овец. Полученные результаты обрабатывались при помощи статистических программ Microsoft Excel 2010, с вычислением, M, m, p.

Результаты: Стентированные почки морфологически имели некоторые особенности. В паренхиме определялась стенка раневого канала, которая представляла собой зрелую фиброзную ткань в виде тонкой полоски. В фиброзной ткани определялась незначительная очаговая инфильтрация полиморфными лейкоцитами, в которой преобладали лимфоциты и плазматические клетки, были обнаружены единичные нейтрофильные гранулоциты. В фиброзной ткани оказались замурованы несколько прямых канальцев со щелевидными просветами и сохранным светлым эпителием. В корковом слое прилежат к фиброзной стенке единичные модифицированные почечные тельца с гиперплазированными клубками капилляров, некоторые петли капилляров с толстой стенкой. Вокруг стенки раневого канала отмечена компенсаторная пролиферация и гиперплазия почечных телец и извитых канальцев. В целом строение нефрона стентированной почки не отличалось от такового в группе сравнения.

Выводы. Стент НИИ ОММ при длительном стоянии не вызывает значимого повреждения ткани почек и перестройки паренхимы, таким образом не оказывает отрицательного влияния на развитие нефрона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aim: To prove the safety of bypass surgery on fetal kidneys by studying pathomorphological changes in fetal kidneys of laboratory animals by the use of a stent developed in the Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg (FSBI «USRIMCC»). The stent was designed for fetal kidney bypass surgery in obstructive congenital disorder of the urinary system.

Materials and methods. The stents designed in the FSBI «USRIMCC» were placed into three developing sheep fetuses, which were taken out 30 days later (gestation duration was 75-85 days). Right kidneys after bypass surgery (n=3) constituted the main group. Contralateral kidneys of the fetuses (n=3) were in the comparison group.

Organometry and microscopic examination of the kidneys were performed. Histological slices were stained with hematoxylin-eosin and picrofuxin (according to Van Gizon); general pathological processes in kidneys were also studied. We applied a morphometric method aimed at determination of structural elements in sheep fetal kidneys. The results underwent statistical analysis (determination of M, m and p values) with the use of Microsoft Excel 2010.

Results. Stented kidneys had a number of morphological features. Wound tract wall in the parenchyma was composed of mature fibrous tissue in the form of a thin strip. The fibrous tissue had insignificant local infiltration of leukocytes (predominantly lymphocytes and plasma cells). Individual neutrophilic granulocytes were also present. Several canals with lumens and intact pale epithelium were also found inside the tissue. Individual renal corpuscles with hyperplastic glomeruli adhered to the fibrous wall in the cortex, as well as several thick-walled capillary loops. Compensatory proliferation and hyperplasia of renal corpuscles and convoluted tubules were detected around the wound tract wall. Overall, the composition of the nephron of the stented kidney did not differ from the nephron of the kidney from the comparison group.

Conclusions. The stent developed in FSBI «USRIMCC» does not cause any significant damage of kidney tissue and does not lead to parenchyma reorganization. Therefore, it does not have negative impact on nephron development.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2006, 416 с.
2. Молчанова Е. А., Валов А. Л., Каабак М. М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ* 2003;5(1): 64-68.
3. Bernstein J. Developmental abnormalities of the renal parenchyma-renal hypoplasia and dysplasia. *Pathol Annu* 1958;3:213-247.
4. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: in utero decompression prevents renal dysplasia. *J Pediatr Surg* 1984;19(6):649-57.
5. Diamond JR, van Goor H, Ding G, Engelmyer E. Myofibroblasts in experimental hydronephrosis. *Am J Pathol* 1995;146(1):121-129.
6. Pluto Collaborative Study Group, Kilby M, Khan K, Morris K, Daniels J, Gray R, Magill L, Martin B, et al. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomized controlled trial. *BJOG* 2007;114(7):904-5, e1-4.
7. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой, 2-е изд. М.: Медицина, 1982, 304 с.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1992, 36 с.
9. Kumar M, Gupta U, Thakur S, Aggrawal S, Meena J, Sharma S, et al. Prenatal sonographic evaluation and postnatal outcome of renal anomalies. *Indian J Hum Genet* 2012;18(1):75-82
10. Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010;191(4):701-10. doi: 10.1083/jcb.201006173.
11. Call KM1, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome Wilms' tumor locus. *Cell* 1990;60(3):509-20
12. Sharma PM, Yang X, Bowman M, Roberts V, Sukumar S. Molecular cloning of rat Wilms' tumor complementary DNA and a study of messenger RNA expression in the urogenital system and the brain. *Cancer Res* 1992;52(22):6407-12
13. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236(2):441-50
14. Morris RK, Ruano R, Kilby MD. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(6):629-37. doi: 10.1002/uog.8981.
15. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(5):478-482.
16. Morris R, Kilby M. The PLUTO trial: percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *AJOG* 2012;206(1, Suppl.):14.
17. Won HS, Kim SK, Shim JY, Lee PR, Kim A. Vesicoamniotic shunting using a double-basket catheter appears effective in treating fetal bladder outlet obstruction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:879-884
18. Golbus MS, Harrison MR, Filly RA, Callen PW, Katz M. In utero treatment of urinary tract obstruction. *AJOG* 1982;142:383-388.
19. Ruano R, Yoshizaki CT, Giron AM, Srougi M, Zugaib M. Cystoscopic placement of transurethral stent in a fetus with urethral stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:238-240.
20. Bernardes LS, Aksnes G, Saada J, Masse V, Elie C, Dumez Y, et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(45):419-423.
21. Welsh A, Agarwal S, Kumar S, Smith RP, Fisk NM. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat Diagn* 2003;23(13): 1033-104
22. Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Ковалев В.В., Поталов Н.Н. Случай внутриутробной коррекции инфравезикальной обструкции. *Уральский медицинский журнал (перинатология)* 2012;103(11): 36-38.
23. Косовцова Н.В. Внутриутробные хирургические вмешательства под контролем УЗИ – уже не фантастика. *Медицина Урала* 2011;(3):14-16
24. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Павличенко М.В., Маркова Т.В. Новый взгляд на лечение обструктивных уропатий у плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2015;14(3):33-38.
25. Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Pavlichenko M.V., Markova T.V. Outcome of prenatal interventions for fetal lower urinary tract obstruction. *Наука и мир* 2015;1(9):109-112.

REFERENCES (1, 2, 7, 8, 22-24)

1. Aylamazyan E.K., Baranov V. S. Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases. [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases]. Moscow: MEDpress-inform, 2006, 416 p.
2. Molchanova E. A., Valov A. L., Kaabak M. M. Pervyye rezultaty formirovaniya Rossiyskogo registra hronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti u detey. [The first results of keeping chronic renal failure registry for children in Russia]. *Neфрология i dializ* 2003;5(1): 64-68.
3. Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Osnovy gistologii s gistologicheskoy tekhnikoy. [Basics of histology with histological technique]. 2-e izd. Moscow: Meditsina, 1982, 304 p.
4. Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya. [Medical morphometry]. Moscow: Meditsina, 1992, 36 p.
5. Kosovtsova N.V., Markova T.V., Kovalev V.V., Potapov N.N. Sluchay vnutritrobnoy korektsii infrazvezikalnoy obstruktsii. [The case of intrauterine correction of bladder outlet obstruction]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal (perinatologiya)* 2012;103(11): 36-38.
6. Kosovtsova N.V. Vnutritrobnyye hirurgicheskie vmeshatelstva pod kontrolom UZI – uzhe ne fantastika. [Intrauterine surgical interventions under the supervision of ultrasound are no longer fiction]. *Meditsina Urala* 2011;(3):14-16
7. Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Pavlichenko M.V., Markova T.V. Novyyi vzglyad na lechenie obstruktyvnykh uropatiy u ploda. [A new approach to treatment of foetal obstructive uropathies]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2015;14(3):33-38.

*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

Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему

Р.В. Новиков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Сведения об авторе:

Новиков Р.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины,

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: novikov-spb@mail.ru

Novikov R.V. – PhD, senior scientist of scientific department of radiation oncology and nuclear medicine N.N. Petrov Institute Oncology, e-mail: novikov-spb@mail.ru

В XIX веке Virchow сформулировал теорию о том, что лимфатические узлы (ЛУ) осуществляют фильтрацию частиц из лимфы [1]. Логичным продолжением этой теории явилась разработка W.S. Halsted методики радикальной мастэктомии, которая впервые включила в себя регионарную лимфаденэктомию [2]. Дальнейшее развитие представления о системной лимфогенной диссеминации опухолевых клеток получили в работах американского ученого В. Fisher [3]. Его исследования показали, что в опухолевый процесс могут вовлекаться как регионарные ЛУ (РЛУ), так и отдаленные, определяя системный характер заболевания, и что этот процесс чаще всего носит последовательный характер. Это послужило поводом к началу дискуссии об объемах лимфодиссекции как процедуры, часто выполняемой в необоснованно больших границах и сопровождающейся достаточно высоким уровнем осложнений. Таким образом, возникли предпосылки к развитию концепции «сигнального лимфатического узла» (СЛУ), позволяющей при помощи минимально инвазивного вмешательства выявлять occultные метастазы в ЛУ [4].

Целью исследования явился анализ современной научно-практической литературы, посвященной во-

просам изучения лимфатического оттока предстательной железы (ОПЖ) при помощи радионуклидных методов диагностики для определения тактики лечения больных раком предстательной железы (РПЖ).

Первоначально термин «сторожевой» или «сигнальный» применительно к ЛУ был использован L. R. Braithwaite в 1923 году [5]. Он описал увеличенные брызжеечные узлы, дренирующие сегмент тонкой кишки при воспалительном процессе, назвав их «сигнальными железами». Понятие СЛУ в классическом его понимании (онкологический процесс) впервые было введено Е.А. Gould и соавт. у восьми пациентов с опухолями паращитовидных желез [6]. Наличие «метастатического поражения лимфатического узла» по данным интраоперационной биопсии позволяло им принять решение о выполнении широкой лимфодиссекции шеи, как этапа радикальной паратиреоидэктомии.

Исследователем, который внес огромный вклад в развитие современных представлений о СЛУ и, по сути сформулировавшим основные принципы этой концепции, является парагвайский уролог R.M. Cabanas [7]. Особенностью рака полового члена является крайне редкое наличие отдаленных метастазов без первичного поражения регионар-

ных (паховых) ЛУ. Данная локализация является практически идеальной моделью для изучения лимфатического оттока с учетом концепции СЛУ. Автор представил результаты лечения 100 пациентов с раком полового члена и показал низкий процент поражения ЛУ более высокого порядка при отсутствии вовлечения в процесс ЛУ первого порядка, определенного им как «сторожевой». Последующие наблюдения доказали важную практическую значимость концепции: 5-летняя выживаемость у прооперированных больных составила 90,0%, 70,0% и 50,0% в группах, где СЛУ были интактными, у пациентов с поражением только СЛУ и в группе с наличием метастазов в ЛУ помимо сигнальных, соответственно [8].

Таким образом, СЛУ – это узел в который в первую очередь осуществляется отток лимфы от органа с учетом анатомических особенностей его лимфатической системы и, в случае опухолевого поражения, являющийся первым барьером на пути распространения опухолевых клеток.

D.L. Morton и соавт. первыми использовали прокрашивание лимфатических путей голубым красителем у пациентов с меланомой кожи для определения СЛУ с учетом индивидуальных особенностей лимфоотока, что принципиально отличалось от работ R.M. Cabanas,

основанных исключительно на анатомо-топографических ориентирах [9]. Годом позже были представлены похожие результаты, полученные при помощи радиоизотопной лимфосцинтиграфии (РЛСГ) при меланоме кожи и раке молочной железы [10]. Эти работы легли в основу создания современной методики определения СЛУ.

В настоящее время определение СЛУ с их биопсией опробовано практически при всех солидных неоплазиях и при ряде из них (меланоме, раке молочной железы) вошло в современные стандарты диагностики и стадирования [11,12]. Дальнейшее развитие концепции СЛУ стало возможным благодаря разработке новых радиофармпрепаратов (РФП) (нанокolloиды), использованию эндоскопических гамма-зондов и применению гибридных методов молекулярной визуализации – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией (ОФЭКТ/КТ/МРТ) [13].

Определение СЛУ у больных РПЖ началось в 1998 году с работ немецких исследователей F.Wawroschek и соавт., благодаря которым методика стала соответствовать современным требованиям [14]. Введение РФП в периферическую зону ПЖ по предложенной ими методике у пациентов перед радикальной простатэктомией (РПЭ) позволило визуализировать пути оттока лимфы в 97,0% случаев и дать новое определение СЛУ: все радиоактивные ЛУ, выявленные на различных этапах диагностики и лечения. Существует определение СЛУ на основе особенностей фармакодинамики РФП, в соответствии с которыми сигнальным можно считать узел, накапливающий активность, превышающую фоновую в десять раз [15]. На наш взгляд, наиболее оптимальным является определение Н. Kizu и соавт.: СЛУ является ЛУ, получающий отток лимфы из зоны инъекции

РФП (локализации опухоли), визуализирующийся первым в отдельном бассейне оттока на ранней (15 мин) лимфосцинтиграмме и/или поздней РЛСГ (и/или ОФЭКТ/КТ) в новых бассейнах оттока, в которых СЛУ не визуализировался на предыдущих (ранних) изображениях [16].

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современный вариант определения СЛУ при РПЖ реализуется посредством использования лимфотропного препарата (трейсера), вводимого в ткань ПЖ и последующей визуализацией лимфатических путей. С этой целью могут быть использованы различные препараты: РФП, красители и гибридные препараты.

Наибольшее распространение получили РФП – меченные ^{99m}Tc -коллоиды (альбумин, сульфат или фитат), главной отличительной особенностью которых является размер частиц (от 2 до 1500 нм), определяющий особенности их оттока и распространение в пределах ЛУ [17]. Второй подход к визуализации СЛУ – использование оптических агентов (красителей). Применение наиболее распространенного красителя при различных солидных неоплазиях, которым является голубая краска, в случае РПЖ ограничено из-за того, что препарат вызывает окрашивание операционного поля при РПЭ. К. Motomura и соавт. ввели в практику новый флуоресцентный агент – зеленый индоцианин, который дает свечение в спектре ближней инфракрасной области [18]. Этот препарат не виден для глаза и для визуализации с его помощью ЛУ используются флуоресцентные камеры, чаще лапароскопические. Несмотря на то, что излучение ближней инфракрасной области обладает лучшей по

сравнению со светом коротковолнового спектра проникающей способностью, распространение флуоресцентного сигнала зеленого индоцианина в тканях ограничено несколькими миллиметрами [19].

Новым направлением в радиолимфосцинтиграфии (РЛСГ) стала разработка гибридных препаратов, состоящих из «классического» ^{99m}Tc -нанокolloида и зеленого индоцианина. В 2011 году H.G. van der Poel и соавт. впервые использовали гибридный агент для определения СЛУ в ходе робот-ассистированной биопсии у больных РПЖ [20]. Преимущества данного подхода заключаются в следующем: зеленый индоцианин препятствует агрегации нанокolloида в макроструктуры, сохраняя тем самым его проходимость по микрососудам; комбинированный препарат обладает относительно большими размерами.

Это при фагоцитозе его макрофагами позволяет лучше удерживаться в СЛУ, обеспечивая специфичность, характерную для зеленого индоцианина. Оценивая применение гибридных препаратов можно сделать вывод, что регистрация радиоактивного сигнала более предпочтительна при предоперационном определении топографии СЛУ, в то время как регистрация флуоресцирующих ЛУ имеет преимущества в ходе их поиска интраоперационно.

При разработке методики определения СЛУ важным вопросом является выбор активности РФП и времени выполнения исследования после его введения. Ретроспективный анализ 36 исследований, проведенных с 1999 по 2014 гг., показывает, что активность РФП, достаточная для адекватной визуализации путей лимфооттока ПЖ находится в интервале от 60 МБк до 300 МБк и в среднем составляет 200 МБк, а время выполнения предоперационной планарной РЛСГ (ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ) – от 10 минут до трех часов [21]. Подавляющее

большинство исследователей рекомендуют выполнять первичное исследование через 2-3 часа после введения препарата, а интраоперационное исследование СЛУ – через 5-24 часа (чаще 18-24 часа).

До сих пор остается нерешенным вопрос выбора методики введения препарата в ткань ПЖ. Чаще всего введение осуществляется промежностным или трансректальным путем, реже другими, например, трансуретрально с помощью цистоскопа [20,22,23]. Большинство исследователей предлагают подкапсульное введение препарата в периферическую зону ПЖ, что обусловлено высокой плотностью лимфатических микрососудов в этой части органа [20,24]. Существует так же представление о том, что для более адекватной оценки путей лимфооттока от ПЖ наиболее оптимальным способом является интрамуральное введение трейсера [25].

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России ведутся исследования по разработке методики непрямого радиоизотопной простатолимфосцинтиграфии (НРПЛСГ) для адекватной визуализации СЛУ [26]. Принципиальным моментом предложенного подхода

является идея прецизионного интраперитуморального введения РФП. Реализация этого подхода достигается фьюжированием МР-изображений и 3D-УЗИ сканов ПЖ (патент на изобретение № 2564965, приоритет изобретения от 01.10.2014 г.) [27]. Основными этапами предложенной оригинальной методики являются следующие:

- в литотомической позиции в прямую кишку вводится трансректальный ультразвуковой датчик, входящий в специализированный брахитерапевтический комплекс фирмы «В-К Medical» (Дания), после обработки кожных покровов промежности раствором антисептика на «степер» устанавливается решетка;

- осуществляется трехмерное сканирование ПЖ; на основании полученных УЗ-сканов при помощи рабочей станции «Oncentra Prostate» (Nucletron) создается виртуальная трехмерная модель ПЖ;

- производится импорт в рабочую станцию данных диагностической МРТ ПЖ, выполненной накануне; посредством программного обеспечения выполняется фьюжирование УЗИ и МР-изображений. Далее выбирается и очерчивается мишень – опухолевый очаг, отчетливо видимый на МРТ, опреде-

ляются координаты введения иглы в соответствии с маркировкой решетки (рис. 1).

Для предоперационной (непрямой) визуализации лимфоколлекторов наиболее часто используют планарные сцинтиграфические камеры или однофотонные эмиссионные компьютерные томографы, позволяющие получать 3D-изображения. Преимуществом этих устройств является быстрое получение информации, дающее практически прямое представление об особенностях распространения РФП в РЛУ [21]. В последнее время большое распространение получили fusion-методы (ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ/МРТ). ОФЭКТ/КТ обладает большей чувствительностью в сравнении с планарной РЛСГ и ОФЭКТ, что подтверждается более высокой частотой определения СЛУ по сравнению со стандартными методиками (95,6-100%) [16, 21, 25]. Это достигается одновременным получением 3D-изображений двух модальностей: лимфосцинтиграммы и КТ (МРТ), дающей представление об анатомических структурах таза, в первую очередь магистральных сосудах.

Для интраоперационного (прямого) обнаружения СЛУ и их селективного удаления (биопсии) используются портативные и, что чаще и удобнее, эндоскопические (лапароскопические) гамма-щупы или флуоресцентные камеры [28,29]. Последним достижением в вопросах биопсии СЛУ помимо новых гибридных трейсеров явилось внедрение в клиническую практику навигационных систем, облегчающих интраоперационный поиск СЛУ [30,31].

ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ И БИПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

«Золотым стандартом» диагностики поражения РЛУ при РПЖ до сих пор считается открытая или

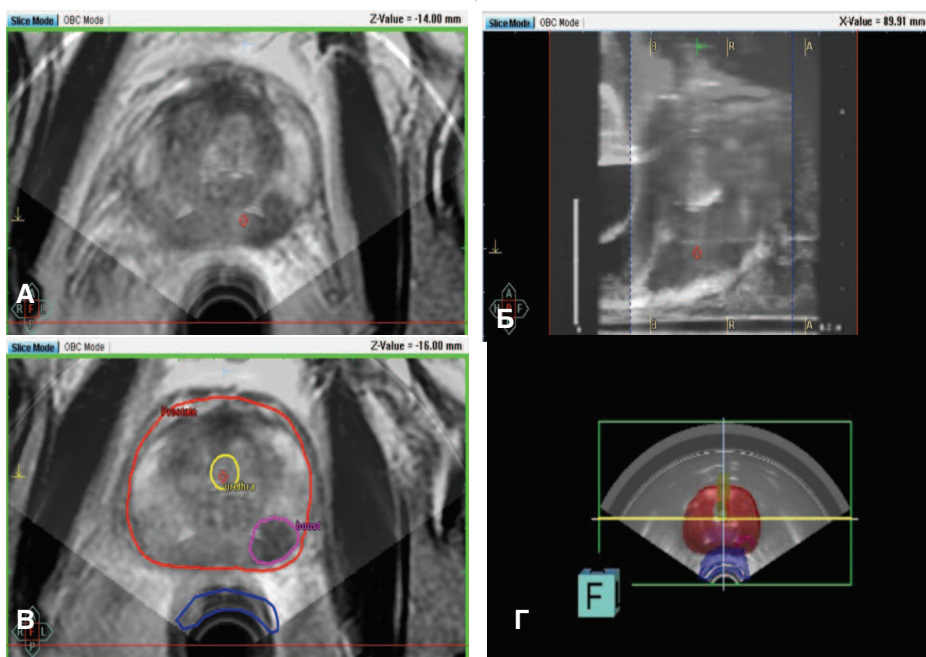


Рис. 1. Этапы определения места введения РФП: фьюжирование УЗИ и МР-сканов – поперечный (а) и сагитальный (б) срезы; очерченный очаг РПЖ (в) и трехмерная модель ПЖ с очагом (г).

лапароскопическая (роботическая) лимфаденэктомия [32]. В зависимости от объема удаленных ЛУ еще недавно выделяли несколько видов данного оперативного вмешательства: ограниченная, стандартная и расширенная. Однако исследования показали, что удаление ЛУ в пределах только запирающей ямки (ограниченная лимфаденэктомия) или в стандартных границах может сопровождаться недооценкой реального числа пораженных ЛУ в 50% случаев [32,33]. Накоплен достаточно большой материал, который позволяет по-новому взглянуть на расширенную лимфаденктомию (РЛАЭ). Рассматриваемое ранее как сугубо диагностическое вмешательство, удаление ЛУ, в расширенных границах значимо повышает показатели выживаемости больных РПЖ. Так, недавние исследования, показали 5-, 10- и 15-летнюю канцер-специфическую выживаемость больных после РПЭ при стадии pN1 на уровне 84-95%, 51-86% и 45%, соответственно, а общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 79-85%, 36-69% и 42%, соответственно [34]. Факторами, определяющими индивидуальный прогноз у пациентов с позитивными ЛУ являются число удаленных узлов, объем поражения узла и пенетрация капсулы опухолевым процессом [35,36]. S. Daneshmand и соавт, изучая влияние числа удаленных в ходе лимфодиссекции узлов на частоту обнаружения в них метастазов, ввел понятие плотности лимфатических узлов (отношение процента позитивных ЛУ к общему числу удаленных) [37]. Значение этого показателя более 20% ассоциировалось с достоверно неблагоприятным прогнозом. Таким образом, из всех вариантов лимфодиссекции при РПЖ в настоящее время оправдан только расширенный вариант.

РЛАЭ при РПЖ подразумевает удаление ЛУ, покрывающих наружную подвздошную артерию и вену, в области запирающей ямки, рас-

положенные краниально и каудально по отношению к запирающему нерву, а также ЛУ медиальнее и латеральнее внутренней подвздошной артерии. Согласно данным A. Mattei и соавт. при таком подходе удается получить адекватное количество материала из 75% всех регионарных анатомических областей, куда осуществляется лимфоток из ПЖ [38]. В другом исследовании было показано, что удаление ЛУ из вышеперечисленных областей позволяет корректно установить диагноз в 94% случаев [39]. Однако эти же авторы выявили существенный риск неполного удаления позитивных ЛУ в этих границах в 24% случаях у пациентов с pN+, который можно существенно снизить (до 3%) путем выполнения дополнительной диссекции в пресакральной зоне и в области общих подвздошных сосудов. С. Асаг и соавт. на основании литературных данных показали, что СЛУ могут не попадать в стандартные границы РЛАЭ в 3,6-36% случаев [21]. Таким образом, даже расширенная операция не гарантирует истинного представления о степени вовлечения РЛУ при РПЖ.

РЛАЭ имеет существенные недостатки, обусловленные относительно большой частотой осложнений, нередко требующих хирургической коррекции. По данным ряда исследований частота осложнений расширенной лимфодиссекции при РПЭ составляет около 20% (от 10,5% при удалении 1-5 ЛУ до 24,3% при удалении более 20 ЛУ), при этом наиболее часто наблюдаются следующие осложнения: внутритазовое лимфоцеле, повреждение крупных сосудов и нервов, тромбоз глубоких сосудов [40].

Высокий процент осложнений и недостаточная в определенных условиях эффективность РЛАЭ определяет необходимость разработки новых подходов к оценке регионарного лимфогенного распространения РПЖ, из которых наиболее перспективным является лим-

фаденэктомия с определением СЛУ (биопсия СЛУ). Выполненная в качестве начального этапа хирургического лечения, биопсия СЛУ, как правило, представляет собой комбинацию нескольких диагностических методик: предоперационную (непрямую), интра- и послеоперационную (прямую) лимфосцинтиграфию (ЛСГ), что позволяет добиться максимальной чувствительности и специфичности исследования [41].

Говоря о роли определения СЛУ в хирургическом лечении больных РПЖ, нельзя не акцентировать внимание на соответствии мест их наиболее частой локализации техническим особенностям оперативного вмешательства. Отток лимфы от ПЖ имеет ряд особенностей. В целом, он во многом схож с кровоснабжением органа и осуществляется вдоль магистральных сосудов таза. В настоящее время определяют четыре основных пути лимфатического дренажа предстательной железы [42]:

- латеральный (основной): ПЖ – запирающие ЛУ (медиальная цепочка наружных подвздошных ЛУ) – наружные и общие подвздошные ЛУ (средняя и латеральная цепочка наружных подвздошных ЛУ);
- внутренний подвздошный (гипогастральный): ПЖ – внутренние подвздошные ЛУ (цепочки лимфатических узлов вдоль висцеральных ветвей внутренних подвздошных сосудов);
- передний путь: ПЖ – паравезикальные – внутренние подвздошные ЛУ;
- пресакральный путь: ПЖ – мезоректальные – пресакральные ЛУ (латеральные и области промоториума, медиальная цепочка общих подвздошных ЛУ).

W. Meinhardt и соавт. изучили частоту выявления СЛУ в зонах, которые не входят в границы РЛАЭ [43]. Авторы осуществляли лапароскопическую биопсию СЛУ, по результатам которой было

установлено, что СЛУ определялись вне границ РЛАЭ в 31% случаев (37 из 121 пациентов). При этом у пяти из 37 наблюдаемых диагностировано опухолевое поражение СЛУ, которое сочеталось с позитивными ЛУ, удаленными в ходе оперативного вмешательства. Только у двух пациентов пораженные СЛУ являлись единственной локализацией регионарного распространения процесса. Зонами наиболее частого определения СЛУ, не входящих в объем РЛАЭ, были следующие: пресакральные – 9 (24,3%), узел Cloquet's – 8 (21,6%), паховые – 7 (18,9%), парааортальные – 6 (16,2%) и области передней брюшной стенки – 4 (10,8%). По данным F. Wawroschek и соавт. основным местом обнаружения СЛУ являются внутренние и наружные подвздошные сосуды – 32% и 29%, соответственно. Далее следует область запирающей ямки в 26% случаев. Частота обнаружения СЛУ в других зонах существенно меньше и находится в интервале от 7% (пресакральные и параректальные ЛУ) до 0,2% (паравезикальные ЛУ) [44]. Схожие результаты приводят и другие исследователи, определяя в качестве наиболее частой локализации СЛУ бассейн подвздошных сосудов [39,45-47].

Анализ работ, посвященных вопросам визуализации СЛУ при РПЖ, за последние 12 лет показывает, что на современном этапе выявляемость СЛУ составляет от 71,5% до 100% и, как правило, превышает 90%. При этом среднее значение ЛУ, определенных как «сигнальные», находится в интервале от 1,3 до 10, а частота поражения СЛУ опухолевым процессом составляет 12-25% случаев [48].

Рядом авторов первоначально предлагалось осуществлять классическую биопсию ЛУ при РПЖ по аналогии с исследованием при раке молочной железы, ограничиваясь удалением СЛУ, и выполнять РЛАЭ только в случае обнаружения в них опухолевых клеток по данным экс-

пресс-гистологии [49,50]. E.M. Wit и соавт. провели анализ большого числа исследований (1999-2016 гг.), посвященных изучению возможности использования биопсии СЛУ наряду с РЛАЭ при РПЖ в реальных клинических условиях. Общее число наблюдений составило 2509 пациентов [51]. В качестве стандартной методики была определена РЛАЭ. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 95,2% (81,8-100%), 100% (95,0-100%), 100% (87,0-100%) и 98,0% (94,3-100%), соответственно. Уровень ложноположительных ответов определен в 0% (0-5,0%), ложноотрицательных – 4,8% (0-18,2%). Авторы сделали вывод о том, что биопсия СЛУ имеет сравнимую с РЛАЭ диагностическую точность при отсутствии дополнительной диагностической ценности над лимфаденэктомией, что не позволяет рекомендовать биопсию в качестве процедуры, замещающей РЛАЭ.

Имеется возможность недооценки реально пораженных ЛУ. В обзоре, включающем 10 исследований, посвященных биопсии СЛУ у больных раком полового члена, была показана средняя частота ложноотрицательных ответов, равная 3,5% [52]. Несколько большее значение уровня ложноотрицательных ответов определено при других локализациях: меланома – 11%, рак молочной железы после неoadъювантной химиотерапии – 12,6-14,2% [53,54]. У больных РПЖ определение СЛУ характеризуется достаточно низким средним уровнем ложноотрицательных результатов (2%) при относительно большом разбросе (0-23%) [21]. Одна из возможных причин – различная агрессивность опухолей. Так, анализ результатов оценки лимфооттока ПЖ, проведенный F. Wawroschek и соавт., показал общий уровень ложноотрицательных результатов равный 5,5% [55]. При этом была отмечена связь обнаружения СЛУ

со степенью дифференцировки опухоли: частота ложноотрицательных ответов при сумме баллов по шкале Gleason равной 6-7 баллов составила 4%, при сумме 8-10 – 14%. Объяснением этого феномена может служить представление о том, что при полном замещении СЛУ опухолевой тканью имеет место перенаправление лимфооттока в узлы другого порядка, обусловленное его блокадой [24]. Практическим приложением этих представлений может служить рекомендация предварительной оценки размеров тазовых ЛУ и отказ от определения СЛУ в случае их увеличения более 15 мм в диаметре [21].

Другой причиной снижения диагностической эффективности определения СЛУ при РПЖ может быть предшествующее оперативное вмешательство или лучевая терапия ПЖ или органов малого таза. Так, L Vermeegen и соавт. показали, что частота обнаружения СЛУ в зонах, не входящих в границы РЛАЭ, достигала 80% у пациентов, которым в анамнезе проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или оперативное вмешательство, по сравнению с 34% – у первичных нелеченых пациентов [56]. Наиболее часто существенное изменение лимфооттока от ПЖ наблюдается у пациентов, ранее перенесших трансуретральную резекцию железы [48,57].

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методика стандартного облучения зон регионарного лимфогенного распространения РПЖ достаточно подробно описана в рекомендациях ведущих радиотерапевтических ассоциаций. Наиболее часто в настоящее время используются

подходы, предлагаемые специалистами RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), GETUG-AFU (French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology) и UK CRUK PIVOTAL (Cancer Research United Kingdom Prostate and pelvIs Versus prOsTate Alone Treatment for Locally Advanced Prostate Cancer). В настоящее время имеются единичные работы, посвященные изучению лимфоотока от ПЖ для оптимизации лучевой терапии РПЖ. Так, одними из первых исследователей в этой области М. Krengli и соавт. было показано, что 16 из 32 (50%) СЛУ, обнаруженных при ОФЭКТ, не входили в общепринятые границы CTV (clinical target volume) клинический объем облучения) [45]. Наиболее частой локализацией СЛУ за пределами границ облучения были общие подвздошные и пресакральные ЛУ. В целом, СЛУ и другие тазовые ЛУ, обнаруженные при исследовании, не входили в CTV у 5 из 20 (25%) пациентов. О еще более значимом несоответствии стандартных границ облучения и индивидуального лимфоотока от ПЖ свидетельствуют результаты, полученные U. Ganswindt и соавт.: у 19 из 25 (76%) обследованных при помощи ОФЭКТ пациентов, выявленные СЛУ не входили в поля облучения, определенные по данным КТ-топометрии [58]. Как правило, это было обусловлено локализацией СЛУ в пресакральной (параректальной) зонах. Наиболее частыми локализациями СЛУ, входящими в границы CTV, были зоны наружной, внутренней и общей подвздошных вен – 35%, 18,3% и 11,3%, соответственно. Полученные результаты использованы авторами при планировании модулированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) на зоны регионарного метастазирования 50,4 Гр.

Н. Vees соавт. проанализировали результаты применения мультимодального диагностического подхода (ОФЭКТ/КТ) и ПЭТ/КТ

(18F-холин) при определении СЛУ при планировании ДЛТ у больных РПЖ группы высокого риска [46]. Всего было выявлено 104 СЛУ (в среднем 5,2, от 1 до 10). Их них 27 СЛУ были обнаружены за пределами стандартных полей облучения: 17 – в ретроперитонеальной зоне (правая и левая парааортальная) выше уровня S1, 9 – в параректальной клетчатке и один – в правой паховой зоне.

Оценивая результативность идеи определения индивидуального лимфоотока с целью оптимизации ДЛТ РПЖ нельзя не сказать о работе А. Müller и соавт., посвященной изучению результатов модулированной по интенсивности ДЛТ таза у больных РПЖ группы высокого риска, проведенной на основании предварительного определения СЛУ [59]. В исследование вошел 61 пациент, длительно получавший нео-/адъювантную гормональную терапию. СОД на регионарные пути лимфоотока составила 50,4 Гр с увеличением на ПЖ посредством интегрированного boost (брахитерапии) до 70,0 Гр. Авторы продемонстрировали, что пятилетняя общая выживаемость у этих пациентов составила 84,4%, отсутствие биохимической прогрессии отмечено в 73,8% случаев. Был сделан вывод, что индивидуальный подход с вовлечением в зону CTV СЛУ при проведении ДЛТ при РПЖ высокого риска имеет огромное значение, что подтверждается низкой частотой рецидивов по сравнению с контрольной группой.

Е. Сесі и соавт. при помощи ПЭТ/КТ с 11С-холином показали, что у одной трети пациентов с биохимическим рецидивом после ДЛТ прогрессирование РПЖ обусловлено микроскопическим поражением РЛУ [60]. При этом локализация этих ЛУ в большинстве случаев совпадала с зонами СЛУ, не входящими в стандартные границы облучения (RTOG). Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы, что приблизительно 30% случаев микроскопического по-

ражения РЛУ может успешно лечиться посредством модулированной по интенсивности ДЛТ органов таза с учетом индивидуальной топографии СЛУ [59].

Таким образом, исследования индивидуальных особенностей лимфогенного распространения РПЖ показывают их значительную вариабельность, что может объяснить неудачи при проведении ДЛТ органов малого таза [58,61]. Местами наиболее частой локализации СЛУ, не входящими в стандартные границы облучения, является парааортальная / общая подвздошная, параректальная и наружная подвздошная / паховая зоны [45,46,59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с действующими мультимедицинскими рекомендациями ведущих онкологических организаций (EAU-ESTRO-SIOG guidelines 2016) по лечению РПЖ биопсия СЛУ в настоящий момент признается в качестве эффективного и перспективного метода. Однако отсутствие достаточного количества клинических результатов не позволяет рекомендовать его в качестве рутинной методики, относя к числу экспериментальных. В вопросах определения СЛУ у пациентов РПЖ имеется целый ряд нерешенных проблем, ограничивающих широкое клиническое применение этого высокотехнологичного метода диагностики. До настоящего времени методика определения СЛУ у данной категории больных не стандартизована и не прекращаются исследования относительно выбора препарата, места и объема его введения, а также времени проведения исследования. Это не позволяет рекомендовать указанную методику в качестве рутинного инструмента, дающего важную информацию, необходимую как при определении объема оперативного вмешательства, так и при планировании современной лучевой терапии. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, сигнальный лимфатический узел, лимфосцинтиграфия, простатолимфосцинтиграфия, лимфодиссекция.

Key words: prostate cancer, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, prostatolymphoscintigraphy, lymphodissection.

Резюме:

Точное представление о путях лимфатического оттока при раке предстательной железы (РПЖ) позволяет решить одну из важных задач клинической онкоурологии – определение стадии заболевания и тактики его лечения, так как поражение опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов является одним из независимых факторов прогноза у больных. Исторически интерес к изучению лимфотока от предстательной железы (ПЖ) в первую очередь проявляли хирурги для решения двух проблем: определение адекватных границ лимфодиссекции при радикальном хирургическом лечении и максимальное минимизирование ее объема для снижения частоты осложнений. Вместе с тем важность точной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов имеет не меньшее значение и при проведении лучевой терапии. Высокий риск лимфогенной инвазии позволяет осуществить правильный выбор метода лечения – брахитерапия в качестве монотерапии или в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Знание уровня поражения тазовых лимфатических узлов и индивидуальных путей оттока лимфы у больных РПЖ позволит оптимизировать планирование полей облучения, что особенно актуально при использовании новых высокотехнологичных методов радиотерапии, которые позволяют надежно контролировать заболевание на этапе его локорегионарного распространения. Вместе с тем чувствительность наиболее распространенных методов медицинской визуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография) в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов остается на достаточно низком уровне. В этой связи, представляется чрезвычайно актуальным вопрос возможности использования новых методов радионуклидной диагностики в визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфотока у больных раком предстательной железы.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Radioisotope lymphoscintigraphy in prostate cancer: a modern view on the problem

R. V. Novikov

An accurate understanding of the ways of lymphatic drainage in prostate cancer allows to solve one of the important tasks of clinical oncology – staging and treatment of the disease, as the lesion neoplastic process of the regional lymph nodes is one of the most important independent factors of prognosis in patients. Historically, interest in the study of lymph prostate first showed surgeons to address two issues: to establish proper boundaries lymphodissection in radical surgical treatment and to minimize its volume to reduce the frequency of complications. However, the importance of accurate diagnosis of metastatic lymph nodes is no less important and at carrying out of radiotherapy. High risk of nodal invasion to allow correct selection of methods of treatment is brachytherapy as monotherapy or in combination with external beam radiation therapy. Knowledge of the level of involvement of the pelvic lymph nodes and ways of lymph outflow in patients with prostate cancer is of particular importance in the choice of volume radiation fields, which is especially important when using new high-tech methods of radiotherapy that enable you to reliably control the disease at the stage of its locoregional spread. However, the sensitivity of the most common medical imaging techniques in the diagnosis of metastatic lymph nodes remains at a low level. In this context, a vital question of the possibility of using new methods of radionuclide diagnostics in imaging sentinel lymph nodes and ways of lymph flow in patients with prostate cancer.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tischendorf F. On the functional macro- and microstructure of the lymphatic system. In memory of Rudolf Virchow (1821-1902). *Biochem Exp Biol* 1980; 16(4): 447-59.
2. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4: 297-23.
3. Fisher B. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. *I Normal nodes Cancer* 1967; 20 (11): 1907-13.
4. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015; 21(1): – 3-6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000091.
5. Jakobsen JK. Sentinel node biopsy in uro-oncology: a history of the development of a promising concept. *Urol Oncol* 2015; 33(11):486-93. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.08.010.
6. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456-66.
8. Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157: 109-20.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-9.
10. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2(5): 303-8.
11. Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастеральных лимфоузлов. *Вопросы онкологии* 2015; 61(5):737-744.
12. Крижвидкий ПИ, Канаев СВ, Новиков СН, Черная АВ, Криворотько ПВ, Семиглазов ВФ и соавт. Использование ОФЭКТ/КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015; 61(4):624-8.
13. Fortuin A, Rooij Md, Zamecnik P, Haberkorn U, Barentsz J. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13842-75. doi: 10.3390/ijms140713842.
14. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol*. 1999; 36(6):595-600.
15. Salem CE, Hoh CK, Wallace AM, Vera DR. A preclinical study of prostate sentinel lymph node mapping with [99mTc] diethylenetriamine pentaacetic acid-mannosyl-dextran. *J Urol*. 2006; 175(2):744-8. doi:10.1016/S0022-5347(05)00139-4.
16. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, Egawa M, Tsushima H, Yamada M et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol*. 2005; 33(2):78-82.
17. van den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 58(2): 193-206.
18. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1999; 29(12):604-607.
19. Lee ES, Kim TS, Kim SK. Current status of optical imaging for evaluating lymph nodes and lymphatic system. *Korean J Radiol*. 2015;16(1): 21-31. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.21.
20. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, Valdés Olmos RA, van Leeuwen FW. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol*. 2011; 60(4): 826-33. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.024.
21. Acar C, Kleinjan GH, van den Berg NS, Wit EM, van Leeuwen FW, van der Poel HG. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol*. 2015; 22(10):

- 898-909. doi: 10.1111/iju.12863.
22. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope- and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. *Urology* 2012; 80(5): 1080-6. doi: 10.1016/j.urology.2012.05.050.
23. Manny TB, Patel M, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1162-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.017.
24. Бабинцев А.В. Значение лимфопростатсцинтиграфии в лучевой диагностике регионарных метастазов рака предстательной железы: дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. 116 с.
25. Janetschek G, Hruby S. Editorial comment on «Simplified intraoperative sentinel-node detection performed by the urologist accurately determines lymph-node stage in prostate cancer». *Scand J Urol* 2015; 49(1): 77-8. doi: 10.3109/21681805.2014.975838.
26. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Крижвицкий П.И., Ильин Н.Д. Способ диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком предстательной железы. Патент на изобретение № 2564965, приоритет изобретения от 01.10.2014 г.
27. Крижвицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2016; 2: 272-6.
28. van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, Welling MM, van der Poel HG, van den Berg NS et al. Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(1): 1-17.
29. Kleinjan GH, van den Berg NS, Brouwer OR, de Jong J, Acar C, Wit EM et al. Optimisation of fluorescence guidance during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 66(6): 991-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.014.
30. Brouwer OR, Buckle T, Bunschoten A, Kuil J, Vahrmeijer AL, Wendler T et al. Image navigation as a means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery. *Phys Med Biol* 2012; 57(10): 3123-36. doi: 10.1088/0031-9155/57/10/3123.
31. van den Berg NS, Valdés-Olmos RA, van der Poel HG, van Leeuwen FW. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: a hybrid approach. *J Nucl Med* 2013; 54(4): 493-6. doi: 10.2967/jnumed.112.113746.
32. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65(1): 124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
33. Arenas LF, Füllhase C, Boemans P, Fichtner J. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol* 2010; 41(1): 10-4. doi: 10.1055/s-0029-1224663.
34. Gakis G, Boorjian AS, Briganti A, Joniau S, Karazanashvili G, Karnes RJ et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 66(2): 191-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.033.
35. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node metastasis following radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest lymph node metastasis. *BJU Int* 2014; 114(4): 503-10. doi: 10.1111/bju.12342.
36. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 212-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.011.
37. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004; 172(6): 2252-5.
38. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008; 53(1): 118-25. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
39. Joniau S, van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3): 450-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.057.
40. Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications—a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 65(1): 7-16. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.057.
41. Нюшко К.М. Выбор объема лимфаденэктомии у больных локализованным и местнo-распространенным раком предстательной железы: дис... канд. мед. наук. Москва. 2008. 122 с.
42. Paño B, Sebastià C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macías NG et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics* 2011; 31(1): 135-60. doi: 10.1148/rg.311105072.
43. Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA, Bex A, Brouwer OR, Horenblas S. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: the relevance of locations outside the extended dissection area. *Prostate Cancer* 2012; doi:10.1155/2012/751753 (accessed: 19.07.2011).
44. Wawroschek F, Harzmann R, Weckermann D. Value of sentinel node biopsy for urological tumors. *Urologe A* 2005; 44(6): 630-4. doi:10.1007/s00120-005-0834-4.
45. Krengli M, Ballarè A, Cannillo B, Rudoni M, Kocjancic E, Loi G et al. Potential advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 1100-4. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.047.
46. Vees H, Steiner C, Dipsasquale G, Chouiter A, Zilli T, Velazquez M et al. Target volume definition in high-risk prostate cancer patients using sentinel node SPECT/CT and 18F-choline PET/CT. *Radiat Oncol* 2012; URL: <http://www.ro-journal.com/content/7/1/134>. doi: 10.1186/1748-717X-7-134.
47. Winter A, Kneib T, Henke R, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014; 21(1): 58-63. doi: 10.1111/iju.12184.
48. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Sentinel node approach in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015; 34(6): 358-71. doi: 10.1016/j.remnm.2015.07.007.
49. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, Hundt I, Hennenlotter J, Anastasiadis AG et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection—a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49(2): 280-5. doi:10.1016/j.eururo.2005.08.021.
50. Jeschke S, Beri A, Grüll M, Ziegerhofer J, Prammer P, Leeb K et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(1): 126-32. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.064.
51. Wit EM, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, Liedberg F et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: a systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2016; 1(4): 596-605. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.007.
52. Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, Wroclawski ML, Amarante RD, Pompeo AC et al. Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(7): 2026-34. doi: 10.1245/s10434-010-1546-6.
53. Luo S, Lobo AZ, Tanabe KK, Muzikansky A, Durazzo T, Sober A et al. Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes. *JAMA Surg* 2015; 150(5): 465-472. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3843.
54. Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminias DJ. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: are the current false negative rates acceptable? *Breast* 2015; 24(4): 318-20. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.026.
55. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1377-82. doi: 10.1007/s00259-009-1157-2.
56. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(11): 2021-6. doi: 10.1007/s00259-010-1527-9.
57. Rousseau C, Rousseau T, Mathieu C, Lacoste J, Potiron E, Aillet G et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection in prostate cancer patients: the additional value depends on preoperative data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1849-56. doi: 10.1007/s00259-016-3397-2.
58. Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Alber M, Frey B et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2): 347-55. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.082.
59. Müller A, Eckert F, Paulsen F, Zips D, Stenzl A, Schilling D et al. Nodal clearance rate and long-term efficacy of individualized sentinel node-based pelvic intensity modulated radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(2): 263-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.031.
60. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 415: 878-86. doi: 10.1007/s00259-013-2655-9.
61. Morikawa LK, Roach M 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1): 6-16. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.074.

REFERENCES (11, 12, 24, 26, 27, 41)

11. Kanaev S.V., Novikov S.N. Rol' radionuklidnoi vizualizatsii putei limfootoka pri opredelenii pokazanii k obлучeniyu parasternal'nykh limfouzlov [The role of radionuclide imaging pathways of lymphatic drainage in the determination of the indications for irradiation of the parasternal lymph nodes]. *Voprosy onkologii* 2015;61(5):737-44. (In Russian)

12. Krizhivitskii P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Chernaya A.V., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.F., Semenov I.I., Ponomareva O.I., Il'in N.D., Zhukova L.A. Ispol'zovanie OFEKT/KT dlya vizualizatsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [The use of SPECT/CT for visualization of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer] *Voprosy onkologii* 2015;61(4): 624-28. (In Russian)

24. Babintsev A.V. Znachenie limfoprostatsintigrafii v luchevoi diagnostike regionalnykh metastazov raka predstatel'noi zhelezy [The value of limfoproliferative radiation in the diagnosis of regional metastases of prostate cancer]. Cand.Med.Sci [dissertation]. Russian scientific center of radiology and surgical technologies, St. Petersburg, 2005. 116 с. (in Russian)

26. Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., Krizhivitskii P.I., Il'in N.D. Sposob diagnostiki porazheniya regionalnykh limfouzlov u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy [A method for diagnosing lesions of regional lymph nodes in patients with prostate cancer]. *Patent RU 2564965*, 01.10.2014.

27. Krizhivitskii P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Novikov R.V., Il'in N.D. Primenenie OFEKT-KT dlya vizualizatsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov i putei limfootoka u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy [The use of SPECT-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with prostate cancer] *Voprosy onkologii* 2016;62(2): 272-76. (In Russian)

41. Nyushko K.M. Vybor ob'emа limfadenektomii u bol'nykh lokalizovannykh i mestno-rasprostranennym rakom predstatel'noi zhelezy [The choice of lymphadenectomy in patients with localized and locally advanced prostate cancer]. Cand.Med.Sci [dissertation] Moscow scientific research oncological Institute P.A. Herzen, Moscow, 2008. 122 с. (in Russian)

Гистологическое обоснование сроков фаллоэндопротезирования после радикальной простатэктомии

П.С. Кызласов¹, М.М. Соколычик¹, О.В. Паклина², А.Г. Мартов¹, Г.Р. Сетдикова², Т.М. Топуззов³, Е.А. Гринь³, И.Н. Орлов³

¹ ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России,

² ГКБ им. С.П. Боткина,

³ СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Kyzlasov P.S. – PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Соколычик М.М. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: 7203331@gmail.com

Sokol'shchik M.M. – Dr.Sc., Professor, head of the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: 7203331@gmail.com

Паклина О.В. – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Pakhlina O.V. – Dr.Sc., Professor, head of the pathology Department of the clinical hospital of S. P. Botkin; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: martovalex@mail.ru

Martov A.G. – Dr.Sc., Professor, head of the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Сетдикова Г.Р. – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина; e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Setdikova G.R. – PhD, doctor pathologist Department of the clinical hospital of S. P. Botkin; e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Топуззов Т.М. – врач-уролог в урологическом отделении СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"; e-mail: ttopuzov@gmail.com

Topuzov T.M. – doctor-urologist at urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: ttopuzov@gmail.com

Гринь Е.А. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Grin E.A. – doctor-urologist at urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"; e-mail: www.endourocenter.ru

Orlov I.N. – PhD, head of the urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: www.endourocenter.ru

Число пациентов со стойкой утратой эрекции после радикальной простатэктомии (РПЭ) может достигать 28%. Патогенез эректильной дисфункции (ЭД) является многокомпонентным и сложным. С морфофункциональной точки зрения ключевой механизм ЭД состоит в интраоперационном повреждении нервных стволов, которое вызывает локальную ишемию, ведущую к апоптозу эндотелия кровеносных сосудов. В результате снижается выработка оксида азота (NO) и ингибируется высвобождение простагландина, который, в свою очередь, ингибирует процессы аккумуляции коллагена I и III типов в гладкой мускулатуре и соответственно, интенсифицируется развитие соединительной ткани, развивается фиброз. Отсутствие спонтанных эрекций в послеоперационном периоде только усугубляет выраженность патологического процесса, усиливая процессы ишемии и апоптоза в

кавернозных телах [1]. В целом, патогенез и патоморфология ЭД изучены достаточно тщательно, базовые исследования проведены еще 7-10 лет назад [2,3,4]. Доказано, что денервация при РПЭ запускает механизм развития стресс-реакции всех клеточных пулов в кавернозной ткани, в результате развивается кавернозный фиброз, эндотелиальная дисфункция и нарушается клеточная пролиферация. Апоптоз и фиброз гладких мышечных волокон, в свою очередь, запускает механизм вено-окклюзионной эректильной дисфункции [3]. Можно утверждать, что относительно необходимости комплексной и максимально ранней пенильной реабилитации достигнут консенсус. В многочисленных источниках убедительно показано, что тщательное выполнение программы пенильной реабилитации ускоряет время восстановления эректильной функции и увеличивает количество пациентов, способных к сексуальной активности спустя 12 месяцев после

операции РПЭ. Основными задачами пенильной реабилитации в период 1-2 лет после простатэктомии считают обеспечение оксигенации кавернозной ткани и замедление процессов фиброза [1,5,6]. Показано, что восстановление уровня оксида азота в кавернозной ткани сдерживает развитие стресс-реакции клеток и может являться методом профилактики ремоделирования кавернозной ткани и эректильной дисфункции после РПЭ [1]. Также среди подавляющего большинства ученых и врачей сложилось общее восприятие следующей последовательности лечебных мероприятий: медикаментозная терапия, интракавернозные инъекции и аппаратные методы, хирургическое лечение; при этом фаллопротезирование рассматривается как «третья линия обороны», финальный, необратимый метод [7-12].

Однако в настоящее время практически полностью отсутствуют какие-либо обоснованные подходы к определению оптимального вре-

менного диапазона и условий для выполнения фаллопротезирования. Так, по данным ряда публикаций интервал между основной операцией и протезированием составляет от 2 месяцев до 10 лет (в среднем – 2,5-3 года) [13-15]. При этом исследователи не приводят данные, которые хотя бы субъективно поясняли выбор срока проведения хирургического лечения ЭД.

Сторонники максимально раннего выполнения фаллопротезирования основывают свои подходы на анализе функциональных исходов. В исследование G. Megas и соавт. было включено 153 пациента, перенесших нервосберегающую РПЭ; через 6 месяцев после операции у 69 (45%) зафиксирована ЭД. Из этой группы 44 пациента приняли участие в дальнейшем исследовании. В первой группе (n=25) пациентам было выполнено фаллопротезирование, во второй (n=29) – больным назначен пероральный прием тадалафила. Демографически и медицински группы были стандартизированы. Для оценки функциональных результатов использовалась общепризнанная шкала «International Index of Erectile Function (IIEF)». Анкетирование пациентов проводилось в сроки 6, 12 и 24 месяца после начала лечения ЭД. В итоге, по всем показателям, характеризующим эректильную функцию, в группе фаллопротезирования зафиксированы более высокие статистически достоверные результаты. Эти данные авторы работы использовали для обоснования концепции раннего фаллопротезирования после нервосберегающей РПЭ [16]. Вместе с тем, явных указаний об оптимальных сроках восстановительной хирургии в статье не приводится. Лишь косвенно можно понять, что показанием к операции служил факт диагностики ЭД через 6 месяцев после РПЭ.

Достаточно убедительным контраргументом служат данные, полученные в результате ряда экспериментов на животных. Согласно ис-

следованиям K. Hatzimouratidis и соавт. ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа обладают выраженной способностью к торможению процессов апоптоза и фиброза. Показана нормализация выработки и соотношения I и III типов коллагена под действием тадалафила и силденафила и их антипролиферативный эффект относительно фибробластов. Вместе с тем тадалафил не оказывает значимого влияния на уровень трансформирующего фактора роста бета-1, синтазы оксида азота, ксантина оксидоредуктазы. Все приведенные результаты подтверждены иммуногистохимически и гистологически [17-19]. Более современные исследования, базирующиеся на анализе экспрессии генов, факторов роста, металлопротеиназ, в целом подтверждают уже известные данные о влиянии силденафила [20]. Сторонники концепции раннего фаллопротезирования апеллируют к отсутствию сведений об аналогичных эффектах у людей, в основном обусловленных отсутствием единых подходов и протоколов медикаментозной пенильной реабилитации [16]. Однако еще в 2008 г. F. Iacono и соавт. были опубликованы результаты гистопатологического исследования кавернозных тел по результатам биопсии. В группу (n= 21) вошли пациенты, перенесшие РПЭ и регулярно получавшие силденафил в течение двух месяцев после операции. Биопсия кавернозных тел проводилась до и после РПЭ. В результате не было обнаружено достоверных различий в удельном весе соединительной ткани в кавернозных телах до и после радикальной простатэктомии на фоне терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа [21]. Более современные исследования подтверждают приведенные результаты. Инструментально и гистологически показано, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа способны оказывать положительный эффект на клеточном уровне на фоне ЭД после РПЭ [22].

Определенным ограничением данных исследований является длительность наблюдения. Остается неясным наличие динамического изменения «восприимчивости» кавернозной ткани к ингибиторам фосфодиэстеразы 5 типа в отдаленном периоде после РПЭ. Таким образом, приходится констатировать, что за практически полувековую историю применения фаллопротезирования как метода восстановления эректильной функции после РПЭ так и не сложились обоснованные критерии выбора оптимального срока для его применения [23]. Фаллопротезирование дает хорошие функциональные результаты. Но применение необратимого метода в ситуации, когда возможности для медикаментозной терапии еще полностью не исчерпаны, представляется неправильным. В связи с этим важной научной задачей является обоснование сроков для фаллопротезирования, точнее – разработка методов объективизации состояния кавернозной ткани, после РПЭ. M.C. Cho и соавт. показано, что иммуногистохимические исследования потенциально могут быть использованы для оценки степени фиброза кавернозной ткани [24]. Следовательно, эти методы могут объективизировать состояние тканей, выявить «необратимый фиброз» как четкое и однозначное показание к фаллопротезированию. Однако значимых научных исследований в этой сфере нет.

Полагаем, что наличие четких критериев планирования сроков фаллопротезирования может положительно сказаться на финансовых аспектах (сокращение расходов на диагностические вмешательства, на уже заведомо неэффективную консервативную терапию), морально-психологическом состоянии пациентов (сокращение периода пребывания в состоянии выраженной ЭД), уровне послеоперационных осложнений (проведение протезирования в максимально безопасные периоды с позиций течения

основного заболевания, его терапии и т.д.), устойчивости достигнутых функциональных результатов. Необходимо дальнейшее изучение вопроса формирования подходов к выбору оптимальных сроков фаллопротезирования после радикальной простатэктомии. Реализация сказанного может быть достигнута только путем углубленного исследования состояния кавернозной ткани на клеточном и молекулярном уровне с применением арсенала современных гистологических и иммуногистохимических методов.

Целью исследования явилось изучение состояния кавернозной ткани в разные сроки после РПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. В исследование были включены пациенты, перенесшие РПЭ с 2011 по 2016 годы. В течение трех месяцев после операции все пациенты принимали малые дозы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. При отсутствии эффекта в течение трех месяцев (стойкая ЭД) пациенты включались в исследование (n=96). Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=53) – пациенты, которым фаллоэндопротезирование проводилось через 3-4 месяца после РПЭ; контрольная группа (n=43) – пациенты, которым фаллоэндопротезирование проводилось через 12 и более месяцев после РПЭ.

Возраст пациентов колебался от 47 до 70 лет в обеих группах, средний возраст составил 60±6 лет. Критерии включения в исследование:

- наличие эрекции до РПЭ;

- отсутствие заболеваний соединительной ткани;
- желание вести регулярную половую жизнь;
- отсутствие эрекции в течение трех месяцев после РПЭ.

Критерии исключения из исследования:

- длительная эректильная дисфункция до РПЭ;
- заболевания соединительной ткани;
- наличие эрекции после РПЭ.

Для оценки состояния кавернозной ткани проводилось ее морфологическое исследование на основании материала, полученного при выполнении фаллоэндопротезирования. Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином по Малори, применяли метод серебрения. В качестве первичных антител для иммуногистохимии использовали актин гладкомышечных клеток, коллагены I, III. Интенсивность реакций оценивали полуколичественным методом: (-/0) – отрицательная, (+/1) – слабая, (++)/2 – средняя, (+++)/3 – интенсивная. Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0 с вычислением среднего отклонения, коэффициента корреляции Пирсона и критерия Стьюдента.

Оценка выраженности степени фиброзных изменений проводилась полуколичественным методом: 1 балл – минимальные фиброзные изменения, 2 балла – умеренные фиброзные изменения, 3 балла – выраженные фиброзные изменения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования обнаружено, что на светоптическом уровне во всех наблюдениях фиброзные изменения кавернозной ткани полового члена носили неравномерный характер. Так, в основной группе больных в большинстве случаев (83,0%) фиброзные изменения расценены как минимальные, проявляющиеся в виде небольших прослоек ретикулиновых и тонких коллагеновых волокон с обильным переплетением мышечных волокон (рис. 1, рис. 2). Фиброзные изменения умеренного и выраженного характера обнаружены в 11,3% и 3,7% случаев, соответственно. Напротив, по мере увеличения сроков протезирования после РПЭ отмечалось нарастание фиброзной массы и заметное уменьшение мышечных волокон. При этом была выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью фиброзных изменений и сроком протезирования после РПЭ ($r=0,80$ $p=0,0001$) (рис. 1, рис. 3). Статистически значимой корреляционной зависимости выраженности фиброзных изменений от возраста пациента выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 1).

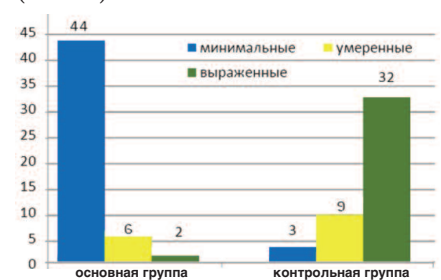


Рис.1. Выраженность фиброзных изменений в основной и контрольной группах

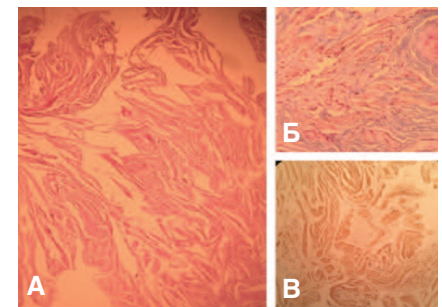


Рис.2. Основная группа, кавернозная ткань. А - коллагеновые и мышечные волокна, Окр.: гематоксилин-эозин, ув. x200; Б - Тонкие прослойки коллагеновых волокон. Окр.: по Малори, ув. x400; В - ИГХ, гладкомышечный актив в мышечных волокнах, ув. x400

Таблица 1. Выраженность фиброзных изменений (ФИ) в разных возрастных группах после РПЭ

	Минимальные ФИ	Умеренные ФИ	Выраженные ФИ
>50 лет	5	1	2
51-60 лет	12	9	16
61-70 лет	30	5	16

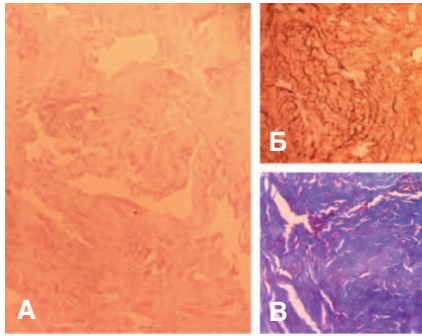


Рис.3. Контрольная группа, кавернозная ткань. А - коллагеновые волокна, кавернозная ткань. Окр.: гематоксилин-эозн, ув. x200; Б - ИГХ, коллаген I типа, ув. x400; В - Коллагеновые волокна. Окр.: по Малори, ув. x400

При иммуногистохимическом изучении фибриллярных коллагенов кавернозной ткани были обнаружены различия, связанные с изменением, как количественного, так и качественного состава коллагенового матрикса в зависимости от степени выраженности фиброзных изменений. Так, при минимальной степени изменений отмечалось усиление экспрессии коллагена III

типа (+++), а при выраженной степени – ее снижение. Так же, по мере нарастания склеротических изменений заметно накапливался коллаген I типа, который более характерен для необратимых изменений (рис.4).

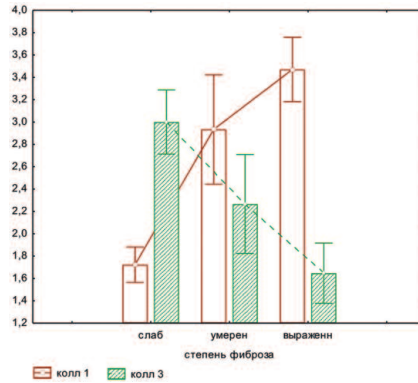


Рис.4. Зависимость количества содержания коллагена I и III типа от степени фиброзных изменений

Очевидно, что в ранние сроки после РПЭ (до 4 мес.) фиброзные изменения кавернозной ткани минимальны и представлены ретикулярными волокнами и коллагеном III типа, в дальнейшем происходит

увеличение объема и площади фиброзных изменений и замещение обратимого коллагена III типа на необратимый коллаген I типа, что подтверждается статистически: отмечена обратная зависимость между коллагенами I и III типов ($r=-0,49$ $p=0,0012$), и коллагеном III типа и степенью фиброзных изменений ($r=-0,58$ $p=0,0001$), а также прямая зависимость между коллагеном I типа и степенью фиброзных изменений ($r=0,75$ $p<0,05$).

ВЫВОДЫ

Учитывая прогрессивное нарастание фиброзных изменений в кавернозной ткани полового члена после РПЭ и увеличение содержания необратимого коллагена I типа, мы считаем, что при отсутствии эрекции после радикальной простатэктомии протезирование полового члена целесообразно выполнять в срок 3-4 месяца после РПЭ. ■

Ключевые слова: фаллоэндопротезирование, рак предстательной железы, реабилитация, копулятивная дисфункция, импотенция, эректильная дисфункция.

Key words: : phalloendoprosthesis, prostate cancer, rehabilitation, copulative dysfunction, impotence, erectile dysfunction.

Резюме:

Радикальная простатэктомия является золотым стандартом лечения рака предстательной железы, при этом уровень пациентов со стойкой утратой эрекции после радикальной простатэктомии может достигать 28%. В многочисленных источниках убедительно показано, что тщательное выполнение программы пенильной реабилитации ускоряет время восстановления эректильной функции и увеличивает удельный вес пациентов, способных к сексуальной активности спустя 12 месяцев после операции радикальной простатэктомии. Однако практически полностью отсутствуют какие-либо обоснованные подходы к определению оптимального временного диапазона и условий для выполнения фаллопротезирования. В статье приведены обуславливающие актуальность исследования состояния кавернозной ткани в разные сроки после радикальной простатэктомии. Приведены данные собственного исследования. В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы: одним выполнялось фаллоэндопротезирование через 3-4 месяца после радикальной простатэктомии; другим – через 12 и более месяцев после радикальной простатэктомии. По результатам морфологического исследования были получены следующие данные: при изучении кавернозной ткани у пациентов с ранними сроками фаллопротезирования в большинстве случаев фиброзные изменения расценены как минимальные, проявляющиеся в виде небольших прослоек ретикулиновых и тонких коллагеновых волокон с обильным переплетением мышечных волокон; у пациентов с поздними сроками – отмечалось нарастание фиброзной массы и заметное

Summary:

Histological substantiation of terms of phalloendoprosthesis after radical prostatectomy

Kyzlasov P. S., Sokol'shchik M. M., Pakhlina O. V., Martov A. G., Setdikova G. R., Topuzov T. M., Grin E. A., Orlov I. N.

Radical prostatectomy is the gold standard treatment for prostate cancer, the level of patients with persistent loss of erection after radical prostatectomy can reach 28%. Numerous sources have convincingly shown that careful implementation of the program of penile rehabilitation speeds up recovery time of erectile function, and increases the proportion of patients capable of sexual activity at 12 months after surgery radical prostatectomy. However, almost completely lacks any reasonable approaches to the determination of the optimal time range and conditions for the execution of the penile prosthesis. The article describes determining the relevance of the study of the state of the cavernous tissue at different times after radical prostatectomy. Given the results of the study. In the course of the study, the patients were divided into 2 groups: one performed phalloendoprosthesis 3-4 months after radical prostatectomy; the other after 12 months or more after radical prostatectomy. According to the results of morphological studies the following data were obtained: in the study of cavernous tissue in patients with an early penile prosthesis, in most cases, fibrosis is regarded as the minimum, which is manifested in the form of a small interlayer retikulinovye and thin collagen fibers with abundant interlacing muscle fibers

уменьшение мышечных волокон. При иммуногистохимическом исследовании фибриллярных коллагенов кавернозной ткани были обнаружены различия, связанные с изменением, как количественного, так и качественного состава коллагенового матрикса в зависимости от степени выраженности фиброзных изменений. Учитывая результаты прогрессивного нарастания фиброза, а также увеличения содержания коллагена I типа авторы делают вывод о целесообразности выполнения протезирования полового члена на сроке 3-4 месяцев после операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

in patients with late deadlines – it was noted the growth of the fibrous mass and a marked decrease in muscle fibers. Immunohistochemical study of fibrillar collagen cavernous tissue were found differences related to the change, both quantitative and qualitative composition of the collagen matrix, depending on the severity of fibrous changes. Given the results of the progressive increase of fibrosis, but also increase the content of collagen type I. the authors conclude on the appropriateness of prosthetic penis for the period of 3-4 months after surgery.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Bratu O, Oprea I, Marcu D. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life* 2017; 10(1):13-8.
- Велиев Е.И., Ванин А.Ф., Котов С.В., Шишло В.К. Современные аспекты патофизиологии и профилактики эректильной дисфункции и кавернозного фиброза после радикальной простатэктомии. *Урология* 2009; (2):46-51.
- Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000;85(1):101-6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00364.x
- User NM, Hairston JH, Zelner DJ. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003 Mar. 169(3):P.1175-79. DOI: 10.1097/01.ju.0000048974.47461.50
- Пушкарь Д.Ю., Раднаев Л.Г., Прилепская Е.А. Состояние оргазмической функции после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2011; (1):45-50.
- Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad MB. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol* 2015. 7: 19–33. DOI: 10.2147/RRU.S58974
- Юдовский С.О., Пушкарь Д.Ю. Коррекция эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. *Урология* 2014; (2): 66-71.
- Матвеев В.Б., Гриднева Я.В. Хирургическая реабилитация больных с эректильной дисфункцией после радикальных простатэктомий и цистэктомий. *Онкоурология* 2010; (4): 65-70.
- Мягков Ю.А., Мельник К.П. Восстановительное хирургическое лечение эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник МВД* 2016; 5(84): 52-4.
- Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health* 2016. 34(2):73-88. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.2.73
- Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7 (2):51-7.
- Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62(2):273-86. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.047.
- Menard J, Tremereaux JC, Faix A, Pierrelvein J, Staerman F. Erectile function and sexual satisfaction before and after penile prosthesis implantation in radical prostatectomy patients: a comparison with patients with vasculogenic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; 8(12):3479-86. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02466.x.
- Choi HM, Choi HK, Lee HY. Urinary Incontinence Could Be Controlled by an Inflatable Penile Prosthesis. *World J Mens Health* 2016;34(1):34-9. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.1.34
- Martínez-Salamanca JJ, La Fuente JM, Fernández A. Nitric function is lost but endothelial function is preserved in the corpus cavernosum and penile resistance arteries of men after radical prostatectomy. *J Sex Med* 2015;12(3):590-99. DOI: 10.1111/jsm.12801
- Megas G, Papadopoulos G, Stathouros G, Moschonas D, Gkialas I, Ntoumas K. Comparison of efficacy and satisfaction profile, between penile prosthesis implantation and oral PDE5 inhibitor tadalafil therapy, in men with nerve-sparing radical prostatectomy erectile dysfunction. *BJU Int* 2013; 112(2):169–76. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11561.x
- Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009; 55:334–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.10.028
- Hu WL, Hu LQ, Song J et al. Fibrosis of corpus cavernosum in animals following cavernous nerve ablation. *Asian J Androl* 2004; 6(2):111-6.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008; 101(2):203-10. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07223.x
- Sirad F, Hlaing S, Kovanecz I, Artaza JN. Sildenafil promotes smooth muscle preservation and ameliorates fibrosis through modulation of extracellular matrix and tissue growth factor gene expression after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *J Sex Med* 2011. Apr.; 8(4):1048-60. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02195.x
- Iacono F, Prezioso D, Somma P. Histopathologically proven prevention of post-prostatectomy cavernosal fibrosis with sildenafil. *Urol Int* 2008; 80(3): 249-52. DOI: 10.1159/000127335
- Martínez-Salamanca JJ, Espinós EL, Moncada I, Portillo LD, Carballido J. Management of end-stage erectile dysfunction and stress urinary incontinence after radical prostatectomy by simultaneous dual implantation using a single trans-scrotal incision: surgical technique and outcomes. *Asian J Androl* 2015; 17(5): 792-96. DOI: 10.4103/1008-682X.143757
- Kim JK, Cho MC, Ku JH, Paick JS. Preperitoneal placement of an inflatable penile prosthesis reservoir for postoperative erectile dysfunction after radical cystoprostatectomy with orthotopic neobladder. *Investig Clin Urol* 2016; 57(5): 364-66. DOI: 10.4111/icu.2016.57.5.364
- Cho MC, Park K, Chai JS et al. Involvement of sphingosine-1-phosphate/RhoA/Rho-kinase signaling pathway in corporal fibrosis following cavernous nerve injury in male rats. *J Sex Med* 2011; 8(3): 712-21. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.709

REFERENCES (2, 5, 7-9)

- Veliev E.I., Vanin A.F., Kotov S.V., Shishlo V.K. Sovremennye aspekty patofiziologii i profilaktiki erektil'noi disfunktsii i kavernoznogo fibroza posle radikal'noi prostatektomii. [Modern aspects of pathophysiology and prevention of erectile dysfunction and cavernous fibrosis after radical prostatectomy] *Urologiya* 2009; (2):46-51. (in Russian)
- Pushkar' D.Yu., Radnaev L.G., Prilepskaya E.A. Sostoyanie orgazmicheskoy funktsii posle radikal'noy prostatektomii. [As the orgasmic function after radical prostatectomy.] *Onkourologiya* 2011; (1):45-50. (in Russian)
- Yudovskiy S.O., Pushkar' D.Yu. Korrektsiya erektil'noy disfunktsii u patsientov, perenesshikh radikal'nyuy prostatektomiyu. [Correction of erectile dysfunction in patients undergoing radical prostatectomy]. *Urologiya* 2014; (2):66-71. (in Russian)
- Matveev V.B., Gridneva Ya.V. Khirurgicheskaya reabilitatsiya bol'nykh s erektil'noy disfunktsiy posle radikal'nykh prostatektomiy i tsistektomiy. [Surgical rehabilitation of patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy and cystectomy.] *Onkourologiya* 2010; (4):65-70. (in Russian)
- Myagkov Yu.A., Mel'nik K.P. Vosstanovitel'noe khirurgicheskoe lechenie erektil'noy disfunktsii u bol'nykh posle radikal'noy prostatektomii. [Reconstructive surgical treatment of erectile dysfunction in patients after radical prostatectomy]. *Meditsinskiy vestnik MVD* 2016; 5 (84):52-4. (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

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии

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

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

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: sergeygo124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: sergeygo124@mail.ru

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

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

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Drozhdzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: anokhinmikolay@yandex.ru

Anokhin N.V. – Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: anokhinmikolay@yandex.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) является весьма распространенным заболеванием среди населения различных стран. По оценкам не менее 2% населения испытывают симптомы этого заболевания хотя бы раз, причем наиболее часто уже на 2-м или 3-м десятилетии своей жизни [1]. Существует несколько типов мочевых камней, которые классифицируют по химическому составу. Оксалат кальция является основным компонентом подавляющего большинства камней [2,3]. Некоторые факторы, такие как возраст, пол, климат, расстройства метаболизма и наследственность имеют связь с развитием МКБ. Метаболические нарушения литогенного характера являются наиболее важными факторами, поскольку, регулируя их воздействие можно снижать риск возникновения мочевых камней.

Повышение литогенности мочи происходит при нарушении экскреции различных ионов и веществ, способных влиять на камнеобразование [4]. К числу этих факторов риска развития МКБ относят такие

метаболические нарушения, как повышенная экскреция фосфатов (гиперфосфатурия) и сниженная суточная экскреция магния (гипомагниурия). Однако результаты ряда работ не подтверждают литогенного эффекта этих метаболических нарушений [5-7].

С практической точки зрения весьма важен вопрос о том, способна ли различная интенсивность воздействия экскретируемых с мочой веществ и ионов влиять на формирование камней определенной химической природы. Цель настоящей работы – изучение влияния интенсивности воздействия таких метаболических факторов риска камнеобразования, как фосфатурия и магнийурия на частоту и риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 437 больных МКБ (200 мужчин и 237 женщин в возрасте от 16 до 75 лет). Минеральный состав мочевых конкрементов и метаболические показатели определяли методами описанными ранее [8]. Классификацию мочевых камней проводили по

преобладающему минеральному компоненту, составляющему более 50% минеральной основы камня [9-11].

Для исследования влияния величины изучаемого метаболического фактора на частоту выявления конкрементов определенного минерального состава значения каждого изучаемого метаболического показателя распределили на квартили. При этом из всей совокупности больных выделили две группы с самыми низкими значениями каждого изучаемого метаболического показателя (Q1, первый квартиль) и – с самыми высокими (Q4, четвертый квартиль).

Оценку риска формирования мочевых камней различных типов при высоких и низких значениях показателей экскреции с мочой каждого из исследуемых веществ определяли по относительному риску – Relative Risk (RR) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфатурия

Результаты анализа показывают, что различная степень выраженности фосфатурии по разному

влияет на риск образования камней различных метаболических типов у пациентов с МКБ (табл.1).

Установлено, что повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМоль/сут) увеличивает в 1,53 раза риск формирования кальций-оксалатных камней у пациентов с МКБ по сравнению с пациентами, имеющими низкие показатели суточной экскреции фосфатов (табл. 1, RR = 1,53, $p = 0,0199$).

Следует отметить, что повышение активности формирования оксалатных камней при гиперфосфатурии наблюдается в условиях выраженной гиперкальциурии (до $7,08 \pm 0,25$ мМоль/сут) и гиперурикурии (до $4,83 \pm 0,11$ мМоль/сут, табл. 2). Эти два последних фактора, как было показано в другом нашем исследовании, в значительной мере способствуют усилению оксалатного литогенеза [8].

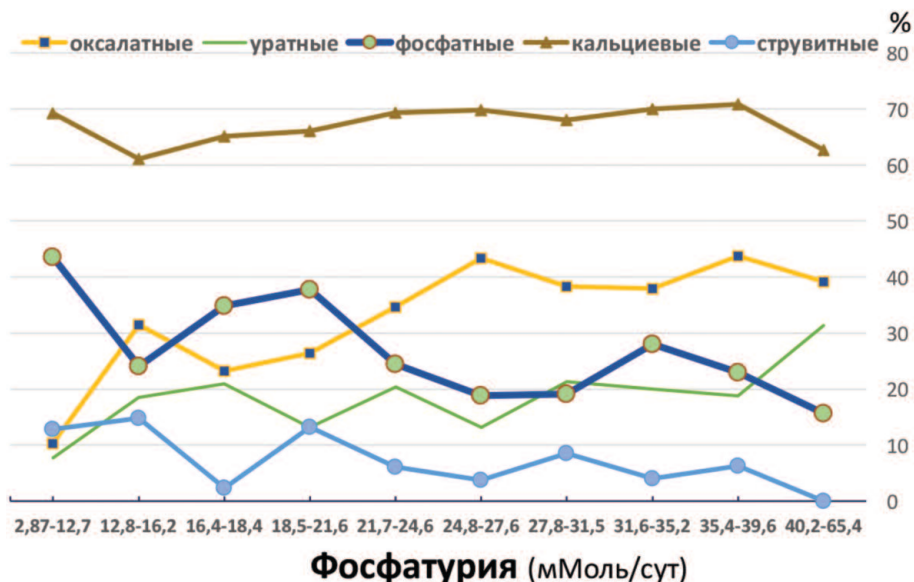


Рис. 1. Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени фосфатурии

Наблюдаемая зависимость роста частоты выявления оксалатных камней от гиперфосфатурии, по-видимому, связана с особенностями генеза кальций-оксалатных камней.

Известно, что формирование

камней при идиопатическом кальций-оксалатном уролитиазе начинается в виде разрастания кристаллов на поверхности папиллярных интерстициальных бляшек, состоящих из апатита (карбонат-апатита, то есть, кальция фосфата). Начальная нуклеация кристаллов апатита служит основой для формирования роста камня, для которого минеральной основой в последствии становится оксалат кальция. Зародышевые центры кристаллизации апатита (нуклеация) возникают в результате перенасыщенности мочи карбонатапатитом, что наблюдают практически у всех пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом [13,14].

Таким образом, по-видимому, высокая концентрация неорганических фосфатов мочи в большей степени способствует образованию известных бляшек Рэндалла (Randall's plaques), являющихся своеобразными заправочными элементами для формирования камней из оксалата кальция. Очевидно, этим следует объяснить более высокую частоту формирования кальций-оксалатных камней при гиперфосфатурии, выявленную в данной работе.

Отмеченная зависимость подтверждается также существованием тесной положительной корреляции между повышением степени фосфатурии и ростом частоты выявления

Таблица 1. Фосфатурия и риск формирования камней различных типов

Степень фосфатурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
> 33,6 мМоль/сут Q4 (n=110)	49	32	22	3
< 18,3 мМоль/сут Q1 (n=110)	32	22	41	12
Относительный риск (RR)	1,53	1,45	0,54	0,25
Показатель p	0,0199	0,1214	0,0062	0,0281

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений фосфатурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений фосфатурии, p – статистический показатель достоверности различия отношения рисков

Таблица 2. Показатели крови и мочи при фосфатурии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени

Показатели	Q1 фосфатурия < 18,3 мМоль/сут		Q4 фосфатурия > 33,6 мМоль/сут		p
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,402 ± 0,019	110	2,400 ± 0,016	110	н.д.
Мочевая к-та	0,345 ± 0,009	110	0,371 ± 0,008	110	<0,05
Фосфор	1,107 ± 0,024	110	1,095 ± 0,019	110	н.д.
Магний	0,861 ± 0,015	80	0,873 ± 0,015	76	н.д.
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	3,040 ± 0,187	110	7,078 ± 0,250	110	<0,000001
Мочевая к-та	2,466 ± 0,082	110	4,831 ± 0,109	110	<0,000001
Фосфор	13,937 ± 0,324	110	42,254 ± 0,758	110	<0,000001
Магний	2,806 ± 0,192	80	5,124 ± 0,215	76	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)х1000	1014,80 ± 0,704	110	1020,59 ± 0,670	105	<0,000001
pH (усл. ед)	6,095 ± 0,093	110	5,642 ± 0,053	105	<0,000005
Диурез (мл/сут)	1763,64 ± 74,31	110	2008,27 ± 66,22	110	<0,02
ИМТ (кг/м²)	27,28 ± 0,59	95	29,48 ± 0,59	104	<0,006

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений фосфатурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений фосфатурии, P - статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

оксалатных камней у пациентов с МКБ ($r = 0,759$; $p = 0,0108$). Графически это представлено на рисунке 1.

Заметного влияния выраженной гиперфосфатурии ($>33,6$ мМоль/сут) на риск развития уратных камней не отмечено, которое проявлялось в виде слабой тенденции (табл. 1, $RR=1,45$; $p = 0,1214$). Тем не менее отмечена прямая корреляция между степенью фосфатурии в 10 числовых интервалах (2,87–65,4 мМоль/сут, рис. 1) и частотой встречаемости уратных камней у пациентов с МКБ ($r = 0,749$; $p = 0,0127$).

Анализ влияния повышенной экскреции фосфатов на литогенез фосфатных камней показал, что в группе больных МКБ с гиперфосфатурией выше 33,6 мМоль/сут частота формирования собственно фосфатных камней даже снижалась: риск развития струвитных (инфекционных) камней уменьшался в 4 раза (табл. 1, $RR = 0,25$; $p = 0,0281$), а карбонатапатитных – почти в 2 раза (табл. 1, $RR = 0,54$; $p = 0,0062$).

Корреляционный анализ данных 10 интервальных значений фосфатурии и частот выявления фосфатных конкрементов показал, что с нарастанием фосфатурии отмечены устойчивые тенденции к более редкому выявлению у пациентов камней из карбонатапатита ($r = -0,724$; $p = 0,0178$) и струвита ($r = -0,690$; $p = 0,0272$). Эту динамику иллюстрируют соответствующие кривые на рисунке 1.

Описанные в литературе наблюдения указывают на то, что повышенная экскреция фосфатов с мочой является независимым фактором повышающим риск образования кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней у мужчин и молодых женщин, но не у женщин более старшего возраста [15]. Однако в этой работе не уточнено, на формирование камней какого метаболического типа – кальций-оксалатных или кальций-фосфатных – гиперфосфатурия оказывает более сильное влияние.

Конкретные механизмы кальций-фосфатного литогенеза при гиперфосфатурии пока остаются неизвестными. Однако можно полагать, что наблюдаемое в настоящем исследовании снижение частоты формирования карбонатапатитных камней при гиперфосфатурии (табл.1, $RR= 0,54$; $p = 0,0062$) в большей степени связано со снижением рН мочи, препятствующим преципитации фосфатов кальция, и не зависит от нарастания выраженности гиперфосфатурии.

Действительно, у пациентов с экскрецией неорганических фосфатов более 33,6 мМол/сут наблюдали ацидификацию мочи. При этом рН мочи соответствовал $5,64 \pm 0,05$ по сравнению с $6,10 \pm 0,09$ в группе пациентов с экскрецией фосфатов менее 18,3 мМол/сут (табл. 2, $p < 0,00005$). Отсюда становится понятным более частое выявление струвитных камней при сниженной экскреции фосфатов, сопровождающейся защелачиванием мочи (табл. 2, рис. 1). Таким образом, различная степень фосфатурии разнонаправленно влияет на образование кальциевых камней каждого типа. При нарастании фосфатурии усиливается оксалатный литогенез и снижается образование камней из карбонатапатита (рис.1). Однако, в целом, как показал корреляционный анализ, степень фосфатурии не влияла на частоту выявления кальций-содержащих оксалатно-фосфатных камней ($r = 0,059$; $p = 0,8719$).

Повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМол/сут), особенно в сочетании с гиперкальциурией и гиперурикурией, как было отмечено в другом

нашем исследовании, может являться дополнительным метаболическим фактором, способным повышать риск формирования кальций-оксалатных камней [8].

Можно полагать, что формирование фосфатных камней из карбонатапатита, непосредственно не связано с гиперфосфатурией и имеет другие патогенетические механизмы. То же, по-видимому, следует отнести и к инфекционным (струвитным) камням, в генезе которых, ключевую роль играет не сама фосфатурия, а щелочная реакция мочи и уреазопродуцирующая мочевиная флора [16].

Магнийурия

При анализе влияния степени магнийурии на частоту формирования камней того или иного метаболического типа обнаружено, что увеличение экскреции магния с мочой (более 5,1 мМол/сут) сопровождается значительным (в 1,81 раза) повышением риска образования оксалатных камней, по сравнению с пациентами, имеющими низкие показатели суточной экскреции магния (табл. 3, $RR = 1,81$; $p = 0,0026$).

В экспериментах *in vitro* показано, что ионы магния обладают способностью дестабилизировать ионные пары кальция оксалата и уменьшать размеры их агрегатов [17]. Однако роль магния, как ингибитора образования кальций-оксалатного камнеобразования, до сих пор остается спорной из-за противоречивых результатов клинических испытаний последних лет [18-21].

Пока нет убедительных доказательств того, что дефицит магния

Таблица 3. Магнийурия и риск формирования камней различных типов

Степень магнийурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
$> 5,1$ мМоль/сут Q4 (n=79)	44	17	12	3
$< 2,65$ мМоль/сут Q1(n=78)	24	17	24	10
Относительный риск (RR)	1,81	1,01	0,49	0,30
Показатель p	0,0026	0,9665	0,0252	0,0568

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений магнийурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений магнийурии, p - статистический показатель достоверности различия отношения рисков

является одной из главных причин развития кальций-оксалатного уролитиаза. Так, в ряде работ у пациентов с рецидивирующим оксалатным уролитиазом не обнаружено снижения экскреции магния с мочой [22-24].

Результаты одновременного обследования 284 пациентов (cross-sectional study) с идиопатическим рецидивирующим кальциевым уролитиазом показали, что повышенная экскреция магния ассоциирована с усилением экскреции кальция, калия, натрия, белка, и в меньшей степени цитратов [25].

Сочетанное повышение экс-

креции с мочой кальция и магния наблюдали также и другие исследователи [26-28].

Подобные данные были получены и в настоящем исследовании. Повышенная экскреция магния (более 5,1 мМоль/сут) сочеталась с усилением экскреции кальция – в среднем до 6,206 ± 0,315 против 3,662 ± 0,243 мМоль/сут в группе пациентов, имеющих показатели экскреции магния менее 2,65 мМоль/сут (табл. 4, $p < 0,000001$). При этом риск формирования кальций-оксалатных камней в условиях гипермагниурии был высоким (табл. 3, RR = 1,81; $p = 0,0026$).

Таблица 4. Показатели крови и мочи при магниурии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени

Показатели	Q1 магниурия < 2,65 мМоль/сут		Q4 фосфатурия > 33,6 мМоль/сут		p
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,360 ± 0,018	78	2,388 ± 0,018	79	н.д.
Мочевая к-та	0,342 ± 0,011	78	0,357 ± 0,009	79	н.д.
Фосфор	1,106 ± 0,023	78	1,114 ± 0,024	79	н.д.
Магний	0,804 ± 0,012	78	0,910 ± 0,014	79	<0,000001
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	3,662 ± 0,243	78	6,206 ± 0,315	79	<0,000001
Мочевая к-та	2,941 ± 0,112	78	4,306 ± 0,136	79	<0,000001
Фосфор	20,11 ± 0,942	78	34,81 ± 1,226	79	<0,000001
Магний	1,697 ± 0,062	78	6,373 ± 0,158	79	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)х1000	1015,33 ± 0,792	77	1018,46 ± 0,856	77	<0,01
pH (усл. ед)	6,179 ± 0,113	77	5,756 ± 0,072	77	<0,002
Диурез (мл/сут)	1923,21 ± 98,58	78	2263,04 ± 89,36	79	<0,02
ИМТ (кг/м²)	27,73 ± 0,69	64	28,08 ± 0,65	67	н.д.

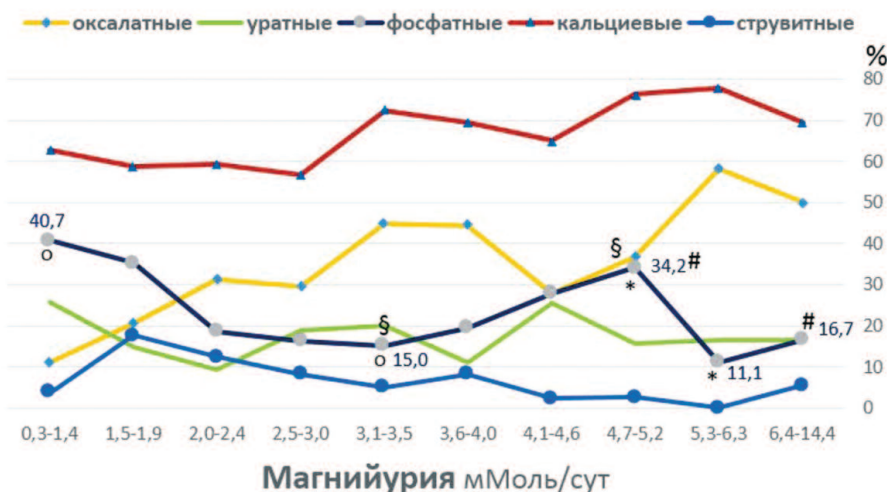
Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений магниурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений магниурии, P – статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

Анализ связи степени проявления магниурии с частотой формирования мочевых камней различных метаболических типов выявил отчетливую тенденцию усиления оксалатного литогенеза при нарастании магниурии от самых низких значений до самых высоких (рис.2, $r = 0,7862$; $p = 0,007$).

Как отмечено в ряде работ, у подавляющего большинства пациентов с оксалатным уролитиазом (89-95%) регистрируют сниженную суточную экскрецию магния. Так, В. Schwartz и соавт. при обследовании 2147 пациентов с камнями, состоящими только из оксалата кальция, гипомагниурию (< 1,9 мМоль/сут) обнаружили всего у 235 пациентов, т.е. у 11% [29]. G. Preminger и соавт. сообщали, что только 4,3% пациентов из 1116 имели гипомагниурию (< 2,2 мМоль/сут) [30]. По данным крупной клинической лаборатории Litholink (Chicago, IL), занимающейся обследованием и лечением пациентов с уролитиазом, только 5% людей в популяции имеют уровень экскреции магния ниже 2 мМоль/сут [31]. При обследовании больных МКБ старше 18 лет только в 1434 образцах суточной мочи из 31300 образцов, взятых для анализа, была зарегистрирована гипомагниурия ниже уровня в 2 мМоль/сут (J. Asplin, цит по [31]). Имеются данные, указывающие на роль ионов магния в формировании брусчатых [CaHPO4] нуклеусов, которые способны активировать оксалатный литогенез [32].

Интересно отметить, что в настоящее время препараты магния практически не назначают при метафилактике кальций-оксалатного уролитиаза в качестве монотерапии, ввиду их низкой эффективности и отсутствия очевидных доказательств клинического эффекта [33,34].

Таким образом, анализ литературы и собственные данные позволяют сделать вывод, что повышенная экскреция магния с мочой не является протективным фактором в отношении развития кальций-оксалатного уролитиаза. ■



* $p = 0,018$, # $p = 0,085$, ° $p = 0,018$ § $p = 0,048$

Рис. 2. Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени фосфатурии

В противоположность оксалатному уролитиазу риск формирования кальциевых карбонатапатитных камней при гипермагниурии (выше 5,1 мМоль/сут), был в 2 раза ниже, чем у пациентов с более низкими показателями экскреции магния (табл. 3, RR = 0,49; $p = 0,0252$). Этот факт, возможно, объясняется способностью гипермагниурии ингибировать рост кальций-фосфатных камней [35].

Можно предположить, что эта способность к ингибированию кальций-фосфатного литогенеза проявляется только при высокой магниурии выше 5,2 мМоль/сут, о чем свидетельствует снижение частоты выявления фосфатных камней с 34,2% до 11,1% и 16,7% при уровне магниурии 5,3-6,3 и 6,4-14,4 соответственно (рис. 2, $p=0,018$ и $p=0,085$ соответственно).

Интересно отметить, что эффект ингибирования наблюдают при нарастании магниурии с 0,3 до 3,5 мМоль/сут в отношении снижения частоты фосфатных (карбонатапатитных) камней с 40,7% до 15,0% (рис. 2, $p=0,018$).

В то же время дальнейшее нарастание экскреции магния от 3,5 до 5,2 мМоль/сут связано с образованием карбонатапатитных камней (рис. 2, с 15,0% до 34,2%, $p = 0,048$), что указывает на разнонаправленность эффекта магниурии диапазона 0,3-5,2 мМоль/сут на формирование фосфатных камней из карбонатапатита (U-образный эффект).

Тем не менее, отмечено, что между магниурией и частотой вы-

явления камней, состоящих из оксалатов и фосфатов (кальциевых камней), существует отчетливая корреляционная зависимость ($r = 0,651$; $p = 0,041$), которую отражает соответствующая кривая на рисунке 2.

Риск образования фосфатных инфекционных камней из струвита при гипермагниурии имел явную тенденцию к снижению (табл. 2, RR = 0,30, $p = 0,0568$). Это отчетливо заметно на графике снижения частоты встречаемости струвитных камней при магниурии от 1,5-1,9 мМоль/сут до 6,4-14,4 мМоль/сут (рис. 2). В этом диапазоне магниурии отмечается обратная корреляционная зависимость между увеличением экскреции магния и частотой выявления струвитных камней ($r = -0,684$, $p = 0,042$).

По-видимому, это связано с известным фактом усиления струвитного литогенеза при щелочных значениях pH мочи, благодаря развитию уреазопродуцирующей флоры. Действительно, при низкой экскреции магния (ниже 2,65 мМоль/сут) отмечали более щелочную реакцию мочи, соответствующую значениям pH $6,18 \pm 0,11$, тогда как средние показатели pH мочи при магниурии выше 5,1 мМоль/сут составляли $5,76 \pm 0,07$ (табл. 4, $p < 0,002$).

Риск образования уратных камней при гипермагниурии не изменялся (табл. 3, RR = 1,01, $p = 0,966$), несмотря на некоторое влияние таких факторов уратного литогенеза, как повышение экскреции мочевой кислоты с мочой с $2,94 \pm 0,11$ мМоль/сут до $4,31 \pm 0,14$ мМоль/сут, (табл. 4, $p < 0,000001$) и снижение pH

мочи с $6,18 \pm 0,11$ до $5,76 \pm 0,07$ (табл. 4, $p < 0,002$). Не отмечено зависимости между выраженностью магниурии и частотой выявления уратных камней у пациентов с МКБ ($r = -0,095$, $p = 0,794$).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что повышенную экскрецию магния с мочой ($> 5,1$ мМоль/сут,) очевидно, можно рассматривать в качестве протективного фактора в отношении развития кальций-фосфатных карбонатапатитных и, возможно, струвитных камней. При этом оптимальными значениями экскреции магния, при которых имеется минимальный риск образования камней из карбонатапатита, по-видимому, следует считать диапазон от 2,0 до 4,0 ммоль/сут (рис. 2). В отношении кальций-оксалатного уролитиаза этот защитный эффект гипермагниурии не проявляется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о разнонаправленном характере влияния интенсивности экскреции фосфатов и магния на частоту и риск формирования мочевых камней определенного метаболического типа. Показатели экскреции фосфатов и магния у больных МКБ, с учетом сопутствующих им других метаболических нарушений, могут быть использованы для прогноза формирования камня определенного минерального состава и выбора соответствующих методов противорецидивного лечения. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, фосфатурия, магниурия, формирование камней, метаболические факторы риска.

Key words: urilithiasis, phosphaturia, magnesiumuria, stone formation, metabolic risk factors

Резюме:

У пациентов с мочекаменной болезнью (200 мужчин и 237 женщин в возрасте от 16 до 75 лет) повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМол/сут) и магния (более 5,1 мМол/сут) увеличивала риск формирования оксалатных

Summary:

Metabolic risk factors and urinary stone formation. Study II: the effect of phosphaturia and magnesiumuria

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

Elevated excretion of inorganic phosphates (more than

камней. Гиперфосфатурия и гипермагниурия сопровождались повышенной экскрецией кальция, мочевой кислоты и ростом кислотности мочи, которые, можно полагать, являются дополнительными факторами, способствующими усилению оксалатного литогенеза.

При гиперфосфатурии и гипермагниурии риск формирования мочевых камней из карбонатапатита снижился в 2 раза, а из струвита – в 3-4 раза, по сравнению с пациентами, имевшими низкие показатели экскреции фосфатов и магния.

Фосфатурия и магниурия влияли на образование оксалатных камней сходным образом. Усиление оксалатного литогенеза наблюдали при нарастании как фосфатурии ($r = 0,759; p=0,0108$), так и магниурии ($r=0,7862; p=0,007$). При увеличении фосфатурии наблюдали относительно равномерное снижение частоты выявления камней из карбонатапатита ($r = -0,724; p = 0,0178$). В отличие от этого, экскреция магния в диапазоне 0,3 – 5,2 ммоль/сут имела U-образный разнонаправленный эффект в отношении формирования камней из карбонатапатита. В диапазоне экскреции магния от 0,3 до 3,5 ммоль/сут наблюдалось снижение частоты выявления карбонатапатитных камней с 40,7% до 15,0% ($p=0,002$), с последующим нарастанием частоты выявления этих камней с 15,0% до 34,2%, ($p=0,0049$) при росте магниурии с 3,5 до 5,2 ммоль/сут.

Частота выявления кальциевых оксалатно-фосфатных камней у больных МКБ не зависела от выраженности фосфатурии, однако имела положительную корреляцию со степенью магниурии ($r = 0,651; p = 0,041$). Заметного влияния гиперфосфатурии и гипермагниурии на риск формирования уратных камней не отмечено. Частота выявления уратных камней у пациентов с мочекаменной болезнью не зависела от выраженности магниурии, но имела прямую корреляцию со степенью фосфатурии ($r = 0,749; p=0,0127$).

Полученные данные свидетельствуют о сложном характере влияния интенсивности экскреции фосфатов и магния на частоту и риск формирования мочевых камней определенного метаболического типа. Показатели экскреции фосфатов и магния у больных мочекаменной болезнью, с учетом сопутствующих им других метаболических нарушений, могут быть использованы для прогноза формирования камня определенного минерального состава и выбора соответствующих методов противоречивого лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

33.6 mmol/day) and magnesium (more than 5.1 mmol/day) increased the risk of oxalate stone formation in patients with urolithiasis (200 males and 237 females, aged from 16 to 75). Phosphaturia and magnesiumuria were accompanied by the rise in the level of calcium and uric acid excretion and the increase in urine acidity, which, presumably, are the additional factors, which promote oxalate lithogenesis.

In patients with hyperphosphaturia and hypermagnesiumuria, the risk of carbonate apatite and struvite stone formation decreased twofold and 3-4-fold, respectively, in comparison with patients, who had lower levels of phosphate and magnesium excretion.

Phosphaturia and magnesiumuria had similar influence on oxalate stone formation. The increase in oxalate lithogenesis was observed in patients with elevated levels of phosphaturia ($r = 0.759; p=0.0108$) and magnesiumuria ($r=0.7862; p=0.007$). The increase in phosphaturia was followed by a relatively equal decrease in the incidence of carbonate apatite stone detection ($r = -0,724; p=0,0178$). On the contrary, magnesium excretion at the level of 0.3-5.2 mmol/day had a U-shaped diverse effect on carbonate apatite stone formation. Magnesium excretion at the level of 0.3-3.5 mmol/day correlated with the reduction in the incidence of carbonate apatite stone formation from 40.7% to 15.0% ($p=0.002$). The increase in magnesiumuria from 3.5 to 5.2 mmol/day was followed by the rise in the incidence of apatite stone formation from 15.0% to 34.2% ($p=0.0049$).

In patients with urolithiasis, the incidence of calcium oxalate-phosphate stone formation did not depend on the intensity of phosphaturia but had a positive correlation with the severity of magnesiumuria ($r = 0.651; p = 0.041$). No remarkable influence of hyperphosphaturia and hypermagnesiumuria on the risk of urate stone formation was found. In patients with urolithiasis, the incidence of urate stone detection did not depend on the intensity of magnesiumuria but had a direct correlation with the severity of phosphaturia ($r = 0.749; p=0.0127$).

Our data indicates that the influence of phosphate and magnesium excretion on the frequency and risk of urinary stone formation of a particular metabolic type has complex character. The rates of phosphate and magnesium excretion may be used for the prognosis of urinary stone formation of a particular mineral composition and can be applied for the selection of relevant methods of anti-relapse treatment, taking into account any other accompanying metabolic disorders.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817–1823. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
2. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 2011;185(4):1304-1311; DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
3. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The New Epidemiology of Nephrolithiasis. *Adv in Chronic Kidney Dis* Vol 22, No 4 (July), 2015: pp 273-278. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.04.004.
4. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis – EAU,2015, URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf.
5. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol* 1978 Dec;50(7):449-54.
6. Ahmad I, Pansota MS, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. *Pak J Med Sci* 2013;29(6):1363-1366. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.296.4007>;
7. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS – Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115(1):26-32.
8. Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1): 52 – 57.

9. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
10. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013 Feb;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x. Epub 2012 Sep 30.
11. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006 Jun;34(3):193-9. DOI: 10.1007/s00240-006-0042-8
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. [Пер. с англ.] М: Медиа Сфера 1998; 352 с.
13. Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(4):F1017-23. doi: 10.1152/ajprenal.00223.2009. Epub 2009 Jul 29.
14. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2083-92. doi: 10.2215/CJN.11321210.
15. Curhan GC, Taylor EN – 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(4):489-96. DOI: 10.1038/sj.ki.5002708.
16. Griffith DP. Struvite stones. *Kidney Int* 1978;13:372–82.
17. Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol* 2013;27(12):1487-92. doi: 10.1089/end.2013.0173.
18. Guerra A, Meschi T, Allegri F, Prati B, Nouvenne A, Fiaccadori E, Borghi L. Concentrated urine and diluted urine: The effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load. *Urol Res* 2006;34:359–64; DOI: 10.1007/s00240-006-0067-z.
19. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjui S, Tosukhowong P, Tungsanga K, et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87:255–263.
20. Kato, Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, Hou K. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 2004;63(1):7-112.
21. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Fan J, Gottlieb D, Manoharan M, et al. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: Observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res* 1999;27:117–26.
22. Resnick MI, David Munday D, Boyce WH. Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis. *Urology* 1982;20(4):385-9. 10.1016/0090-4295(82)90461-7.
23. Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. Rethinking the Role of Urinary Magnesium in Calcium Urolithiasis. *J Endourol* 2001;15(3):233-5. DOI: 10.1089/089277901750161638.
24. Morita N, Moriyama M, Miyazawa K, Tanaka T, Suzuki K. Evolution of strategy to measure urinary supersaturation. *Hinyokika Kyo* 2011;57(1):35-8.
25. Schmiedl A, Schwille PO. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma. *Magnes Res* 2003;16(3):192-205.
26. Perinpan M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardias SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urology* 2015;86(4):690-6. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.012. Epub 2015 Jul 20.
27. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней. *Урология* 2014;(5):35-39.
28. Bonny O, Rubin A, Huang CL, Frawley WH, Pak CY, Moe OW. Mechanism of urinary calcium regulation by urinary magnesium and pH. *Am Soc Nephrol* 2008;19(8):1530-7. doi: 10.1681/ASN.2007091038.
29. Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J Endourol* 2001;15(3):233-5. DOI: 10.1089/089277901750161638.
30. Preminger GM, Baker S, Peterson R, Poindexter J, Pak CYC. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *Lith Stone Dis.* 1989;1:22–25.
31. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res* 2005;18(2):123-6.
32. Pak CY, Chu S. A simple technique for the determination of urinary state of saturation with respect to brushite. *Invest Urol* 1973;11(3):211-5
33. Голованов С.А., Сивков А.В. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):28-32.
34. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients:EAU guidelines. *Eur Urol* 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
35. Tiselius H.G. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y.

REFERENCES (8, 12, 27, 33)

8. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V., Anokhin N.V. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i uri-kurii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation the first study: role of calciuria and uricuria]. *Ekspierimetalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(1): 52 – 57. (In Russian)
12. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of Evidence-Based Medicine. [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovyi dokazatelnoy meditsiny]. [Trans. from angl.]. Moscow: Media Sfera 1998, 352 p. (In Russian)
27. Alyaev Yu.G., Egshatyan L.V., Rapoport L.M., Lartsova E.V. Gormonalno-metabolicheskie narusheniya kak sistemnyiy faktor formirovaniya mochevyih kamney. [Hormonal and metabolic disorders as systemic factor for the formation of uroliths]. *Urologiya* 2014;(5):35-39. (In Russian)
33. Golovanov S.A., Sivkov A.V. Sposobnyi li preparaty magniya snizhat risk retsidivirovaniya mochekamennoy bolezni? [Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence?]. *Ekspierimetalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(4):28-32. (In Russian)

Перкутанная нефролитотомия у пациентки с камнями подковообразной почки и грубой деформацией позвоночника

Д.С. Меринов¹, В.А. Епишов¹, А.В. Артемов¹, Л.Д. Арустамов¹, Ш.Ш. Гурбанов¹, Ю.А. Малова²

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Сведения об авторах:

Меринов Д.С. – к.м.н., зав. отделом эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: d.merinov@gmail.com

Merinov D.S. – PhD, Head of department of endourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: d.merinov@gmail.com

Епишов В.А. – к.м.н., врач-уролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail:val-epishov@yandex.ru.

Epishov V.A. – PhD, urologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: val-epishov@yandex.ru

Артемов А.В. – к.м.н., зав. операционным блоком НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: artie@mail.ru
Artemov A.V. – PhD, Head of the operation unit of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: artie@mail.ru

Арустамов Л.Д. – к.м.н., врач уролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: endourology@mail.ru

Arustamov L.D. – PhD, urologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: endourology@mail.ru

Гурбанов Ш.Ш. – к.м.н., научный сотрудник отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: gurbanovsh@gmail.com

Gurbanov Sh.Sh. – PhD, researcher at the Department of endourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: gurbanovsh@gmail.com

Малова Ю.А. – ординатор Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; e-mail: malsy93@rambler.ru

Malova Y.A. – resident of Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: malsy93@rambler.ru

В настоящее время перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) является стандартом лечения мочекаменной болезни с клинической эффективностью в зависимости от объема каменной нагрузки в пределах 56-96% [1-5]. Влияние на результаты лечения оказывает и сложности, обусловленные наличием у пациентов различных аномалий развития мочеполовой системы, костного скелета и других отягощающих факторов. В литературе имеются единичные публикации, в которых описаны особенности техники эндоскопических вмешательств у данной категории больных [6,7]. Так эффективность ПНЛ при аномалиях развития в виде подковообразной почки составляет от 62 до 90 % [8-11].

В настоящей статье приведено клиническое наблюдение выполнения поэтапной двусторонней перкутанной нефролитотомии у больной с аномалией развития верхних

мочевых путей, двусторонними камнями подковообразной почки и с врожденным левосторонним кифосколиозом грудного отдела позвоночника IV степени на уровне Th X-XII.

Больная X, 54 лет поступила в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина с жалобами на периодические боли тянущего характера в поясничной области больше справа, изменение цвета мочи и обострение хронического пиелонефрита после физических нагрузок. Считает себя больной около 15 лет, когда впервые по поводу вышеуказанных жалоб при обследовании по месту жительства были выявлены конкременты до 1 см обеих половин подковообразной почки. Периодически проводилась комплексная антибактериальная, спазмолитическая, инфузионная, противовоспалительная терапия по поводу обострения хронического пиелонефрита. Оперативное

лечение не выполнялось. В последние 2 года пациентка стала отмечать более частые обострения хронического воспалительного процесса в верхних мочевых путях, усилились боли в поясничной области, что требовало фактически ежедневного применения обезболивающих и противовоспалительных препаратов. При обследовании по месту жительства отмечено увеличение камней в размерах, появились признаки преходящей обструкции верхних мочевых путей, в связи с чем пациентка была направлена в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина для оказания высокотехнологичной помощи в объеме ПНЛ с двух сторон.

Кроме того из анамнеза жизни пациентки известно, что в возрасте 6 лет была травма позвоночника (падение с высоты), после чего больную стали беспокоить боли в грудном отделе позвоночника и правой руке. За медицинской

помощью не обращалась. В возрасте 9 лет при обследовании по поводу асимметрии тела и боли в позвоночнике после физических нагрузок был установлен диагноз аномалии развития костного скелета, врожденный и посттравматический левосторонний кифосколиоз грудного отдела позвоночника. С течением времени заболевание прогрессировало, несмотря на проведение периодической восстановительной терапии (массаж, ЛФК, ортопедический бандаж). На момент госпитализации в НИИ урологии степень сколиоза составляла более 90 градусов (IV степень) [12].

При осмотре пациентки общее состояние больной было расценено как удовлетворительное, рост 155 см, вес 60 кг. Передвигается самостоятельно. Обращает на себя внимание изменение осанки, выраженное отклонение оси позвоночника влево, а также деформация грудной клетки по типу кифоза. В клинике пациентка всесторонне обследована: выполнены общеклинические анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних мочевых путей, обзорная урография (рис. 1), компьютерная томография с внутривенным контрастированием (рис. 2) и 3D-реконструкцией (рис. 3), динамическая нефросцинтиграфия.

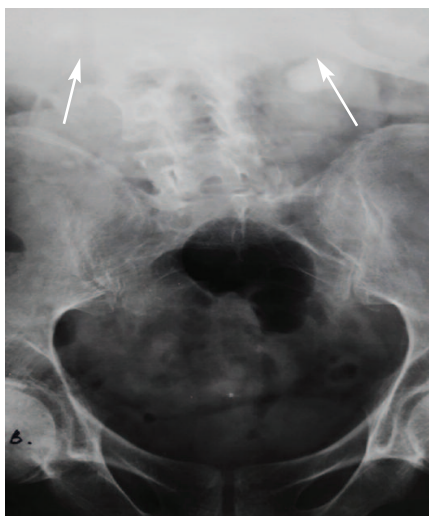


Рис. 1. Обзорная урограмма пациентки X., 54 лет. Определяется выраженная кифосколиотическая деформация костного скелета и двусторонние тени округлой формы, подозрительные на конкременты (слева – на уровне тела L3 позвонка размером 21мм, справа – на уровне диска L3-L4 позвонков размером 26 мм)

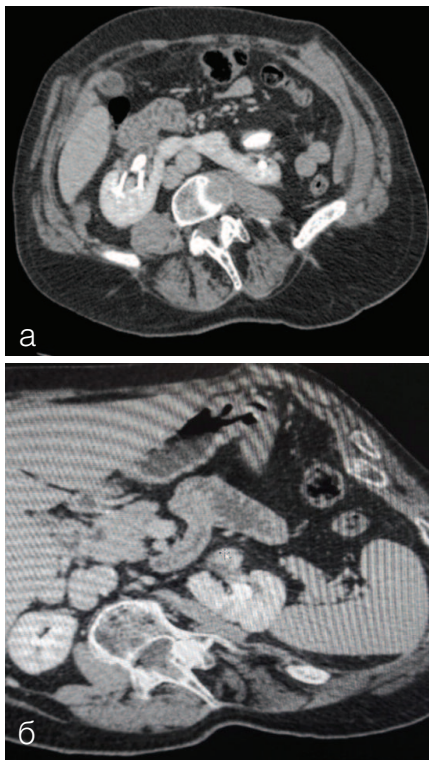


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациентки X., 54 лет с внутривенным контрастированием. а) Конкремент левой половины подковообразной почки размером 25 мм. б) Конкремент правой половины подковообразной почки размером 26 мм. Определяется более выраженная степень контакта верхнего сегмента левой половины подковообразной почки и селезенки

По данным динамической нефросцинтиграфии выявлено нарушение паренхиматозной и выделительной функции правой половины почки. Отмечено нарушение выделительной функции левой половины почки по обструктивному типу.

Пациентке был поставлен клинический диагноз: Аномалия развития верхних мочевых путей. Подковообразная почка. Мочекаменная болезнь. Камни обеих половин подковообразной почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Врожденный и посттравматический левосторонний кифосколиоз позвоночника на уровне Th X-XII IV степени.

Учитывая наличие конкрементов обеих половин подковообразной почки, более выраженное нарушение оттока из левой половины подковообразной почки и более выраженный болевой синдром в поясничной области слева, пациентке было предложено этапное оперативное лечение: первым этапом – выполнение ПНЛ слева, вторым этапом – ПНЛ справа.

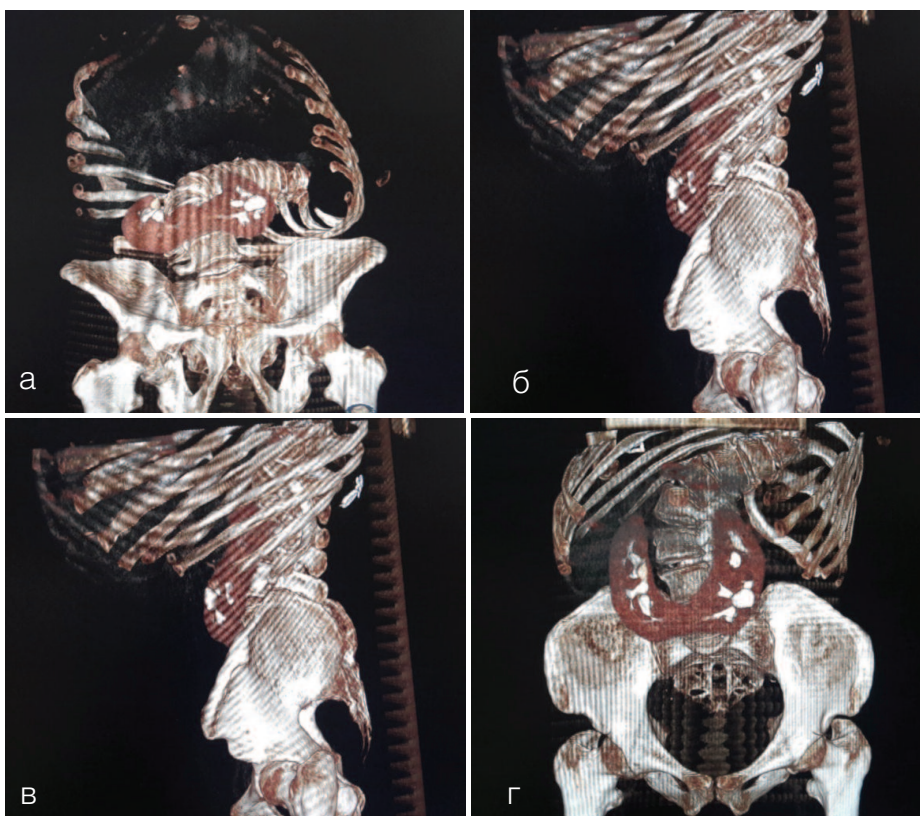


Рис. 3. Компьютерная томография пациентки X., 54 лет с 3D-реконструкцией. а) Левосторонняя сколиотическая деформация позвоночного столба IV степени на уровне Th XII. Расположение костей таза в горизонтальной проекции. б) Правая боковая проекция. в) Левая боковая проекция. г) Левосторонняя сколиотическая деформация позвоночного столба IV степени на уровне Th XII. Расположение костей таза в сагитальной проекции

Запланированные оперативные вмешательства проводились в условиях рентгеноперационной НИИ урологии под эндотрахеальным наркозом.

После предварительной катетеризации левого мочеточника мочеточниковым катетером №6 Шр, пациентка была перевернута в положение «на животе» (рис. 4).



Рис. 4. Больная Х., 54 г. Положение пациентки на операционном столе. а) Положение «на спине». б) Положение «на животе»

После предварительной обработки операционного поля, учитывая топографические особенности взаиморасположения верхней группы чашечек подковообразной почки, расположение реберной дуги, плевральной полости, селезенки и позвоночника, пункция левой половины подковообразной почки была осуществлена через заднюю нижнюю группу чашечек иглой Shiba 18G (рис. 5).

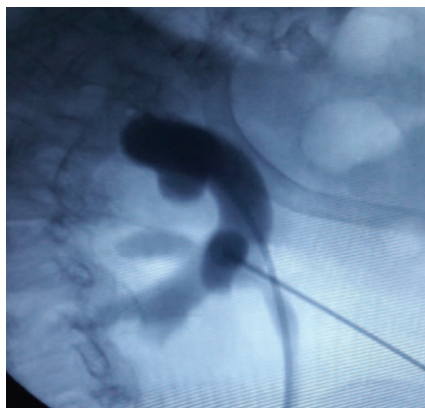


Рис. 5. Больная Х., 54 г. Пункция нижней задней группы чашечек левой половины подковообразной почки

Бужирование (дилатация) пункционного хода осуществляли при помощи телескопических бужей Алкена с установкой тубуса нефроскопа №24 Шр (рис. 6), что по нашему мнению является более безопасным при создании доступа к чашечно-лоханочной системе.

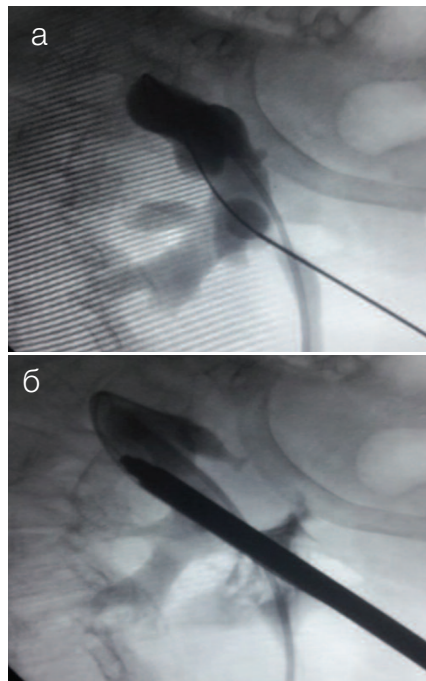


Рис. 6. Больная Х., 54 г. Этапы ПНЛ слева. а) Проведение струн-проводников в чашечно-лоханочную систему. б) Бужирование пункционного хода телескопическими бужами Алкена до № 24 Шр

Для дезинтеграции конкрементов нами использовался ультразвуковой литотриптер, который позволяет одновременно выполнить лапаксию мелких фрагментов конкремента. После контрольной нефроскопии и выполнения рентгеноскопического контроля резидуальных фрагментов не выявлено и оперативное вмешательство было завершено установкой нефростомического дренажа №18 Шр (рис. 7).



Рис. 7. Больная Х., 54 г. Установка нефростомического дренажа типа катетер Foley № 18 Шр в левую половину подковообразной почки

Уретральный катетер №16 Шр и мочеточниковый катетер №6 Шр были удалены в течение первых 24 часов после окончания операции. По данным контрольного обследования, выполненного в ближайший послеоперационный период, резидуальных фрагментов не выявлено.

Учитывая неосложненное течение раннего послеоперационного периода, нефростомический дренаж был удален на третьи сутки после оперативного вмешательства и в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара.

Течение раннего и отдаленного послеоперационных периодов протекали без осложнений, в связи с чем спустя 1 месяц пациентка вновь была госпитализирована в клинику для выполнения второго этапа оперативного лечения в объеме ПНЛ справа.

После предварительной катетеризации правого мочеточника и укладки больной в положение «на животе», под сочетанным ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем была произведена пункция верхней задней группы чашечек (рис. 8).

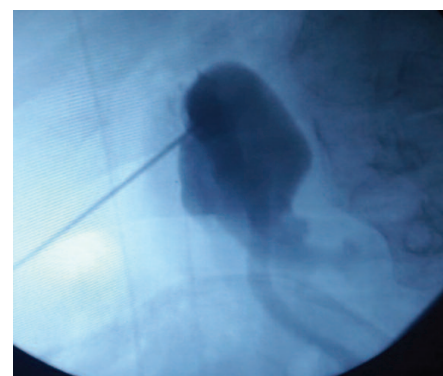


Рис. 8. Больная Х., 54 г. Пункция верхней задней группы чашечек

Учитывая топографическую анатомию забрюшинного пространства при подковообразной почке, создание доступа к чашечно-лоханочной системе через верхнюю группу чашечек было обусловлено более коротким перкутанным трактом, т.к., по нашему мнению, длина перкутанного тракта в значительной степени влияет на результаты оперативного вмешательства. Чем больше данный показатель, тем чаще требуется выполнение дополнительных доступов [13-16].

Безопасность доступа через верхнюю чашечку обусловлена минимизацией риска перфорации кишечника, что является важным фактором с учетом анатомических взаимоотношений подковообразной почки.

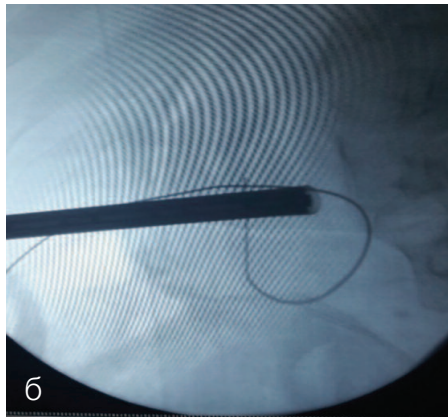
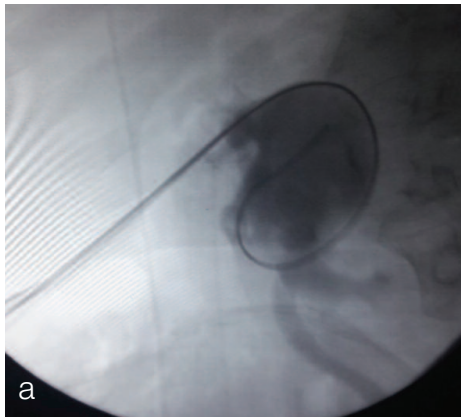


Рис. 9. Больная Х., 54 г. Этапы ПНЛ слева. а) Проведение струн-проводников в чашечно-лоханочную систему. б) Бужирование пункционного хода телескопическими бужами Алкена до № 24 Шр

Дилатация перкутанного доступа так же осуществлялась при помощи телескопических бужей Алкена до № 24 Шр с установкой тубуса нефроскопа № 24 Шр (рис. 9).

Камень был фрагментирован и

удален без каких-либо сложностей. В заключение оперативного вмешательства правая половина почки была дренирована нефростомическим дренажом типа Фолей № 18 Шр. Ранний послеоперационный период также протекал без особенностей, что позволило нам удалить нефростомический дренаж на третьи сутки после операции и выписать пациентку на амбулаторный этап без резидуальных фрагментов.

Таким образом, наше наблюдение позволяет сделать вывод о том, что ПНЛ является высокоэффективным и безопасным оперативным методом лечения крупных камней подковообразной почки даже у пациентов с выраженными аномалиями развития костного скелета. 🟡

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, коралловидный нефролитиаз, перкутанная нефролитотомия, ПНЛ, подковообразная почка, сколиоз.

Key words: urolithiasis, staghorn nephrolithiasis, percutaneous nephrolitholapaxy, PCNL, horseshoe kidney, spinal deformity.

Резюме:

Тяжелая деформация позвоночника сочетанная с аномалиями развития верхних мочевых путей приводит к изменению топографической анатомии почки. Это создает дополнительные сложности доступа и предпосылки для более тщательного выбора тактики оперативного лечения. В настоящее время ПНЛ является «золотым стандартом» лечения мочекаменной болезни, в связи с этим нами была поставлена цель: оценить эффективность и безопасность данного метода оперативного вмешательства при вышеперечисленных заболеваниях.

В статье приведен клинический случай поэтапного выполнения перкутанной нефролитотомии (ПНЛ) у пациентки Х., 54 лет с клиническим диагнозом: Аномалия развития верхних мочевых путей. Подковообразная почка. Мочекаменная болезнь. Камни обеих половин подковообразной почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Врожденный левосторонний кифосколиоз позвоночника на уровне Th X–XII IV степени.

Учитывая наличие двустороннего коралловидного нефролитиаза, выраженной кифосколиотической деформации данные общеклинического обследования, первым этапом была выполнена ПНЛ левой половины подковообразной почки, вторым этапом – ПНЛ с контрлатеральной стороны. Ранний и поздний послеоперационные периоды протекали без осложнений. В результате эффективность оперативных вмешательств в данном наблюдении составила 100%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Percutaneous nephrolithotripsy in a patient with stones in a horseshoe kidney and deformation of the vertebral column

Merinov D.S., Epishov V.A., Artemov A.V., Arustamov L.D., Gurbanov S.S., Malova Yu.A.

Severe deformation of the vertebral column combined with the abnormalities of upper urinary tracts development leads to alterations of the topographical anatomy of the kidney. This condition accounts for additional difficulties in surgical access and creates prerequisites for a more thorough selection of the tactics of operative treatment. Today, percutaneous nephrolithotripsy (PNL) is regarded as the gold standard in treatment of kidney stone disease. Therefore, our aim was to evaluate the efficiency and safety of this method of operative treatment of a patient with the conditions mentioned above.

The paper describes a clinical case of a step-by-step performance of PNL in a female patient, aged 54. The patient was diagnosed with the abnormality of upper urinary tracts development, stones in a horseshoe kidney, kidney stone disease, chronic pyelonephritis (remission), congenital left-side grade IV kyphoscoliosis at the level of Th X–XII.

Considering the presence of bilateral staghorn nephrolithiasis, significant kyphoscoliotic deformation, and the data from general clinical examination, the first stage of treatment was PNL of the left part of the horseshoe kidney. During the second stage, PNL was performed on the contralateral part of the kidney. Early and late post-operative periods were not followed with any complications. As a result, the effectiveness of surgical intervention was 100% in this clinical case.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines of urolithiasis. *European Urological Association*, 2014. URL: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3>.
2. Мазуренко Д.А., Живов А.В., Берников Е.В., Кадыров З.А., Ягудаев Д.М., Енгай В.А., Сравнение лазерной (ho:yag) и пневматической литотрипсии при перкутанной нефролитотомии крупных и коралловидных камней почек высокой плотности. *Лазерная медицина* 2015;19(2):27-29.
3. 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):54-60.
4. Меринов Д.С., Артемов А.В., Епишов В.А., Арустамов Л.Д., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р. Перкутанная нефролитотомия в лечении коралловидных камней почек К3-К4. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):57-62.
5. De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, Tefekli A. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy Global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-17. doi: 10.1089/end.2010.0424
6. Blackburne AT, Rivera ME, Gettman MT, Patterson DE, Krambeck AE. Endoscopic management of urolithiasis in the horseshoe kidney. *Urology*. 2016;90:45-9. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.042
7. Мартов А.Г., Лисенок А.А., Андронов А.С., Дутов С.В. Уникальный опыт перкутанной нефролитотрипсии на спине у больного с незавершенным остеогенезом. *Урология* 2010(4):68-71.
8. He Z, Zhang C, Zeng G. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy guided by ultrasonography to treat upper urinary tract calculi complicated with severe spinal deformity. *Int Braz J Urol* 2016;42(5):960-966. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0408
9. Yohannes P, Smith AD. The endourological management of complications associated with horseshoe kidney. *J Urol* 2002;168(1):5-8.
10. Stein RJ, Desai MM. Management of urolithiasis in the congenitally abnormal kidney (horseshoe and ectopic). *Curr Opin Urol* 2007 ;17(2):125-31.
11. Symons SJ, Ramachandran A, Kurien A, Baiysha R, Desai MR. Urolithiasis in the horseshoe kidney: a single-centre experience. *BJU Int* 2008;102(11):1676-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07987.x.
12. Казьмин А.И., Кон И.И., Бельский В.Е. Сколиоз. М., 1981. 272 с.
13. Bagrodia A, Gupta A, Raman JD, Bensalah K, Pearle MS, Lotan Y. Impact of body mass index on cost and clinical outcomes after percutaneous nephrostolithotomy. *J Urology* 2008;72(4):756-760. doi: 10.1016/j.urology.2008.06.054.
14. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Schuster T, Jackman SV, Averch TD. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy stratified by body mass index. *J Endourol* 2010;24(4):547-550. doi: 10.1089/end.2009.0431.
15. Чернышев И.В., Меринов Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Артемов А.В. Влияние индекса массы тела на результаты перкутанной нефролитотрипсии крупных и коралловидных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):74-81.
16. Меринов Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Гурбанов Ш.Ш., Артемов А.В. Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):94-99.

REFERENCES (2-4, 7, 12, 15, 16)

2. Mazurenko D.A., Zhivov A.V., Bernikov E.V., Kadyrov Z.A., Jagudaev D.M., Engaj V.A., Sravnenie lazernoj (ho:yag) i pnevmaticheskoy litotripsii pri perkutannoj nefrolitotomii krupnyh i korallovidnyh kamnej pochek vysokoj plotnosti. [Comparative assessment of laser (Ho:YAG) and pneumatic lithotripsy in percutaneous nephrolithotomy of large and coral-like kidney stones of high density]. *Lazernaja medicina* 2015;19(2):27-29. (In Russian)
3. Merinov D.S., Pavlov D.A., Gurbanov Sh.Sh., Fatihov R.R., Epishov V.A., Artemov A.V., Shvangiradze I.A. Nash 5-letnij opyt vypolnenija perkutannoj nefrolitotomii u pacientov s krupnymi i korallovidnymi kamnjami pochek. [Our 5-year experience of performing percutaneous nephrolithotomy on patients with large and staghorn kidney stones]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(2):54-60. (In Russian)
4. Merinov D.S., Artemov A.V., Epishov V.A., Arustamov L.D., Gurbanov Sh.Sh., Fatihov R.R.. Perkutannaja nefrolitotomija v lechenii korallovidnyh kamnej pochek K3-K4. [Percutaneous nephrolithotomy in treatment of staghorn kidney stones]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3):57-62. (In Russian)
7. Martov A.G., Lisenok A.A., Andronov A.S., Dutov S.V. Unikal'nyj opyt perkutannoj nefrolitotripsii na spine u bol'nogo s nezavershennym osteogenezom. [A unique experience of percutaneous nephrolithotripsy on the back in a patient with incomplete osteogenesis]. *Urologiya* 2010;(4):68-71 (In Russian)
12. Kazmin A.I., Kon I.I., Belen'kij V.E. Skolioz. - M., 1981. 272 p. (In Russian)
15. Chernyshev I.V., Merinov D.S., Pavlov D.A., Fatihov R.R., Epishov V.A., Artemov A.V. Vliyanie indeksa massy tela na rezultaty perkutannoy nefrolitotripsiya krupnyh i korallovidnyh kamnej pochek. [Influence of the body mass index on the outcomes of the percutaneous nephrolithotripsy in patients with large and staghorn stone]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):74-81. (In Russian)
16. Merinov D.S., Pavlov D.A., Fatihov R.R., Epishov V.A., Gurbanov Sh.Sh., Artemov A.V. Minimalno-invazivnaya perkutannaya nefrolitotripsiya: delikatnyj i ehffektivnyj instrument v lechenii krupnyh kamnej pochek. [Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy: delicate and effective tool in the treatment of large kidney stones]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(3):94-99. (In Russian)

Создание аутентичной модели чашечно-лоханочной системы почки пациентов для тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии при сложных формах камней почек

Н.К. Гаджиев¹, В.П. Бритов², В.Е. Григорьев¹, Д.А. Мазуренко³, В.А. Малхасян⁴, А.В. Писарев⁵, В.М. Обидняк⁶, Н.С. Тагиров⁷, С.В. Попов⁶, С.Б. Петров¹

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт»

³ Европейский медицинский центр ЕМС

⁴ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

⁵ ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России

⁶ СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

⁷ СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы»

Сведения об авторах:

Гаджиев Н.К. – к.м.н., врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com
Gadjiev N.K. – PhD, urologist, Department of Urology, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com
Бритов В.П. – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой оборудования и робототехники переработки пластмасс, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», e-mail: Deaf14@rambler.ru
Britov V.P. – Dr. of Engineering Sciences, Professor, Chairman of Equipment and Technology of Plastics Processing, St. Petersburg State Technological Institute (technical university), e-mail: Deaf14@rambler.ru
Григорьев В.Е. – врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, e-mail: vladislav.grigorev@outlook.com
Grigoryev V.E. – PhD, urologist, Department of Urology, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, e-mail: vladislav.grigorev@outlook.com
Мазуренко Д.А. – к.м.н., заместитель руководителя. Европейский медицинский центр ЕМС, Урологическая клиника, e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com
Mazurenko D.A. – PhD, urologist, St Petersburg Multiprofile Center of Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com
Малхасян В.А. – к.м.н., ассистент, кафедра урологии. ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com
Malkhasyan V.A. – PhD, urologist, Department of Urology, Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com
Писарев А.В. – врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, e-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com
Pisarev A.V. – urologist, Department of Urology, St Petersburg Multiprofile Center of Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com
Обидняк В.М. – врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», e-mail: v.obidniak@gmail.com
Obidniak V.M. – urologist, Department of Urology, St Petersburg Clinical Hospital named after St. Luka, e-mail: v.obidniak@gmail.com
Тагиров Н.С. – к.м.н., врач-уролог, СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», e-mail: ruslana73nair@mail.ru
Tagirov N.S. – PhD, urologist, St. Petersburg St. Elisabeth City Hospital, e-mail: ruslana73nair@mail.ru
Попов С.В. – д.м.н., главный врач, СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», e-mail: doc.popov@gmail.com
Popov S.V. – Dr. Sc., Head Doctor, St Petersburg Clinical Hospital named after St. Luka, e-mail: doc.popov@gmail.com
Петров С.Б. – д.м.н., профессор, зав. отделением урологии клиники МЧС № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, e-mail: petrov-uro@yandex.ru
Petrov S.B. – Dr. Sc., Professor, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, e-mail: petrov-uro@yandex.ru

С момента выполнения первой чрескожной нефроскопии Е. Rupel и R. Brown в 1941 году перкутанная хирургия претерпела серьезные изменения и сегодня является золотым стандартом в лечении крупных и коралловидных камней почек [1]. Наиболее технически сложной частью перкутанной нефролитотомии (ПНЛ), является выполнение перкутанного доступа к почке. Двумя основными

визуализационными методами сопровождения операции является рентгентелевизионный и ультразвуковой [2]. При сравнении эффективности обоих методов различий выявлено не было [3,4]. Так, во время операции под рентген-контролем для доступа в оптимальную чашечку хирургу необходимо преобразовывать двухмерные рентгеновские снимки в трехмерные, используя ментальные навыки. Предполагается, что хирург, выполнивший меньше 24 операций,

обладает начальным опытом, после выполнения более 60 операций врач является компетентно обученным и при более 100 выполненных операций – является экспертом [5]. Но даже для эксперта в области ПНЛ существуют клинические случаи (большой объем камня, сложная анатомия полостной системы почки), представляющие сложную хирургическую задачу.

В последнее время все чаще используются модифицированные

техники получения доступа с применением гибких уретерореноскопов, однако использование последних значительно увеличивает стоимость самой операции из-за дороговизны инструментов, а также не всегда возможно в силу отсутствия свободного пространства в полостной системе для проведения гибкого инструмента [6,7]. Рядом авторов было описано несколько способов, упрощающих получение перкутанного доступа с использованием технологии трекеров [8,9]. Однако, несмотря на полученный положительный эффект, эти техники не имеют широкого распространения ввиду временных и финансовых затрат. Эти работы подтверждают факт того, что необходимо эффективное решение, позволяющее решить проблему доступа в полостную систему почки при ПНЛ.

До тех пор пока новые технологии не станут обыденностью существует острая необходимость обучения и тренировки хирургов перкутанному доступу. В литературе описаны несколько моделей обучения ПНЛ [6,10]. Для этих целей используются специальные виртуальные тренажеры, ex vivo органы животных и небиологические искусственные модели. Однако каждый из вариантов имеет собственные недостатки. Виртуальные тренажеры слишком дороги, животные модели точно не воспроизводят анатомию чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) человека, небиологические модели также экономически невыгодны. Вышеуказанные модели объединяет еще один, но очень важный недостаток – они практически бесполезны в предоперационном планировании у оперируемого пациента со сложной формой мочекаменной болезни (МКБ) и не повторяют индивидуальных анатомических особенностей строения ЧЛС почки конкретного больного.

Попытки создать более эффективные и менее затратные модели для тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии сложных форм камней почек привели к соз-

данию точных копий ЧЛС почки пациентов. Данные модели имеют ряд преимуществ: дешевизну, быстроту изготовления, и, самое главное, позволяют хирургу на предоперационном этапе подробно изучить анатомию полостной системы почки, совершить тренировку выполнения перкутанного доступа на модели с учетом особенностей конкретного больного и выбрать оптимальную чашечку для пункции до непосредственного момента ПНЛ.

Целью данного проекта была разработка анатомически точной, небиологической модели чашечно-лоханочной системы почки и верхнего сегмента мочеточника пациентов для обучения и тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии под рентген-контролем у пациентов со сложными формами мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание аутентичной модели ЧЛС почки пациентов для тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии (приоритетная заявка на изобретение № 2017105680 (010092) от 20.02.2017) [11] условно можно разделить на следующие этапы:

Этап получения изображений ЧЛС при помощи КТ

Всем пациентам для получения анатомически точной, небиологической модели ЧЛС почки и верхнего сегмента мочеточника выполнялась компьютерная томография с в/в контрастированием на 64-срезовом томографе Somatom Definition AS (Siemens, Germany). Для создания 3D модели ЧЛС почки, поддерживаемой принтерами для 3D печати, полученные снимки при помощи программного обеспечения 3D-DOCTOR (Able Software) преобразовывались из формата DICOM (от англ. Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат STL (от англ. Standard Triangulation Language) (рис. 1).

Данный этап выполняется врачом и занимает не более 15 минут. В

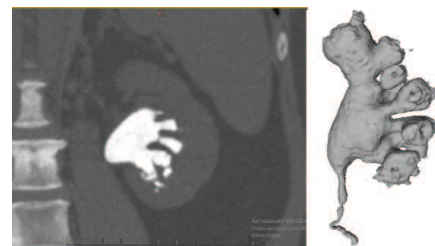


Рис. 1. Преобразование формата DICOM в формат STL

последующем STL файл с моделью ЧЛС почки отправлялся по электронной почте на кафедру оборудования и робототехники переработки пластмасс Санкт-Петербургского Технологического института, где открывался на программном обеспечении 3D принтера (Leapfrog Creatr 2H, Голландия). Все последующие этапы производства модели выполнялись там же.

Этап печати 3D модели

STL файлы распечатывались на 3D принтере (Leapfrog Creatr 2H, Голландия). В качестве полимерного термопластичного материала использовался ABS (акрилонитрил-бутадиенстирольный пластик). Таким образом, создавалась модель полостной системы почки (рис.2) [11].

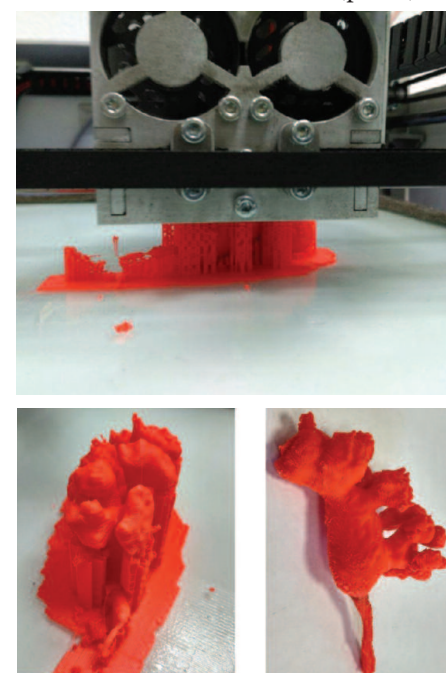


Рис. 2. Печать 3D модели полостной системы почки

Этап создания аутентичной модели чашечно-лоханочной системы почки пациентов для тренировки перкутанного доступа

Создание промежуточной формы

Напечатанная 3D модель ЧЛС почки помещалась в опалубку и заливалась жидкой композицией (силикон) (рис.3А). После отвердевания силикона промежуточная форма разрезалась с извлечением 3D модели. В дальнейшем части формы повторно совмещались между собой, образуя полость идентичную 3D модели, в которую в последующем осуществлялась заливка расплава быстрорастворимых в воде материалов (сорбит, ксилит, сплав солей и т.д.). Затем из промежуточной формы извлекалась отвердевшая модель ЧЛС почки (рис. 3Б)

Создание окончательной формы

3D модель ЧЛС почки из затвердевающих и быстрорастворимых материалов помещалась в опалубку и заливалась полимерной композицией с твердостью от 15 до 20 ед. по А. Шор (рис. 3В). Для из-

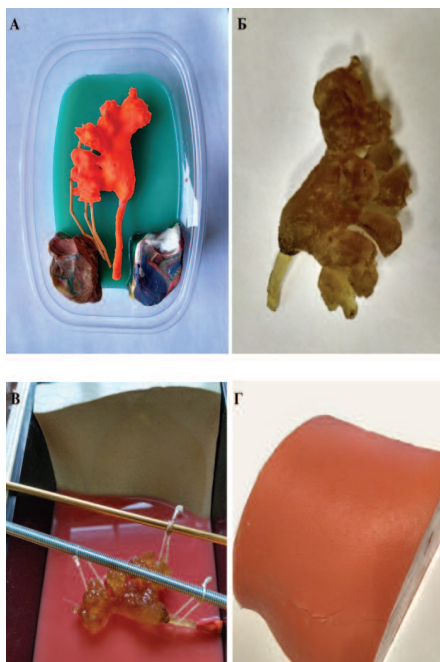


Рис. 3. Этапы создания промежуточной и окончательной форм. (А - напечатанная на принтере 3D модель ЧЛС почки в опалубке в процессе заливки силиконом для получения промежуточной формы; Б - отвердевшая модель ЧЛС почки из смеси быстрорастворимых материалов; В - 3D модель ЧЛС почки из затвердевающих и быстрорастворимых материалов в опалубке в процессе заливки силиконом; Г - окончательный вид модели)

влечения 3D модели ЧЛС почки из затвердевающих и быстрорастворимых материалов из формы, использовалась обычная теплая вода, вследствие чего получалась полая полостная система абсолютно идентичная полостной системе пациента (рис. 3Г).

В последующем полученная силиконовая форма доставлялась в отделение урологии клиники ВЦЭРМ им А.М. Никифорова. В условиях рентген-кабинета модель почки наполнялась контрастным веществом и оперирующим урологом проводилась отработка навыка по выполнению доступа. Полученный опыт применялся в операционной с конкретным пациентом (рис. 4).

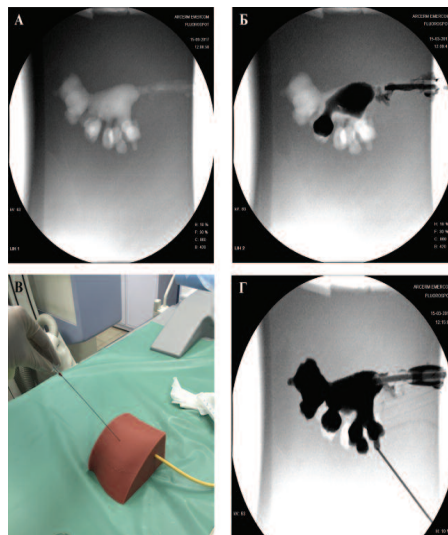


Рис. 4. Тренировка перкутанного доступа перед операцией (А - Рентгеноскопия 3D модели ЧЛС почки; Б - Рентгеноскопия с контрастированием полости 3D модели ЧЛС почки; В - отработка пункции полосной системы под рентгенологическим контролем; Г - пункция нижней чашечки 3D модели ЧЛС почки)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данная аутентичная силиконовая модель ЧЛС почки и верхнего сегмента мочеточника пациентов позволяет выполнять тренировку перкутанного доступа под рентген-контролем с использованием рутинного в клинической практике оборудования. Экономические затраты на изготовление одной силиконовой модели достаточно низкие и составляют порядка 6 000 рублей,

однако в данной цене не учитываются затраты на покупку программного обеспечения и оборудования. Время, затрачиваемое на создание полноценной тренировочной модели, составляет 1-2 рабочих дня. От 2 до 4 часов занимает печать 3D модели, от 4 до 5 часов необходимо для затвердевания силиконовой модели и 3D модели ЧЛС почки из плавких и быстрорастворимых материалов из формы. Расстворение наполнителя 3D модели ЧЛС почки при помощи теплой воды не превышает 2 часов.

При обучении и тренировках каждая модель может быть использована много раз, т.к. материал, из которого сделана модель, выдерживает от 20 до 30 попыток пунктирования без вытекания контраста. При использовании данной модели воспроизводится ЧЛС почки, полностью отражающая индивидуальные особенности анатомии оперируемого пациента. Так, в этой модели можно успешно выбрать оптимальную чашечку для доступа и выполнить ее пункцию под рентген-контролем. Данная модель уже использовалась в Российско-американском интенсивном курсе по перкутанной хирургии мочекаменной болезни в Санкт-Петербурге в 2015 и 2016 годах и получила высокие оценки у врачей-урологов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям Европейской и Российской ассоциаций урологов ПНЛ является первой линией лечения конкрементов почек более 2 см [12,13]. Успех ПНЛ в первую очередь зависит от знания анатомии полостной системы почки и точности выполнения перкутанного доступа [8]. Разработанный нами способ получения модели позволяет улучшить результаты ПНЛ.

Возможности быстро конвертировать двухмерные КТ изображения в 3D модель виртуально на мониторе или же распечатать на 3D

принтере, способствуют лучшему восприятию анатомии ЧЛС и ориентации чашечек, чем обычные изображения, полученные при рентгенологическом или ультразвуковом исследовании. Строение ЧЛС почки варьирует у каждого человека и некоторые авторы предполагают, что 3D модель может помочь хирургу в планировании безопасного перкутанного доступа, ускоряя идентификацию расположения задних и передних чашечек по отношению к лоханке [14]. В целом, идея биомоделирования не нова и уже успешно используется в планировании и обучении в других областях медицины, таких как ортопедия и травматология, краниофасциальная реконструктивная пластическая хирургия и нейрохирургия [9,15,16].

Наше исследование описывает лишь один из немногих путей, применения современных технологий в эндоурологии. Недавний стремительный прогресс в программном обеспечении и производстве 3D принтеров позволяет обеспечивать центры, специализирующиеся на лечении больных мочекаменной болезнью, этими полезными моделями. Но для этого необходимо активное сотрудничество между врачами и специалистами в обла-

сти компьютерного моделирования, технологического оборудования и полимерного машиностроения. В нашем случае, мы наладили плодотворное научное партнерство с Санкт-Петербургским государственным технологическим институтом, кафедрой оборудования и робототехники переработки пластмасс.

На сегодняшний день известны несколько моделей для обучения и тренировки ПНЛ [5,17,18]. Эти модели можно разделить на три основные категории: виртуальные тренажеры, искусственные модели и *ex vivo* органы животных. Виртуальные тренажеры очень дороги (в среднем цена тренажера составляет ~ \$100 000), представленные на рынке искусственные модели также не дешевы и зачастую непригодны после первого использования (цена ~ \$1 000). Использование *ex vivo* органов животных, к сожалению, не дает адекватного представления об анатомии ЧЛС человека.

Главные положительные особенности предложенной аутентичной модели ЧЛС почки пациентов, созданной по нашей технологии, заключаются в том, что учитываются анатомические особенности строения верхних мочевых путей конкретного пациента, модели можно

использовать несколько раз, стоимость производства в десятки раз ниже других моделей, а срок изготовления не превышает двух рабочих дней. Вышеуказанные плюсы делают данную модель незаменимой в повседневной практике хирурга, специализирующегося на хирургическом лечении сложных форм МКБ – ведь непрерывный процесс обучения, является залогом его конкурентоспособности и успеха.

Однако пока есть и нерешенные задачи. В будущем мы планируем добавить к данным формам модель ребер и близлежащих органов, сделав процесс обучения еще более реалистичным. Также планируется реализация возможности наработки навыка доступа под ультразвуковым контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование аутентичной модели почки пациента с использованием 3D печати в предоперационном периоде обеспечивает наработку навыка выполнения доступа под рентген-контролем, что в свою очередь может повысить точность, эффективность и безопасность доступа в чашечку при перкутанной нефролитотомии у реального пациента. ■

Ключевые слова: перкутанная нефролитотомия, моделирование чашечно-лоханочной системы почки, тренировка урологов, урологический тренажер.

Key words: *percutaneous nephrolithotomy, modeling of the calyx-pelvis kidney system, training of urologists, urological simulator.*

Резюме:

Цель. Воспроизведение анатомически точной небиологической модели чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки и верхнего сегмента мочеточника пациентов для обучения и предоперационной тренировки доступа при перкутанной нефролитотомии под рентгеновским контролем у пациентов со сложными формами почечных камней.

Материалы и методы. Всем пациентам для получения анатомически точной небиологической модели ЧЛС почки и верхнего

Summary:

Creating of the authentic model of human renal collecting system for training percutaneous nephrolithotomy acces in cases of complex kidney stones

N.K. Gadzhiev, V.P. Britov, V.E. Grigorev, D.A. Mazurenko, V.A. Malhasyan, A.V. Pisarev, V.M. Obidnyak, N.S. Tagirov, S.V. Popov, S.B. Petrov

Purpose. The objective was to develop an anatomically accu-

сегмента мочеточника выполнялась компьютерная томография с в/в контрастированием. Для создания 3D печатной модели ЧЛС почки полученные снимки при помощи специального программного обеспечения преобразовывались из формата DICOM (от англ. Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат, поддерживаемый принтерами для 3D печати - STL (от англ. Standard Triangulation Language). Напечатанная 3D модель ЧЛС почки заливалась силиконом, после чего удалялась путем растворения, в результате получалась анатомически точная силиконовая полая форма ЧЛС почки и верхнего сегмента мочеточника. В последующем полученная форма наполнялась контрастным веществом и использовалась хирургом для обучения и тренировки доступа под рентген-контролем при перкутанной нефролитотомии, а также для облегчения внутривидеальной навигации во время операции.

Результаты. Создание аутентичной модели чашечно-лоханочной системы почки и верхнего сегмента мочеточника пациентов для тренировки перкутанного доступа при сложных формах камней почек оказалось полезным дополнением в предоперационном планировании перкутанной нефролитотомии. Данная модель полностью воспроизводит ЧЛС почки и отражает индивидуальные особенности анатомии оперируемого пациента. При использовании данной модели можно успешно выбрать оптимальную чашечку и отработать навык выполнения доступа в нее под рентген-контролем без риска для пациента.

Заключение. Использование предложенной технологии изготовления небиологической модели почки конкретного пациента служит инструментом для обучения и тренировки доступа под рентген-контролем при перкутанной нефролитотомии. В свою очередь, опыт полученный хирургом, может повысить точность, эффективность и безопасность доступа при перкутанной нефролитотомии непосредственно во время операции у реального пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

rate, nonbiologic, cost-effective model of renal collecting system and upper segment of ureter for training PCNL access under fluoroscopic guidance in cases of complex kidney stones.

Methods: Patients with complex kidney stones underwent computed tomography with enhancing. Then their images of a collecting systems and upper segments of ureter were extracted from DICOM and reformatted to STL using specialized software and printed in a water-soluble plastic on a three-dimensional (3D) printer to create anatomically accurate human renal collecting system. Obtained models were embedded in silicone and then the models were removed to leave a hollow collecting system within a silicone model. Before patients operation these PCNL models were filled with contrast medium and sealed for training PCNL access under fluoroscopic guidance.

Results: Anatomically accurate human renal collecting system models are useful complement in planning PCNL access. The PCNL access training model reproduces variety, complexity, individual features and anatomically accurate of human collecting systems. In this model PCNL access under fluoroscopic guidance of needed calix can be practiced successfully.

Conclusions: Application of this silicone PCNL training model provides better understanding of collecting system and serves as training model for PCNL access under fluoroscopic guidance. In addition experience obtained by a surgeon may increase accuracy, efficiency and safety of PCNL access

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Rupel E, Brown R. Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculous anuria. *J Urol* 1941;47:177-82.
- Basiri A, Ziaee AM, Kianian HR, Mehrabi S, Karami H, Moghaddam SM. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2008;22(2):281-84. doi:10.1089/end.2007.0141.
- Agarwal DK, Khaira HS, Clarke D, Tong R. Modified transurethral technique for the management of distal ureter during laparoscopic assisted nephroureterectomy. *Urology* 2008;71(4):740-43. doi:10.1016/j.urology.2007.11.048.
- Andonian S, Scoffone CM, Louie MK, Gross AJ, Grabe M, Daels FP, et al. 2013. Does imaging modality used for percutaneous renal access make a difference? A matched case analysis. *J Endourol* 2013;27(1):24-28. doi:10.1089/end.2012.0347.
- de la Rosette JJ, Laguna MP, Rassweiler JJ, Conort P. Training in percutaneous nephrolithotomy? A critical review. *Eur Urol* 2008;54(5):994-1003. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.052.
- Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, et al. Supine versus prone position during Percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. *J Endourol* 2011;25(10):1619-25. doi:10.1089/end.2011.0110.
- Atkinson CJ1, Turney BW, Noble JG, Reynard JM, Stoneham MD. Supine vs prone percutaneous nephrolithotomy: an anaesthetist's view. *BJU Int* 2011;108(3):306-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10488.x.
- 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 Radiol Surg*. 2013;8 (4):663-75. doi:10.1007/s11548-013-0828-4.
- Rodrigues PL, Vilaça JL, Oliveira C, Cicione A, Rassweiler J, Fonseca J, et al. Collecting system percutaneous access using real-time tracking sensors: first pig model in vivo experience. *J Urol* 2013;90 (5): 1932-37. doi:10.1016/j.juro.2013.05.042.
- Schout BM, Hendriks AJ, Scherpbier AJ, Bemelmans BL. Update on training models in endourology: a qualitative systematic review of the literature between January 1980 and April 2008. *Eur Urol* 2008;54 (6):1247-61. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.036.
- Гаджиев Н.К., Бритов В.П., Петров С.Б., и др. Тренажер урологический. Приоритетная заявка о выдаче патента на полезную модель РФ № 2017105680/ 20.02.2017.
- Türk C., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Urolithiasis. *Eur Assoc Urol*. 2015;69:475-82. doi:10.1159/00049803
- Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. *Урология* 2016;(2S):37-69.
- Radecka E, Brehmer M, Holmgren K, Palm G, Magnusson P, Magnusson A. Pelviccaliceal biomodeling as an aid to achieving optimal access in percutaneous nephrolithotripsy. *J Endourol* 2006;20(2):92-101. doi:10.1089/end.2006.20.92.
- Yau YY, Arvier JF, Barker TM. Technical note: maxillofacial biomodelling--preliminary result. *Br J Radiol*. 1995 May;68(809):519-23. doi:10.1259/0007-1285-68-809-519.
- Byram IR, Khanna K, Gardner TR, Ahmad CS. Characterizing bone tunnel placement in medial ulnar collateral ligament reconstruction using patient-specific 3-dimensional computed tomography modeling. *Am J Sports Med*. 2013;41(4):894-902. doi:10.1177/0363546513477377.
- Stern J, Zeltser IS, Pearle MS. Percutaneous renal access simulators. *J Endourol* 2007;1(3):270-73. doi:10.1089/end.2007.9981.
- Mishra S, Jagtap J, Sabnis RB, Desai MR. «Training in percutaneous nephrolithotomy». *Curr Opin Urol* 2013;23(2):147-51. doi:10.1097/MOU.0b013e32835d4e37.

REFERENCES (11, 3)

- Gadzhiev N.K., Britov V.P., Petrov S.B., i dr. Trenazher urologicheskii. [Urological simulator]. Prioritetnaya zayavka o vyidache patenta na poleznuyu model RF N 2017105680/ 20.02.2017. (In Russian)
- Grigorev N.A., Semenyakin I.V., Malhasyan V.A., Gadzhiev N.K., Rudenko V.I. Mochekamennaya bolezni. [Urolithiasis]. *Urologiya* 2016;(2S):37-69. (In Russian)

Ампутация мочеточника при выполнении контактной уретеролитотрипсии: диагностика и лечебная тактика (клиническое наблюдение)

Э.А.о Мамедов, В.В. Базаев, В.В. Дутов, Д.В. Романов, А.А. Подойницын

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Сведения об авторах:

Мамедов Э.А.о – ассистент кафедры урологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; e-mail: Elvin_mammadli@mail.ru

Mamedov A.A.o – Assistant of the Department of Urology at the Faculty of Advanced Studies of Doctors of "Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky"; e-mail: Elvin_mammadli@mail.ru

Базаев В.В. – д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Bazaev V.V. – Dr. Sc., professor, Head of urological department at "Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky"; e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Дутов В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; e-mail- hammerwise@gmail.com

Dutov V.V. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Urology, Faculty of Advanced Training of Doctors at "Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky"; e-mail: hammerwise@gmail.com

Романов Д.В. – к.м.н., старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; e-mail – urology.ru@mail.ru

Romanov D.V. – PhD. Senior Researcher of "Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky"; e-mail: urology.ru@mail.ru

Подойницын А.А. – к.м.н., ассистент кафедры факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; e-mail: podo@inbox.ru

Podoyunitsyn A.A. – PhD, assistant of the Department of Urology, Faculty of Advanced Training of Doctors of "Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky"; e-mail: podo@inbox.ru

Отрыв мочеточника на двух уровнях (ампутация мочеточника) является наиболее грозным осложнением контактной уретеролитотрипсии и по мнению отечественных и зарубежных урологов встречается в 0,1-0,2% случаев [1-4].

К настоящему времени выбор оперативно-пластической коррекции таких осложнений, как ампутация или отрыв мочеточника, связан с рядом сложностей. Объем оперативного вмешательства определяется в зависимости от локализации и протяженности повреждения, состояния парауретеральной клетчатки. При отрыве мочеточника в его нижней трети выполняют уретероцистоанастомоз, тогда как при повреждении в верхней трети мочеточника наиболее часто выполняют уретеропиело- или уретерокаликаноанастомоз. При ампутации мочеточника применяют аутотрансплан-

тацию почки или заместительную кишечную пластику. Каждый из этих методов имеет свои плюсы и минусы. Существует ряд осложнений, характерных для уретероилеоцистопластики (несостоятельность межкишечного анастомоза, перитонит, спаечная кишечная непроходимость) и аутотрансплантации почки (тромбоз артерии, несостоятельность анастомоза) [4-6].

До сих пор дискутируется вопрос о возможности выполнения первичной реконструкции мочеточника при диагностированном отрыве. По мнению ведущих отечественных и зарубежных урологов первичная реконструктивно-пластическая операция при отрыве и ампутации мочеточника наиболее эффективна [3-6].

С 2008 по 2015 гг в урологической клинике МОНИКИ было проведено 545 рентгенэндоскопических операций, выполненных 506 пациентам с уретеролитиазом. В нашем исследовании ампутация

мочеточника отмечена в одном наблюдении (0,2%).

Клиническое наблюдение

Больной А., 34 года, поступил в клинику с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камень средней трети правого мочеточника. Жалобы на момент поступления на умеренные, периодические ноющие боли в правой поясничной области.

Anamnesis morbi: первый приступ почечной колики справа отметил за 1 месяц до госпитализации в стационар.

Status praesens: состояние относительно удовлетворительное, нормостенического телосложения. Сознание ясное. Положение активное. Видимые кожные покровы и слизистые обычной окраски. Температура тела – 36,6 °С, АД – 120/80 мм рт. ст., пульс – 80 уд./мин. Пальпация и поколачивание поясничной области умеренно болезненные справа. Диурез адекватный, нарушения мочеиспускания нет. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ крови: гемоглобин – 143 г/л, эритроциты – $4,80 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1030, реакция кислая (рН – 5,0), белок – 0,03 г/л, эпителий плоский – небольшое количество, лейкоциты – 2-6 в поле зрения, эритроциты – неизмененные 2-8 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: билирубин – 12 мкмоль/л, белок – 78 г/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, креатинин – 102 мкмоль/л, глюкоза крови – 5,3 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 146 ммоль/л, кальций – 2,24 ммоль/л, фосфор неорганический – 1,15 ммоль/л.

Посев мочи: *Escherichia coli*, 10^3 КОЕ/мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевыводящих путей: обе почки расположены типично, подвижны при дыхании, паренхима сохранна, контуры ровные и четкие, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) слева не расширена, справа отмечена пиелоэктазия. Мочевой пузырь с ровными и четкими контурами, без включений. Объем предстательной железы 16 см³.

Решено выполнить контактную уретеролитотрипсию (КУЛТ).

Протокол операции №1: ретроградная КУЛТ справа.

Под спинальной анестезией и рентгенологическим контролем тубус цистоскопа №22 Ch свободно проведен в просвет мочевого пузыря. Слизистая его обычной окраски, чистая. Устья мочеточников открываются в типичном месте, щелевидной формы. В устье правого мочеточника введена струна – проводник; на 12-13 см от устья выявлено непреодолимое препятствие в виде камня. Помимо струны-проводника в правый мочеточник проведен ригидный уретеропиелоскоп 9,5 Ch. В средней трети правого мочеточника выявлен камень размерами до 7-8 мм

в диаметре (рис. 1 а-в). Произведена контактная литотрипсия конкремента гольмиевым лазером «Medilas H 20»

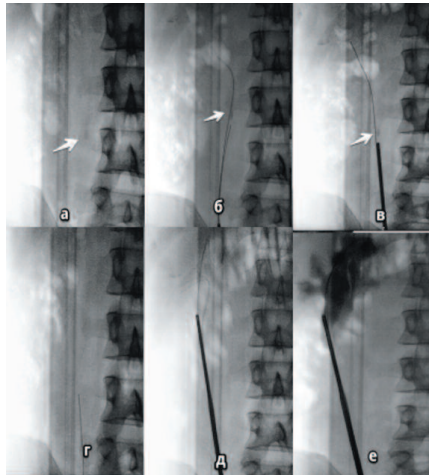


Рис.1. Больной А. Этапы КУЛТ. Объяснения в тексте

фирмы «Dornier Med Tech»: совокупная энергия литотрипсии – 916,6 Дж, число импульсов – 1145, время дробления камня – 3 мин 49 сек, частота – 5 Гц, энергия импульса – 800 мДж. Конкремент дезинтегрирован, относительно крупные фрагменты извлечены наружу при помощи петли «Дормия». Уретеропиелоскоп свободно проведен до лоханки. При контрольной рентгенографии и визуальном контроле достоверных признаков конкрементов ЧЛС почки не выявлено. При ретроградной пиелографии контрастируются резко расширенная лоханка правой почки и верхняя треть мочеточника. Достоверных затеков контрастного вещества за пределы ЧЛС не определяется (рис. 1 г-е). В правую почку установлена струна-проводник. При удалении уретероскопа под оптическим контролем на струне-проводнике обнаружена стенка мочеточника, вывернутая внутрь полости мочевого пузыря. Данное состояние расценено, как интраоперационный отрыв мочеточника. При контрольной урографии выявлен затек контрастного препарата в парауретеральное пространство в средней трети правого мочеточника. Уретероскоп удален, струны-проводники (n=2) оставлены. Принято решение о конверсии оперативного вмешательства в объеме люмботомии, ре-

визии забрюшинного пространства и выборе способа пластики мочеточника.

Протокол операции №2. Ревизия забрюшинного пространства справа. Пластика дефекта правого мочеточника по Боари.

Ввиду изменившегося объема вмешательства анестезиологическое обеспечение осуществлялось под эндотрахеальным наркозом. Произведен левосторонний доступ по Бергману – Израэлю. При ревизии забрюшинного пространства выявлена гематома в фасциальном влагалище правого мочеточника. С ориентированием на струну-проводник, введенную в мочеточник во время этапа литотрипсии, выделен и взят на держалки проксимальный отрезок правого мочеточника длиной до 15 см. При перемещении толкателя по струне из мочевого пузыря к почке в ране оказался ампутированный отрезок мочеточника длиной 16 см (рис. 2). Послед-

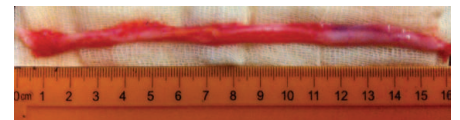


Рис. 2. Больной А. Ампутированный фрагмент мочеточника

ний отсечен. Принято решение о возможности выполнения реконструктивно-пластической операции на мочеточнике по Боари. Мочеточниковый катетер-стент № 26 Ch установлен в проксимальную часть мочеточника. Произведена классическая пластика мочеточника по Боари с наложением прямого пузырно-мочеточникового анастомоза (рис. 3). Установлены два дренажа к зоне уретероцистостомии, выведенные через контрапертуру, послойное ушивание раны. Наложена асептическая повязка. В полость мочевого пузыря установлен катетер Фолея N18 Ch.



Рис. 3. Пластика дефекта нижней трети правого мочеточника по Боари

Течение послеоперационного периода гладкое. Отводящие дренажи удалены на третьи сутки, а уретральный катетер удален на 13-е сутки после операции. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты в срок. Мочеточниковый катетер-стент удален через 3 месяца под рентгенологическим и визуальным контролем. При исследовании через 6 месяцев нарушения уродинамики из верхних мочевыводящих путей не выявлено (рис. 4).

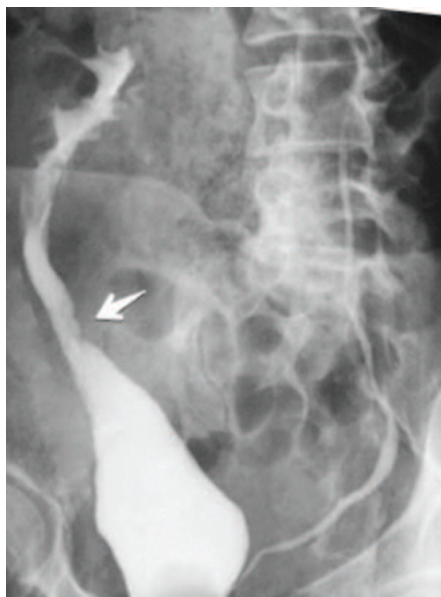


Рис. 4. Контрольный снимок после пластики дефекта нижней трети правого мочеточника по Боари (через 6 месяцев)

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение наглядно проиллюстрировало адекватность и эффективность экстренной ревизии забрюшинного пространства и реконструктивно-пластической операции при ампутации мочеточника.

Можно предположить, что одним из возможных механизмов двухуровневого отрыва мочеточника может стать инвагинация его стенки. Как правило, в зоне нахождения камня имеется отек слизистой (рис. 5 а.), который сужает его просвет. При проведении уретероскопа выше диаметр последнего не соответствовал диаметру мочеточника, что и привело к инвагинации стенки (рис. 5 б). При этом в момент инвагинации сначала про-

исходит отрыв дистального отдела мочеточника в зоне устья (рис 5 б), а при извлечении инструмента происходит отрыв в зоне инвагинации (рис. 5 в), что на наш взгляд целесообразно называть ампутацией мочеточника (рис. 5 г). В зарубежной литературе при описании механизма ампутации мочеточника используют термин «scabbard avulsions», что можно дословно перевести как отрыв типа «ножен». На наш взгляд, более употребим термин «эффект инвагинации» в данной ситуации.

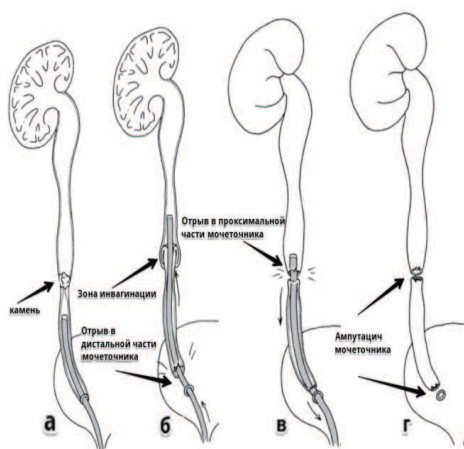


Рис. 5. Механизм ампутации мочеточника

Для профилактики ампутации и отрыва мочеточника, по нашему мнению, следует придерживаться ряда мер. Недопустима насильственная тракция конкремента размером более 5 мм в диаметре, особенно в зоне длительно (более одного месяца) находящегося т.н. «инклавированного» камня. Также недопустимо проведение уретероскопа по мочеточнику без визуального и рентгенологического контроля, в особенности его форсированное и агрессивное применение.

Лечебная тактика при ампутации и отрыве мочеточника имеет отличия. Ампутация мочеточника требует конверсии в открытую операцию в экстренном порядке, с интраоперационным решением вопроса об объеме и характере оперативного вмешательства. При мобильности мочеточника в случае его повреждения в нижней трети допустимо выполнение уретероцистостомии, тогда как при протяжен-

ном дефекте показана аутотрансплантация почки. Отсутствие организационно-технических возможностей, диктует необходимость двухэтапного лечения. Первым этапом выполняется уретерокутнеостомия и нефростомия с последующей реконструктивно-пластической операцией (кишечная пластика) через 3-4 месяца (второй этап). Наложение уретерокутаностомы, по нашему мнению, предпочтительнее, чем простая перевязка т.н. «потерянного» мочеточника. Это является принципиально важным моментом первого этапа операции поскольку изначально гарантирует сохранность проксимального отдела мочеточника и позволяет определить необходимую протяженность отрезка тонкой кишки при планировании второго этапа оперативного лечения. Данное утверждение основывается на ретроспективном анализе наших результатов лечения пациентов с отрывом и ампутацией мочеточника. В случаях, когда первым этапом лечения выполнялась перевязка мочеточника в отдаленном послеоперационном периоде во всех случаях было отмечено формирование протяженной стриктуры или облитерации. Поэтому мы предлагаем первым этапом лечения именно уретерокутанеостомию, так как данный метод с большей степенью вероятности гарантирует сохранность просвета мочеточника.

При отрыве мочеточника операция должна заканчиваться чрескожной пункционной нефростомией с конверсией в открытую или лапароскопическую операцию в экстренном порядке. При небольшом дефекте (от 3 до 5 см) показано выполнение межмочеточникового анастомоза на стенке. При протяженном дефекте (>6 см) с локализацией в нижней трети мочеточника считаем обоснованным выполнение уретероцистостомии. Наибольшие трудности могут возникнуть при протяженном дефекте, локализуемом в верхней трети мочеточника. Для сохранения функциональной способности почки по

элективным показаниям может быть предпринята широкая мобилизация и низведение почки с последующим уретерокаликаноанастомозом. В экзквизитных случаях допустимо выполнение расширенной

кишечной пластики в объеме калико-илео-цистопластики [6].

В этой связи в обязательном порядке при планировании рентгенэндоскопических операций, на наш взгляд, должна быть предусмотре-

на техническая готовность к выполнению открытой или лапароскопической ревизии с выполнением различных вариантов заместительной пластики дефекта мочеточника. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, контактная уретеролитотрипсия, осложнения, ампутация мочеточника, уретерокутанеостомия, пластика дефекта мочеточника по Боари.

Key words: urolithiasis, contact ureterolithotripsy, complications, ureteral amputation, ureterocutaneostomy, ureteral defect plasty according to Boari.

Резюме:

Ампутацией мочеточника считается осложнение, при котором происходит его отрыв на двух уровнях. Частота данного осложнения по данным мировой литературы варьирует от 0,1 до 0,2%. С 2008 по 2015 гг. в урологической клинике МОНИКИ было проведено 545 рентгенэндоскопических операций выполненных 506 пациентам с уретеролитиазом. В нашем исследовании ампутация мочеточника отмечена в одном наблюдении (0,2%). Одним из возможных механизмов ампутации мочеточника может быть инвагинация его стенки в зоне нахождения конкремента. При этом в момент инвагинации сначала происходит отрыв дистального отдела мочеточника в зоне устья, а при извлечении инструмента происходит отрыв в зоне инвагинации. В зарубежной литературе при описании механизма ампутации мочеточника используют термин «scabbard avulsions», что можно дословно перевести как отрыв типа «ножен». На наш взгляд, более употребим термин «эффект инвагинации» в данной ситуации. К настоящему времени выбор оперативно-пластической коррекции данного осложнения сопряжен с рядом сложностей. Объем оперативного вмешательства определяется в зависимости от уровня локализации дефекта мочеточника и его протяженности, состояния парауретеральной клетчатки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Ureteral amputation in the implementation of contact ureterolithotripsy: diagnosis and treatment tactics (clinical observation)

E.A. Mamedov, V.V. Bazaev, V.V. Dutov, D.V. Romanov, A.A. Podoytnitsyn

Amputation of the ureter is a complication in which its separation occurs on two levels. The frequency of this complication in the world literature varies from 0.1 to 0.2%. From 2008 to 2015 in the urological clinic MONIKI n. M.F. Vladimirovsky 545 years endoscopic operations were performed in 506 patients with ureterolithiasis. In our study, ureteral amputation was noted in one observation (0.2%). One of the possible mechanisms of amputation of the ureter may be the invagination of its wall in the zone of the calculus. At the time of invagination, the distal ureter is first detached in the mouth zone, and when the instrument is removed, a detachment occurs in the intussusception zone. In foreign literature, when describing the mechanism of ureteral amputation, the term "scabbard avulsions" is used, which can be translated literally as a "sheath" detachment. In our opinion, we will more often use the term "invagination effect" in this situation. To date, the choice of surgical and plastic correction of this complication, is associated with a number of difficulties. The volume of surgical intervention is determined depending on the level of localization of its defect and extent, the state of parainal tissue.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Grasso M, Bagley D. Small diameter, actively deflectable, flexible ureteropyeloscopy. *J Urol* 1998;160(5):1648-53.
- Hollenbeck BK, Schuster TG, Faerber GJ, Wolf JS. Comparison of outcomes of ureteroscopy for ureteral calculi located above and below the pelvic brim. *J Urol* 2001;58(3): 351-355.
- Georgescu D, Muțescu R, Geavlete B, Geavlete P. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management. *J Chirurgia* 2014;109 (3): 369-74.
- Базаев В.В., Уренков С.Б., Мамедов Э.А. Оперативно-пластическая коррекция осложнений контактной уретеролитотрипсии. *Учебное пособие* 2016; с. 18-23.
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Серегин А.В., Твердохлебов Н.Е., Довлатов З.А., Текеев М.А. Использование изолированных сегментов кишечника в оперативном лечении лучевых повреждений мочевыводящих путей. *Урология* 2012; (2):20-24.
- Комяков Б. К., Гулиев Б. Г. Оперативное лечение больных с отрывом мочеточника. *Урология* 2015;(3):14-18.

REFERENCES (4-6)

- Bazaev V.V., Urenkov S.B., Mamedov E.A. Operativno-plasticheskaya korrektsiya oslozheniy kontaktnoy ureterolithotripsii. [Operative-plastic correction of complications of contact ureterolithotripsy]. *Uchebnoe posobie* 2016. p. 18-23. (In Russian)
- Loran O.B., Sinyakova L.A., Seregin A.V., Tverdohlebov N.E., Dovlatov Z.A., Tekeev M.A. Ispolzovanie izolirovannykh segmentov kishechnika v operativnom lechenii luchevykh povrezhdeniy mochevivyvodyaschih putey. [Use of isolated intestinal segments in operative treatment of radiation injuries of the urinary tract]. *Urologiya* 2012;(2):20-24. (In Russian)
- Komyakov B.K., Guliev B.G. Operativnoe lechenie bolnykh s otrivom mochetochnika. [Operative treatment of patients with ureteral separation]. *Urologiya* 2015; (3):14 - 18. (In Russian)

Роль антиоксидантов в улучшении параметров эякулята и клинических исходов у бесплодных пар

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, С.С. Красняк

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

Сведения об авторе:

Ефремов Е.А. – д.м.н., зав. отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Kasatonova E.V. – Dr. Sc., Head of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Касатонова Е.В. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: kasatonova@yandex.ru

Krasnyak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: kasatonova@yandex.ru

Красняк С.С. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasnyak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Не вызывает сомнений тот факт, что отцовский геном имеет решающее значение для нормального оплодотворения и эмбриогенеза. В настоящее время каждая шестая пара в развитых странах испытывает трудности с зачатием и доля мужского фактора составляет около 50% случаев [1]. Литература по андрологии изобилует доказательствами повреждения морфологии сперматозоидов и нарушения других их функций в условиях окислительного стресса [1–3]. Повреждение ДНК сперматозоидов связано с высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), обнаруживаемых в сперме у 25% бесплодных мужчин [4]. Окислительный стресс и повреждение ДНК сперматозоидов связывают с увеличением сроков достижения беременности, нарушением эмбрионального развития, увеличением числа выкидышей, наличием хронических болезней у потомства, в том числе детских онкологических заболеваний [2]. Этиология повреждения ДНК спермы является многофакторной и может быть связана с внутренними и внешними причи-

нами. Внутренние факторы включают дефицит протаминов, ведущий к неправильной компактизации ДНК, чрезмерное количество АФК и незавершенный апоптоз; внешние факторы включают воздействие окружающей среды, химиотерапию и факторы образа жизни [3–5].

В ходе аэробного метаболизма сперматозоидов вырабатываются различные активные формы кислорода, потенциально опасные для мембран, в которых высоко содержание полиненасыщенных жирных кислот, тем самым запускается каскад реакций перекисного окисления липидов [6,7]. Сперматозоиды чрезвычайно уязвимы для окислительного стресса, который вызывает потерю целостности мембраны, в результате чего увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК и клеточный апоптоз. Перекисное окисление липидов общепризнано связано с уменьшением подвижности сперматозоидов и уменьшением их концентрации. Длительность временного периода, в течение которого происходит повреждение ДНК до сих пор остается

предметом дискуссий, вероятно, основной объем повреждений происходит во время созревания сперматозоидов в придатке, и именно в этот период сперматозоиды наиболее подвержены влиянию АФК [8].

Параметры окислительного стресса в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин [9]. Также отмечается выраженная корреляция между уровнем окислительного стресса и фрагментацией ДНК сперматозоидов [9,10]. Для того чтобы оценить клиническую ценность фрагментации ДНК сперматозоидов, важно определить ее взаимосвязь с исходами беременностей [11,12]. Небольшое количество исследований показало, что при высоком уровне фрагментации ДНК (превышающем 30%) вероятность естественного зачатия или внутриматочной инсеминации (ВИ) близка к нулевой [13,14]. При оценке результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) авторами получены сходные данные: показатели достижения беременности в программе ЭКО коррелируют с увеличением индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. При сравнении результатов ЭКО и ИКСИ

(Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) показано, что уровень поврежденный ДНК оказывает незначительное влияние на исходы беременности, это связывают с тщательным отбором сперматозоидов и эмбрионов в цикле ИКСИ [14]. Следует отметить, что в ряде исследований также отмечена связь невынашивания беременности после ЭКО или ИКСИ при использовании эякулята с высоким уровнем повреждений ДНК [12]. Высокий уровень фрагментации ДНК непосредственно не влияет на темпы фертилизации, поскольку эмбриональный геном начинает экспрессию на стадии 4-8 клеток. Поэтому при оплодотворении спермой с высоким уровнем поврежденный ДНК сперматозоидов может быть большее количество клинических последствий на более поздних стадиях эмбрионального развития (то есть, бластоцисты), чем можно частично объяснить потерю беременности при использовании ЭКО и ИКСИ [12]. Современные исследования демонстрируют, что наибольшую диагностическую значимость оценка степени фрагментации ДНК имеет у пар с привычным невынашиванием или идиопатическим мужским фактором бесплодия [12,14].

Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. Система антиоксидантной защиты мужского репродуктивного тракта состоит из ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и высоких уровней неферментативных антиоксидантов – микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от целостности всей антиокси-

дантной системы семенной плазмы [9,15].

Антиоксиданты поступают в организм мужчины алиментарно при потреблении сбалансированной пищи, равномерно распределяются в организме и участвуют в поддержании гомеостаза [16]. Однако, если один или несколько вредных факторов воздействует на организм периодически или регулярно, нарушается тонкий баланс и происходит избыточное накопление АФК или недостаточное поступление антиоксидантов. К негативным факторам, которым регулярно подвергается организм мужчины, можно отнести влияние внешней среды, экологическую обстановку, курение, алкоголь, кофеин, скудную и обедненную микроэлементами диету, малоподвижный образ жизни, ожирение, стресс и хронические заболевания [17].

Во всех случаях мужского фактора бесплодия и при прегравидной подготовке пациентам следует рекомендовать антиоксиданты в качестве первой линии терапии до проведения каких-либо лечебных мероприятий. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния окислительного стресса было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно показывают снижение уровня окислительного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов при применении разнообразных антиоксидантов [9-15].

Целостность ДНК также является важным фактором успеха искусственного оплодотворения и нормального развития эмбриона, плода и ребенка. Контроль фрагментации ДНК сперматозоидов все чаще используется для улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [18]. Данные свидетельствуют о том, что прием антиоксидантных добавок субфертильными мужчинами может повышать частоту наступле-

ния беременности и живорождения в парах, участвующих в программах ВРТ [19].

Так, L-карнитин является антиоксидантом, который влияет на подвижность сперматозоидов, повышает уровень клеточной энергии в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного активными формами кислорода апоптоза [20,21]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, обуславливая поддержку подвижности сперматозоидов и их созревания [22].

Известно, что созревание сперматозоидов происходит под влиянием секрета вспомогательных половых желез: придатков, предстательной железы, семенных пузырьков. Физиологическая роль придатка яичка заключается в его действии на метаболизм сперматозоидов посредством множества соединений, секретируемых эпителием. Среди них выделяется L-карнитин, который накапливается в форме свободного и ацетилированного L-карнитина и используется сперматозоидами для β -окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, являющихся основными переносчиками ацильной группы к митохондриальному коферменту А [22,23]. Установлено, что карнитин также действует на ДНК клетки и мембраны, защищая их от повреждения свободными кислородными радикалами. Нарушение функции придатка яичка может приводить к снижению количественных, качественных и функциональных показателей эякулята: концентрации, морфологии, подвижности сперматозоидов; нарушению акросомальной реакции; образованию антиспермальных антител [24].

Показано, что при приеме L-карнитина улучшается качество и функционирование сперматозоидов [25]. В исследовании A. Zorpfgen и соавт. изучалось содержание карнитина у бесплодных мужчин с нормозооспермией и у лиц фер-

тильной контрольной группой. Было установлено, что у мужчин, страдающих бесплодием, понижено количество свободного (295 против 521 мкмоль/л; $p < 0,001$) и общего (513 против 743 мкмоль/л; $p < 0,001$) карнитина [26]. М. Costa и соавт. наблюдали влияние антиоксиданта, принимаемого в качестве ежедневной пероральной добавки у пациентов с астенозооспермией и отметили значительное увеличение общего количества сперматозоидов и их подвижности [22]. G. Cavallini и соавт. наблюдали уменьшение частоты анеуплоидий и улучшение морфологии сперматозоидов у мужчин с выраженной идиопатической олигоастенотератозооспермией (ОАТ-синдром). В этом исследовании количество биохимических беременностей, клинических беременностей и родов были значительно выше у больных, принимавших L-карнитин [27].

G. Vitali и соавт. изучали эффективность перорального приема 3 г L-карнитина в день в течение трех месяцев у 47 пациентов. Критериями включения в данное исследование были молодой возраст, бесплодие в течение, по крайней мере, двух лет и идиопатическая астенозооспермия в качестве причины бесплодия. В конце терапевтического периода приблизительно у 80% пациентов наблюдалось повышение уровня подвижности сперматозоидов до уровня, почти соответствующего уровню этого показателя в контрольной группе, включающей 110 фертильных доноров, и превышающего нижний стандарт ВОЗ [28].

Еще один мощнейший антиоксидант – Астаксантин – каротиноид, имеющий по сравнению с бета-каротином два дополнительных атома кислорода на каждом из шестичленных колец. Поскольку астаксантин содержит кислород, он относится к ксантофиллам.

Источником астаксантина служат рыбы семейства лососевых, крилевое масло, микроскопические водоросли, дрожжи. За последние

несколько десятилетий многочисленные исследования описали биологические функции и клинические преимущества применения астаксантина, особенно в качестве защиты от окисления АФК [29-32]. В связи с антиоксидантной способностью и другими полезными качествами управление контролем пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США в 1999 г. одобрило применение астаксантина в виде нутрицевтиков и он был рекомендован для улучшения качества спермы.

В двойном слепом рандомизированном исследовании 30 мужчин, находящиеся в бесплодном браке без выявленного женского фактора, получали в течение 12 месяцев традиционное лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ. У 11 человек к стандартному лечению был добавлен Астаксантин 16 мг/сут, 19 получали плацебо. Были оценены эффекты лечения на параметры спермы, АФК, тест проникновения ооцитов, сывороточный уровень гормонов, включая тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин В и количество спонтанных беременностей при внутриматочной инсеминации. В группе астаксантина уровни АФК и ингибина В значительно снизились, а линейная скорость сперматозоидов возросла. Результаты теста свободного проникновения с ооцитами хомячка имели тенденцию к улучшению в группе астаксантина в отличие от группы плацебо, хотя и не достигли статистической значимости. Вероятность достижения беременности была ниже в группе плацебо (10,5% всего и 3,6% на 1 цикл инсеминации, соответственно) по сравнению с группой астаксантина (54,5% всего и 23,1% на 1 цикл инсеминации, $p = 0,028$; $p = 0,036$). Тот факт, что эти беременности произошли в течение трех месяцев после начала приема астаксантина, среди пар со средней продолжительностью бесплодия более 20 месяцев, наводит на мысль о причинной

связи наступления беременности с назначением антиоксидантов. Такой быстрый эффект связан с улучшением функциональной способности сперматозоидов, а не с изменениями стандартных параметров.

Функциональное улучшение сперматозоидов может быть связано с уменьшением АФК в результате повышения линейной скорости и уменьшения повреждения ДНК. Были зарегистрированы изменения фосфолипидного состава мембраны сперматозоидов при антиоксидантной терапии, улучшающие текучесть мембраны, что может объяснить более высокую реакционную способность сперматозоидов по данным теста на проникновение сперматозоида в яйцеклетку. Небольшое количество случаев, включенных в это исследование, не позволяет оценить положительный эффект астаксантина на продукцию АФК. Несмотря на то, что в сыворотке крови уровень ФСГ остался неизменным в обеих группах, а концентрация тестостерона имела тенденцию к увеличению, концентрация ингибина В значительно снизилась в группе астаксантина. Это говорит о том, что снижение нагрузки АФК может уменьшить секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте. Таким образом, чрезмерная продукция АФК, возможно, вызвала нарушение секреции ингибина В у субфертильных мужчин. С другой стороны, было документально подтверждено, что эстрогены усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции ФСГ гипофизом. Взятые вместе, эти наблюдения поддерживают гипотезу, что клетки Сертоли при избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушение сперматогенеза. Кроме того, АФК оказывает окислительное повреждение на мембраны сперматозоидов, ДНК

и митохондриальную активность [33].

Последние исследования также показали, что астатаксин восстанавливал стероидогенез в клетках Лейдига за счет снижения образования АФК, достоверно повысился уровень прогестерона и тестостерона в группе терапии с длительным его поддержанием [34]. Обнадёживающие данные получены в экспериментальной модели на животных с высокожирной диетой. В группе астаксантина подвижность сперматозоидов была значительно выше при диете с ограничением или, наоборот, высоким содержанием жиров. Гистологическое исследование показало значительное увеличение числа сперматогоний по сравнению с тремя другими группами ($p < 0,05$) [35].

Другим важнейшим антиоксидантом и незаменимым микроэлементом является цинк (Zn). Он входит в группу так называемых эссенциальных или незаменимых микроэлементов наряду с железом, йодом, медью, селеном, марганцем и др. Цинк — один из наиболее важных микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства тестостерона и активизирует сперматогенез [36].

Цинк, который является компонентом эякулята и секрета предстательной железы, имеет особое значение для нормального функционирования органов мужской половой системы. Он участвует в регуляции активности ферментов спермоплазмы, играя роль как активатора, так и ингибитора и способствует процессам коагуляции и разжижения эякулята [37].

Применение препаратов цинка приводит к повышению концентрации и подвижности сперматозоидов [38]. Этот же эффект отмечен и при включении цинка в комплексное лечение хронических простатитов. Цинк включается в программы эмпирического лечения субфертиль-

ных супружеских пар. Получаемый в ряде случаев положительный эффект объясняется антиоксидантным действием цинка — активацией глутатионпероксидазы сперматозоидов. Достаточная активность этого фермента обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов. Кроме того, глутатионпероксидаза важна и для формирования яйцеклетки, так как способствует нормальному протеканию процесса овуляции, и, в частности, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент важен для формирования ядра ооцита [39].

Тяжелый и умеренный дефицит цинка у мужчин ассоциирован с гипогонадизмом. С помощью кросс-секционного анализа изучалась связь уровня сывороточного тестостерона с внутриклеточным уровнем цинка у 40 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 80 лет. У 4-х здоровых мужчин (средний возраст $27,5 \pm 0,5$ лет) уровень сывороточного тестостерона измерялся как при нормальном поступлении цинка, так и на фоне пограничного дефицита цинка, вызванного ограничением его алиментарного поступления. Также измерялся уровень тестостерона у 9 пожилых мужчин (средний возраст 64 ± 9 лет) с пограничным дефицитом цинка в течение 3-6 месяцев до и после кратковременного восполнения его глюконатом цинка $reg os$ (459 ммоль в день). В кросс-секционном исследовании уровень сывороточного тестостерона достоверно коррелировал с уровнем внутриклеточного цинка (цинк лимфоцитов — тестостерон сыворотки: $r=0,43$; $p=0,006$; цинк гранулоцитов — тестостерон сыворотки: $r=0,30$; $p=0,03$.) Ограничение алиментарного поступления цинка у здоровых молодых мужчин приводило к достоверному снижению уровня сывороточного тестостерона к 20-й неделе с начала ограничения (стартовый средний уровень — $39,9 \pm 7,1$ нмоль/л; уровень на 20-й недели — $10,6 \pm 3,6$ нмоль/л;

$p=0,005$). Восполнение дефицита цинка у погранично-дефицитных пожилых людей (без существенных патологий) в течение шести месяцев приводило к достоверному повышению уровня сывороточного тестостерона с $8,3 \pm 6,3$ до $16,0 \pm 4,4$ нмоль/л ($p=0,02$). Таким образом, исследователи пришли к заключению, что у здоровых мужчин цинк играет важную роль в регуляции сывороточного уровня тестостерона [40].

Еще одним уникальным биоактивным веществом, благотворно воздействующим на симптомы гипогонадизма и репродуктивную функцию, является "Мака" (обобщающее слово для обозначения растений Мака перуанская, рода Горняков и семейства Капустных). В это семейство входят крестоцветные овощи, такие как брокколи, цветная капуста, зелень, и горчица. Маку выращивают исключительно в одной высотной области Перу, где она исторически используется в качестве компонента, повышающего фертильность [41].

Корень маки оказывает накопительный либидостимулирующий эффект, с усилением эффективности при повторном приеме и вне зависимости от времени сексуальной активности. В исследовании здоровые мужчины, принимавшие 1,5 г или 3 г маки ежедневно, отметили (субъективно) увеличение либидо на 24,4%, 40%, и 42,2% через 4, 8 и 12 недель приема препарата, соответственно. В этом же исследовании отмечено увеличение либидо на 16,6% к 4-ой неделе при приеме плацебо [42]. Этот эффект афродизиака также было отмечено у опытных здоровых спортсменов при приеме 2 г экстракта маки (концентрация 5 к 1) в течение двух недель отмечено увеличение баллов по шкале сексуальной активности (опросник сексуального желания) [43,44]. А.Ф. Zenico T Cicero и соавт. разделили мужчин со средней степенью эректильной дисфункции на 2 группы — прием Маки (2400 мг) и плацебо. В обеих группах больных отмечено значительное улучшение показателей по шкале МИЭФ-5 (междуна-

родный индекс эректильной функции), но наблюдаемая степень улучшения в группе маки была значительно выше, чем в группе с плацебо. Мака оказалась более эффективной у мужчин, с низкими баллами по шкале МИЭФ-5 [45].

Также G.Gonzales и соавт. при исследовании установили дозозависимое уменьшение размера предстательной железы и предположили участие глюкозинолатов, (активного ингредиента Маки) в подавлении роста предстательной железы. Несмотря на то, что красная мака вызывает уменьшение размера предстательной железы больше, чем другие типы маки, похоже, что этот механизм не связан с содержанием бензилового глюкозинолата, так как это содержание существенно не отличается между экотипами [46].

В исследовании с повреждением яичек, вызванных воздействием свинца, крысам добавляли в корм ацетат свинца в дозировках 0,8, 16 и 24 мг/кг веса животных в течение 35 дней, а мака была введена на 18 день.

Было показано, что употребление 2,2 г маки на 1 кг массы тела в день вызывало уменьшение объемного веса семенных пузырьков, наблюдаемое при воздействии свинца, сохраняя удельный вес яичек [47]. Исследования S. Yüca и соавт. выявили, что черная мака из всех экотипов оказывает наиболее благоприятное воздействие на сперматогенез. Сравнительное исследование различных экстрактов черной маки в течение 7 дней показало, что этилацетат, содержащийся в растении, является наиболее эффективным в повышении суточной выработки сперматозоидов, а экстракт хлороформа способствует повышению количества сперматозоидов в семявыносящих протоках [48]. В целом, оба компонента растения были одинаково эффективны в повышении количества сперматозоидов в придатках. Улучшение качества эякулята наблюдалось в 1-й день использования добавок у крыс, а увеличение количества сперматозоидов не зависело от объема эякулята [49-50]. Это, по всей видимости, связано

с инициацией усиления сперматогенеза [51,52]. Мака также может предотвращать подавление сперматогенеза и снижение количества сперматозоидов даже при воздействии свинца [47]. Эти подтвержденные исследованиями результаты объясняют, почему мака имеет такую впечатляющую историю использования [47-52].

На основании данных множества исследований можно сделать вывод о том, что комплексный препарат, содержащий цинк, атаксантин, экстракт маки перуанской может быть рекомендован к использованию в качестве средства первой линии эмпирической терапии мужского фактора бесплодия. По своему составу он в достаточной степени будет универсальным для того, чтобы максимально широко воздействовать на поврежденные звенья сперматогенеза. Такой препарат будет являться эффективным и безопасным средством лечения инфертильности и патоспермий различных типов с высокой степенью достоверности полученных результатов. ■

Ключевые слова: мужское бесплодие, патоспермия, оксидативный стресс, антиоксиданты.

Key words: male infertility, pathospermia, oxidative stress, antioxidants.

Резюме:

Фрагментация ДНК сперматозоидов является важным фактором в этиологии мужского бесплодия. Тем не менее, данный анализ по-прежнему не используется как рутинный метод оценки мужской фертильности. Как было показано в ряде исследований, мужчины с высоким уровнем фрагментации ДНК имеют значительно более низкие шансы на зачатие естественным путем или с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий, таких как внутриматочная инсеминация и ЭКО. В идеале, фрагментация ДНК должна быть сведена к минимуму, где это возможно. Окислительный стресс является основной причиной фрагментации ДНК в сперматозоидах. Эндогенные и экзогенные факторы, способствующие окислительному стрессу обсуждаются и во многих случаях легко контролируются. Пероральные антиоксиданты играют важную защитную роль, т.к. хотя бы хрупкое равновесие восстановительно-окислительных реакций требуется для нормального созревания и функционирования гамет, а также оплодотворения. Снижение окислительного стресса и комплексный подход может улучшить шансы пары на зачатие естественным путем или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Источники окислительного стресса должны быть тщательно изучены у мужчин с высоким уровнем фрагментации ДНК и модифицированы в тех случаях, где это возможно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The role of the antioxidants in improving the parameters of ejaculate and clinical outcomes in infertile couples

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, S.S. Krasnyak

Fragmentation of spermatozoa's DNA is an important factor in the etiology of male infertility. Nevertheless, this analysis is still not used as a routine method for assessing male fertility. It has been shown by Ruvolo et al. that men with a high level of DNA fragmentation have significantly lower chances to conceive naturally or with assisted reproductive technologies such as intrauterine insemination and IVF. Ideally, DNA fragmentation should be kept to a minimum where possible. Oxidative stress is the main cause of DNA fragmentation in spermatozoa. Endogenous and exogenous factors contributing to oxidative stress are discussed, and in many cases are easily controlled. Oral antioxidants play an important protective role, although the delicate balance of redox reactions is required for normal maturation and functioning of gametes, as well as fertilization. Reducing oxidative stress and a complex approach can improve a couple's chances to conceive naturally or with assisted reproductive technologies. Sources of oxidative stress should be carefully studied in men with a high level of DNA fragmentation and modified where possible.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ioannou D, Miller D, Griffin DK, Tempest HG. Impact of sperm DNA chromatin in the clinic. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(2):157-166. DOI: 10.1007/s10815-015-0624-x.
2. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol*. 1943;138:512-518.
3. Aitken RJ, De Iulius GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009;32:46-56. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00943.x.
4. Zini A, Libman J. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. *CMAJ*. 2006;175(5):495-500. DOI: 10.1503/cmaj.060218
5. Rathke C, Baarends WM, Awe S, Renkawitz-Pohl R.. Chromatin dynamics during spermiogenesis. *Biochim Biophys Acta*.2014;1839(3):155-68. DOI: 10.1016/j.bbagr.2013.08.004
6. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol* 2007;33:603-21.
7. Lenzi A, Gandini L, Picardo M, Tramer F, Sandri G, Panfili E. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies. *Front Biosci*. 2000;5:E1-E15.
8. Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):746-57.
9. Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl*. 2004; 6: 59-65.
10. Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Kocak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril* 2013;99(5):1211-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.045
11. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl* 2006;8(1):11-29. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00112.x
12. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(1-2):78-85. DOI: 10.3109/19396368.2010.515704
13. Ruvolo G, Fattouh RR, Bosco L, Brucculeri AM, Cittadini E. New molecular markers for the evaluation of gamete quality. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(2):207-12. DOI: 10.1007/s10815-013-9943-y.
14. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl* 2006;8(1):11-29. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00112.x.
15. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014;32(1):1-17. DOI: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1..
16. Gupta S, Malhotra N, Sharma D, Chandra A, Ashok A Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications. *Fertil Steril* 2(4):147-164.
17. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J, Coward K, Hannaoui N, Benet J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013;45(3):211-216. DOI: 10.1111/and.12003
18. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod*. 1999 Apr; 14(4):1039-1049.
19. Howell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2
20. Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Bakheet SA. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:73-81.
21. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod. Biomed Online* 2004;8:616-627.
22. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Lddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: A multicenter study. *Andrologia* 1994;26:155-159.
23. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effects of acetyl-carnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992;23(5):221-224.
24. Micic S, Lalic N, Nale DJ. Effects of L-carnitine on sperm motility and number in infertile men [abstract]. *Fertil Steril* 1998;70(3 suppl 1):S12.
25. Comhaire F, Mahmoud A. The role of food supplements in the treatment of the infertile man. *Reprod Biomed Online* 2003;7:385-391.
26. Zopfgen A., Priem F, Sudhoff F, Jung K, Lenk S, Loening SA, et al. Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with normal population. *Hum Reprod* 2000;15:840-845
27. Cavallini G, Magli MC, Crippa A, Ferraretti AP, Gianaroli L. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratospermic patients after medical therapy: a preliminary report. *Asian J Androl* 2012;14(4):591-8. DOI: 10.1038/aja.2012.23
28. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21:157-159.
29. Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:150-165. DOI: 10.1002/mnfr.201000414.
30. Lu YP, Liu SY, Sun H, Wu XM, Li JJ, Zhu L. Neuroprotective effect of astaxanthin on H2O2-induced neurotoxicity in vitro and on focal cerebral ischemia in vivo. *Brain Res* 2010;1360:40-48. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.09.016.
31. Bolin AP, Macedo RC, Marin DP, Barros MP, Otton R. Astaxanthin prevents in vitro auto-oxidative injury in human lymphocytes. *Cell Biol Toxicol* 2010;26:457-467. DOI: 10.1007/s10565-010-9156-4.
32. Fassett JG, Coombes JS. Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules* 2012;17:2030-2048. DOI: 10.3390/molecules17022030.
33. Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl*. 2005 Sep;7(3):257-62. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2005.00047.x
34. Wang YJ, Lee YJ, Chou MC, Chang R, Chiu CH, Liang YJ, et al. Astaxanthin protects steroidogenesis from hydrogen peroxide-induced oxidative stress in mouse Leydig cells. *Mar Drugs*. 2015 Mar 16;13(3):1375-88. DOI: 10.3390/md13031375..
35. Mohammadi Roushandeh A, Salehi I, Mortazavi M. Protective effects of restricted diet and antioxidants on testis tissue in rats fed with high-fat diet. *Iran Biomed J* 2015;19(2):96-101. DOI: 10.6091/ibj.1398.2015
36. Egwurugwu JN, Ifedi CU, Uchefuna RC, Ezeokafor EN, Alagwu EA. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. *Niger J Physiol Sci* 2013 Jun 30;28(1):17-22.
37. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ*. 2008;326:409-410. DOI: 10.1136/bmj.326.7386.409
38. Kumar N, Verma RP, Singh LP, Varshney VP, Dass RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (Bos indicus x Bos taurus) bulls. *Reprod Nutr Dev* 2006;46 (6):663-675. DOI: 10.1051/rnd:2006041
39. Taravati A, Tohidi F. Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia: a meta-analysis study. *Andrologia* 2016;48(6):646-53. DOI: 10.1111/and.12494.
40. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels in healthy adults. *Nutrition* 1996;12(5):334-8.
41. Gonzales GF. Ethnobiology and Ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:193496. DOI: 10.1155/2012/193496.
42. Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002;34(6):367-72.
43. Spector IP, Carey MP, Steinberg L. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. *J Sex Marital Ther* 1996;22(3):175-90. DOI: 10.1080/00926239608414655.
44. Stone M, Ibarra A, Roller M, Zangara A, Stevenson E. A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. *J Ethnopharmacol* 2009;126(3):574-6. DOI: 10.1016/j.jep.2009.09.012.
45. Zenico T Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia* 2009;41(2):95-99. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00892.x.
46. Gonzales GF, Vasquez V, Rodriguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, et al Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 2007;9(2):245-51. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00228.x
47. Rubio J, Riqueros MI, Gasco M, Yucra S, Miranda S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reversed the lead acetate induced -- damage on reproductive function in male rats. *Food Chem Toxicol* 2006;44(7):1114-22. DOI: 10.1016/j.fct.2006.01.007
48. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J, Gonzales GF. Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertil Steril* 2008;89(5 Suppl):1461-7 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.052
49. Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M. Effect of Black maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia* 2006;38(5):166-72. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2006.00733.x
50. Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*. 2007;39(4):151-8 DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00783.x
51. Gonzales GF, Rubio J, Chung A, Gasco M, Villegas L. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. *Asian J Androl* 2003;5(4):349-52
52. Bustos-Obregon E, Yucra S, Gonzales GF *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl* 2005;7(1):71-6. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2005.00006.x

ОТВЕТСТВЕННОЕ ОТЦОВСТВО



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ – БЫТЬ ОТЦОМ!



Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы и нарушения микции

С.В. Шкодкин^{1,2}, Ю.Б. Идашкин¹, И.А. Шадеркин^{3,4}, В.А. Шадеркина^{3,4}, А.В. Полищук², С.В. Чирков²

¹ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет

³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

⁴ Урологический интернет портал UroWeb.ru

Сведения об авторах:

Шкодкин С.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач – уролог урологического отделения ОГБУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Shkodkin S.V. – Belgorod State National Research University, Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph, e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Идашкин Ю.Б. – врач – уролог, уролог урологического отделения ОГБУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», e-mail: dr.idashkin@mail.ru

Idashkin Yu.B. – Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph, e-mail: dr.idashkin@mail.ru

Шадеркин И.А. – зав. отделом развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – Head of Department of development of regional urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: info@uroweb.ru

Шадеркина В.А. – младший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Shaderkina V.A. – researcher, urologist 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.

Полищук А.В. – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: uroweb@rambler.ru

Polichek A.V. – graduate student Belgorod State National Research University, e-mail: uroweb@rambler.ru

Чирков С.В. – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: stiletsv@list.ru

Chirkov S.V. – graduate student Belgorod State National Research University, e-mail: stiletsv@list.ru

Нарушения микции прогрессируют с возрастом и уже не вызывает сомнения факт полиэтиологичности данной патологии у мужчин [1]. Несмотря на это, именно доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наиболее часто номинируется как причина нарушенного мочеиспускания [1-3]. Это связано с естественной прямо пропорциональной корреляцией частоты симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) и ДГПЖ с возрастом пациентов (рис. 1) [1,3-6].

Благодаря мощному фармакологическому прорыву, мы располагаем широким выбором терапевтических агентов, воздействующих на различные звенья патогенеза СНМП [2,7]. Однако остается категория пациентов с прогрессией синдрома инфравезикальной обструкции на фоне консервативного лечения или впервые попавших в поле зрения урологов с декомпен-

сацией со стороны нижних мочевых путей и требующих оперативного лечения [8,9].

Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) согласно клиническим рекомендациям Российской, Европейской и Американской ассоциаций урологов продолжает оставаться «золотым стандартом» в лечении ДГПЖ объемом до 80 см³. Несмотря на это, процент неудач этой операции остается достаточно большим, и по данным ряда исследований частота длительной персистенции СНМП после ТУР может составлять более 30% [10-12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации и дана проспективная оценка эффективности ТУР ПЖ в отдаленном периоде, которая была выполнена пациентам с ДГПЖ.

Критерий включения в исследование: пациенты, перенесшие ТУР ПЖ за 1-3 года до начала исследования, показанием операции у которых явилась неэффективность консервативной терапии СНМП при объеме остаточной мочи менее 50 мл.



Рис. 1. Частота встречаемости ДГПЖ, СНМП и острой задержки мочеиспускания в зависимости от возраста мужчин

Критерии исключения: изменения в осадке мочи, свидетельствующие о воспалительном процессе в мочевыводящих путях, инцидентальный рак ПЖ, рак мочевого пузыря, структура уретры и выраженная декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выраженность СНМП в позднем послеоперационном периоде оценивалась по результатам анкетирования по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS), ультразвуковому исследованию нижних мочевых путей и урофлоуметрии. В случае наличия признаков инфравезикальной обструкции пациентам выполняли уретрографию.

Кроме того, с целью оценки реальной картины возможности обследования и лечения пациентов с нейрогенными и ненейрогенными СНМП совместно с урологическим порталом UroWeb.ru проведено анкетирование урологов в свободном доступе. Предложенные вопросы касались возможностей диагностики и лечения СНМП у мужчин и женщин и у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования согласно критериям включения и исключения вошло 52 пациента после ТУР ПЖ, средний возраст которых составил $58,5 \pm 6,4$ года. Объем ПЖ до операции находился в пределах $42,7 \pm 13,5$ см³, объем остаточной мочи – $27,1 \pm 17,6$ мл и пациенты не имели воспалительных изменений в осадке мочи. Мы не смогли ретроспективно оценить показатели IPSS и урофлоуметрии, т.к. эти данные отсутствовали в медицинской документации. У больных исследуемой группы не отмечено каких-либо серьезных послеоперационных осложнений. Уретральный катетер удаляли в среднем на $5,2 \pm 1,7$ сутки, а послеоперационный койко-день составил $7,8 \pm 2,5$ суток.

Перед операцией 47 (90,4%) пациентов получали медикаментозное

лечение, при этом 45 (86,5%) – в виде монотерапии и только 2 (3,8%) была назначена комбинированная терапия, включавшая альфа-1-адреноблокатор и ингибитор 5-альфаредуктазы. Среди препаратов, рекомендованных в качестве монотерапии, безоговорочными лидерами являлись альфа-1-адреноблокаторы, которые были назначены 38 (73,1%) пациентов, 3 (5,8%) пациентов получали ингибитор 5-альфаредуктазы и 6 (11,5%) – использовали препараты растительного происхождения. Примечательно, что продолжительность использования ингибиторов 5-альфаредуктазы составила $3,6 \pm 2,4$ месяца.

Уровень ПСА по данным медицинской документации до операции был определен у 41 (78,8%) пациентов и составил в среднем $3,8 \pm 2,1$ нг/мл. Объем резецированной ткани, согласно протоколам операций, достигал $30,4 \pm 10,9$ см³. Морфологически у всех пациентов определялась ДГПЖ, 34 (65,4%) гистологических заключений указывали на наличие воспалительной инфильтрации. Гистологические препараты нами не пересматривались. Простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН) оценивали по различным классификациям и результаты были сведены к Модифицированной классификации ВОЗ 1989 год. При этом ПИН низкой степени выявлена у 24 (46,2%), ПИН высокой степени – у 13 (25%) пациентов.

Анкетирование по шкале IPSS показало, что средний балл более чем через год после ТУР составил $14,2 \pm 8,5$. При этом 15 (28,8%) пациентов предъявляли жалобы на легкую симптоматику со стороны нижних мочевых путей, у 28 (53,8%) регистрировали умеренную, а у 9

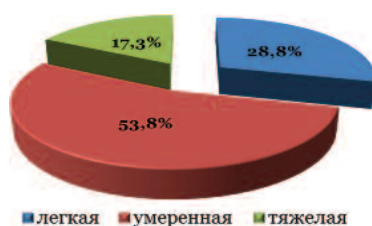


Рис. 2. Выраженность СНМП по данным анкетирования по шкале IPSS в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ

(17,3%) пациентов тяжелую симптоматику по IPSS (рис. 2).

Вместо стандартного вопроса в отношении качества жизни мы попросили наших респондентов дать ответ на следующий вопрос: «Как Вы оцениваете эффект хирургического лечения?». И предложили следующие варианты ответов: «я удовлетворен», «у меня частично сохраняются симптомы болезни», «мне стало хуже после операции». Несмотря на сохраняющуюся симптоматику со стороны нижних мочевых путей более половины, а именно, 29 (55,8%) пациентов, были удовлетворены результатом ТУР ПЖ. Еще 11 (21,2%) больных отметили регресс симптоматики, имевшей место до операции, регрессировала. Нужно отметить, что 12 (23,1%) пациентов негативно отнеслись к результату выполненной им операции (рис. 3).

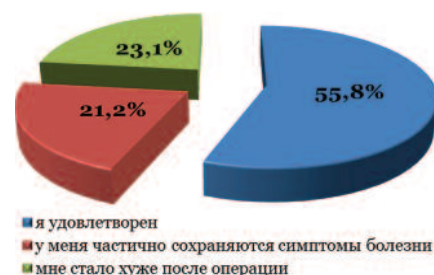


Рис. 3. Субъективная оценка эффективности выполненного оперативного лечения в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ

Данные ультразвукового исследования указывают на достоверное снижение объема ПЖ до $19,4 \pm 7,7$ см³ относительно исходного объема $42,7 \pm 13,5$ см³ ($p < 0,05$), тогда как объем остаточной мочи хоть и статистически не значимо, но возрос и составил $47,5 \pm 28,3$ мл ($p > 0,05$, рис. 4).

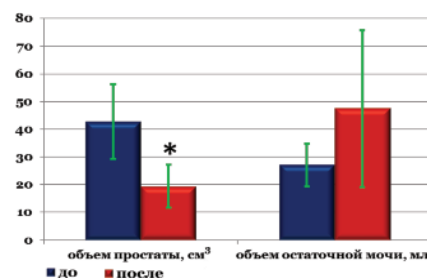


Рис. 4. Динамика результатов ультразвукового исследования нижних мочевых путей в до- и послеоперационном периоде. * – имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Урофлоуметрическое обследование пациентов выявило обструктивный тип мочеиспускания у 8 (15,4%) пациентов, при этом у всех по данным уретрографии диагностированы стриктуры бульбозного отдела уретры. Причем только половина больных из этой группы негативно расценивали результаты ТУР, 3 пациента высказались лишь о частичном сохранении симптоматики, а 1 больной был полностью удовлетворен лечением.

Отдельной группе пациентов в отдаленном послеоперационном периоде проводилась медикаментозная терапия по поводу СНМП. При этом 15 (28,8%) продолжают получать альфа-1-адреноблокаторы и 5 (9,6%) пациентам назначена комбинация последних с селективными М1-холинолитиками, а 2 (3,8%) больных получают бета-3-адреномиметик. Динамика применения препаратов в лечении СНМП приведена на рисунке 5.

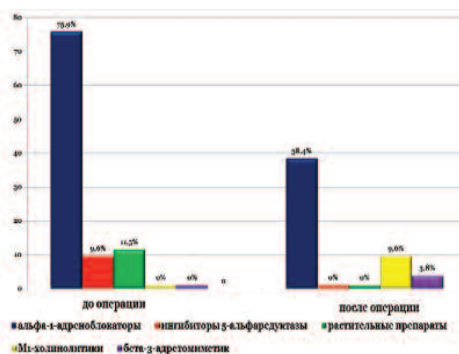


Рис. 5. Динамика медикаментозной терапии СНМП в до- и послеоперационном периоде

Оценивая результаты интернет-опроса, хотелось бы сказать, что респондентами выступили 48 урологов, которые непосредственно занимаются диагностикой и лечением СНМП у различных категорий пациентов. Это наиболее активная часть урологического сообщества, поэтому интерполяция результатов опросов этой выборки на всю совокупность урологов не объективно отразит общее состояние дел. Вероятно, текущее состояние проблемы еще менее радужно.

Результаты опроса этой наибо-

лее активной части урологов, занимающихся проблемами нарушения микции показали, что, к сожалению, инструментальная диагностика дизурии доступна только в 20,3% тех лечебных учреждений, где трудятся наши респонденты, а 37,5% урологам для выполнения комплексного уродинамического исследования приходится направлять пациентов за пределы региона. Поэтому медикаментозная терапия ургентности у мужчин, которую используют 91,7%, принявших участие в опросе урологов, в подавляющем большинстве случаев назначается лишь на основании анамнеза заболевания и анализа различных опросников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данной группе пациентов выполнена радикальная ТУР по поводу ДГПЖ, что подтверждается не только объемом удаленной ткани по данным медицинской документации, но и ультразвуковым мониторингом после операции и соответствует общепризнанным результатам метанализов, посвященных оценке эффективности ТУР ПЖ. Однако операция не избавила пациентов от СНМП, а умеренная и тяжелая симптоматика нарушения мочеиспускания по результатам опросника IPSS выявлена у 71,1% респондентов. Несколько лучшие показатели демонстрирует субъективная оценка результатов операции, но процент частичной или полной неудовлетворенности результатами все же составляет 44,3%, что потребовало назначения фармакологических препаратов в виде монотерапии или комбинации препаратов у 42,3% пациентов. Аналогичные результаты опубликованы и в других российских исследованиях [11,12]. Мы не склонны считать, что причиной полученных нами неутешительных результатов явилось неправильное обследование пациентов на дооперационном этапе. Напротив, формально был соблюден алгоритм

обследования пациентов с ДГПЖ и вынесены регламентированные рекомендациями показания к проведению хирургического лечения. На наш взгляд основным фактором таких результатов явился выбор группы исследования согласно приведенных выше критериев включения и исключения. Обращаясь к метаанализам, посвященным осложнениям ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ, следует отметить, что основное внимание уделено хирургическим проблемам и урофлоуметрическим показателям, тогда как субъективные функциональные результаты оцениваются недостаточно [15-17]. Либо, если речь идет об эффективности метода, анализируется вся когорта пациентов без выделения подгрупп, и поэтому показатели удовлетворенности лечением значительно лучше полученных нами [18].

Хотелось бы обратить внимание на относительно молодой возраст пациентов, у которых отмечена неэффективность консервативной терапии с одной стороны и достаточно небольшой объем ПЖ – с другой. Кроме того, обращает на себя внимание непродолжительность лекарственной терапии и приверженность к одному векторному воздействию на СНМП, а именно на альфа-1-адренорецепторы, что соответствует мировым трендам, т.к. альфа-1-адренорецепторы являются наиболее часто назначаемой группой препаратов [19-21].

Большой проблемой, по нашему мнению, является отсутствие объективной диагностики гиперактивности детрузора и состояния сфинктера, которая могла бы ограничить пул даже первичных пациентов с показаниями к ТУР по поводу ДГПЖ. По нашему мнению, в данном случае имела место переоценка выраженности степени инфравезикальной обструкции, что и послужило показанием к оперативному лечению. Именно здесь на наш взгляд кроется причина того

большого процента неудовлетворенности результатами ТУР. Так же настораживает высокий (15,4%) процент стриктур уретры после ТУР ПЖ.

Сохранение СНМП после оперативного лечения требует тщательной диагностики, в том числе определения функционального состояния как детрузора, так и сфинктера мочевого пузыря, что невыполнимо в большем числе лечебных учреждений. Без такого подхода невозможно проведение качественного патогенетического лечения этой группы больных, к необходимости которого в нашем на-

блюдении склонились 42,3% исследуемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день алгоритмы обследования пациентов с СНМП не совершенны и недостаточны, что может служить причиной завышения показаний к хирургическому лечению пациентов с ДГПЖ.

Молодые пациенты с небольшим объемом остаточной мочи являются достаточно сложной группой в плане выбора метода лечения ДГПЖ. Трансуретральная резекция в данной группе пациентов часто не

избавляет от СНМП и им требуется дальнейшая медикаментозная терапия. Вероятность развития стриктур уретры после ТУР ПЖ составляет 15,4%. Проведение функциональной диагностики нижних мочевых путей позволит сузить показания для хирургии ДГПЖ, а в послеоперационном периоде даст возможность выбрать рациональные подходы к лечению. По нашему мнению внедрение комплексного уродинамического исследования, как минимум, на базах областных урологических стационаров позволит наметить пути разрешения данной проблемы. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция, отдаленные результаты, симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей.

Key words: benign prostatic hyperplasia, transurethral resection, long-term results, lower urinary tract symptoms.

Резюме:

По данным литературы доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наиболее часто выступает причиной симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП). Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) наиболее часто используется в лечении ДГПЖ. У большинства больных консервативная терапия нарушений мочеиспускания после операции обеспечивает хорошее качество жизни. У части больных частота длительной персистенции СНМП после ТУР ПЖ может составлять более 30% и требует оперативного лечения.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных ДГПЖ и дана оценка эффективности ТУР ПЖ в отдаленном периоде. Для оценки реальной картины возможности обследования и лечения пациентов с СНМП совместно с урологическим порталом UroWeb.ru проведено анкетирование урологов в свободном доступе.

Результаты исследования. Критерий включения в исследование: неэффективность консервативной терапии СНМП в отсутствие большого объема остаточной мочи через 1-3 года после ТУР ПЖ. Показано, что ТУР в данной группе пациентов часто не избавляет от СНМП и требует дальнейшей медикаментозной терапии. Вероятность развития стриктур уретры после ТУР ДГПЖ составляет 15,4%. Проведение функциональной диагностики нижних мочевых путей позволит сузить показания для хирургии ДГПЖ, а в послеоперационном периоде выбрать рациональные подходы к лечению. Внедрение комплексного уродинамического исследования как минимум на базах областных урологических стационаров наметит пути разрешения данной проблемы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia and urinary disorders

S.V. Shkodkin, Yu.B. Idashkin, I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina, A.V. Polischuk, S.V. Chirkov

According to the literature benign prostatic hyperplasia (BPH) frequently serves the cause of lower urinary tract symptoms (LUTS). In most patients, conservative therapy provides a good quality of life. In some patients progressing symptoms that require surgical treatment. Transurethral resection (TUR) is most commonly used in the treatment of BPH. However, according to studies the frequency of long-term persistence of LUTS after TUR may be more than 30%.

Material and methods. We performed a retrospective analysis of medical records and prospective evaluation of TUR in the long term, which was carried out in patients with BPH. To assess the real picture of the possibilities of examination and treatment of patients with LUTS together with urological portal UroWeb.ru. A survey of urologists in the public domain was conducted.

Results. Such an indication, as the ineffectiveness of conservative therapy has been established for young patients with a small volume of the prostate. TUR in this group of patients often continue LUTS and requires further medical treatment. The probability of the development of urethral strictures after TUR BPH is 15.4%. Conducting functional diagnosis of lower urinary tract will narrow the indications for surgery of BPH and in the postoperative period to choose the rational approach to treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eapen RS, Radomski SB. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2016;8:71-6. doi: 10.2147/RRU.S102441
2. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Харчилава Р.Р. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Урология* 2016;(S2):4-19.
3. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) – focus on the UK. *BJU Int* 2015;115(4):508-19. doi: 10.1111/bju.12745.
4. Park HJ, Won JE, Sorsaburu S, Rivera PD, Lee SW. Urinary Tract Symptoms (LUTS) Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with Erectile Dysfunction in Asian Men: A Systematic Review Focusing on Tadalafil. *World J Mens Health* 2013;31(3):193-207. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.3.193.
5. McVary. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006;12(5 Suppl.):S122-8.
6. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol* 1999;162(2):376-82.
7. Доста Н.И., Вальвачев А.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: новый взгляд на этиопатогенез и лечение. *Рецепт* 2007;53(3):112-121.
8. Лукьянов И.В., Баранцев Д.С. Сравнительный анализ функциональных результатов позадилоной аденомэктомии и ТУР простаты. *Естественные и технические науки* 2012;62(6):205-208.
9. Li Z, Chen P, Wang J, Mao Q, Xiang H, Wang X, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(24):e3862. doi: 10.1097/MD.0000000000003862
10. Пранович А.А., Симченко Н.И., Вошула В.И. Сравнительная оценка влияния различных методов трансуретральной резекции на систему гемостаза в послеоперационном периоде. *Проблемы здоровья и экологии* 2010;24(2):63-66.
11. Ярошенко В.П., Миллер А.М. Ирритативные расстройства мочеиспускания после трансуретральной электрорезекции у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2011;(41):27-28.
12. Локшин К.Л., Тангриберганов М.Р., Гаджиева З.К. Современные возможности медикаментозной терапии при сохранении ирритативных симптомов после ТУР ДГПЖ. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(39):24-27.
13. Jiang H, Zhou Y. Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 2016;8(3):165-70. doi: 10.1111/luts.12092.
14. Macey MR, Raynor MC. Medical and Surgical Treatment Modalities for Lower Urinary Tract Symptoms in the Male Patient Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(3):217-23. doi: 10.1055/s-0036-1586142.
15. Madersbacher S, Lackner J, Brössner C, Röhlich M, Stancik I, Willinger M, Schatzl G. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005;47(4):499-504.
16. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010;28(1):23-32. doi: 10.1007/s00345-009-0496-8.
17. Taylor BL, Jaffe WI. Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate (monopolar techniques). *Can J Urol* 2015;22 Suppl 1:24-9.
18. Ahyai SA1, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58(3):384-97. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.005.
19. Unnikrishnan R, Almassi N, Fareed K. Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care. *Cleve Clin J Med* 2017;84(1):53-64. doi: 10.3949/ccjm.84a.16008.
20. Macey MR, Raynor MC. Medical and Surgical Treatment Modalities for Lower Urinary Tract Symptoms in the Male Patient Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(3):217-23. doi: 10.1055/s-0036-1586142.
21. Lepor H. Alpha-blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):311-23. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.009

REFERENCES (2, 7, 8, 10-12)

2. Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kharchilava R.R. Simptomiy nizhnih mochevyivodyaschih putey i dobrokachestvennaya giperplaziya predstatelnoy zhelezyi. [Lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2016;(S2):4-19. (In Russian).
7. Dosta N.I., Valvachev A.A. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatelnoy zhelezyi: novyy vzglyad na etiopatogenez i lechenie. [Benign prostatic hyperplasia: a new view at etiopathogenesis and treatment]. *Retsept* 2007;53(3):112-121. (In Russian).
8. Lukyanov I.V., Barantsev D.S. Sravnitelnyy analiz funktsionalnykh rezultatov pozadilnoy adenomektomii i TUR prostaty. [Comparative analysis of the functional results of the retropubic prostatectomy: and TUR of the prostate]. *Estestvennyye i tehnikeskie nauki* 2012;62(6):205-208. (In Russian).
10. Pranovich A.A., Simchenko N.I., Voschula V.I. Sravnitel'naya otsenka vliyaniya razlichnykh metodov transuretralnoy rezektsii na sistemu gemostaza v posleoperatsionnom periode. [Comparative assessment of the influence of different methods of transurethral resection on the system of hemostasis during the postoperative period]. *Problemyi zdorovya i ekologii* 2010;24(2):63-66. (In Russian).
11. Yaroshenko V.P., Miller A.M. Irritativnyye rasstroystva mocheispushkaniya posle transuretralnoy elektrozhektzii u bolnykh s dobrokachestvennoy giperplaziey predstatelnoy zhelezyi. [Irritative disorders of urination after transurethral electroresection in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2011;(41):27-28. (In Russian).
12. Lokshin K.L., Tangriberganov M.R., Gadzhieva Z.K. Sovremennyye vozmozhnosti medikamentoznoy terapii pri sohraneni i iritativnykh simptomov posle TUR DGPZh. [Modern possibilities of drug therapy while maintaining the irritative symptoms of BPH after TUR]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(39):24-27. (In Russian).

Оксидативный стресс и патозооспермия

В.В. Евдокимов¹, О.Б. Жуков¹, Ю.В. Кастрикин¹, А.А. Байжуманов², В.Б. Туровецкий², С.К. Пирутин²

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

² Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

Сведения об авторах:

Евдокимов В.В. – д.м.н., отд. андрологии и репродуктивного здоровья человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: vvevdok@mail.ru

Evdokimov V.V. – Dr. M.Sc., Department of Andrology and Human Reproductive Health Research Institute of Urology and Interventional Radiology N.A. Lopatkin – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia; e-mail: vvevdok@mail.ru

Жуков О.Б. – к.м.н., научный сотрудник, заведующий отделом лучевой диагностики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: ob.zhukov@yandex.ru

Zhukov O.B. – PhD, research officer, Head of the department of beam radiodiagnosics Research Institute of Urology and Interventional Radiology N.A. Lopatkin – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia; e-mail: ob.zhukov@yandex.ru

Кастрикин Ю.В. – клинический ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: yurii_kn@mail.ru
Kastrikin Yu.V. – clinical resident Research Institute of Urology and Interventional Radiology N.A. Lopatkin – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia; e-mail: yurii_kn@mail.ru

Байжуманов А.А. – к.б.н., старший научный сотрудник Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
Bajzhumanov A.A. – PhD, senior research officer Faculty of Biology, Moscow state University named after M.V. Lomonosov

Туровецкий В.Б. – к.б.н., старший научный сотрудник Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
Turoveckij V.B. – PhD, senior research officer Faculty of Biology, Moscow state University named after M.V. Lomonosov

Пирутин С.К. – к.б.н., старший научный сотрудник Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
Pirutin S.K. – C. B.Sc., senior research officer Faculty of Biology, Moscow state University named after M.V. Lomonosov

Стандартное лабораторное исследование эякулята является необходимым, но недостаточным условием, для установления причины бесплодия у мужчины, особенно при его идиопатической форме. Полное исследование включает помимо морфологических методов биохимические, иммунологические и генетические тесты. В последние годы в качестве критерия нормальной фертильности эякулята используют эпигенетические методы: оценка уровня структурных нарушений ДНК и упаковки хроматина [1,2]. Проявленный интерес вызван тем обстоятельством, что, например, при варикоцеле или при воспалительном процессе в репродуктивных органах повышена генерация активных форм кислорода, вызывающих оксидативный стресс (ОС) [3-6]. Эпигенетические факторы приводят к нарушению молекулярной организации клеточных структур. При этом ряд авторов обнаруживали снижение активности антиоксидантной системы и ее компонентов, что приводило к повыше-

нию частоты фрагментации ДНК и оказывало влияние на ранние этапы эмбрионального развития [7]. Установлено также, что сперматозоиды с поврежденной ДНК сохраняют способность к оплодотворению яйцеклетки. Однако оказалось, что у партнерш мужчин с высоким уровнем повреждений ДНК в сперматозоидах повышена частота спонтанных аборт [1,4]. Обнаружено, что основными источниками фрагментации ДНК служат апоптоз и ОС [8]. Элиминация половых клеток путем апоптоза – это нормальный физиологический процесс, приводящий к ограничению числа клеток в популяции и к выбраковке аномальных сперматозоидов. При этом R. Smith и соавт. обнаружили значительное повышение маркеров апоптоза в спермоплазме [9]. Выявлена прямая связь повреждений ДНК и хроматина с воздействием активных форм кислорода и ОС [10]. По данным обзоров S.S. Chen и соавт. и R. Henkel и соавт. установлено, что в результате влияния ОС на сперматозоиды более 30% мужчин становятся субфертильными [2]. Факторами, вызывающими ОС, служат следую-

щие внешние воздействия: электромагнитное излучение, перегревание, высокие физические нагрузки, химические вещества, токсины и др., а также внутренние: инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), варикоцеле, курение, избыточный вес, диабет и др. [10,11].

Предприняты многочисленные попытки нейтрализовать негативное влияние ОС: устранение этиопатогенетического фактора, например, варикоцеле, ИППП; этиотропное лечение антиоксидантами, которые, как клинически установлено, имеют значимый эффект. Он состоит в повышении подвижности сперматозоидов и улучшении их морфологии. Например, после проведения варикоцелэктомии отмечается повышение целостности ДНК сперматозоидов, снижение индекса фрагментации ДНК до нормального уровня [12-14].

В связи с изложенным, целью нашего исследования явилось определение уровня ОС и антиоксидантной активности эякулята при различных видах патозооспермии, обусловленной заболеваниями органов репродуктивной системы. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служил эякулят, полученный в соответствии с рекомендациями ВОЗ 5-го издания [15]. Всего обследовано 69 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет. В группе пациентов с варикоцеле (14 человек) диагноз установлен по данным ультразвукового исследования (УЗИ) с цветной доплерографией венозного кровотока органов мошонки. Группа с азооспермией (11 человек) состояла из пациентов с необструктивной формой азооспермии. В группу с астенозооспермией (14 человек) входили пациенты без варикоцеле и хронического простатита. Группа с нормозооспермией (14 человек) представлена фертильными мужчинами. Отдельно выделена группа пациентов с варикоцеле (16 человек), которые были обследованы до и после варикоцелэктомии.

Образцы эякулята после разжижения подвергали стандартному морфологическому изучению по рекомендациям ВОЗ. Тот же образец центрифугировали 25 мин при 3000 об/мин. Супернатант (спермоплазму) отбирали по 200 мкл и оставляли в холодильнике при минус 80°C для определения величин исследуемых биохимических параметров.

Биохимический анализ спермоплазмы включал определение следующих параметров:

1. Содержание общего белка – г/л,
2. Активность супероксиддисмутазы (СОД) – у.е./ мг белка,
3. Содержание продуктов, образующихся в результате процессов перекисного окисления липидов

(ПОЛ) и реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) – мкМ аскор ОЕ.

4. Общая антиоксидантная активность (ОАА).

Выбор параметров был обусловлен тем, что СОД является основным антиоксидантным ферментом, который ответственен за утилизацию супероксиданион-радикала. Количество ТБК-АП является маркером ОС, а определение ОАА позволяет оценить состояние антиоксидантной системы.

Исследование биохимических параметров спермоплазмы проводили на кафедре биофизики биофака МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием ряда методов, описанных в работе М. Valko и соавт. [16].

Метод определения активности СОД основан на измерении количества продукта автоокисления адреналина в щелочной среде, при образовании которого происходит генерация супероксид-анион радикалов. Этот продукт автоокисления имеет максимум поглощения при 320 нм. Активность СОД оценивали по ингибированию процесса автоокисления адреналина добавлением образцов спермоплазмы и выражали в у.е. на мг белка, где за одну условную единицу активности фермента принимали такое его количество, которое необходимо для ингибирования образования продукта автоокисления на 50%. Расчет содержания ТБК-АП продуктов проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА и выражали в нмоль/мл спермоплазмы. Оптическую плотность измеряли при 532 нм. Определение ОАА спермоплазмы проводили методом, ко-

торый основан на способности водорастворимых антиоксидантов восстанавливать Fe³⁺ до Fe²⁺. Измеряли образовавшийся окрашенный продукт комплекса восстановленного железа с 2,4,6-трипиридилтиразином, поглощающий при 593 нм. ОАА выражали в мкМ аскорбиновой кислоты согласно калибровочной кривой.

Все измерения оптической плотности проводили на спектрофотометре Hitachi 556 (Япония).

Для обработки полученных результатов применяли методы описательной статистики с использованием программ STATISTICA. Средние значения по группам представлены в виде $M \pm s$ с исключением значений, отклоняющихся от средней арифметической более, чем на + 2s. Значимость различий между группами проверяли с помощью t – критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены результаты исследования эякулята в виде среднеарифметических значений параметров и их среднеквадратических ошибок ($M \pm s$), и проценты отклонения показателя в сравнении с величиной соответствующего параметра в группе пациентов с нормозооспермией.

Несмотря на небольшие объемы групп наблюдения, все основные показатели фертильности эякулята в группе пациентов с варикоцеле имели сниженный уровень по сравнению с показателями в группе нормозооспермии. В группе

Таблица 1. Морфологические параметры эякулята в разных группах пациентов

Параметр	Норма (14 чел.)	Варикоцеле (14 чел.)	Астенозооспермия (14 чел.)	Азооспермия (11чел.)
Объем эякулята, мл	4,7 ± 0,4 (100%)	3,3 ± 0,3* (70%)	5,1 ± 0,5 (108%)	2,7 ± 0,4* (57%)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	72,7 ± 6,3 (100%)	64,5 ± 6,1 (88%)	45,7 ± 4,2* (63%)	0
Живые клетки, %	74,7 ± 2,9 (100%)	61,5 ± 3,5* (82%)	55,1 ± 1,9* (73%)	0
Активная подвижность клеток, %	31,0 ± 2,6 (100%)	11,5 ± 2,3* (37%)	5,4 ± 0,9* (17%)	0
Общая подвижность клеток, %	51,5 ± 3,8 (100%)	29,7 ± 2,5* (57%)	19,6 ± 2,1* (38%)	0
Нормальные формы клеток, %	34,1 ± 1,2 (100%)	26,4 ± 1,3* (77%)	21,3 ± 1,6* (62%)	0

*различие достоверно по сравнению с нормой ($p < 0,05$)

Таблица 2. Биохимические параметры спермоплазмы в разных группах пациентов

Показатель	Норма (14 чел.)	Варикоцеле (14 чел.)	Астенозооспермия (14 чел.)	Азооспермия (11чел.)
Общий белок, г/л	63,5 ± 3,9 (100%)	56,3 ± 6,3 (88%)	64,3 ± 5,3 (101%)	57,6 ± 8,0 (90%)
FRAP, OE	1693 ± 121 (100%)	1549 ± 119 (91%)	1742 ± 128 (103%)	1760 ± 146 (104%)
СОД, у.е./мг белка	2,24 ± 0,15 (100%)	2,65 ± 0,3 (118%)	2,42 ± 0,26 (108%)	2,43 ± 0,66 (108%)
ТБК-АП, мкМ аскор OE	2,23 ± 0,15 (100%)	2,06 ± 0,36 (92%)	2,27 ± 0,24 (101%)	2,33 ± 0,23 (104%)

пациентов с астенозооспермией все показатели, кроме объема эякулята, также характеризуются существенно более низким уровнем в сравнении с нормой и варикоцеле. Следует отметить, что во всех обследованных группах в образцах эякулята уровень лейкоцитов находился в пределах нормативных показателей, т.е. не более 1 млн/мл.

В таблице 2 представлены данные о состоянии оксидантной и антиоксидантной систем в тех же группах пациентов. В группе с варикоцеле выявлено незначительное снижение антиоксидантной активности эякулята на фоне некоторого повышения СОД. При астенозооспермии наблюдали тот же уровень, что и при нормоспермии. При азооспермии также не наблюдалось существенных отличий от нормы. Концентрация белка во всех группах находилась на одном уровне, т.е. не зависела от вида патозооспермии и не имела достоверных различий.

В таблице 3 представлены величины морфологических парамет-

ров эякулята у пациентов отдельной группы до и после операции по поводу варикоцеле (послеоперационное обследование проведено через 3-6 месяцев). Не обнаружено значительного повышения всех показателей, однако можно выделить положительные сдвиги подвижности и морфологии сперматозоидов.

Таблица 4 демонстрирует изменения состояния оксидантной и антиоксидантной систем эякулята. Сравнивали биохимические показатели у пациентов с варикоцеле до операции и после операции. Обнаружено значительное повышение величины антиоксидантного показателя ОАА и ТБК-АП и одновременно существенное снижение показателя ОС (СОД). При этом концентрация белка достоверно не изменялась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты обследования пациентов с разными видами патозооспермии показывают наличие существенных изменений

морфологических параметров сперматозоидов и в меньшей степени – биохимических параметров спермоплазмы.

Варикоцеле и астенозооспермия сопровождаются падением активной подвижности сперматозоидов до 37% и 17%, соответственно по отношению к группе с нормозооспермией. Также заметно уменьшение числа нормальных форм половых клеток: до 77% и 62%, соответственно (по сравнению с нормозооспермией). Такие изменения можно рассматривать как результат влияния ОС, что подтверждается некоторым повышением активности СОД в этих группах на 18% и 8%, как ответ на усиление продукции АФК, и соответственно снижением общей антиоксидантной активности на 9%. Несмотря на незначительные сдвиги величин клеточных параметров антиоксидантной защиты, они направлены на нейтрализацию свободных радикалов, т.е. действуют синхронно и однонаправленно. Следует также подчеркнуть, что во всех анализах эякулята количество лейкоцитов не превышало нормального уровня, т.е. отсутствовал воспалительный компонент и все обнаруживаемые изменения, вероятно, обусловлены ишемией, связанной с варикоцеле.

Обращает на себя внимание группа с азооспермией, где биохимические показатели незначительно отличались от группы с нормозооспермией, т.е. секреция этих компонентов эякулята зависит не от концентрации сперматозоидов, а от выработки их клетками эпителия придатков, семенных пузырьков, предстательной железы [9]. Наиболее показательны выглядят изменения величины параметров эякулята в отдельной группе

Таблица 3. Параметры эякулята у пациентов с варикоцеле (до и после варикоцелэктомии)

Показатель	Варикоцеле до операции (8 чел)	После варикоцелэктомии (8 чел.)
Объем эякулята, мл	3,3 ± 1,4 (100%)	3,6 ± 1,3 (109%)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	68,6 ± 15,1 (100%)	65,0 ± 16,4 (95%)
Живые клетки, %	62,0 ± 11,5 (100%)	62,1 ± 6,7 (100%)
Активная подвижность клеток, %	10,6 ± 4,3 (100%)	13,5 ± 3,6 (127%)
Общая подвижность клеток, %	29,4 ± 5,5 (100%)	32,2 ± 4,2 (109%)
Нормальные формы клеток, %	25,6 ± 11,1 (100%)	28,0 ± 5,6 (109%)

Таблица 4. Биохимические параметры спермоплазмы при варикоцеле (до и после операции)

Показатель	Варикоцеле до операции (8 чел)	После варикоцелэктомии (8 чел.)
Общий белок, г/л	57,05 ± 13,8 (100%)	56,7 ± 10,1 (99%)
FRAP, OE	1548 ± 218 (100%)	2047 ± 332* (132%)
СОД, у.е./мг белка	3,2 ± 0,8 (100%)	2,4 ± 0,5* (75%)
ТБК-АП, мкМ аскор OE	2,2 ± 0,8 (100%)	2,7 ± 0,5 (122%)

пациентов с варикоцеле. Обследование пациентов в дооперационном периоде обнаруживает снижение параметров общей и активной подвижности сперматозоидов по отношению к нормативам ВОЗ. В постоперационном периоде (через 3-6 месяцев) отмечено незначительное улучшение характеристик морфологических параметров: активной подвижности – на 27%, общей подвижности – на 9%, морфологии – на 9%. Эти результаты совпадают с данными, полученными в других работах [11,13,14]. В этом же периоде выявлено повышение общей антиоксидантной активности эякулята на 32% и одновременно значительное снижение оксидантной активности на 25%. Известно, что супероксиддисмутаза инактивирует АФК, защищая сперматозоиды от оксидативного влияния. В этих условиях

происходит снижение негативного эффекта ОС на эякулят и его компоненты. ОС обусловлен нарушением равновесия между продукцией активных форм кислорода и внутриклеточной антиоксидантной системой. Избыток АФК приводит к индуцированному апоптозу сперматозоидов и повреждению их ДНК.

На основании полученных результатов об улучшении морфологических характеристик сперматозоидов и биохимических показателей эякулята можно предположить, что варикоцеле является этиологическим фактором, создающим условия для появления ОС, а варикоцелэктомия нейтрализует избыток АФК и уменьшает фрагментацию ДНК, как подчеркивалось в других работах [7,12]. Оксидативный стресс имеет место только в группе больных с варикоцеле, но не у паци-

ентов с патозооспермией, что может указывать на патогенетическую роль хронической ишемии, сопровождающей варикоцеле, в инициации избыточной продукции АФК.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что при обнаружении варикоцеле, сопровождаемого астенотератозооспермией, необходимо обследование пациента на предмет выявления степени фрагментации ДНК. Хирургическая коррекция варикоцеле приводит к повышению фертильности эякулята, по всей вероятности, за счет снижения уровня ОС, и увеличению числа клеток с нормальной упаковкой хроматина, что обеспечивает потенциал оплодотворения яйцеклетки в условиях супружеской половой жизни, либо при использовании эякулята в процедурах вспомогательных репродуктивных технологий. ■

Ключевые слова: *сперматозоиды, патозооспермия, биохимические параметры.*

Key words: *spermatozoa, pathozoospermia, biochemical parameters.*

Резюме:

Введение. Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет свидетельствует о том, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии мужчин различного возраста. На состояние здоровья мужского населения оказывают влияние факторы, связанные с образом жизни, состоянием окружающей среды, генотипом популяции. Эти изменения выражаются не только в ухудшении функции сперматогенеза, но и в возникновении оксидативного стресса в крови и семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста. Соответственно, специалисты по мужскому репродуктивному здоровью активно изучают основные аспекты диагностики и влияния оксидативного стресса (ОС) на фертильность мужчин с целью оценки возможного использования антиоксидантов для улучшения параметров эякулята.

Целью нашего исследования явилось определение уровня ОС и антиоксидантной активности эякулята при различных видах патозооспермии, обусловленной заболеваниями органов репродуктивной системы.

Материалы и методы. Материалом для исследования служил эякулят, полученный по параметрам рекомендаций ВОЗ 5-го издания. Всего обследовано 69 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет. В группе пациентов с варикоцеле (14 человек) диагноз установлен по данным ультразвукового исследования с цветной доплерографией органов мошонки. Группа с азооспермией (11 человек) состояла из пациентов с необструктивной формой азооспермии. В группу с астенотератозооспермией (14 человек) входили пациенты без варикоцеле и хронического простатита. Группа с нормозооспермией (14 человек)

Summary:

Oxidative stress and pathozoospermia

V.V. Evdokimov, O.B. Zhukov, Yu.V. Kastrikin, A.A. Bayzhumanov, V.B. Turovetskiy, S.K. Pirutin

Introduction. The analysis of domestic and foreign publications indicates that oxidative stress is accompanying and/or plays one of pathogenic role in development of many types of reproductive disorders in men of various ethnic groups. The state of health of the male population affected by factors related to lifestyle, environment, population genotype. These changes are expressed not only in deterioration of spermatogenesis, but also in appearance of an oxidative stress signs in blood serum and ejaculate in men of reproductive age. Accordingly, specialists in male reproductive health are actively studying the main aspects of the diagnosis and effects of oxidative stress (OS) on male fertility, to assess the possible use of antioxidants to improve the parameters of the ejaculate. Accordingly, fertility specialists are actively exploring the diagnosis of such stress in spermatozoa and evaluating the possible use of antioxidants to ameliorate this condition.

The purpose of our research was definition of the OS level and antioxidant activity of the ejaculate at different types of the pathozoospermia caused by diseases of the organs of the reproductive system.

Materials and method. The material for the study was ejaculate, obtained from the parameters of the WHO recommendations of the 5th edition. A total of 69 men aged 20 to 45 years were examined. In the group of patients with varicocele (14 patients), the diagnosis was established per ultrasound with color Doppler ultrasound of the scrotal organs. The group with azoospermia (11 patients) consisted of patients with non-obstructive form of azoospermia. The group with astenoospermia

представлена фертильными мужчинами. Отдельно выделена группа пациентов с варикоцеле (16 человек), которые были обследованы до и после варикоцелэктомии.

Результаты. На основании полученных результатов можно предположить, что варикоцеле является этиологическим фактором, создающим условие для появления ОС, а варикоцелэктомия нейтрализует избыток АФК и уменьшает фрагментацию ДНК. Оксидативный стресс имеет место только в группе больных с варикоцеле, но не у пациентов с патозооспермией, что может указывать на патогенетическую роль хронической ишемии, сопровождающей варикоцеле, в инициации избыточной продукции АФК. Таким образом, при обнаружении варикоцеле, сопровождаемого астено-тератозооспермией, необходимо обследование пациента на предмет оценки степени фрагментации ДНК. Хирургическая коррекция варикоцеле приводит к повышению фертильности эякулята за счет снижения уровня ОС и увеличению числа клеток с нормальной упаковкой хроматина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

(14 patients) included patients without varicocele and chronic prostatitis. The group with normozoospermia (14 persons) is represented by fertile men. Separately, a group of patients with varicocele (16 people) who were examined before and after varicocelectomy were identified.

Results. Based on the results obtained, it can be assumed that varicocele is the etiological factor that creates a condition for the emergence of the OS, and varicocelectomy neutralizes the excess of reactive oxygen species (ROS) and reduces the fragmentation of deoxyribonucleic acid (DNA). Oxidative stress occurs only in the group of patients with varicocele, but not in patients with pathozoospermia, which may indicate the pathogenetic role of chronic ischemia accompanying varicocele, in initiating excess ROS production. Thus, when a varicocele is detected accompanied by asthenoteratozoospermia, it is necessary to evaluate the degree of DNA fragmentation. Surgical correction of varicocele leads to an increase in the fertility of the ejaculate due to a decrease in the level of OS, and an increase in the number of cells with normal packing of chromatin.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A, Said TM Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male fertility. *Hum Reprod* 2003;19(4): 331-345.
2. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008; 179(2): 639-642. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.039
3. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19(1): CD 007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2
4. Lachaud C, Tesarik J, Cacadas ML, Mendoza C. Apoptosis and necrosis in human ejaculated spermatozoa. *Hum Reprod* 2004;19(3): 607-610. DOI: 10.1093/humrep/deh130
5. Панкратова М.С., Юсипович А.И., Воронцова М.В., Коваленко С.С., Байжуманов А.А., Паршина Е.Ю. и др. Особенности кислородного и антиоксидантного статуса крови на фоне заместительной терапии гормоном роста у детей с соматотропной недостаточностью. *Проблемы эндокринологии* 2012(5):10-15.
6. Seli E, Gardner DK, Sakkas D, Moffatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82:378-383. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.039
7. Piomboni P, Gambera L, Serafini F, Campanella G, Morgante G, De Leo V. Sperm quality improvement after natural antioxidant treatment of asthenoteratozoospermic men with leucocytospermia. *Asian J Androl* 2008;10:201-206. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00356.x
8. Sadek A, Almoahmy AS, Zaki A, Aref M, Ibrahim SM, Mostafa T. Sperm chromatin condensation in infertile men with varicocele before and after surgical repair. *Fertil Steril* 2011;95(5):1705-1708. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.008
9. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21(4):986-993. DOI: 10.1093/humrep/dei429
10. Gharagozloo P, Aitken RJ The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod* 2011;26(7):1628-1640. DOI: 10.1093/humrep/der132
11. Божедомов В.А., Торопцева М.В., Ушакова И.В., Спориш Е.А., Ловыгина Н.А., Липатова Н.А. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2011;(3):10-16.
12. Baaseem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment. *Eur Urol* 2011;60:796-808. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.018
13. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed* 2006;12 (5): 630-633.
14. Altunoluk B, Efe E, Kurutas EB, Gul AB, Atalay F, Eren M. Elevation of both reactive oxygen species and antioxidant enzymes in vein tissue of infertile men with varicocele. *Urol Int* 2012;88 (1):102-106.
15. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М. 2012. 291 с.
16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1):44-48. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001

REFERENCES (5, 10, 12)

5. Pankratova M.S., Yusipovich A.I., Vorontsova M.V. Osobennosti kislorodnogo i antioksidantnogo statusa krovi na fone zamestitel'noy terapii gormonom rosta u detey s somatotropnoy nedostatochnostyu. [Peculiarities of the blood oxygen and antioxidant status in the children presenting with somatotrophic insufficiency and managed by the substitution treatment with growth hormone]. *Problimi endokrinologii* 2012(5):10-15. (In Russian)
10. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka. 5-e izd. M. 2012. 291 p. (In Russian)
12. Bozhedomov V.A., Toroptseva M.V. i dr. Aktivnyie formyi kisloroda i reproduktivnaya funktsiya muzhchin: fundamentalnyie i klinicheskie aspektyi (obzor literaturyi). [Reactive oxygen species and the reproductive function of men: basic and clinical aspects (review)]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2011; 3:10-16. (In Russian)

Обширный некроз кожи полового члена как осложнение оперативного лечения травматического разрыва белочной оболочки («перелома» полового члена). Клиническое наблюдение

С.К. Яровой^{1,2}, Р.А. Хромов²

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

² ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы

Сведения об авторах:

Яровой С.К. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ГБУЗ городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Yarovoy S.K – Dr.Sc, Leading Researcher 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; Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Хромов Р.А. – врач-уролог 1 урологического отделения ГБУЗ городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: dr.r.khromov@gmail.com
Khromov R.A. – urologist of Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow; e-mail: dr.r.khromov@gmail.com

Перелом полового члена – травматический разрыв белочной оболочки кавернозных тел эрегированного полового члена.

В структуре неотложных андрологических состояний перелом полового члена занимает первое место. По данным ургентной андрологической службы по г. Москве на долю перелома полового члена приходится не менее 60% от общего числа пациентов, обратившихся за экстренной андрологической помощью [1].

При переломе полового члена в первую очередь рвется белочная оболочка тела полового члена, иногда в сочетании с надрывом спонгиозного тела и уретры. Травмой уретры сопровождается в среднем 10% переломов полового члена.

Перелом полового члена возможен только в состоянии эрекции. Разрыв белочной оболочки неэрегированного полового члена возможен, но встречается крайне редко. В связи со значительной в состоянии детумесценции толщиной белочной оболочки, составляющей в около 2 мм, тупая травма полового члена обычно не приводит к разрыву последней. Вследствие разрыва под-

кожных вен образуется гематома, которая имеет тенденцию к быстрому распространению. Ввиду хорошего кровоснабжения полового члена гематома может достигать значительных размеров, приводить к отеку крайней плоти, затруднять мочеиспускание, вплоть до необходимости дренирования мочевого пузыря.

Различия между истинным переломом полового члена и травмой неэрегированного полового члена имеют важное значение для клинической практики. При переломе полового члена всегда повреждается белочная оболочка, а иногда и кавернозные тела полового члена. При ушибе полового члена преимущественно повреждаются сосуды, иногда белочная оболочка, но кавернозные тела всегда интактны (разумеется, если нет полного разможжения органа) [2].

Диагноз перелома полового члена в подавляющем большинстве случаев чисто клинический, то есть основывается на результатах расспроса и физикального обследования пациента. Инструментальные методы обследования применяются для дифференциальной диагностики при неоднозначной клинической картине, а также для уточ-

нения локализации и размеров дефекта белочной оболочки.

В момент возникновения травмы пациент отмечает звук хруста. Ранее это считалось патогномичным для перелома полового члена, однако недавние исследования показали, что подобные явления встречаются и при изолированном подкожном разрыве сосудов полового члена, и при «ложном» переломе полового члена, заключающемся в разрыве внутреннего листка белочной оболочки. Практически немедленно происходит детумесценция, развивается острый отек органа и изменение окраски его кожных покровов. Болевой синдром закономерен при любой острой травме, однако взаимосвязь между выраженностью болевого синдрома и размерами дефекта белочной оболочки отсутствует. При осмотре половой член деформирован с отклонением в сторону противоположную локализации дефекта белочной оболочки.

Быстрое, иногда моментальное, наступление детумесценции имеет высокую диагностическую ценность как маркер разрыва белочной оболочки. Плавное, постепенное развитие детумесценции характерно для других видов трав-

мы полового члена – «ложного» перелома, разрыва связки, поддерживающей половой член, разрыва подкожной вены полового члена.

Фасция Бака обычно при переломах полового члена сохраняет свою целостность, над местом дефекта белочной оболочки формируется плотная, напряженная, хорошо отграниченная от окружающих тканей гематома, носящая название симптом «указующего холма». В случае разрыва фасции Бака, что случается достаточно редко, гематома постепенно распространяется в мошонку, промежность и нижние отделы брюшной стенки.

В настоящее время при истинных переломах полового члена рекомендуется максимально активная хирургическая тактика, заключающаяся в ревизии полового члена, ушивании травматических дефектов, эвакуации гематом [3,4,5]. При повреждениях кавернозных тел естественное течение внутритканевой гематомы завершается сегментарным кавернозным фиброзом, следствием чего является развитие стойкой, необратимой эректильной дисфункции, не подлежащей консервативному лечению.

Описаны различные варианты оперативного доступа к кавернозным телам полового члена. На наш взгляд, предпочтение целесообразно отдать циркулярному субкорональному разрезу с последующей деглоавацией кожи полового члена. В отличие от других (косметических) вариантов доступа, вышеописанный подход позволяет полностью билатерально обнажить кавернозные тела. При выявлении разрыва белочной оболочки сепарацию тканей ниже места разрыва выполнять не имеет смысла, т.к. дефект белочной оболочки практически всегда единичный.

По данным ургентной андрологической службы по г. Москве, частота осложнений при таком доступе менее 5%. В структуре осложнений доминирует некроз кожи по-

лового члена, также возможно нагноение послеоперационной раны, формирование абсцесса. Острый кавернит для данной клинической ситуации нехарактерен – нами не наблюдалось ни одного случая кавернита, осложнившего перелом полового члена.

Для ушивания разрыва белочной оболочки должен использоваться рассасывающийся шовный материал. При использовании нерассасывающегося шовного материала остающиеся узлы могут быть источником болезненных ощущений для пациента, и затруднять проведение полового акта.

Обязательным этапом оперативного вмешательства является выполнение пробы Гиттеса: наложение турникета по основанию полового члена с последующим пунктированием иглой "бабочкой" интактного кавернозного тела и последующей инстилляцией изотонического раствора хлорида натрия. Данный тест позволяет не только выявить недиагностированные ранее дефекты оболочки, но и проверить герметичность наложенных лигатур [6].

Перелом полового члена – ситуация, требующая экстренной помощи, поэтому такие пациенты могут попадать во все урологические отделения. В виду сравнительно малой частоты встречаемости перелома полового члена, существенная часть специалистов-урологов испытывает затруднения при оказании помощи этой специфической категории больных. Редко, но все еще имеют место случаи несвоевременного оперативного вмешательства, неадекватного доступа к кавернозным телам и т.д. Все это диктует необходимость акцентировать внимание практикующих урологов и организаторов урологической помощи на клиническом случае тотального некроза кожи полового члена у пациента, оперированного по поводу перелома полового члена.

Клинический случай:

Пациент Н., 34 лет, самостоятельно обратился в приемное отделение ГКБ им. Д.Д. Плетнева с жалобами на выраженные боли в области полового члена, почернение и частичную отслойку его кожи.

Из анамнеза известно, что за две недели до обращения в клинику в одном из стационаров г. Москвы пациенту в связи с травматическим разрывом белочной оболочки полового члена («переломом» полового члена) в экстренном порядке была выполнена ревизия полового члена, эвакуация гематомы и ушивание белочной оболочки полового члена. Антибактериальная профилактика проводилась цефтриаксоном. На третьи сутки после операции пациент был выписан на амбулаторное лечение у уролога по месту жительства с рекомендациями по обработке послеоперационных швов раствором бриллиантового зеленого, эластичном бинтовании полового члена.

Однако через несколько суток после выписки пациент стал отмечать прогрессивно распространяющийся участок изменения цвета и консистенции кожи дистально от линии шва, который в свою очередь располагался вблизи корня полового члена. С течением времени кожа приобрела бурую, местами почти черную окраску с образованием участков изъязвлений (рис.1). Указанные изменения сопровождались интенсивными болями, ■



Рис.1. Больной Н. Общий вид полового члена перед операцией. Видны участки некроза кожи, кожный дефект в области расхождения послеоперационного шва

что потребовало обращения за экстренной урологической помощью в ГКБ им. Д.Д. Плетнева.

При осмотре половой член в состоянии детумесценции. Видна линия циркулярного послеоперационного шва отступа 2 см от корня полового члена. Дистальнее линии шва имеются участки некроза кожи с формированием трофических язв. Признаков инфекционно-воспалительного процесса (флегмоны полового члена, кавернита и т.д.) не наблюдалось.

После общеклинического обследования, не выявившего у пациента сопутствующих заболеваний, была выполнена хирургическая ревизия полового члена, некрэктомия (рис. 2) и первый этап операции Сапожкова-Райха – погружение полового члена в мошонку (рис. 3,4,5).



Рис.2. Больной Н. Произведена ревизия полового члена, некрэктомия. Сформирован подкожный канал в мошонке по средней линии. Намечено отверстие для выведения головки полового члена

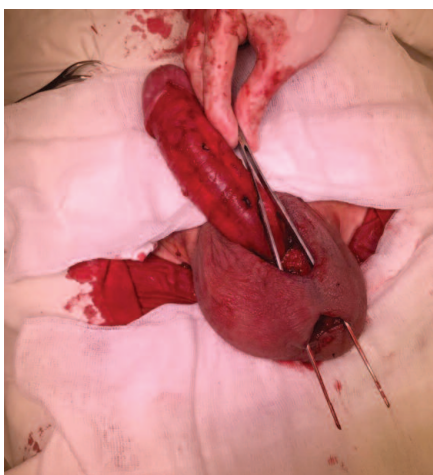


Рис.3. Больной Н. Сформированный подкожный канал на мошонке



Рис.4. Больной Н. Половой член проведен по подкожному каналу мошонки, головка выведена наружу



Рис.5. Больной Н. Послеоперационная рана ушита узловым швом

Проводилась антибактериальная профилактика амоксициллином/клавуланатом. Инфекционно-воспалительных осложнений не наблюдалось. На третьи сутки послеоперационного периода пациент в удовлетворительном состоянии был выписан под наблюдение урологом по месту жительства. Швы были сняты амбулаторно на десятые сутки послеоперационного периода.

Спустя 3 месяца пациент Н. повторно госпитализирован в ГКБ им. Д.Д. Плетнева в плановом порядке для выполнения второго этапа операции Сапожкова-Райха.

На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на косметический дефект и невозможность проведения полового акта. При осмотре было отмечено, что кожа мошонки растянулась, и имелся достаточный запас тканей для

пластической операции. Пациенту выполнен второй этап операции Сапожкова-Райха. Проводилась антибактериальная профилактика амоксициллином/клавуланатом. Инфекционно-воспалительных осложнений не наблюдалось. На пятые сутки пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение урологом по месту жительства с рекомендациями о половом покое на протяжении одного месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В плане обсуждения целесообразно проанализировать каждый этап лечебно-диагностического процесса с позиции разумной достаточности.

Пациент с явной клинической картиной травматического разрыва белочной оболочки («перелома») полового члена экстренно поступает в урологическое отделение одного из городских стационаров, где его немедленно оперируют. На данном этапе все правильно: современная урология рекомендует максимально активную оперативную тактику при этом виде травмы. Даже если бы полный разрыв белочной оболочки не подтвердился (то есть «перелом» был бы признан ложным), выбор в пользу немедленной ревизии полового члена стоит признать верным.

Доступ к белочной оболочке и кавернозным телам хирург осуществлял посредством проксимального циркулярного доступа. Это решение представляется нам сомнительным по причине неучета особенностей кровоснабжения полового члена. Осевое продольное кровоснабжение органа предполагает использование циркулярного парагандулярного доступа, при котором риск пересечения крупных сосудов, а, значит, и ишемических осложнений минимален. Наоборот, разрезы, нанесенные вблизи корня полового члена, несут риск развития ишемии дистальной части органа. Этот риск и реализовался.

При повторном обращении за урологической помощью у пациента имелись показания к ревизии полового члена с некрэктомией. Однако было очевидным отсутствие достаточного количества неизменной кожи для укрытия полового члена после выполнения некрэктомии. Имелись две альтернативы: открытое ведение послеоперационной раны в надежде на самостоятельное закрытие кожного дефекта и замещение кожного дефекта гетеротопическим кожным лоскутом.

Открытое ведение обширной раны полового члена сопряжено со значительными сроками реабилитации пациента, высоким риском формирования грубых рубцов и деформации полового члена. При этом пациент может испытывать значительный дискомфорт при эрекции. На наш взгляд, открытое ведение в современных условиях показано только при наличии инфекционного процесса в ране полового члена.

Замещение кожного дефекта гетеротопическим кожным лоскутом по методике Сапожкова-Райха проводится в два этапа, первым из которых является погружение полового члена в мошонку. Этим предотвращаются и инфекционно-воспалительные процессы в ране полового члена, и рубцовые деформации. Вторым этапом из тканей мошонки формируется кожный покров полового члена. Данная методика сравнительно проста в исполнении, не требует специальных микрохирургических навыков и оборудования и может быть выполнена в любом урологическом стационаре. Значимым противопоказанием к операции Сапожкова-Райха является инфекционный процесс в ране полового члена. В нашем наблюдении, несмотря на обширные очаги некроза, признаков раневой инфекции не было, что и обусловило выбор данной методики.

В дальнейшем пациенту удалось полностью восстановить функциональность органа без деформаций

и косметических дефектов.

Несколько слов об антибактериальной профилактике. Если нет нарушения целостности мочевых путей, то целью антибактериальной профилактики становится предотвращение нагноения послеоперационной раны [7]. Наиболее частыми возбудителями раневой инфекции являются грамположительные кокки – негоспитальные штаммы *Staphylococcus spp.*, реже *Streptococcus spp.* Поэтому препаратами выбора являются цефалоспорины I-II поколения и ингибиторзащищенные аминопенициллины. Если же у больного имеется открытая рана, в той или иной мере загрязненная, то предпочтение должно быть отдано ингибиторзащищенным аминопенициллинам, так как они способны предотвратить размножение не только характерной для данной ситуации грамположительной флоры, но и анаэробных возбудителей.

У настоящего пациента антибактериальная профилактика первоначально проводилась цефалоспорином III поколения. Препарат имеет высокую активность в отношении негоспитальных грамотрицательных палочек – характерных возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы [8]. Но в изучаемой ситуации эти возбудители малоактуальны, так как непосредственно мочевые пути не были травмированы. Актуален стафилококк. Антистафилококковая активность цефтриаксона невысока, хотя и считается клинически значимой. Выбор этого препарата полностью ошибочным признать нельзя, правильнее сказать, что он не является лучшим в изучаемой ситуации.


В дальнейшем назначен был амоксициллин/клавуланат, который продемонстрировал наиболее высокую эффективность в режиме антибактериальной профилактики при оперативных вмешательствах на половом члене [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай, на наш взгляд, не является следствием стечения неблагоприятных обстоятельств. Это чисто ятрогенное осложнение, очевидно предотвратимое при технически верном выполнении оперативного доступа к кавернозным телам. Это следствие недостаточной подготовки хирурга, причем подготовки теоретической.

В современных условиях такие осложнения чреватые жалобами в надзорные организации, финансовыми претензиями со стороны страховых компаний, а также судебными исками. В данном случае пациенту удалось полностью вернуть эректильную функцию, и никаких претензий с его стороны не имелось.

Но не все риски реализовались. В условиях значительного объема ишемизированных и некротизированных тканей в любой момент может присоединиться инфекционный процесс. При отсутствии своевременной помощи это практически неизбежно. Учитывая выраженность и распространенность поражения, можно допустить, что пациент успел обратиться за 1-2 суток до развития инфекционно-воспалительного процесса. А если бы он оказался более терпеливым и появился бы в урологической клинике с флегмоной полового члена, или, того хуже, с признаками бактериотоксического шока? (Острый кавернит и флегмона полового члена отличаются крайне агрессивным течением и часто осложняются бактериотоксическим шоком). Тогда ни о каком сохранении эректильной функции речь бы уже ни шла. Обсуждался бы вопрос об уровне ампутации органа. Административные и/или финансовые издержки для ЛПУ при таком повороте событий высоковероятны.

В завершение еще раз подчеркнем: доступ к кавернозным телам – **парагландулярный с последующей деглоацией полового члена;** 

необходимость отказа от такого доступа должна быть четко обоснована. Например, при очень проксимальных дефектах белочной оболочки вышеописанный доступ

может оказаться неудобным, тогда имеются два варианта: продольный разрезом в проекции дефекта (хирург должен четко представлять локализацию повреждения, что не

всегда возможно) или трансскротально с вывихиванием полового члена в рану, что более травматично, но позволяет осуществить ревизию органа. ■

Ключевые слова: перелом полового члена, хирургическое лечение, осложнение, некроз кожи полового члена, пластика кожи полового члена.

Key words: penile fracture, surgical treatment, complication, skin necrosis of the penis, plastic of the penis skin.

Резюме:

В статье рассмотрен и проанализирован случай ятрогенного некроза кожи полового члена у пациента, перенесшего оперативное лечение перелома полового члена. Причиной некроза кожи полового члена, по всей видимости, являлись тяжелые расстройства кровообращения связанные с неадекватным выбором доступа к кавернозным телам.

Пациент повторно обратился за урологической помощью самостоятельно с клинической картиной субтотального ишемического некроза кожи полового члена. Отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений на момент обращения обусловили выбор методики оперативного пособия – экстренная ревизия полового члена, некрэктомия, операция Сапожкова–Райха.

Пластика кожи полового члена из тканей мошонки (второй этап операции Сапожкова–Райха) была выполнена через 3 месяца.

Проведенное лечение не сопровождалось осложнениями и позволило достичь полной реабилитации пациента.

Выполнен подробный анализ всей последовательности лечебно-диагностических мероприятий с выявлением недостатков, определением их значимости и рассмотрением путей их предотвращения.

Статья дополнена подробным описанием этиологии, патогенеза, клинической картины травматического разрыва белочной оболочки полового члена («перелома» полового члена). Описан современный подход лечению этого состояния и методика оперативного вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Extensive penile skin necrosis as a complication after operative treatment of tunica albuginea trauma (penile fracture). Clinical observation

S.K. Yarovoy, R.A. Khromov

The paper describes and analyses iatrogenic penile skin necrosis in a patient, who underwent operative treatment of penile fracture. Presumably, penile skin necrosis was accounted by severe impairment of blood circulation, which is due to inadequate choice of access to the cavernous bodies.

A patient with subtotal ischemic penile skin necrosis recurrently asked for medical help. The absence of infectious and inflammatory complications accounted for the choice of the method of operative intervention, which was the urgent revision of the penis, neurectomy, Reich surgery)

Penile skin plasty from scrotum (the second part of surgery) was conducted three months later.

The treatment was not followed with any complications and resulted in a complete rehabilitation of the patient.

In-depth analysis of the complete order of diagnostic procedures and treatment aimed at the detection of drawbacks, determination of their significance and finding the ways of their prevention, was performed.

The paper is supplied with detailed description of etiology and clinical picture of traumatic fracture of tunica albuginea (penile fracture). A contemporary method of treatment of this condition and the procedure of operative intervention are described.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов В.А., Яровой С.К., Хромов Р.А., Прохоров А.В., Странадко М.В. Состояние и перспективы развития службы экстренной андрологической помощи в Москве. *Урология* 2012;(1):72-76.
2. Яровой С.К., Хромов Р.А., Дзидзария А.Г., Прохоров А.В. Вопросы urgentной андрологии. Москва. *Uromedia*. 2016. 120с.
3. Урология. Национальное руководство [Под редакцией Лопаткина Н.А.]. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021с.
4. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. *J Urol* 2004;172(2):576-579.
5. Athar Z, Chalise PR, Sharma UK, Gyawali PR, Shrestha GK, Joshi BR. Penile fracture at Tribhuvan University Teaching Hospital: a retrospective analysis. *Nepal Med Coll J* 2010 Jun;12(2):66-8.
6. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol* 2001;166:526-529.
7. Максимов В.А., Яровой С.К., Странадко М.В., Мисякова О.А. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1):76-84.
8. Справочник по антимикробной терапии [Под редакцией Козлова Р.С., Дехнича А.В.]. Смоленск. МАКМАХ. 2010. 416с.
9. Яровой С.К., Хромов Р.А. Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме. *Лечащий врач* 2014;(1):46-49.

REFERENCES (1-3, 7-9)

1. Maksimov V.A., Yarovoy S.K., Hromov R.A., Prohorov A.V., Stranadko M.V. Sostoyaniye i perspektivy razvitiya sluzhbyi ekstrennoy andrologicheskoy pomoschi v Moskve. [Urgent andrological care in Moscow: current status and perspectives of the service]. *Urologiya* 2012;(1):72-76. (In Russian)
2. Yarovoy S.K., Hromov R.A., Dzirziya A.G., Prohorov A.V. Voprosy urgentnoy andrologii. [Questions of urgent andrology]. Moscow. *Uromedia*. 2016. 120 p. (In Russian)
3. Urologiya. Natsionalnoe rukovodstvo [Editor Lopatkin N.A.]. Moscow. GEOTAR-Media. 2009. 1021 p. (In Russian)
4. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. *J Urol* 2004;172(2):576-579.
5. Athar Z, Chalise PR, Sharma UK, Gyawali PR, Shrestha GK, Joshi BR. Penile fracture at Tribhuvan University Teaching Hospital: a retrospective analysis. *Nepal Med Coll J* 2010 Jun;12(2):66-8.
6. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol* 2001;166:526-529.
7. Maksimov V.A., Yarovoy S.K., Stranadko M.V., Misyakova O.A. Empiricheskaya antibakterialnaya profilaktika v urologii. [Empirical Antibacterial Prophylaxis in Urology]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(1):76-84. (In Russian)
8. Spravochnik po antimikrobnoy terapii. [Handbook of antimicrobial therapy]. [Editors Kozlov R.S., Dehnic A.V.]. Smolensk. MAKMAH. 2010. 416s. (In Russian)
9. Yarovoy S.K., Hromov R.A. Taktika ekstrennoy urologicheskoy pomoschi pri ishemicheskom priapizme. [Tactics of emergency urological care for ischemic priapism]. *Lechaschiy vrach* 2014;(1):46-49. (In Russian)



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

Регулируемый трансобтураторный слинг как метод первой линии хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин

Д.Д. Шкарупа^{1,2}, Н.Д. Кубин¹, О.Ю. Старосельцева¹, А.О. Зайцева¹, А.В. Писарев¹,
Е.А. Шаповалова¹

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сведения об авторах:

Шкарупа Д. Д. – д.м.н., врач-уролог, зам. директора по организации медицинской помощи ФГБУ СПМЦ Минздрава России, главный уролог ФГБУ СПМЦ Минздрава России, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

Shkarupa D.D. – Dr.Sc. urologist, Deputy Director for medical care, Chief Urologist of the Saint-Petersburg State University clinic, assistant of the Department of Urology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

Кубин Н.Д. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ФГБУ СПМЦ Минздрава России; e-mail: nikitakubin@gmail.com

Kubin N.D. – Ph.D., urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic; e-mail: nikitakubin@gmail.com

Старосельцева О. Ю. – врач-уролог урологического отделения ФГБУ СПМЦ Минздрава России; e-mail: o.staroseltseva@gmail.com

Staroseltseva O.Y. – urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic; e-mail: o.staroseltseva@gmail.com

Зайцева А.О. – врач-уролог урологического отделения ФГБУ СПМЦ Минздрава России; e-mail: zaytseva-anast@mail.ru

Zaytseva A.O. – urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic; e-mail: zaytseva-anast@mail.ru

Писарев А.В. – врач-уролог урологического отделения ФГБУ СПМЦ Минздрава России; e-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com

Pisarev A.V. – urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic; e-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com

Шаповалова Е.А. – врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения ФГБУ СПМЦ Минздрава России; e-mail: Katerina_andmed@mail.ru

Shapovalova E.A. – gynecologist, Department of Gynecology, Saint-Petersburg State University Clinic; e-mail: Katerina_andmed@mail.ru

Стressовое недержание мочи (СНМ) – состояние, характеризующееся непроизвольной потерей мочи при напряжении или физической нагрузке, а также при кашле и чихании [1].

Это широко и повсеместно распространенное заболевание: по данным многочисленных исследований каждая вторая женщина, отмечающая жалобы на непроизвольную потерю мочи, страдает именно от этого типа недержания. СНМ может встречаться у женщин любого возраста, его частота составляет от 4% у женщин 20-24 лет до 12-35% у пациенток старше 40 лет [2-4].

В 1995 г. P. Petros и U. Ulmsten предложили методику хирургического лечения СНМ с помощью синтетического сетчатого эндопротеза-ленты, устанавливаемого в свободном положении под среднюю треть мочеиспускательного канала позадилоном доступом [5]. В 2001 г. E. Delorme и соавт. представили альтернативный способ, при котором лента размещалась трансобту-

раторно, что позволило снизить риск интраоперационных осложнений [6,7]. Хорошие долгосрочные результаты лечения и простота исполнения привели к широкому распространению этих методов, ставших «золотым стандартом» лечения СНМ. Тем не менее, выбор степени натяжения слинга остается сложной проблемой для хирурга. Описанные методики основаны на Интегральной теории и подразумевают, установку протеза без натяжения («tension-free»). Однако по данным литературы, частота возникновения обструктивного мочеиспускания после установки трансобтураторного слинга в среднем составляет 5,9% (0-33,9%) и занимает третье место в структуре послеоперационных осложнений после гиперактивности мочевого пузыря de novo и болевого синдрома. В среднем около 2% (0-21,3%) пациенток после трансобтураторной установки петли нуждаются в повторных оперативных вмешательствах в связи с хронической задержкой мочи или затрудненным мочеиспус-

анием [8]. Обратная ситуация возникает при недостаточном натяжении протеза: в этом случае эффект отсутствует сразу после операции [9].

Методика регулируемого субуретрального слинга позволяет хирургу подобрать оптимальную степень натяжения петли не только во время операции, но и в раннем послеоперационном периоде. На рынке эндопротезов существуют системы, направленные на решение этой задачи. В литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных использованию этих устройств. Согласно результатам исследований, необходимость в регулировке натяжения возникла в 27,3-46,8% случаев, что указывает на актуальность проблемы [10,11,12].

Целью нашего исследования являлась оценка объективных и субъективных результатов оперативного лечения СНМ с использованием эндопротеза-ленты УроСлинг, оснащенного регулировочными нитями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января по декабрь 2015 г. в исследование были включены 227 женщин с уродинамически подтвержденным СНМ или смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового компонента. В протокол исследования не включались пациентки:

- не достигшие 18 лет;
- с пролапсом тазовых органов >2 ст. по классификации Baden-Walker;
- смешанным недержанием мочи с преобладанием ургентного компонента;
- с инфекцией мочевыводящих путей.

Всем пациенткам выполнена установка субуретрального слинга трансобтураторным доступом. Предоперационное обследование проводилось в соответствии с рекомендациями ICS (International Continence Society) и включало: сбор жалоб и анамнеза, заполнение специфических валидизированных опросников (UDI-6, UIQ-7, ICIQ-SF, PICQ-12), влагалищный осмотр с оценкой степени пролапса тазовых органов по классификации Baden-Walker, кашлевой стресс-тест и Q-tip тест, выполнение урофлоуметрии с последующим ультразвуковым исследованием (УЗИ) мочевого пузыря и определением объема остаточной мочи, часовой Pad-тест. Оценка кашлевой пробы проводилась при самостоятельно наполненном мочевом пузыре (300-400 мл) в литотомической позиции и в положении стоя. Пациентку просили покашлять максимум до 10 раз, если при этом происходила потеря мочи, проба рассматривалась как положительная.

Эндопротез УроСлинг представляет собой ленту длиной 15 см и шириной 1,1 см, выполненную из монофиламентных полипропиленовых и поливинилиденфторидных нитей. Протез имеет низкую материалоемкость (60 г/м²) и растяжимость, обладает высокой биоинерт-

ностью и устойчивостью к инфекции, а края импланта выполнены в виде замкнутых петель. В центральной части эндопротеза имеется 2 регулировочные петли из полипропиленовой мононити, расположенные на расстоянии 15 мм от средней линии. Тракция за регулировочные петли приводит к ослаблению натяжения слинга, в то время как подтягивание за концы эндопротеза – к его увеличению. Концы ленты и регулировочные петли с соответствующих сторон имеют одинаковые цветные метки для определения направления тракции (рис. 1).

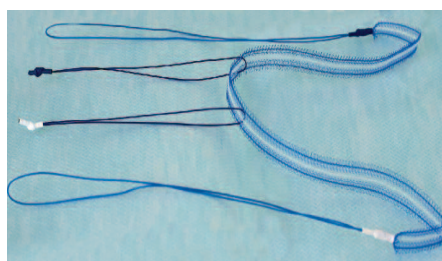


Рис. 1. Эндопротез с регулировочными нитями

Предоперационная антибиотикопрофилактика проводилась за час до операции и включала внутривенную инъекцию ампициллина + сульбактама (1г+0,5г). Все операции проводились под внутривенной анестезией двумя сертифицированными урологами. Пациентка размещалась на операционном столе в литотомической позиции. После обработки операционного поля раствором антисептика в мочевой пузырь устанавливали уретральный катетер Фоли №18 по шкале Ch, мочевой пузырь опорожняли. Выполнялась гидропрепаровка передней стенки влагалища 10 мл 0,9% раствором NaCl в проекции средней трети уретры. На расстоянии 10-15 мм от наружного отверстия уретры выполнялся продольный разрез передней стенки влагалища (длина разреза 1,5 см). Изогнутыми деликатными ножницами Метценбаума билатерально формировались каналы в парауретральном пространстве в направлении задней поверхности нижних ветвей лонных костей под углом, который

бы позволил на следующем этапе операции установить субуретральную часть слинга в положение, максимально близкое к U-образному. С помощью многоразового инструмента, представляющего собой изогнутый троакар, эндопротез проводился по сформированным каналам через обтураторные отверстия по методике «изнутри-наружу». Концы ленты выводили через кожные разрезы в проекции верхнемедиального края запирающего отверстия, на расстоянии 1,5 см ниже сухожилия m. adductor longus. Путем тракции за концы эндопротеза последний устанавливали в свободном положении, помещая между протезом и уретрой сомкнутые бранши ножниц Метценбаума. Переднюю стенку влагалища ушивали, пропуская регулировочные петли между швами в центральной части разреза. Дополнительно между регулировочными нитями накладывался одиночный сводящий шов на края дефекта передней стенки влагалища (рис. 2). Кожные концы ленты помещались под асептическую повязку. Во влагалище устанавливали марлевый тампон с левомеколем, который вместе с уретральным катетером удаляли через 6-8 часов после операции.

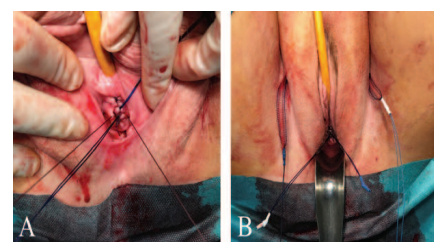


Рис. 2. А – Регулировочные петли выведены через основной разрез, между ними накладывается одиночный сводящий шов. В – Финальный вид: концы протеза и регулировочные петли оставлены до момента регулировки

На следующий день после операции оценивалась кашлевая проба в кресле и в положении стоя при наполнении мочевого пузыря до 300-400 мл. В случае положительной пробы пациентке выполнялась инъекция 2 мл 5% раствора кетопрофена внутримышечно, и местная инфильтрационная анестезия 1% раствором лидокаина в области

кожных выколов инструмента и сводов влагалища, по ходу импланта. Под контролем кашлевой пробы концы ленты аккуратно подтягивались до прекращения подтекания мочи. После этого выполнялись урофлоуметрия и УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи. При наличии признаков инфравезикальной обструкции (обструктивный тип кривой, объем остаточной мочи >100 мл) выполнялась ослабление натяжения протеза путем тракции за регулировочные петли в каудальном направлении (рис. 3). Данный тест проводился не менее трех раз в течение суток до достижения удовлетворительного результата. На вторые сутки после операции, при отсутствии потери мочи и признаков обструкции, дистальные концы ленты и регулировочные нити срезались. В противном случае выполнялась повторная регулировка положения эндопротеза. При необходимости неоднократных регулировок натяжения для исключения смещения положения ленты на её концы устанавливались пластиковые фиксаторы, которые срезались вместе с дистальными концами протеза на следующий день. Повторные визиты для послеоперационного осмотра проводились на сроках 1, 6, 12 месяцев и затем ежегодно. Обследование было аналогично предоперационному, но дополнительно включало заполнение визуальной аналоговой шкалы (VAS) от 0 до 100 для оценки удовлетворенности от операции.

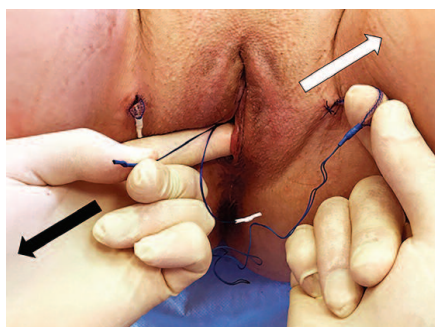


Рис. 3. Регулировка натяжения слинга: белая стрелка показывает направление тракции концов протеза для усиления натяжения, черная стрелка обозначает направление при низведении слинга и ослабления натяжения.

Объективным положительным результатом операции считали отсутствие потери мочи во время выполнения стресс пробы, а также отрицательный часовой Pad-тест (<2 г/час) (в раннем послеоперационном периоде не выполнялся). Субъективным положительным результатом – 0 баллов по данным опросника ICIQ-SF. Улучшением считалось наличие СНМ меньшей степени выраженности (снижение показателей предоперационного Pad-теста) при одновременном повышении результатов опросников ICIQ-SF и VAS. Рецидив заболевания – проявления СНМ той же тяжести, что и до операции.

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Сопоставление частотных характеристик (кашлевая проба, регулировка натяжения) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров (возраст, длительность заболевания, индексы, Pad-тест, уродинамические показатели, данные опросников) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного χ -квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения и в катмнезе выполнялась с помощью критерия Знаков, критерия Вилкоксона и Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли пациентки с неосложненным СНМ. В группу 2 были включены женщины с выраженной степенью СНМ (часовой Pad-тест >10 г/час); гипомобильностью уретры (Q_{tip} <30°); недостаточностью внут-

ренного сфинктера уретры; смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового компонента; наличием пролапса тазовых органов ≤ 2 ст. по классификации Baden-Walker; с предшествующими оперативными вмешательствами на органах малого таза. У 11 пациенток симптомы недержания мочи впервые возникли после предшествующей хирургической реконструкции тазового дна по поводу пролапса тазовых органов (СНМ de novo) (табл. 1).

Средняя длительность операции составила 13,93±6,48 минут (8-35), средний объем интраоперационной кровопотери – 57,3 ± 16,7 мл (10-250). Средняя длительность госпитализации составила 2,71±0,62 (2-4) суток. На первые сутки после операции корректировка натяжения слинга выполнялась у 65 (41,4%) пациенток из 1-й группы. В 53 (33,7%) случаях потребовалось увеличение степени натяжения слинга в связи с сохраняющимся подтеканием мочи при проведении кашлевой пробы, причем у 7 (4,5%) пациенток стресс тест был положительным только в положении стоя. У 12 (7,6%) пациенток 1-й группы по данным урофлоуметрии наблюдался обструктивный тип кривой, Q_{max} <12 мл/с, объем остаточной мочи составлял >100 мл. После ослабления натяжения ни у одной из пациенток не было признаков инфравезикальной обструкции. Повторная регулировка на 2-й день проводилась 8 (5,1%) пациенткам: натяжение слинга – 7 (4,5%) женщинам и ослабление – 1 (0,6%).

В группе 2 регулировка положения протеза потребовалась 45 (64,3%) пациенткам. Усиление натяжения в 1-й день проводили у 33 (47,1%) женщин, из них у 9 (12,9%) процедуру повторяли на следующий день. У 2 (2,9%) пациенток этой группы удовлетворительный результат получить не удалось даже при максимальной степени натяжения слинга. При дальнейшем наблюдении потеря мочи сохраня-

Таблица 1. Характеристика пациенток

Признак	Группа 1 (n=157)	Группа 2 (n=40)	Всего (n=227)
	Mtm	СО или n	
Возраст, лет	54,62±10,64	58,07±9,65	55,69±10,02
Длительность заболевания, лет	7,13±5,29	7,26±6,99	7,17±5,85
Количество родов	1,83±0,65	1,84±0,53	1,84±0,61
Менопауза, лет	49,61±4,03	50,20±4,34	49,81±4,13
Индекс массы тела, кг/м ²	27,88±3,72	31,76±6,70*	29,08±5,15
Кол-во теряемой мочи, г/час	22,77±10,34	41,99±26,72***	28,70±19,26
Гиперактивный мочевой пузырь	–	32	32
Гипомобильность уретры	–	8	8
Недостаточность сфинктера уретры	–	6	6
Пролапс тазовых органов ≤2 ст.	–	7	7
Предшествующие операции на органах малого таза:			
-экстирпация матки	3	2	5
-надвлагалищная ампутиация матки	11	4	15
-хирургическое лечение пролапса тазовых органов с использованием сетчатых эндопротезов	–	20	20
-имплантация субуретрального слинга	–	11	11

Примечание: $p < 0,05$ - *; $p < 0,001$ - ** - статистически значимые различия

лась, в связи с чем через 6 месяцев обеим женщинам была выполнена установка субуретрального слинга позадилоном доступом, которая в обоих случаях оказалась эффективной. Ослабление натяжения во 2-й группе выполнялось 12 (17,1%) пациенткам, у 4 (5,7%) процедуру повторяли на вторые сутки. После регуляции протеза признаков обструкции не наблюдалось (табл. 2). Средний срок послеоперационного наблюдения составил 12,1±4,5 мес. Объективная эффективность операции составила 96,2% для 1-й группы и 94,3% для

пациентов с осложненным СНМ. Суммарная объективная эффективность оперативного вмешательства в обеих группах пациенток составила 95,6%. Сравнение показателей урофлоуметрии и объема остаточной мочи до и после операции в обеих группах не выявило статистически значимых различий. Данные опросников демонстрируют значительное улучшение общего самочувствия, континенции, сексуальной функции и качества жизни после проведенного оперативного лечения. Оценка удовлетворенности пациенток показала, что 88,5%

(201/227) были «очень» или «весьма» удовлетворены, 8,8% (20/227) отметили «некоторое» или «значительное» улучшение отмечают. В целом, 97,3% (221/227) испытуемых ответили, что они будут рекомендовать процедуры друзьям (табл. 3).

За время проведения исследования не зафиксировано случаев интраоперационного повреждения уретры или мочевого пузыря. У одной пациентки имело место кровотечение <300 мл, которое было остановлено интраоперационно и не потребовало проведения гемотрансфузии. В раннем послеоперационном периоде 2 (0,88%) пациентки жаловались на выраженные боли в паховой области, иррадиирующие в область половых губ. Пациенткам выполнялись регионарные блокады, что привело к полному купированию болевого синдрома в течение 2-3 недель. В обоих случаях удаление слинга не потребовалось. Развитие de novo ургентности было отмечено у 4 (2,5%) пациенток в 1-й группе и у 2 (2,9%) во 2-й группе. De novo ургентное недержание мочи наблюдалось также у 4 (2,5%) и 2 (2,9%) пациенток соответственно. Случаев инфицирования и эрозий эндопротеза выявлено не было. ■

Таблица 2. Регулировка натяжения слинга

Регулировка натяжения	Группа 1 (n=157)		Группа 2 (n=70)	
	1 день	2 день	1 день	2 день
Усиление, n (%)	53 (33,7%)	7 (4,45%)	33 (47,14%)	9 (12,85%)
Ослабление, n (%)	12 (7,64%)	1 (0,63%)	12 (17,14%)	4 (5,71%)
Всего, n (%)	65 (41,40%)	8 (5,09%)	45 (64,28%)	13 (18,57%)

Таблица 3. Оценка объективных и субъективных результатов в течение периода наблюдения. (n=211)

Результаты:	Группа 1 (n=157)			Группа 2 (n=70)		
	До	12 мес	p-value	До	12 мес	p-value
Положительный стресс тест	157	6	–	70	4	–
РАД-тест >2г/час	157	10	–	70	6	–
Q max, мл/см	28,85 ± 9,17	28,11 ± 7,55	0,899	29,20 ± 8,61	27,66 ± 8,21	0,542
опросник UDI – 6	48,14 ± 17,23	3,87 ± 9,23	<0,0001	44,76 ± 18,83	7,02 ± 11,65	<0,0001
опросник UIQ-7	45,36 ± 21,03	3,73 ± 9,28	<0,0001	44,69 ± 23,42	5,99 ± 10,90	<0,0001
опросник PISQ-12	20,35 ± 7,69	22,28 ± 5,26	0,003	20,00 ± 7,69	22,02 ± 5,67	<0,01
опросник ICIQ-SF	14,01 ± 4,14	0,73 ± 2,05	<0,0001	13,83 ± 4,26	1,81 ± 3,36	<0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ

Более 20 лет назад в практику лечения СНМ вошли среднеуретральные слинги. И если техника операции достаточно проста и легко воспроизводима, то степень натяжения петли сложно объяснимая и далеко не всегда постоянная величина. Это особенно актуально у пациенток с недостаточностью внутреннего сфинктера уретры и ее гипомобильностью [13-15]. Для достижения оптимального баланса между удовлетворительным удержанием и риском обструкции, основоположник методики U. Ulmsten рекомендовал использовать интраоперационный стресс-тест [5]. Однако, ценность его спорна, так как не совсем ясно какой силы должна быть сила кашлевого толчка, а нефизиологичное положение пациентки на операционном столе не позволяет смоделировать естественные условия для потери мочи. Проведенные исследования говорят об отсутствии статистически значимых различий в эффективности между пациентами которым проводился интраоперационный стресс-тест и теми, кому он не выполнялся [16-18]. Более того, результаты Jian Kang и соавт. показали, что регулировка натяжения эндопротеза подобным способом значительно повышала риск развития обструктивного мочеиспускания и задержки мочи [16]. Именно поэтому уже через 3 года после первых публикаций по использованию субуретральных петель был создан, так называемый, регулируемый слинг, который позволял более прогнозируемо и точно корректировать натяжение в послеоперационном периоде особенно в сложных случаях.

Эволюция регулируемых слингов развивалась по пути упрощения их конструкции, снижения «инвазивности» регулировки и количества имплантируемого синтетического материала. Первой появилась система REMEEX (Neomedic Inter-

national, Испания) в 1999 г. [19]. Она включает в себя короткий (3,5x1,5 см) полипропиленовый субуретральный слинг, устанавливаемый позадилоном доступом и крепящийся полипропиленовыми лигатурами устройству, позволяющему изменять степень натяжения протеза (рис. 4). Преимуществами данного технического решения является возможность прецизионной регулировки положения петли, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде. Основным конструктивным недостатком является необходимость имплантации крупного инородного тела в ткани передней брюшной стенки. Для усиления натяжения необходимо использовать специальный ключ – отвертку, а для его ослабления – дополнительно расширитель Гегара. В 2002 г. опубликованы первые результаты использования слинговой системы SAFYRE (Promedon, Аргентина) – гибридный слинг, включающий в себя монофиламентный полипропиленовый сетчатый имплантат, к которому крепятся полимерные самофиксирующиеся «колонны» (рис. 4) [20]. Протез может устанавливаться как трансобтураторно, так и позадилоном. Сомнительным преимуществом данной системы является формирование своеобразной удавки вокруг уретры, что, по словам авторов, позволяет добиться лучшего удержания мочи у больных с выраженными формами СНМ. Вместе с тем, регулировка натяжения эндопротеза достаточно инвазивна и возможна лишь в сторону усиления, что ввиду массивности конструкции порой требует эпидуральной анестезии. В

случае развития обструкции под общей анестезией проводится ревизия ранее установленного импланта с последующим его ослаблением. С 2006 г. началось использование регулируемых слингов фирмы А.М.И., (Австрия): трансобтураторного – ТОА (Trans Obturator Adjustable) и позадилоного – TVA (Trans Vaginal Adjustable), которые представляют собой полноразмерные субуретральные слинги, снабженные на концах и в центральной части несколькими парами регулировочных петель (первые для усиления, вторые для ослабления натяжения) (рис. 4) [21]. Достоинством данных систем является классическая установка и простая регулировка эндопротеза. Однако использование нескольких пар регулировочных петель с каждой стороны импланта, необходимость дополнительного проведения низводящих лигатур через слизистую влагалища и применение специальных чехлов на импланте усложняет его конструкцию и установку.

В нашем исследовании мы использовали регулируемую модификацию эндопротеза УроСлинг для трансобтураторного доступа, представляющую собой дальнейшую эволюцию регулируемых слингов. Вобрал в себя все лучшее, что было в ТООА, он избавился от «лишних» деталей. Высокая биоинертность и устойчивость к инфекции позволила не использовать дополнительные дистальные регулировочные петли, в роли которых теперь выступают концы протеза. Атравматичный край импланта в виде замкнутых петель дает возможность устанавливать его без применения специальных защит-

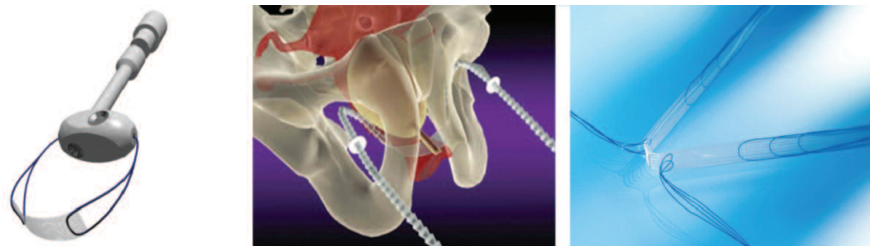


Рис. 4. Регулируемые системы (слева направо): REMEEX (Neomedic International), SAFYRE (Promedon), ТООА (А.М.И.)

ных чехлов. Вместе с минимальной растяжимостью это позволяет беспрепятственно и точно выполнять коррекцию натяжения слинга под местной анестезией в течение нескольких дней после операции. В центральной части эндопротеза имеется всего две регулировочные петли, которые выводятся через основной разрез. Описанные технические решения не усложнили установку, регулировку и производство эндопротеза.

В базе данных Национальной Медицинской Библиотеки США (PubMed) по запросам «adjustable» и «urinary incontinence» нам удалось обнаружить всего 23 тематические статьи, посвященные лечению недержания мочи у женщин (тогда как по стандартным методикам среднеуретрального слинга опубликовано более 500 работ). Общей особенностью этих работ является небольшое число наблюдений (от 16 до 125 пациентов), что затрудняет объективную оценку эффективности данных устройств. В русскоязычной литературе мы нашли лишь одно исследование, посвященное системе ТОА, включающее 53 наблюдения [22].

Согласно имеющимся исследованиям, самая популярная система REMEEX имеет эффективность 89-92% на сроках наблюдения до 5 лет. Вместе с тем, этот подход отличается высокой инвазивностью, связанной, прежде всего, с имплантацией в ткани передней брюшной стенки крупного инородного тела. Это приводит к развитию таких специфических осложнений, как образование сером (1,7-3%), инфекционным осложнениям (5,9%), чувству дискомфорта и боль в надлобковой области (1,7-3,9%), что вынуждает часть пациенток удалять имплантированное устройство [23-24]. Интересным фактом является достаточно высокая частота развития обструктивного мочеиспускания (до 10%) при условии возможности регулировки [24], что может свидетельствовать о не в полной мере

реализованной возможности уменьшения натяжения эндопротеза. В нашем исследовании общая эффективность лечения на сроках наблюдения 12 месяцев составила 95,6%. Вместе с тем не было зафиксировано ни одного случая обструктивного мочеиспускания и серьезных послеоперационных осложнений. Средняя продолжительность имплантации системы REMEEX составляет 55-116 мин, что в 4 раза превышает длительность установки УроСлинга [19,25].

По данным немногочисленных исследований, посвященных применению протеза SAFYRE, эффективность операции оставляет 93-94% на сроках наблюдения до 30 месяцев. Вместе с тем использование этого протеза сопряжено с высоким риском развития осложнений: перфорация уретры (6,3%), задержка мочи (3,1%), инфицирование эндопротеза (4,7%), удаление нагноившегося импланта (3,1%) [18,26]. Значительный риск осложнений, трудность и инвазивность регулировки даже при высоком уровне эффективности делает использование данного устройства в клинической практике сомнительным.

Системы TVA и ТОА от А.М.И., послужившие прототипом эндопротеза УроСлинг, также показали высокую эффективность – до 94%, и отсутствие значимых послеоперационных осложнений [9,19]. В тоже время необходимость проведения лигатур через дополнительные отверстия и использование специальных чехлов увеличивает время операции более чем в 1,5 раза (до 23 мин) по сравнению с системой УроСлинг.

Описанные выше системы применяются в основном у осложненных пациентов (недостаточность внутреннего сфинктера уретры, фиксированная уретра, выраженное СНМ, рецидив СНМ). И действительно, у таких больных они показывают гораздо большую эффективность, чем классические среднеуретральные слинги. Между тем, в нашем исследовании регулировка

натяжения слинга потребовалась 48,5% пациенток (41,4% в 1-й группе и 64,3% во 2-й группе), что соотносится с данными других авторов (14,1-46,8%) [10-12,18,23-28]. Таким образом, практически в каждом втором случае (в том числе и неосложненном) степень натяжения протеза при стандартной установке не будет оптимальной, что требует более широкого использования регулируемых систем.

Учитывая классическую установку протеза УроСлинг, низкий уровень осложнений и простоту его настройки, данный имплантат можно рекомендовать для рутинного использования (особенно начинающими хирургами) у всех категорий пациенток, в том числе и осложненных. В нашей клинике ежегодно выполняется (в том числе и в рамках обучения) более 500 имплантаций среднеуретральных слингов. Применение описанной системы позволило полностью избавиться от таких осложнений как задержка мочи и обструктивное мочеиспускание при одновременном повышении эффективности даже у пациенток с осложненным СНМ.

Достаточно большой размер выборки (227 чел.), стандартизированное пред- и послеоперационное обследование с использованием валидизированных опросников позволяет говорить о высокой достоверности проведенного исследования. В то же время, относительно небольшой период наблюдения (12,1±4,5 мес.), отсутствие рандомизации пациенток и проведение работы лишь в одном центре требует дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Методика установки регулируемого субуретрального слинга УроСлинг проста и безопасна в применении, имеет высокую эффективность и может успешно использоваться, как начинающими, так и опытными хирургами. Регулировка натяжения слинга в первые

сутки после операции позволяет повысить эффективность хирургического лечения СНМ, без проявления таких нежелательных после-

дствий, как обструктивное мочеиспускание и задержка мочи. Обладая этими преимуществами, регулируемый трансобтураторный слинг

может успешно использоваться в качестве первой линии хирургического лечения у пациенток со стрессовым недержанием мочи. ■

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, регулируемый слинг, субуретральный слинг, инфравезикальная обструкция, синтетические эндопротезы, сетчатые импланты.

Key words: : stress urinary incontinence, midurethral sling, adjustable sling, urinary obstruction, synthetic tape, mesh implants.

Резюме:

Цель работы: Оценить результаты лечения стрессового недержания мочи (СНМ) с применением регулируемого трансобтураторного слинга.

Материалы и методы: В исследование вошли 227 женщин с СНМ, которые были разделены на 2 группы: пациентки с неосложненным СНМ (группа 1, n=157) и пациентки с осложненным СНМ (группа 2, n=70). Всем пациенткам произведена установка регулируемого трансобтураторного субуретрального слинга с окончательной регулировкой натяжения в течение двух суток после операции. Послеоперационное обследование включало влажный осмотр, оценку кашлевой пробы, часовой Pad-тест, урофлоуметрию, определение объема остаточной мочи, заполнение опросников UDI-6, UIQ-7, ICIQ-SF, PICQ-12 и визуально-аналоговой шкалы удовлетворенности от операции.

Результаты: Средняя продолжительность операции составила 13,93±6,48 мин. Регулировка натяжения протеза на первые сутки после операции потребовалась 41,4% (65/157) пациенток 1-й группы и 64,3% (45/70) – 2-й группы. После регулировки натяжения ни у одной из пациенток не было признаков инфравезикальной обструкции. Через 12 месяцев наблюдения в обеих группах не было статистически значимого снижения Qmax и средней скорости мочеиспускания (p>0,5). Не отмечено случаев задержки мочи, экстрезии или инфицирования протеза. Объективная эффективность операции составила 95,59% (96,2% для 1-й группы и 94,3% для пациенток с осложненным СНМ). Удовлетворенность результатом лечения составила 97,3%.

Заключение: Предложенная технология установки регулируемого субуретрального слинга не усложняет классическую методику, позволяя хирургу даже с небольшим опытом достичь оптимального натяжения петли и избежать таких серьезных осложнений, как обструктивное мочеиспускание и задержка мочи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Adjustable transobturator sling as the first-line surgical treatment of stress urinary incontinence in women

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, O.Y. Staroseltseva, A.O. Zaytseva, A.V. Pisarev, E.A. Shapovalova

Aim: To evaluate the results of stress urinary incontinence (SUI) treatment using a transobturator adjustable sling.

Materials and methods: The study included 227 women with SUI, who were divided into 2 groups: uncomplicated SUI (group 1, n=157) and complicated SUI (group 2, n=70). All patients underwent the transobturator adjustable midurethral tape placement. The postoperative evaluation included medical history, vaginal examination, cough stress test, 1-h Pad-test, uroflowmetry, bladder ultrasound and post-void residual (PVR) urine measurement, validated questionnaires (UDI-6, UIQ-7, ICIQ-SF, PICQ-12) and visual analogue scale (VAS).

Results: Mean operative time was 13,93±6,48 min. One day after surgery 41,40% (65/157) women of 1 group and 64,28% (45/70) women of 2 group needed tension readjustment. After adjustment, all patients were continent without any signs of infravesical obstruction. After 12-month follow-up, there was no significant decrease of Qmax and Qave (p>0,5). There were no cases of wound infections, vaginal mesh extrusion or urinary obstruction. Objective cure rate was 95,59% (96,17% for group 1 patients and 94,28% for those with complicated SUI). According to the questionnaires scores, 97,35% noted significant improvement of postoperative quality of life (p<0,001).

Conclusion: Our method of transobturator adjustable sling placement neither complicates the surgery nor increases the operation time. It allows the surgeon, even with a little experience, to achieve better results and to avoid serious complications, such as obstructive voiding and urinary retention. The adjustable systems, such as presented, can be recommended as the first-line surgical treatment for female SUI.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-78. doi:10.1002/nau.10052.
2. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53(11):1150-7. doi:10.1016/s0895-4356(00)00232-8.
3. Karl M. Luber. The Definition, Prevalence, and Risk Factors for Stress Urinary Incontinence. *Rev Urol* 2004;6(suppl 3):3-9
4. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thüroff JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997;50(6A Suppl):4-14. doi:10.1016/S0090-4295(97)00578-5.

5. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29(1):75-82. doi:10.3109/00365599509180543.
6. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;11(6):1306-13.
7. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD006375. doi:10.1002/14651858.CD006375.pub3.
8. Blaivas JG, Purohit RS, Benedon MS, Mekel G, Stern M, Billah M et al. Safety considerations for synthetic sling surgery. *Nat Rev Urol* 2015;12(9):481-509. doi:10.1038/nrurol.2015.183.
9. Lee YS, Lee HN, Lee KS. The evolution of surgical treatment for female stress urinary incontinence: era of midurethral slings. *Korean J Urol* 2010;51(4):223-32. doi:10.4111/kju.2010.51.4.223.
10. Oh TH, Shin JH, Na YG. A comparison of the clinical efficacy of the transobturator adjustable tape (TOA) and transobturator tape (TOT) for treating female stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency: short-term results. *Korean J Urol* 2012;53(2):98-103. doi:10.4111/kju.2012.53.2.98.
11. Lee SY, Lee YS, Lee HN, Choo MS, Lee JG, Kim HG et al. Transobturator adjustable tape for severe stress urinary incontinence and stress urinary incontinence with voiding dysfunction. *Int Urogynecol J* 2011;22(3):341-6. doi:10.1007/s00192-010-1289-8.
12. Patrelli TS, Gizzo S, Noventa M, Dall'Asta A, Musarò A, Faioli R et al. Female stress urinary incontinence clinical efficacy and satisfaction after transobturator adjustable tape sling. An observational longitudinal cohort study. *Surg Innov* 2015;22(2):137-42. doi:10.1177/1553350614535855.
13. Haliloglu B, Karateke A, Coksuer H, Peker H, Cam C. The role of urethral hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency on the outcome of transobturator tape procedure: a prospective study with 2-years mean follow-up. *Int Urogynecol J* 2010;21(2):173-8. doi:10.1007/s00192-009-1010-y.
14. Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD) – a long term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(Suppl 2):S12-14.
15. Park BH, Kim JC, Kim HW, Kim YH, Choi JB, Lee DH. Midterm efficacy and complications of readjustable midurethral sling (Remeex system) in female stress urinary incontinence with recurrence or intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 2015;85(1):79-84. doi:10.1016/j.urology.2014.10.003.
16. Jian Kang, Xin Gou, Qing-hua Zhao, Wei-yang He, Ming-zhao Xiao, Ming Wang et al. Cough Test during Tension-Free Vaginal Tape Procedure in Preventing Postoperative Urinary Retention. *Adv Urol* 2013;2013:1-4. doi:10.1155/2013/797854
17. Moore KH, Shahab RB, Walsh CA, Kuteesa WM, Sarma S, Cebola M et al. Randomized controlled trial of cough test versus no cough test in the tension-free vaginal tape procedure: effect upon voiding dysfunction and 12-month efficacy. *Int Urogynecol J* 2012;23:435-41. doi:10.1007/s00192-011-1594-x.
18. Adamiak A, Milart P, Skorupski P, Kuchnicka K, Nestorowicz A, Jakowicki J et al. The efficacy and safety of the tension-free vaginal tape procedure do not depend on the method of analgesia. *Eur Urol* 2002;42(1):29-33. doi:10.1016/S0302-2838(02)00218-X.
19. Martínez AM, Ramos NM, Requena JF, Hernández JA. Analysis of retropubic colpourethrosuspension results by suburethral sling with REMEEX prosthesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106(2):179-83. doi:10.1016/S0301-2115(02)00228-2.
20. Palma PCR, Fraga R. Sling Transobturatório Reajustável: Uma abordagem promissora na Incontinência Urinária de esforço. *Urologia Contemporânea* 2002;4:146-48.
21. Romero Maroto J, Ortiz Gorraiz M, Prieto Chaparro L, López López C, Quílez Fenoll JM, Rodríguez Fernández E et al. TVA y TOA. Nuevas mallas ajustables de tensión en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Resultados preliminares. *Actas Urol Esp* 2006;30(2):186-94.
22. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С., Проскоков А.А., Тур Е.И., Поддубная Н.В. и соавт. Регулируемые субуретральные слинг в лечении анатомического типа стрессового недержания мочи у женщин. *Вестник РГМУ* 2012;1:66-70.
23. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, Virseda-Rodríguez AJ, Collazos-Robles RE, García-Cenador MB, Mirón-Canelo JA. Severe complications and failures of incontinence surgery using the Remeex (®) adjustable tension sling (external mechanical regulator). *Actas Urol Esp* 2015;39(9):558-63. doi:10.1016/j.acuro.2015.05.001.
24. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. The suburethral tension adjustable sling (REMEEX system) in the treatment of female urinary incontinence due to 'true' intrinsic sphincter deficiency: results after 5 years of mean follow-up. *BJU Int* 2011;108(7):1140-4. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09994.x.
25. Errando C, Rodriguez-Escovar F, Gutierrez C, Baez C, Araño P, Villavicencio H. A re-adjustable sling for female recurrent stress incontinence and sphincteric deficiency: Outcomes and complications in 125 patients using the Remeex sling system. *Neurourol Urodyn* 2010;29(8):1429-32. doi:10.1002/nau.20879.
26. Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Thiel M, Bandiera S et al. Transobturator SAFYRE sling is as effective as the transvaginal procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(6):487-91. doi:10.1007/s00192-005-1309-2.
27. Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Fraga R, Grossi O. Transobturator crossover readjustable sling for severe female incontinence: technique and preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18(11):1277-82. doi:10.1007/s00192-007-0320-1.
28. Romero Maroto J, Ortiz Gorraiz M, Prieto Chaparro L, Pacheco Bru JJ, Miralles Bueno JJ, Lopez Lopez C. Transvaginal adjustable tape: an adjustable mesh for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(8):1109-16. Doi: 10.1007/s00192-008-0590-2.

REFERENCES (22)

22. Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Efremov N.S., Proskokov A.A., Tur E.I., Poddubnaya N.V. et al. Reguliruemyy suburetralnyy sling v lechenii anatomicheskogo tipa stressovogo nederzhaniya mochi u zhen-
- schin [Adjustable suburethral sling in the treatment of anatomical type of stress urinary incontinence in women]. *Vestnik RGMU* 2012;1:66-70. (In Russian)

Неврологические расстройства при хронической болезни почек

В.Н. Синохин¹, Э.З. Рабинович^{1,2}, М.А. Соколов², А.В. Сивков¹

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

² Фармацевтическая компания «ФармСинтез»

Сведения об авторах:

Синохин В.Н. – д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Siniukhin V.N. – Dr. Sc., professor, leader researcher scientific-lab. department of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Рабинович Э.З. – руководитель отдела исследований и стандартизации департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез»

Rabinovich E.Z. – Head of the Research and Standardization Department of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company

Соколов М.А. – руководитель департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез»

Sokolov M.A. – Head of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company

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

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

В настоящее время диагностика и лечение хронической болезни почек (ХБП) является большой проблемой современной медицины. Частота ХБП составляет порядка 15% в общей заболеваемости в развитых странах [1]. ХБП считается патологическим состоянием, сопровождающимся в течение трех и более месяцев уменьшением функции почек. В зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации она делится на 5 стадий и включает терминальную стадию ХПН [2].

Этиология ХБП может быть связана как с первичным поражением почек, так и с другими заболеваниями, например сахарным диабетом, который сейчас считается одной из основных причин ХБП. Вне зависимости от причины ХБП сопровождается целым рядом неврологических осложнений, которые касаются всех уровней нервной системы, включая центральную нервную систему (ЦНС) (инсульт, когнитивные расстройства, энцефалопатия, деменция) и периферическую нервную систему (ПНС) (автономные и периферические neuropatii). Наличие неврологических осложнений отражается как на тяжести тече-

ния, так и смертности больных при ХБП. Считается, что эти осложнения возникают по многим причинам. Установлено, что при 3-5 стадии ХБП ухудшение когнитивной функции наступает параллельно с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и не зависит от сосудистого фактора риска. Стремительное ухудшение когнитивной функции наблюдается при снижении скорости фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73м². Так известно, что при ХБП изменения сосудов головного мозга встречаются в 10 раз чаще, чем у больных без почечной патологии. Считают, что патофизиологические механизмы, которые лежат в основе неврологических расстройств при ХБП, включают морфологические изменения сосудистой стенки, нарушения процессов регуляции функции сосудов и изменения двусторонних гуморальных путей взаимодействия между почками и мозгом. Все это приводит к наступлению дегенеративных изменений не только в почках, но и в мозге [3].

ХБП довольно часто начинается с острого заболевания почек, сопровождающегося острой почечной недостаточностью (ОПН). Это состояние характеризуется внезапным нарушением функции почек, когда в

течение 48 часов наблюдается увеличение концентрации креатинина более чем на 50% и наступает олигурия. ОПН может вызывать поражение мозговых структур, так как сопровождается секрецией больших концентраций цитокинов, экстравазацией лейкоцитов, оксидативным стрессом и нарушением функции натриевых, калиевых и водных каналов. Известно, что эпизод ОПН может стать начальным пусковым механизмом поражения не только почек, но и мозга [3].

Безусловно, ведение больных с неврологическими осложнениями при ХБП требует понимания как физиологических, так и патофизиологических механизмов возникших расстройств. Учитывая тот факт, что осложнения со стороны нервной системы имеют особое клиническое значение при терминальной стадии ХПН, их лечение и профилактику следует проводить на более ранних стадиях ХБП.

В настоящем обзоре мы постарались оценить все факторы риска развития неврологических расстройств при ХБП, рассмотреть патофизиологические пути их развития и проанализировать механизмы, способствующие их возникновению.

У больных ХБП наблюдаются различные сбои в системе регуляции работы не только почек, но и различных органов, что в конечном счете приводит к нарушениям функции центральной и периферической нервной системы. Нельзя отрицать многофакторный характер поражения ЦНС при ХБП. Существуют две гипотезы, объясняющие поражение нервной системы при ХБП: сосудистая и нейродегенеративная.

СОСУДИСТАЯ ГИПОТЕЗА

Головной мозг и почки являются органами с высокой степенью перфузионного кровотока и низким сосудистым сопротивлением, что позволяет протекать через эти органы большим объемам крови. В таком случае любые обменные нарушения могут приводить к изменению стенки сосудов и нарушению их функции из-за постоянного контакта с большими концентрациями в крови различных соединений. У больных, страдающих ХБП, встречаются такие традиционные факторы риска поражения ЦНС, как гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, преклонный возраст. Хотя эти факторы и считаются основной причиной поражения сосудов, при ХБП их действие усиливается и ускоряется такими нетрадиционными факторами, характерными для почечной недостаточности, как метаболические расстройства, воспаление, состояние гиперкоагуляции и оксидативный стресс. Все это приводит к усилению эндотелиальной дисфункции и ускоряет процессы атеросклеротического изменения сосудов. Так, снижение выведения фосфатов при ХБП вызывает увеличение их концентрации в сыроворотке крови и приводит к образованию фосфатов кальция и повышению концентрации паратормона, что вызывает ускорение процесса кальцификации сосудистой стенки [4-6]. Весомым подтвержде-

нием сосудистой этиологии поражения ЦНС при ХБП является тот факт, что у больных с различными стадиями ХБП более часто встречаются инсульты, микрокровоизлияния, атрофические изменения в мозгу, болезнь белого вещества головного мозга, когнитивные расстройства, по сравнению с больными без поражения почек. Более того, при ХБП наблюдается низкая клеточная концентрация тиамина и фолиевой кислоты и нарушенный метаболизм оксида азота, что повышает вероятность наступления инсульта и разрушения белого вещества головного мозга [7-10].

Поражение сосудистого русла при ХБП называют болезнью малых сосудов (БМС). БМС – это патологический процесс, который в связи с большой схожестью сосудистой системы почек и ЦНС одновременно поражает артериолы, венулы и капилляры как почек, так и головного мозга. Это приводит к возникновению в этих органах тромбозов и геморрагий [7-10].

Поражение белого вещества головного при ХБП характеризуется накоплением в нем дегенеративных клеток, наличие которых является прогностическим фактором наступления инсульта, деменции и смерти [11]. В исследовании на больных с ХБП было показано, что поражение белого вещества головного мозга отмечено у 33% пациентов, а у лиц с нормальной почечной функцией эта величина составила 6% [12]. Авторы показали, что сосудистая нефропатия являлась независимым прогностическим фактором риска наступления поражения белого вещества мозга. В результате обследования больных с ХБП (при условии исключения лиц с сахарным диабетом и гипертонией) была выявлена четкая взаимосвязь между поражением белого вещества головного мозга, альбуминурией и скоростью гломерулярной фильтрации [13-14]. В этом нет ничего удивительного, так как поражение белого вещества

мозга зависит как от степени ишемизации его структуры, так и от выраженности сосудистой патологии, которые независимо друг от друга связаны при ХБП с сосудистой нефропатией. К другим факторам риска возникновения поражения белого вещества головного мозга относятся гипертоническая болезнь, диабет, анемия и сердечно-сосудистые заболевания [10,15,16].

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ГИПОТЕЗА

Уже давно было установлено, что прямо или опосредованно при ХБП уремические токсины оказывают поражающее действие на ЦНС [5]. Показана их роль в системном воспалении, эндотелиальной дисфункции и патогенезе атеросклероза при ХБП. Было высказано предположение, что мочевиная кислота, индоксил сульфат, паракрезол-сульфат, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α оказывают прямое воздействие на ЦНС [5]. Совсем недавно было установлено, что высокие концентрации цистатина-С, независимо от возраста, расы, образования и сопутствующих заболеваний, сопровождаются снижением когнитивной функции [5,6]. Считают, что нейротоксичное действие цистатина-С связано с формированием под его воздействием амилоидных бляшек в ЦНС [6].

К основным неврологическим осложнениям ХБП относятся *инсульт, когнитивные расстройства, уремическая энцефалопатия, периферическая нейропатия, дисфункция автономной нервной системы*.

ИНСУЛЬТ

Ишемический инсульт довольно часто встречается у больных с ХБП. Диагноз, как правило, основывается на данных постоянного клинического наблюдения у невролога больных с ХБП с целью выявления и оценки динамики воздействия

постоянного травмирования ЦНС продуктами уремической интоксикации. Используются стандартные методы осмотра пациента и современные методики визуализации поражения ЦНС. У больных, находящихся на диализе, частота возникновения инсульта составляет 17%, у больных ХБП без диализа – 10%, у лиц без почечной патологии – 4% [17,18]. Смертность после инсульта больных на диализе в 3-5 раз превышает этот показатель у пациентов без почечной патологии [17,18]. Проведенный метаанализ продемонстрировал обратно пропорциональную зависимость между скоростью гломерулярной фильтрации и риском наступления инсульта, который увеличивался на 7% при каждом уменьшении этого показателя на 10 мл/мин [19]. Безусловно, больные с ХБП, которым не проводится гемодиализ, также имеют высокий риск инсульта. Считают, что у них такие факторы риска, как гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий, нарушения свертываемости крови, анемия, расстройства минерального обмена наслаиваются на имеющееся субклиническое поражение сосудов головного мозга [20]. Кроме того, у этой группы больных на фоне болезни церебральных сосудов довольно часто определяются участки мелких повреждений ЦНС. Интересно отметить, что у 50% больных ХБП 4 стадии, согласно данным магнитно резонансной томографии, наблюдаются «молчащие» инфаркты головного мозга [19]. Наличие этих инфарктов тесно взаимосвязано с уменьшением скорости гломерулярной фильтрации [21,22]. У людей старше 65 лет концентрация цистатина С в крови, который является точным маркером почечной функции, имеет еще более тесную взаимосвязь с асимптоматическими инфарктами головного мозга, чем содержание креатинина или скорость гломерулярной фильтрации [20]. Показано, что течение таких инфарктов независимо связано с вы-

раженностью протеинурии [21]. Следует подчеркнуть, что данные инфаркты являются независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания почек при ХБП, что говорит о бифункциональной природе этой патологии [22].

Лечение острого поражения ЦНС у больных с ХБП, которые не находятся на гемодиализе, и у больных без почечной патологии одинаково и включает стандартные схемы [23]. Однако у больных с ХБП, находящихся на гемодиализе, в связи с более высокой степенью эндотелиальной дисфункции и изменениями тромбоцитов имеется высокий риск возникновения кровоизлияния при применении активаторов плазминогена [23]. В этом случае методы механической тромбэктомии являются альтернативой тромболитису [23].

Как известно, первым фактором риска возникновения инсульта у больных с ХБП является гипертония. Снижение артериального давления у больных, имеющих скорость гломерулярной фильтрации менее 60 мл/мин, снижает риск возникновения инсульта. Однако во время диализа у больных наблюдаются эпизоды резкого подъема и падения артериального давления. Для таких случаев до сих пор не удалось определить оптимальные цифры артериального давления [17].

Снижение концентрации липидов при ХБП гиполипидемическими средствами в значительной степени уменьшает вероятность наступления ишемического инсульта [17]. Это утверждение не касается предтерминальной стадии почечной недостаточности, при которой до сих пор не удалось доказать эффективность такой терапии [17]. Однако, учитывая тот факт, что лечение этими препаратами в достаточной степени безопасно, их следует назначать всем больным с ХБП в качестве превентивной меры.

Фибрилляция предсердий встречается у 20% больных ХБП, не находящихся на гемодиализе, и может быть причиной тромбоэмболиче-

ского инсульта. До сих пор не удалось определиться с эффективностью профилактики тромбообразования при фибрилляции предсердий у больных с ХБП. Есть данные, что варфарин уменьшает вероятность наступления инсульта при 3 стадии ХБП. Однако это не касается диализных больных, у которых не удалось показать влияния антикоагулянтной терапии на уменьшение степени риска наступления инсульта [23].

Гипергомоцистеинемия часто встречается при ХБП. Удалось установить наличие связи гипергомоцистеинемии с вероятностью наступления инсульта. Однако клинические наблюдения говорят о том, что витаминотерапия фолиевой кислотой с целью снижения концентрации этого вещества не уменьшает риск инсульта [23].

Лечение анемии при терминальной ХПН препаратами эритропоэтина увеличивает риск инсульта. Установлено, что при коррекции анемии уровень гемоглобина следует удерживать в диапазоне 110-120 г/л. При его более высоких показателях может наступить ухудшение состояния больного, повышается риск возникновения инсульта и смерти [17].

Гемодиализ вызывает выраженные изменения показателей гемодинамики, что приводит к уменьшению перфузионного кровотока в органах и головном мозге. В этом случае с целью улучшения гемодинамической стабильности больного используют методы охлаждения диализата, гемодиализацию и более низкую скорость ультрафильтрации [23].

У больных, находящихся на перитонеальном диализе, по сравнению с пациентами без почечной патологии наблюдается более высокая вероятность наступления геморрагического и ишемического инсульта [24]. Однако у этих больных наблюдается меньшее количество геморрагических инсультов, чем при гемодиализе. Считают, что это связано с тем, что при перитоне-

альном диализе не применяют антикоагулянты [25]. Установлено, что перитонеальный диализ эффективно удаляет глутамин, который при инсульте выделяется в экстрацеллюлярное пространство и вызывает смерть нервных клеток. Установлено, что его удаление уменьшает размер инфаркта и сокращает время восстановления нервных клеток [25].

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Делирий, энцефалопатия и деменция встречаются у 16-38% больных с ХБП [26]. Когнитивные тесты выявляют среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства у 70% больных с ХБП, которые заключаются в ухудшении памяти и «исполнительной функции» пациентов [26]. Считают, что последнее нарушение связано с изменением процесса проведения нервных импульсов по фронто-субкортикальным проводящим путям [27]. При ХБП встречаются нарушения памяти, напоминающие таковые при болезни Альцгеймера. Однако в данном случае они указывают на сочетание нейродегенеративной и сосудистой деменции [28]. Даже при отсутствии неврологических расстройств психометрические тесты позволяют выявить когнитивные нарушения у больных ХБП [29]. «Mini Mental Status Examination» (MMSE) является стандартным психометрическим скрининговым методом выявления нарушений когнитивной функции с чувствительностью и специфичностью более 80%. Этот тест имеет один недостаток: он не позволяет оценить «исполнительную функцию» больного. Шкала «Monreal Cognitive Assesment» (МОСА) также обладает большой чувствительностью и специфичностью и предназначена для оценки как этой важной функции, так и внимания, скорости принятия решений, ориентировки в пространстве, вербальной памяти и речи. Эти два теста широко используются для оценки когнитивных на-

рушений при ХБП [30,31].

До сих пор не удалось до конца понять патофизиологические механизмы возникновения когнитивных нарушений при ХБП. Установлено, что гомоцистеинемия и процесс возрастной нейродегенерации играют большую роль в возникновении когнитивных нарушений. Долгое время считали, что поражение сосудов является определяющим фактором возникновения этих расстройств. Однако было показано, что этот процесс не касается всех участков ЦНС, а связан исключительно с субкортикальным лакунарным поражением головного мозга [32]. Хотя принято считать, что болезнь белого вещества головного мозга также приводит к возникновению когнитивных расстройств, в одном исследовании удалось продемонстрировать, что сама по себе ХБП, даже без поправки на наличие болезни малых сосудов и поражения белого вещества, является независимым фактором риска возникновения деменции и когнитивных расстройств [28].

К основным факторам риска возникновения когнитивных расстройств относится возраст, женский пол, принадлежность к негроидной расе, диабет, гипертоническая болезнь, низкий образовательный статус. Дополнительными факторами риска считают гипергомоцистеинемия, гиперпаратиреоз, оксидативный стресс, низкие показатели гломерулярной фильтрации, альбуминурию, недостаточное питание, хроническое воспаление [33].

Гипергомоцистеинемия (повышение концентрации гомоцистеина в крови более 15 мкмоль/л) часто встречается при ХБП. Высокий уровень гомоцистеина приводит к процессу прямого образования тромбов на эндотелии и стимулирует эндотелиальный воспалительный процесс, что увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений. Гомоцистеин оказывает прямой нейротоксический эффект пу-

тем активации рецептора к N-метил-D-аспартату (NMDA) или путем образования из него токсичной гомоцистеиновой кислоты [34].

Уремическая интоксикация вызывает возникновение оксидативного стресса путем суперактивации NDMA рецепторов и активации синтеза оксида азота, что приводит к образованию пероксинитрила и нитрованию белка. Эти патологические процессы также могут вызвать когнитивные нарушения, так как приводят к выраженным метаболическим и структурным изменениям в головном мозге [35].

Взаимосвязь между когнитивными нарушениями и оксидативным стрессом была продемонстрирована на мышах на модели ХБП. Проспективную память животных оценивали по тесту «восьми рукавого радиального лабиринта» (radial arm water maze test). ХБП у мышей вызывали путем удаления одной почки и коагуляции корковых структур у другой. Мыши с ХБП, по сравнению с контролем, давали при тестировании большее количество ошибок. Применение антиоксиданта (темпол) улучшало показатели теста у мышей с ХБП. При гистологическом исследовании головного мозга у мышей с ХБП по сравнению с контролем и мышами, которым давали антиоксидант, было выявлено увеличение количества нейронов гиппокампа, находящихся в состоянии апоптоза и некроза [35].

Установлена четкая взаимосвязь между когнитивными нарушениями и скоростью гломерулярной фильтрации [32]. Она была выявлена как при незначительном уменьшении фильтрационных характеристик, так и при средней степени ХБП [33]. Показано, что у пожилых больных, вне зависимости от наличия болезни малых сосудов, альбуминурия ассоциируется с когнитивной дисфункцией [33]. По-видимому, это связано с тем, что альбуминурия лучше характеризует наличие ХБП и в общем виде отражает дисфункцию эндотелия сосудов [36]. ■

В последнее время при нарушении когнитивной функции при ХБП большое внимание уделяется изучению роли трансмембранного белка *Klotho*. Этот белок экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в почках и головном мозге. Он существует в растворимом виде и в форме, связанной с мембранами клеток. Растворимая разновидность этого вещества секретируется прямо с мембраны или образуется геном *Klotho* путем альтернативного сплайсинга. В почках форма, связанная с мембраной, образует связь с фактором роста фибробластов 23 (FGF-23) и участвует в регуляции кальций-фосфатного гомеостаза. При ХБП наблюдается уменьшение экспрессии *Klotho*. Это связано с уменьшением почечной массы, гиперфосфатемией, дефицитом витамина D, активацией ренин-альдостероновой системы, дислипидемией, увеличением содержания таких субстанций, как фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , индоксил сульфат. Считают, что при ХБП наблюдается не только почечный, но и системный дефицит белка *Klotho*. Установлено, что растворимая форма этого белка несет эндокринную функцию и тормозит процесс старения, блокируя сигналы факторов роста и оксидативный стресс [37]. В экспериментах на мышах и при обследовании людей было показано, что при повышении содержания белка *Klotho* наблюдается улучшение показателей когнитивных тестов. В опытах на мышах установлено, что этот эффект реализуется через α -глутаматный рецептор [38].

Когнитивные расстройства при терминальной стадии почечной недостаточности зависят от указанных ранее различных факторов риска – это основные (возраст, пол, негроидная раса, диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, низкий образовательный уровень) и дополнительные (гиперпаратиреозидизм, повышение концентрации FGF-23, снижение содержа-

ния витамина D, анемия, недостаточное питание, воспаление и оксидативный стресс) [39,40]. Кроме того установлено, что есть факторы, специфичные только для диализа: адекватность, модальность, гемодинамическая нестабильность и осмотические сдвиги [41].

При дефиците витамина D у больных, находящихся на гемодиализе, наблюдается ухудшение когнитивной показателей по тесту выявления нарушений «исполнительной функции» при отрицательных показателях по тестам определения ухудшения памяти [40].

FGF-23 является фосфатурическим гормоном и его высокие концентрации определяются в костях и головном мозге при ХБП. У больных, находящихся на гемодиализе, высокий уровень этого вещества ассоциируется с ухудшением когнитивных показателей особенно при суммарной оценке памяти [39].

Когнитивные расстройства встречаются у 30-60% больных, находящихся на гемодиализе, и у 2/3, больных – на перитонеальном диализе [42]. Этот показатель в три раза выше, чем у пациентов без ХБП [42]. Риск наступления деменции также ниже при перитонеальном диализе [42]. Механизмы нарушения когнитивной функции при гемодиализе и перитонеальном диализе носят одноплановый характер за исключением того, что при перитонеальном диализе не бывает состояний гемодинамической нестабильности и резких изменений мозгового кровотока, которые часто встречаются при гемодиализе. Скорее всего, с этим связан более высокий показатель нарушения когнитивной функции при гемодиализе [42].

Было показано, что после окончания сеанса гемодиализа наблюдается улучшение когнитивных показателей. Считают, что это связано с уменьшением концентрации уремических токсинов [3]. Оказалось, что переход со стандартной схемы гемодиализа (3 раза в неделю) на ежедневный ночной диализ уже через 6

месяцев привел к улучшению 10 показателей когнитивной функции [43]. Кроме того известно, что стандартный гемодиализ сопровождается состояниями гемодинамической нестабильности, перемещением жидкости, изменением объема циркулирующей крови, ишемией и отеком головного мозга, что вызывает ухудшение когнитивных показателей. Показано, что прямой контроль за объемом удаленной жидкости у больного приводил к улучшению когнитивных тестов [44]. Высказано предположение, что улучшение ментальности при ежедневном ночном диализе связано с тем, что при нем за короткий промежуток времени не удаляют таких больших объемов жидкости, как при стандартном гемодиализе, что не вызывает резких изменений церебрального кровотока [3].

Диализная деменция была впервые описана в 1960 году и считалась фатальным состоянием. Впоследствии было установлено, что это связано с наличием алюминия в системах очистки диализной воды от фосфора. У больных с диализной деменцией концентрация алюминия в коре головного мозга в 11 раз превышала нормальные показатели, тогда как у больных без деменции она была повышена только в 3 раза [45]. При современных методах очистки диализной воды диализная деменция является редким осложнением гемодиализа и встречается у 0,6-1% больных, находящихся на гемодиализе и практически не наблюдается при перитонеальном диализе и после трансплантации почек [3].

Дисэквилибриум синдром является одной из причин нарушения когнитивной функции у больных на гемодиализе. Он наступает сразу после диализа и сам проходит через несколько часов после него, сопровождаясь головной болью, заторможенностью и тошнотой. Увеличение частоты диализных сессий уменьшает вероятность возникновения этого состояния. Введение манитола с целью снижения внутричерепного

давления снимает симптоматику этого синдрома у 80-90% больных [3,47]. Существует две гипотезы возникновения этого состояния. Сторонники первой предполагают, что быстрое выведение мочевины в процессе гемодиализа приводит к перемещению воды в головной мозг. Сторонники второй утверждают, что в этой ситуации происходит идиогенное повышение осмолярности в головном мозге за счет ускорения процессов клеточного метаболизма и чрезмерной выработки таких соединений, как таурин, глицин, сорбитол, инозитол, что приводит к возникновению отека клеток при развитии осмотического градиента во время гемодиализа. В этом случае перемещение воды и мочевины через плазматическую мембрану облегчается активацией переносчиков мочевины и повышенной экспрессией в мозге аквапориновых каналов, которые включают каналы AQP1, AQP4, AQP9 и UT-V1. Увеличение экспрессии этих каналов облегчает осмотическое поступление в мозг воды, а уменьшение экспрессии UT-V1 приводит к уменьшению скорости выведения мочевины [47].

Острое расстройство когнитивной функции такое, как делирий, также встречается во время проведения гемодиализа и может быть связано с перепадами артериального давления, возникновением гипоперфузионного синдрома, метаболических расстройств и гипонатриемии [48]. Установлено, что оптимум показателей когнитивной функции наблюдается через 24 часа после диализа, затем наблюдается её ухудшение к началу следующей диализной сессии. Развитие гемодиализной технологии привело к широкому использованию сукцинат содержащих диализирующих растворов, которые улучшают когнитивную функцию у больных на гемодиализе [48].

При сравнении когнитивных показателей перед гемодиализом и через 24 часа после него оказалось,

что через 24 после гемодиализа наблюдается улучшение внимания, вербальной и визуальной памяти и скорости психомоторной реакции. В другом исследовании было продемонстрировано ухудшение суммарных показателей когнитивной функции во время гемодиализа и их частичное возвращение к исходному уровню через час после диализной сессии [49].

УРЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Уремическая энцефалопатия является органическим синдромом поражения головного мозга и развивается при нелеченной ХБП. Это заболевание считают разновидностью когнитивных расстройств. Типичными ее проявлениями является синдром хронической усталости, судороги и кома [29]. Патопатология этого заболевания носит многофакторный характер и связана с накоплением в организме больного нейротоксичных метаболитов, нарушением функции гематоэнцефалического барьера и расстройством механизмов транспорта воды в клетки. Наличие гормональных расстройств, включающих повышение концентрации паратиреоидного гормона и нарушения баланса медиаторов, ответственных за процессы возбуждения и торможения, также имеют отношение к патогенезу этого заболевания [50]. В исследовании на животных на модели уремиической энцефалопатии показано наличие воспалительного процесса в головном мозге, сопровождающегося увеличением проницаемости сосудистой стенки [51].

Уменьшение концентрации медиаторов в коре головного мозга больных с уремией может вызывать такие симптомы энцефалопатии, как анорексия и нарушения ментального статуса. У больных с уремией было выявлено нарушение профиля аминокислот со снижением концентрации в спинномозговой жидкости нейтральных аминокислот

и аминокислот с разветвленными боковыми цепями. Наличие этого феномена облегчает проникновение больших количеств триптофана через гематоэнцефалический барьер, что приводит к ускорению скорости синтеза нейромедиатора серотонина и повышению его концентрации в ЦНС [52].

В опытах на мышах на модели уремии было показано, что увеличение концентрации цитозольного кальция в синапсосомах связано с увеличением концентрации паратиреоидного гормона. В результате синапсосомы начинают неадекватно реагировать на процесс деполяризации, что приводит к нарушению процесса выделения медиаторов и их метаболизма. Все это может привести к возникновению моторной дисфункции и изменению поведения больного. В экспериментах на животных на модели уремии также было показано уменьшение содержания в мозгу γ -аминомасляной кислоты и нарушение процессов выделения, обратного захвата и разрушения норадреналина и ацетилхолина. Оказалось, что это частично связано с гиперпаратиреозом, так как паратиреоеидэктомия предотвращает данный процесс [53].

Гипертензивная энцефалопатия у больных с ХБП – это сочетание высокого давления и энцефалопатических симптомов, которые проходят при снижении давления. Резкий подъем артериального давления у больного при терминальной ХПН может привести к возникновению синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (PRES), который сопровождается помутнением сознания, головной болью, судорогами. У этих больных на МРТ обнаруживают изменения в белом веществе задних отделов головного мозга. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус), которые применяют у больных с трансплантированной почкой, также могут вызвать этот синдром [54].

К особому виду энцефалопатии относится энцефалопатия

реакции отторжения, ее вызывает выброс цитокинов. Купирование этой реакции приводит к исчезновению энцефалопатических симптомов [29].

Было установлено, что трансплантация почек быстро приводит к улучшению когнитивных показателей у больных с терминальной ХПН, которое удерживалось в течение двух лет (период наблюдения). Улучшение памяти наблюдается через год после пересадки почки, а тесты на абстрактное мышление, внимание, визуальное планирование, скорость психомоторных реакций и моторику приходили в норму сразу после трансплантации и оставались стабильными в течение всего периода наблюдения. Применение иммунодепрессантов вызывало ухудшение памяти сразу после пересадки и замедляло процесс его улучшения после трансплантации. Показано, что степень улучшения когнитивных показателей после трансплантации почки зависит от возраста, длительности периода нахождения на диализе и функции трансплантата больного с пересаженной почкой [54,55].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Периферическая нейропатия при ХБП, также известная под названием уремической нейропатии, встречается у 90% больных с ХБП. Больные обычно жалуются на боль, потерю чувствительности и слабость. Принято считать, что эта патология проявляется при снижении гломерулярной фильтрации до 12 мл/мин. Последние исследования показали ее наличие у 70% больных с предтерминальной ХПН. В общем виде уремия приводит к замедлению проведения нервных импульсов по сенсорным и моторным нервам. Считают, что это происходит под воздействием неизвестного уремического токсина. На наличие нейротоксического эффекта был исследован целый ряд соединений:

мочевина, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, гуанидинолимонная кислота, мочева кислота, оксалиновая кислота, фенолы, ароматические кислоты, индикан, амины, миоинозитол, «средние молекулы» аминокислот, медиаторы, паратгормон, β_2 -микроглобулин. Ни одно из этих веществ не было причиной нейротоксичности. Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет основную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которая проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей. При постановке диагноза нейропатии следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями соединительной ткани, демиелинизирующей и диабетической нейропатией. Применение грамотной диализной стратегии и гемодиализа, диета с низким содержанием калия приводит к улучшению состояния больного. Несомненно, что трансплантация почки является самым эффективным методом лечения нейропатии при терминальной ХПН [56]. Однако применение ингибиторов кальциневрина блокирует этот процесс [57]. При лечении болевого синдрома у больных нейропатией, несмотря на наличие побочных эффектов (гипотензия, задержка мочи, отрицательный инотропный эффект), нашли применение антиконвульсанты и трициклические антидепрессанты [58].

ДИСФУНКЦИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При ХБП наблюдается дисфункция автономной нервной системы, при которой наблюдается повышенная активность симпатической и снижение активности парасимпатической нервной системы, что сопровождается возникновением вегетативных расстройств, нарушением сердечного ритма, гипер-

тензией и ортостатической гипотонией, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, диспепсией и импотенцией. Это наблюдается у 50% больных, находящихся на гемодиализе [59]. Повышенная активность симпатической нервной системы потенцируется плохой хемосенсорной функцией больной почки и приводит к повышению концентрации в крови ангиотензина II и других метаболических факторов, ремоделированию функции сердечно-сосудистой системы. В последних исследованиях было показано, что дисфункция автономной нервной системы наблюдается уже на ранних стадиях ХБП и соответствует тяжести этого заболевания [56,58]. Особый интерес представляют последние клинические исследования, которые показали, что симпатическая активация, приводящая к нарушению автономной регуляции работы сердечно-сосудистой системы, не зависит от накопления уремических токсинов. Трансплантация почек приводит к улучшению функции симпатической и парасимпатической нервной системы. Терапия нарушений функции сердечно-сосудистой системы при автономной нейропатии проводится назначением комбинаций гипотензивных препаратов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), альфа и бета-блокаторов [56,59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неврологические осложнения часто встречаются при ХБП. Как правило, они протекают с вовлечением целого ряда патофизиологических механизмов, которые включают сопутствующие заболевания, взаимодействие между различными регуляторными системами на фоне воспалительного процесса и влияние на организм больного непосредственно гемодиализа. В их основе лежит идентичное анатомическое строение сосудов

почек и мозга, схожесть системы их регуляции, взаимное влияние на их функцию двунаправленных гуморальных и негуморальных механизмов регуляции физиологических процессов, которые в конечном итоге отражаются на функции, как почек, так и мозга. Оказалось, что скорость гломерулярной фильтрации и протенурия тесно связаны с развитием сосудистых заболеваний головного мозга. Повышение первого показателя и уменьшение второго приводит к снижению вероятности возникновения инсульта, «молчащих» инфарктов головного мозга, поражения белого вещества головного мозга. Выявлен целый ряд новых факторов риска возникновения когнитивных расстройств, таких как изменение содержания 25-ОН, витамин D, FGF-23, трансмембранного белка Klotho, а также гипергомоцистенемия, оксидатив-

ный стресс и других, требующих дальнейшего изучения.

Установлено, что полинейропатия встречается практически у всех больных с ХБП. До сих пор не удалось выявить взаимосвязь этого патологического состояния с каким-либо соединением, накапливающимся при ХБП. Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет важную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которое проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей.

Показано, что при ХБП наблюдается дисфункция автономной нервной системы, характеризующаяся повышением активности симпатической и снижением активности парасимпатической нервных систем, что сопровождается вегетативными расстройствами, наруше-

нием сердечного ритма, гипертензией и ортостатической гипотонией, расстройством моторики желудочно-кишечного тракта и диспепсией, импотенцией. Считается, что симпатическая активация при ХБП не связана с каким-либо токсическим соединением.

В заключение можно сказать, что взаимодействие между почками и мозгом является комплексным физиологическим процессом, который может нарушаться при целом ряде патологических состояний и заболеваний. Знание механизмов их возникновения позволит проводить эффективную профилактику этих заболеваний.

Нет сомнений, что раннее и оптимальное лечение ХБП в конечном итоге приводит к уменьшению вероятности возникновения и выраженности как умеренных, так и тяжелых неврологических расстройств. ■

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, неврологические осложнения, инсульт, нейропатия, энцефалопатия, деменция, когнитивные расстройства.

Key words: chronic kidney disease, neurological complications, stroke, neuropathy, encephalopathy, dementia, cognitive disorders.

Резюме:

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается целым рядом неврологических осложнений, которые касаются всех уровней нервной системы, включая центральную (инсульт, когнитивные расстройства, энцефалопатия, деменция) и периферическую нервную систему (автономные и периферические нейропатии). Понимание патофизиологических механизмов этих расстройств может помочь их эффективному лечению. Существуют две гипотезы, объясняющие поражения нервной системы при ХБП: сосудистая и нейродегенеративная. Сторонники первой утверждают, что у больных, страдающих ХБП, встречаются не только такие традиционные факторы риска поражения нервной системы, как гипертензия, гиперхолестеринемия, преклонный возраст курение и диабет, но и характерные для почечной недостаточности факторы - метаболические расстройства, воспаление, состояние гиперкоагуляции и оксидативный стресс. Эти факторы приводят к усилению эндотелиальной дисфункции, ускоряют процессы изменения сосудов и вызывают расстройства нервной системы. Сторонники второй гипотезы считают, что накопление уремических токсинов, анемия, высокие концентрации паратормона являются определяющими в патогенезе сосудистых и неврологических нарушений при ХБП. Многочисленными клиническими и лабораторными исследова-

Summary:

Neurological disorders in patients with chronic kidney disease

V.N. Sinyukhin, E.Z. Rabinovich, M.A. Sokolov, A.V. Sivkov

Chronic kidney disease (CKD) is followed by a series of neurological complications, which affect all parts of the nervous system. Among the disorders of the central nervous system are stroke, cognitive disorders, encephalopathy and dementia. Peripheral nervous system is mostly affected by autonomous and peripheral neuropathies. Understanding of pathophysiological mechanisms of these disorders can help for their effective treatment. There are two hypotheses, vascular and neurodegenerative, which explain the diseases of the nervous system in patients with CKD. According to the vascular hypothesis, patients with CKD have not only conventional risk factors of nervous diseases, such as hypertonia, hypercholesterolemia, old age, smoking and diabetes, but also factors, which are typical for renal failure – metabolic disorders, inflammation, hypercoagulation and oxidative stress. These factors lead to the increase in endothelial dysfunction, accelerate processes of vascular deformation and cause nervous disorders. According to the other hypothesis, accumulation of uremic toxins, anemia, high levels of parathormone mostly determine the pathogenesis of vascular and nervous disorders

ниями показан многофакторный характер изменений в нервной системе при ХБП. Это позволяет утверждать, что кроме идентичного анатомического строения сосудов почек и головного мозга, имеется схожесть системы их регуляции, взаимное влияние на функцию друг друга, двунаправленное действие гуморальных и негуморальных путей регуляции физиологических процессов, которые в конечном итоге отражаются на работе этих органов. Нет сомнений, что лечение ХБП приводит к уменьшению вероятности возникновения и выраженности всех видов неврологических расстройств при ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

in patients with CKD. Many clinical and laboratory studies have demonstrated that the changes in the nervous system in patients with CKD have multifactorial character. This allows us to claim that, apart from identical anatomical patterns of brain and kidney vessels, they also share similarity in their regulation, have mutual influence and bidirectional action of humoral and non-humoral ways of regulation of physiological processes, which ultimately affect the performance of brain and kidney. There is no doubt that treatment of patients with CKD leads to the decrease in the probability of emergence of all kinds of neurological disorders and will reduce their intensity.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-266.
- Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 2015 ;11(12):707-719. DOI: 10.1038/nrneph.2015.131
- McQuillan R and Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:471-479. DOI: 10.1038/nrneph.2010.83.
- Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014; 44: 184-193. DOI:10.1016/j.neuro.2014.06.014
- Yaffe K, Kurella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M, et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(9):1623-1629. DOI: 10.1111/jgs.12986
- Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1606-1614. DOI:10.1093/ndt/gfv315
- Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P, Ju Kim H, Vaziri ND, Said HM. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2137-2144. DOI:10.1093/ndt/gfq675
- Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Dennis, M. S., Starr, J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806-812.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 212-223. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.10.035
- Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010; 41:600-606. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.570044
- Martinez-Vea A, Salvadó E, Bardají A, Gutierrez C, Ramos A, García C, Compte T, et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 241-225. DOI:10.1053/j.ajkd.2005.10.029
- Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 438-447. DOI:10.1053/j.ajkd.2008.08.022
- Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci* 2008; 272:36-42. DOI:10.1016/j.jns.2008.04.029
- Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 448-462. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.10.024
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-2089. DOI:10.1161/STR.0b013e318296aeca
- Arnold J, Sims D and Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin* 2016; 9:29-38. DOI:10.1093/ckj/sfv136
- Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1162-1169. DOI:10.1093/ndt/gfv009
- Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S, et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:201-207. DOI:10.1093/ndt/gfn419
- Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3721-3727. DOI:10.1681/ASN.2005010006
- Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012; 78:1909-1915. DOI:10.1212/WNL.0b013e318259e110
- Kobayashi M, Hirawa N, Morita S, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 468-476. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.03.018
- Dad T, Weiner DE. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. *Semin Nephrol* 2015;35: 311-322. DOI:10.1016/j.semnephrol.2015.06.003
- Wang H H, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD . Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:604-611. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.10.013
- Davies S, Lally F, Satchithananda D, Kadam U, Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1648-1654. DOI:10.1093/ndt/gfu001
- Kurella M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79:14-22 . DOI:10.1038/ki.2010.336
- Lee JJ, Chin HJ, Byun MS, Choe JY, Park JH, Lee SB, et al. Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2011;59: 1628-1635 . DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03562.x

28. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Yagita Y, Sakaguchi M, et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2014; 82:1051–1057. DOI:10.1212/WNL.0000000000000251
29. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107: 1–16. DOI:10.1016/j.clineuro.2004.07.012
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
32. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18: 32–37. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.07.010
33. Kurella Tamura M1, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;2(2):248–56. DOI: 10.2215/CJN.026603106, 248–256 (2011)
34. Perna AF, Ingrosso D, Violetti E, Luciano MG, Sepe I, Lanza D, et al. Hyperhomocysteinaemia in uraemia—a red flag in a disrupted circuit. *Semin Dial* 2009;22(4):351–6. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00579.x
35. Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H, Nakano T, et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uraemic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(3):529–38. DOI: 10.1093/ndt/gft327.
36. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
37. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extrarenal actions of Klotho. *Semin Nephrol* 2013;33(2):118–29. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.013
38. Dubal DB, Yokoyama JS, Zhu L, Broestl L, Worden K, Wang D, et al. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep* 2014;7(4):1065–76. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.076
39. Drew DA, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Fan L, Shaffi K, et al. FGF-23 and cognitive performance in haemodialysis patients. *Hemodial Int* 2014;18(1):78–86. DOI: 10.1111/hdi.12100
40. Shaffi K, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Drew D, Weiner D, Sarnak M. Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in haemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):979–86. DOI: 10.2215/CJN.10651012
41. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J, et al. Effect of more frequent haemodialysis on cognitive function in the Frequent Haemodialysis Network trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):228–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.09.009.
42. Wolfgram DF, Szabo A, Murray AM, Whittle J. Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2015;35(2):189–98. DOI: 10.3747/pdi.2014.00213
43. Jassal SV, Devins GM, Chan CT, Bozanovic R, Rourke S. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly haemodialysis to nocturnal haemodialysis: a longitudinal pilot study. *Kidney Int* 2006;70(5):956–962.
44. Dogukan A, Guler M, Yavuzkir MF, Tekatas A, Poyrazoglu OK, Aygen B, et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic haemodialysis patients. *Ren Fail* 2009;31(8):641–6. DOI: 10.3109/08860220903134548.
45. Jack R, Rabin PL, McKinney T. D. Dialysis encephalopathy: a review. *Int J Psychiatry Med*. 1983-1984;13(4):309–26.
46. Chen CL, Lai PH, Chou KJ, Lee PT, Chung HM, Fang HC. A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(1):68–71.
47. Trinh-Trang-Tan MM, Cartron JP, Bankir L. Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):1984–8
48. Смирнов А.В., Васильева И.А., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Коростелева Н.Ю., и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Терапевтический архив* 2014;86(6):11–17
49. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, Zaun D. Acute variation in cognitive function in haemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):270–8.
50. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidine compounds as uraemic neurotoxins. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S77–83.
51. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1360–70. DOI: 10.1681/ASN.2007080901
52. Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Brain activation in uraemic anorexia. *J Ren Nutr* 2007;17(1):57–61.
53. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uraemia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4Suppl1):S122–8.
54. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011;11(3):136–44. doi: 10.1136/practneurol-2011-000010.
55. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Ćurković K, Šain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;34(5):399–406. DOI: 10.1159/000330849.
56. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRCM Cardiovasc Dis* 2016;5:1–13. DOI: 10.1177/2048004016677687
57. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13: 2426–2432.
58. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011;57(4):846–51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780
59. Salman IM. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(8):59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z

REFERENCES (48)

48. Смирнов А.В., Васильева И.А., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Коростелева Н.Ю., et al. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. [Quality of life and cognitive functions in patients with end-stage renal failure on hemodialysis using a succinate-containing dialyzing solution]. *Терапевтический архив* 2014;86(6):11–17 (In Russian)

Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки

В.И. Кирпатовский¹, М.А. Соколов², Э.З. Рабинович^{1,2}, А.В. Сивков¹

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

² Фармацевтическая компания «ФармСинтез»

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Соколов М.А. – руководитель департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез»

Sokolov M.A. – Head of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company

Рабинович Э.З. – руководитель отдела исследований и стандартизации департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез», научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Rabinovich E.Z. – Head of the Research and Standardization Department of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company, researcher 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

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

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

Острое ишемическое (при трансплантации почки, после операций с пережатием почечных сосудов) или токсическое (отравление) повреждение почки приводит к гибели части функционально активной паренхимы, что ведет к развитию острой почечной недостаточности, угрожающей жизни пациента. Однако при умеренной выраженности повреждения, а также при оказании специализированной медицинской помощи, в частности проведении вспомогательного гемодиализа, функция почки постепенно восстанавливается. Это происходит за счет регенерации поврежденных почечных структур, как клубочков, так и, особенно, канальцев. При хронической болезни почек выраженность прогрессии заболевания также определяется не только агрессивностью повреждающего фактора, но и активностью регенерации компонентов нефрона.

Обсуждению возможных механизмов активации регенераторных процессов и источников регенерирующих клеток посвящен данный обзор.

РЕЗИДЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ/ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ В ПОЧКЕ ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА

В последние годы очень популярна теория об основной роли резидентных стволовых/прогениторных клеток (СК) в регенерации поврежденной почки взрослого организма.

Существует несколько методов идентификации резидентных СК:

1) по способности длительно удерживать метку (5-бром-2-деоксиуридина) в ДНК клеток за счет длительного жизненного цикла (так называемые label-retaining cells - LRC);

2) по способности к экстружии красителей Родамин 123 и Hoechst 33342 через АТФ-зависимую систему транспортеров (так называемая побочная линия клеток);

3) при культивировании диспергированных клеток почки в обедненной среде;

4) по наличию специфичных маркеров (CD133, CD24, CD106, антиген стволовых клеток-1, Pax-2, Vml-1 и Oct-4).

Клетки, отвечающие этим критериям, обнаружены в различных

структурах взрослой почки [1,2]. В то же время ряд авторов признают, что все эти способы идентификации СК не лишены методических недостатков, что вызывает дискуссию о роли СК в регенерации поврежденной почки [1].

LRC выявлены в почечных канальцах почек интактных крыс, причем показано, что эти клетки in vitro проявляют свойства мультипотентных клеток со способностью к тубулогенной дифференцировке, а в опытах in vivo могут являться источником регенерации эпителия поврежденных канальцев [3]. Количество LRC снижается с возрастом, приводя к снижению способности к регенерации поврежденного органа [4].

Гемопоэтические СК, способные к эффлюксу красителей, таких как Hoechst 33342 и Rhodamine 123, были обнаружены в почке взрослых грызунов. Эта популяция клеток обладала способностью к мультилинейной дифференцировке. Экзогенное введение этих клеток животным с острым повреждением почек оказывало терапевтическое действие [5], но при этом не выявлена их трансдифференцировка в почечные клетки [6].

CD133 известен главным образом как маркер гемопоэтических СК и эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга. Согласно последним данным, клетки, несущие этот маркер, выявляют в почечном интерстиции, клубочках и почечных канальцах, а клетки, совместно экспрессирующие CD24 и CD133, выявлены в капсуле Боумена и канальцах почек взрослых людей [7]. При длительном культивировании CD24/CD133-клетки *in vitro* обладали способностью к мультилинейной дифференцировке и сохраняли пролиферативную активность. Введение их мышам с острой почечной недостаточностью приводило к восстановлению функции и гистологической структуры почечных канальцев [8]. Наличие маркера клеточной дифференцировки CD106 (молекула адгезии клеток сосудов) позволяет разделить прогениторные клетки с низкой (CD106⁻) и высокой (CD106⁺) пролиферативной активностью. CD133⁺CD24⁺CD106[±] клетки в культуре способны трансформироваться в клетки канальцев и подоциты. При их введении мышам с глицерин-индуцированной острой почечной недостаточностью отмечено уменьшение выраженности тубулоинтерстициального фиброза [9].

Таким образом, в различных структурах взрослой почки имеются клетки, несущие признаки СК, обладающие высоким регенераторным потенциалом. Вопрос о роли этих клеток в регенерации почки при ее повреждении интенсивно исследуется.

УЧАСТИЕ РЕЗИДЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ/ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОЙ ПОЧКИ

Известно, что разные отделы нефрона имеют различный регенераторный потенциал: он наименьший у клубочков и значительно более выражен у почечных канальцев.

Гибель клубочка ведет к гибели всего нефрона с развитием гломерулосклероза и прогрессированию хронической почечной недостаточности. Тем не менее, несмотря на низкую пролиферативную активность клеток клубочков, при повреждении почек в различных экспериментальных моделях выявляли признаки регенерации клубочков, хотя в отношении источника регенерирующих клеток точных данных не получено [1].

Возможности и источники регенерации почечных клубочков

Наиболее важным структурным компонентами клубочков являются подоциты, обеспечивающие их фильтрационную функцию. Ограниченность пролиферации подоцитов обусловлена механизмами, приводящими к незавершенности клеточного цикла, что сопровождается остановкой митоза и полиплоидией клеток, вступивших в цикл клеточного деления (рис. 1). При этом имеются данные, что альтернативным источником регенерации подоцитов могут быть париетальные эпителиальные клетки (ПЭК), расположенные в наружном слое капсулы Боумена в области сосудистого полюса клубочка [10], а также клетки стенки артериол, относящиеся к линии ренин-продуцирующих клеток (называемые «клетки линии ренина» – КЛР) [11] (рис. 2).



Рис. 1. Схема, показывающая судьбу подоцитов в ответ на повреждение [11]

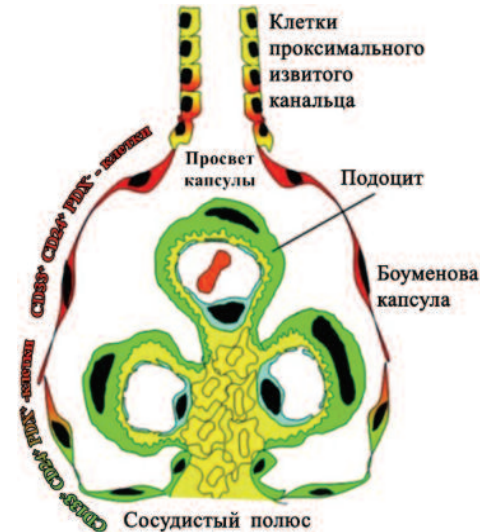


Рис. 2. Схематическое изображение иерархического распределения CD133⁺CD24⁺PDX⁻ и CD133⁺CD24⁺PDX⁺ - клеток почечного клубочка человека. CD133⁺CD24⁺PDX⁻ - клетки являются почечными клетками-предшественниками (изображены красным) и локализованы у просвета капсулы, рядом с тубулярными клетками проксимального извитого канальца. Популяция промежуточных CD133⁺CD24⁺PDX⁺ - клеток (обозначены в красно-зеленом градиенте) демонстрирует свойства как клеток-предшественников (красные), так и подоцитов (зеленые). Они расположены между просветом капсулы и сосудистой полостью. Промежуточные клетки, находящиеся в непосредственной близости с сосудистой полостью, контактируют с клетками, которые не имеют CD133 и CD24, но отличаются наличием маркеров подоцитов и фенотипически похожи на дифференцированные подоциты (обозначены зеленым цветом) [10]

ПЭК несут маркеры CD133/CD24, а при их культивировании они способны дифференцироваться в подоциты и клетки канальцевого эпителия, то есть являются резидентными прогениторными клетками. В клубочках почки человека выявлены три популяции стволовых клеток, несущих маркеры CD133, CD24 и белка подокаликсина подоцитов (PDX):

CD133⁺CD24⁺PDX⁻, локализованных в мочевом полюсе клубочка и способных к дифференцировке в подоциты и канальцевый эпителий,

CD133⁺CD24⁺PDX⁺, способных к трансформации в подоциты,

CD133⁻CD24⁻PDX⁺, расположенных в сосудистом полюсе и также способных к трансформации в подоциты.

N. Wanner и соавт., L. Lazagni и соавт. в опытах *in vivo* показали, что ПЭК могут быть источником регенерации поврежденных подоцитов при токсическом повреждении почек [12]

[12,13]. Введение мышам с адримицин-индуцированным повреждением подоцитов CD133⁺CD24⁺PDX⁻ клеток уменьшало повреждение клубочков и выраженность протеинурии. То есть, эти клетки могут являться резидентными прогениторными клетками для подоцитов, тем более, что они участвуют в формировании подоцитов развивающейся почки.

Однако рядом авторов получены данные, ставящие под сомнение эту гипотезу. Согласно эмбриологическим исследованиям, ПЭК и подоциты происходят из одного источника – небольшого пула нефрогенных мезенхимных клеток и имеют общие механизмы программирования при развитии почки, которые сохраняются и во взрослом организме. В связи с этим маркеры, предполагаемо относящиеся к ПЭК, могут экспрессироваться подоцитами вследствие их де-дифференцировки при повреждении почек и их выявление не может считаться признаком регенерации подоцитов из ПЭК [14,15].

В экспериментальных исследованиях с моделированием повреждения подоцитов выявлено увеличение количества ПЭК в капсуле Боумена и в сосудистой муфте клубочков, однако не приводятся данные о функциональном эффекте этих изменений [16]. Более того при патологических условиях выявили миграцию меченых подоцитов из клубочка в капсулу Боумена. Эти клетки экспрессировали как белки подоцитов, так и ПЭК, что ставит под сомнение гипотезу о прогениторной роли ПЭК [15]. Возможно, что процесс регенерации является двунаправленным и имеет место как дифференцировка ПЭК в подоциты, так и дифференцировка подоцитов в ПЭК.

Другим потенциальным источником регенерации подоцитов являются ренин-продуцирующие гладкомышечные клетки клубочковых артериол – так называемые «клетки линии ренина» (КЛР), которые мо-

гут подвергаться репрограммированию, мигрировать в капиллярную сеть клубочков и приобретать характеристики подоцитов, а также способны дифференцироваться в гладкомышечные, мезангиальные клетки, перициты и в эритропоэтин-продуцирующие клетки [11]. В модели экспериментально вызванного сегментарного гломерулосклероза W. Pirpin и соавт. выявили наличие меченых КЛР в поврежденных клубочках в области сосудистой муфты и вдоль капсулы Боумена, тогда как в неповрежденной почке этого не отмечено [17], что свидетельствует о миграции клеток юкста-гломерулярного аппарата при развитии повреждения почки. Выраженность склероза клубочков, содержащих меченые КЛР, оказалась меньше, чем в клубочках их не содержащих. Таким образом, миграция субпопуляции клеток юкста-гломерулярного аппарата может частично замещать поврежденные подоциты, что ведет к лучшей сохранности клубочков, однако не способна полностью предотвратить гломерулосклероз.

Возможности и источники регенерации почечных канальцев

Почечные канальцы обладает значительно более высоким регенераторным потенциалом, чем клубочки. Многие исследователи придерживаются точки зрения, что регенерация почечных канальцев после их повреждения осуществляется за счет «спящих» резидентных СК, способных вступить в цикл пролиферации для замещения утраченных эпителиальных клеток [9]. Они выделены из почек взрослых людей и экспрессировали CD133 и CD24, что отличало их от дифференцированных почечных клеток [7,9].

D. Lindgren и соавт. выявили наличие отдельно расположенных клеток, обладающих свойствами СК и несущих маркеры CD133⁺, CD24⁺, CD106⁻ в проксимальных и дистальных извитых почечных канальцах человека [7]. Введение этих клеток

иммунодефицитным мышам с острой почечной недостаточностью сопровождалось их включением в почечные канальцы и улучшением функции поврежденной почки [9]. В работе Y. Rinkevich и соавт. на гибридных мышах было показано, что в канальцах поврежденной почки погибшие клетки замещаются пролиферирующими прогениторными клетками этого же отдела и регенерирующие клетки не мигрируют в другие сегменты. Мечение клеток сегмент-специфическими маркерами выявило наличие различных клонов прогениторных клеток в проксимальных, дистальных канальцах и собирательных трубочках. Регенерирующие клетки из этих клонов замещают погибшие клетки как продольно по канальцу, так и по его окружности, но не переходят на другие сегменты канальца [18].

Показано, что СК почечных канальцев, экспрессирующие CD133⁺, обладают отличительными морфологическими особенностями по сравнению с дифференцированными клетками почечного эпителия и более устойчивы к повреждению. Эти клетки демонстрируют более выраженную экспрессию BCL-2, обеспечивающую антиапоптотический эффект, и содержат очень мало митохондрий [9,19]. После ишемии и реоксигенации при гистологическом исследовании почки выявляли массивные некрозы канальцевого эпителия, однако, CD133⁺-клетки оставались жизнеспособными [19]. Если в канальцах неповрежденной почки содержание CD133⁺-клеток составляет всего 2-6% от общего количества эпителиальных клеток, то сразу после повреждения органа популяция этих клеток становится доминирующей, тогда как большинство окружающих дифференцированных клеток погибает [7,9].

В тоже время существует концепция, согласно которой для регенерации поврежденного эпителия почечных канальцев не обязательно наличие резидентных стволовых клеток [2]. По данным I. Santeramo

и соавт. при внутривенном введении CD133⁺-клеток, выделенных из почки, иммунодефицитным крысам с цисплатин-индуцированной нефропатией функция почек улучшается, однако введенные клетки в почке не выявляются, а локализуются преимущественно в легких и исчезают через 24 часа [20]. Согласно результатам X. Liu и соавт. лишь незначительная часть LRC-клеток, считающихся прогениторными почечными клетками, после ишемического повреждения начинают экспрессировать маркеры клеточной пролиферации (Ki67, TUNEL) [21]. По данным A. Vogetseder и соавт. полностью дифференцированные эпителиальные клетки проксимальных почечных канальцев, находящиеся в фазе G1 клеточного цикла, в случае повреждения почки могут подвергнуться де-дифференцировке с последующей пролиферацией и ре-дифференцировкой [22]. Недавние исследования показали, что высокая пролиферативная активность канальцевого эпителия связана преимущественно с пролиферацией дифференцированных канальцевых клеток стохастическим образом, а не за счет прогениторных клеток [23,24]. Часть эпителиальных клеток почечных канальцев при ишемическом или токсическом повреждении почек подвергается де-дифференцировке и начинает экспрессировать маркеры СК, что повышает их устойчивость к повреждению и пролиферативную активность [23].

Роль микроциркуляции в регенерации почки

Важную роль в регенерации почечных структур играет состояние микроциркуляторного русла поврежденной почки. Структурным компонентом, обеспечивающим его функционирование, являются перициты, образующие обширную сеть вокруг капилляров и несущие гомеостатические функции, связанные, главным образом, с ангиогенезом, созреванием сосудов и реакцией на повреждение [25].

Активация перицитов при повреждении почки является ключевым звеном дестабилизации капилляров и обеднения капиллярного русла [26]. Активированные перициты покидают капилляры, начинают экспрессировать α -актин гладкомышечных клеток и подвергаются трансдифференцировке в миофибробласты. В дестабилизированных капиллярах происходит гибель эндотелия и запустевание капилляров [26,27]. D. Basile и соавт. выявили существенное уменьшение плотности капилляров в корковом веществе почек (на 25-30%), и во внутреннем слое наружного мозгового вещества (на 35-40%) через 4-40 недель после ишемии/реперфузии почки [28]. Через 30 дней после ишемии/реперфузии по данным M. Horbelt и соавт. плотность капилляров в почке уменьшалась на 45% [29]. Перициты в норме также индуцируют секрецию эпителиоцитами фактора роста эндотелия сосудов-A (Vascular endothelial growth factor -VEGF-A), что в свою очередь запускает секрецию анти-апоптотического фактора Bcl-w, что способствует выживанию эндотелия. При повреждении почки выявляли переключение секреции изомера VEGF-A с высокой ангиогенной активностью (VEGF164) на изомер с низкой ангиогенной активностью (VEGF120/188), что может вести к дестабилизации капилляров [30].

Десквамация поврежденных эндотелиоцитов стимулирует секрецию молекул клеточной адгезии, участвующих в лейкоцитарно-эндотелиальных взаимоотношениях. После ишемии в почке повышается экспрессия внутриклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1), а также CX3CL1 – лиганда рецептора CX3CR1, экспрессируемого макрофагами, что способствует усилению адгезии лейкоцитов на эндотелии и их миграцию в почку, а их устранение (у ген-модифицированных мышей) или блокирование моноклональными антителами ведет к повышению устойчивости почки к ишемическому по-

вреждению [31].

Недавно была показана критическая роль эндотелия перитубулярных капилляров как источника факторов, необходимых для регенерации почечных канальцев. Это подтверждает мнение, что возможность регенерации почки зависит от выраженности ухудшения почечной микроциркуляции [32].

В то же время ряд авторов выявили сходство перицитов с мезенхимным (МСК) и наличие у них способности к трансдифференцировке, что дало основание называть их «периваскулярными стромальными клетками». При их совместном культивировании с эндотелиоцитами они способствовали формированию сосудистой сети, а при введении животным с нефротоксическим повреждением почки выявляли их встраивание в интерстиций почки и уменьшение функциональных расстройств [33].

Частичная регенерация перитубулярных капилляров поврежденной почки может осуществляться за счет новообразованных эндотелиальных клеток или за счет адгезии циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) костномозгового происхождения. Показано, что при ишемии почки происходит мобилизация ЭПК из костного мозга и их аккумуляция в мозговом веществе ишемизированной почки, а их трансплантация обладает частичным ренопротективным действием [34]. Микрососуды, развившиеся из ЭПК, влияют на состояние резидентных прогениторных клеток через секрецию микро-РНК, повышая их регенераторный потенциал [35].

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННО ВВЕДЕННЫХ СК НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ ПОЧКИ

Влияние СК на регенерацию почки подтверждают эксперименты с экзогенным введением СК, выделенными из почек или из

внепочечных источников – МСК костного мозга, жировой ткани, почечного канатика и других источников. Еженедельное пятикратное введение почечных прогениторных клеток мышам с хронической почечной недостаточностью, вызванной односторонней нефрэктомией и резекцией 2/3 контрлатеральной почки, уменьшало признаки хронической почечной недостаточности (гипертензия, анемия), выраженность гломерулосклероза, способствовало увеличению массы оставшейся почки и удлиняло сроки жизни животных [36].

МСК костного мозга при внутривенном введении способны мигрировать в поврежденную почку, обеспечивая восстановление ее функциональной активности. Их мобилизация из костного мозга и миграция в почку по данным ряда авторов контролируется гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (G-CSF) [37]. Показано, что при внутрисосудистом введении циркулирующие в крови МСК костного мозга могут встраиваться в структуры поврежденной почки, но они составляют менее 1% от всей эпителиальной выстилки, тогда как основная масса регенерирующего эпителия происходит из эндогенных канальцевых клеток [38], а не из интерстициальных клеток [24]. Однако, несмотря на низкую частоту выявления МСК в почечных канальцах, введенные экзогенные МСК, по данным многих авторов, оказывает выраженный защитный эффект при повреждении почки различной этиологии (ишемическое, токсическое, иммунное) [1]. Это может быть связано с их способностью индуцировать де-дифференцировку выживших клеток и последующей их пролиферацией, а также способностью сливаться с дифференцированными канальцевыми клетками.

При экзогенном введении CD133⁺-клеток костного мозга мышам с острой почечной недостаточностью выявлено их включение в проксимальные и дистальные

почечные канальцы в репаративную фазу [39]. Однако при этом имеются данные, что терапевтический потенциал МСК не связан с их трансдифференцировкой в клетки почечных канальцев после их повреждения, а обусловлен преимущественно стимуляцией пролиферации собственных клеток канальцевого эпителия за счет продукции ренопротективных и регенеративных факторов [24].

МСК, выделенные из жировой ткани, обладают сходным действием [40].

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОЙ ПОЧКИ

Важным моментом в изучении механизмов регенерации поврежденной почки является выяснение вопроса, каким путем происходит активация ранее неактивных СК. Предполагается, что сигналом, активирующим СК, могут быть некоторые внутриклеточные компоненты, выделяемые погибшими клетками.

Развитие острой почечной недостаточности независимо от ее генеза сопровождается гибелью более или менее значительной части эпителия почечных канальцев. I. Grgic и соавт. показали, что индукция апоптоза эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев стимулирует пролиферацию выживших клеток канальцевого эпителия [41]. Индукция острой почечной недостаточности введением цисплатина крысам приводила к пролиферации клеток почечных канальцев с наибольшей выраженностью в наружной пластинке мозгового вещества почки. Там же наблюдалось и наиболее выраженное повреждение почечных канальцев [42].

«Сигналами опасности», выделяемыми погибшими клетками, могут служить ядерные белки, такие как белки высокой подвижности группы В1 или гистоны, которые ак-

тивируют иммунную систему через распознающие рецепторы - Toll-like рецепторы (TLR) [43]. Показана активация сигнальных путей через TLR и выделение ядерного фактора высокой мобильности группы В1 и гистонов в интерстиций при острой почечной недостаточности, вызванной ишемией или нефротоксическим фактором [44]. Кроме этого «сигналами опасности» могут служить небелковые молекулы, устойчивые к нагреванию, в частности, простаноиды и АТФ, выделяющиеся из апоптозных клеток, которые также могут быть инициаторами процесса клеточной регенерации. При облучении культуры почечных клеток ультрафиолетом, вызывающего гибель значительной части клеток, в супернатанте выявляли повышенную концентрацию АТФ. Добавление этого супернатанта в культуральную среду стимулировало пролиферацию культивируемых клеток, а дополнительное добавление в нее ингибиторов пуриnergических сигнальных путей (апиразы или сурамина) уменьшало выраженность этого эффекта [42].

Активация СК приводит к повышению их пролиферативных и секреторных свойств. При этом если ранние исследования связывали действие СК различного происхождения с их высокой пластичностью и действием в качестве тканеспецифичных прогениторных клеток, способных интегрироваться в тканевые структуры и замещать поврежденные клетки с тканеспецифичной дифференцировкой, то в более поздних исследованиях их действие все больше связывают с генерацией этими клетками широкого спектра таких биоактивных молекул, как цитокины, хемокины, ангиогенные факторы и факторы роста, которые объединяют термином «секретом» стволовых клеток [45]. Многие исследования подтверждают, что именно секретом и его аутокринно/паракринные эффекты стимулируют регенерацию поврежденных клеток и этот механизм вносит

большой вклад в терапевтическое действие СК, чем их ткане-специфичная дифференцировка [46].

В ряде исследований было показано, что экзогенно введенные МСК являются относительно коротко живущими клетками после миграции в зону действия, и практически не встраиваются в новообразованные ткани [47]. Их действие может реализоваться через секрецию биоактивных факторов, способных тормозить апоптоз, рубцевание ткани, стимулировать ангиогенез и оказывать иммуномодулирующее действие.

Предполагается, что секретом СК кодируется около 10% генома человека, регулирующего широкий спектр сывороточных белков, факторов роста, ангиогенных факторов, гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, протеаз внеклеточного матрикса и в меньшей степени липидных медиаторов и генетического материала [48]. Секретируемые молекулы выделяются СК через классический и неклассический механизмы секреции, включая транслокацию белков, экзоцитоз и инкапсуляцию везикул или экзосом [49]. Они могут действовать как непосредственно на поврежденные клетки, так и опосредованно, путем индукции секреции функционально активных молекул неповрежденными клетками окружающих тканей.

Неклассический вариант секреции молекул, включая фактор роста фибробластов и семейство цитокинов, может происходить путем прямой транслокации белков через клеточные мембраны или выделение в виде везикул, покрытых белковой или мембранной оболочкой (микровезикулы, экзосомы, апоптотические тельца) [48,50]. Экзосомы, выделяемые МСК, содержат различные белки, липиды и функционально активную РНК (мРНК, микроРНК), играющих важную роль в межклеточных взаимодействиях [50]. Апоптотические тельца являются продуктами распада клеток, под-

вергшихся апоптозу, и могут служить активаторами сигнальных путей, связанных с регенерацией поврежденных клеток [51].


Внеклеточные везикулы, образованные клетками почки, могут быть выделены из мочи. Протеомный анализ показал, что они преимущественно являются экзосомами, происходящими из апикальной плазматической мембраны канальцевого эпителия и лишь незначительная часть происходит из собирательных трубочек или попадает в мочу с фильтратом в почечных клубочках [52]. Также установлено, что значительная часть внеклеточных везикул несет маркеры почечных прогениторных клеток (CD133⁺ и CD24⁺), что позволяет предполагать их паракринное действие на функцию нефрона. Внеклеточные везикулы из проксимальных отделов нефрона могут захватываться эпителиальными клетками дистальных канальцев, влияя на их функциональную и пролиферативную активность [53].

Экзогенное введение внеклеточных везикул модулирует действие различных типов клеток, влияя на такие процессы, как активность клеточной пролиферации, ангиогенез и иммунную толерантность. Выраженный биологический эффект оказывают внеклеточные везикулы из мезенхимных клеток различного происхождения – почек, костного мозга, жировой ткани, пупочного канатика. Их однократное введение ускоряет функциональное восстановление почки после острой почечной недостаточности, вызванной токсическим действием глицерина или ишемическим повреждением, а также развитие хронической болезни почек [54,55]. При остром повреждении почек их действие в значительной степени связано с подавлением апоптоза и стимуляцией регенерации выживших эпителиальных клеток [55,57], а при хронической болезни почек – в сохранении микроциркуляторного русла, замедлении развития гломеруло-

склероза и тубулоинтерстициального фиброза [56].

Только внеклеточные везикулы из малодифференцированных клеток обладают нефропротективным действием, поскольку везикулы из зрелых фибробластов не улучшают функцию поврежденной почки [55-57].

Развитие исследований по изучению возможных механизмов стимуляции регенерации поврежденной почки при действии СК привел ряд авторов к выводу о возможности использования только секрета СК без самого клеточного субстрата. Использование бесклеточной терапии в регенеративной медицине имеет определенные преимущества перед традиционным использованием СК. Оно решает такие важные проблемы, как иммунная совместимость, онкогенез, перенос вирусной инфекции. Использование секрета СК уменьшает длительность и стоимость терапии за счет устранения необходимости в размножении и поддержания стволовости культивируемых клеток, также потенциально дает возможность использовать этот вид лечения в экстренных случаях, в частности при инфаркте миокарда, инсульте, военной травме [58].

Доказана способность секрета МСК стимулировать ангиогенез как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Это действие обусловлено наличием в нем фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), интерлейкина 6 (IL-6), плацентарного фактора роста, ангиопоэтина-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и индуктора ангиогенного фактора, обогащенного цистеином 61 (Cug61) [59]. Секреция этих ангиогенных факторов может модулироваться рядом хемокинов и гипоксическим состоянием. В частности, показано, что трансформирующий фактор α (TGfα) может увеличивать содержание ряда факторов роста (VEGF, фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста ВВ, 

IL6 IL-8) в секрете МСК. Среда культивирования МСК, обработанных TFG α , вызывала более быстрый рост сосудов по сравнению с немодифицированной средой в опытах *in vivo* [60].

МСК способны уменьшать клеточное повреждение, секретируя специфические белки, известные как классические ингибиторы апоптоза. МСК снижали экспрессию проапоптотического фактора Вах и каспазы-3, при увеличении уровня антиапоптотического белка Bcl-2 с возрастанием экспрессии проангиогенных факторов (основного фактора роста фибробластов, VEGF) и фактора хонинга СК SDF-1 [61].

Использование кондиционированной среды культивирования МСК может воспроизводить терапевтический эффект, оказываемый самими СК [62].

Секретом СК играет важную роль в регенерации почки. Показано, что внутрибрюшинная инъекция МСК из костного мозга или жировой ткани мышам с диспластин-идуцированной острой почечной недостаточностью ускоряет восстановление функции почек за счет стимуляции пролиферации эпителия почечных канальцев и уменьшения их апоптоза при отсутствии включения введенных клеток в почечные канальцы и выявлении единичных меченых клеток в интерстиции [63]. Терапевтический эффект МСК в отношении функции поврежденной почки полностью воспроизводится введением секрета МСК. При моделировании хронической почечной болезни введение кондиционированной среды культивирования МСК тормозит прогрессирование заболевания, уменьшая повреждение клубочков и развитие гипертонии [64].

Показано ренопротективное действие таких компонентов секрета СК, как фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста эпидермиса (EGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), EGF-подобный фактор роста, связывающий гепарин (HBEFG), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), белок костного морфогенеза-7 (BMP-7) [65].

В опытах на мышах, лишенных EGF-рецепторов в проксимальных почечных канальцах, показана важность активации EGF-рецепторов в ранней восстановительной фазе после острого повреждения почки [66]. В опытах на генетически-модифицированных мышах, не имеющих HGF-рецепторов (*c-met*), специфичных для почечных канальцев, продемонстрирована антиапоптотическая и противовоспалительная роль этих рецепторов, способствующая уменьшению выраженности функциональных и метаболических расстройств при остром повреждении почки [67].

Ведутся исследования по повышению паракринной, аутокринной и эндокринной активности МСК методами их прекондиционирования (культивирования в условиях гипоксии, воздействия комплексом цитокинов, совместном культивировании с другими клетками) или модификации экспрессии генов с использованием вирусной или невирусной доставки генов для усиления секреции ими ткане-специфичных тропных факторов [68]. Преко́ндиционирование культивированных МСК жировой ткани в гипоксической среде (2% O₂) повышало пролиферативный потенциал культивируемых клеток за счет индукции клеточного приона белка PrPC, участвующего в активации JAK2 и STAT3-механизмов регуляции активности супероксиддисму-

тазы и каталазы, что способствует уменьшению оксидантного стресса и повышению выживаемости клеток ишемизированных тканей [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотя многие ренотропные факторы и сигнальные пути, связанные с регенерацией почки установлены, остается до конца неясным, как их действие опосредует восстановление почечной структуры и функции после повреждения органа. Большинство этих факторов *in vitro* являются митогенами для эпителиальных клеток, и они при экзогенном введении вызывают пролиферацию клеток почечных канальцев в поврежденном органе. Однако остается неясным, вовлечены ли эти факторы в процесс созревания регенерировавших клеток, восстановления их поляриности, модулирования почечного кровоснабжения и воспалительной реакции. Большой интерес вызывает вопрос, связана ли регенерация поврежденного органа, стимулируемая ренотропными факторами, с активацией резидентных почечных стволовых клеток и с действием экзогенных (костномозговых) МСК. По-прежнему остается дискуссионный вопрос об источнике восстановления почечных структур – из пролиферирующих СК или из сохранившихся зрелых клеток, подвергшихся де-дифференцировке с последующей пролиферацией и ре-дифференцировкой под действием сигнальных молекул, секретируемых СК. Тем не менее, накопленные за последние годы данные, несомненно, повысили наш уровень знаний в этом вопросе и подтвердили перспективность дальнейших исследований в области регенеративной медицины. ■

Ключевые слова: почка, регенерация, стволовые/прогениторные клетки, клеточная терапия, регенеративная медицина.

Key words: kidney, regeneration, stem/progenitor cells, cellular therapy, regenerative medicine .

Резюме:

Целью статьи является проведение анализа современной литературы по изучению механизмов регенерации почки при ее ишемическом или токсическом повреждении. В обзоре проанализированы данные о наличии и идентификации стволовых/прогениторных клеток в почке взрослого организма. Установлено наличие этих клеток в различных почечных структурах (клубочках, канальцах). Однако их ведущая роль в регенерации поврежденных почечных структур в последние годы стала подвергаться сомнению. Накапливаются данные, что не менее важную роль играет процесс де-дифференцировки зрелых почечных клеток с их последующей пролиферацией и дифференцировкой в соответствующие клеточные линии (подоциты, эпителиоциты, эндотелиоциты). Обсуждаются механизмы, запускающие этот процесс, в том числе воздействие компонентов погибших клеток, а также влияние активации резидентных стволовых клеток и продуктов их секреции.

Анализируется также роль нарушения микроциркуляции при ишемическом или токсическом повреждении почек и участие в этом процессе перицитов, а также влияние клеточной терапии на восстановление микроциркуляции и регенераторный потенциал поврежденного органа.

Также проанализирована терапевтическая эффективность использования клеточной терапии или биологически активных компонентов, секретируемых стволовыми/прогениторными клетками в восстановлении функции поврежденной почки. При этом показано, что эффективность продуктов секреции стволовых/прогениторных клеток, полученных в результате их культивирования (так называемый «секретом»), не уступает эффективности использования самих клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Cellular and humoral mechanisms of renal regeneration**

V.I. Kirpatovskiy, M.A. Sokolov, E.Z. Rabinovich, A.V. Sivkov

The aim of this paper is to analyze up-to-date literature related to studies on renal regeneration in the condition of ischemic or toxic damage. The review analyzes the data on the presence and identification of stem/progenitor cells in the kidneys of adult males. These cells are present in different kidney structures (glomeruli, renal ducts). However, their leading role in the regeneration of damaged kidney structures has recently become open to doubt. New data is being accumulated, indicating that dedifferentiation of mature renal cells and their subsequent proliferation and differentiation into particular cell lines (podocytes, epitheliocytes, endotheliocytes) also play an important role. Mechanisms, which activate this process, especially the impact of components of dead cells and the influence of resident stem cells and their secretion products, are discussed.

The paper also provides the analysis of the role of microcirculation impairment combined with ischemic or toxic kidney damage, as well as the influence of cellular therapy on the recovery of microcirculation and regenerative potential of the damaged organ.

Therapeutic effectiveness of cellular therapy or biologically active compounds derived from stem/progenitor cells secretions is evaluated in terms of the recovery of damaged kidney function. It was demonstrated that secretions from stem/progenitor cells, derived from their cultivation, are equally effective as the use of the cells.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Meyer-Schwesinger C. The role of renal progenitors in renal regeneration. *Nephron* 2016;132:101–109. doi: 10.1159/000442180.
- Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, Oba S, Nishimatsu H. Adult stem cells as a tool for kidney regeneration. *World J Nephrol* 2016;5(1):43–52. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.43.
- Maeshima A, Sakurai H, Nigam SK. Adult kidney tubular cell population showing phenotypic plasticity, tubulogenic capacity, and integration capability into developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):188–198.
- Miya M, Maeshima A, Mishima K, Sakurai N, Ikeuchi H, Kuroiwa T, et al. Age-related decline in label-retaining tubular cells: implication for reduced regenerative capacity after injury in the aging kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(6):F694–702. doi: 10.1152/ajprenal.00249.201
- Challen GA, Bertonecello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):1896–1912.
- Iwatani H, Ito T, Imai E, Matsuzaki Y, Suzuki A, Yamato M, et al. Hematopoietic and non hematopoietic potentials of Hoechst low/side population cells isolated from adult rat kidney. *Kidney Int* 2004;65(5):1604–1614.
- Lindgren D, Boström AK, Nilsson K, Hansson J, Sjölund J, Möller C, et al. Isolation and characterization of progenitor-like cells from human renal proximal tubules. *Am J Pathol* 2011;178:828–837. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.026.
- Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, Lazzeri E, Liotta F, Frosali F, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9):2443–56.
- Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, Peired A, Mazzinghi B, Sagrinati C, et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells* 2012;30(8):1714–1725. doi: 10.1002/stem.1130.
- Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, Lazzeri E, Mazzinghi B, Ballerini L, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):322–332. doi: 10.1681/ASN.2008070709.
- Shankland SJ, Pippin JW, Duffield JS. Progenitor cells and podocyte regeneration. *Semin Nephrol* 2014;34(4):418–428. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.06.008.
- Wanner N, Hartleben B, Herbach N, Goedel M, Stickel N, Zeiser R, et al. Un-

- raveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):707-716. doi: 10.1681/ASN.2013050452.
13. Lasagni L, Angelotti ML, Ronconi E, Lombardi D, Nardi S, Peired A, et al. Podocyte regeneration driven by renal progenitors determines glomerular disease remission and can be pharmacologically enhanced. *Stem Cell Report* 2015;5(2):248-63. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.07.003.
14. May CJ, Saleem M, Welsh GI. Podocyte dedifferentiation: a specialized process for a specialized cell. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:148. doi: 10.3389/fendo.2014.00148.
15. Sakamoto K, Ueno T, Kobayashi N, Hara S, Takashima Y, Pastan I, et al. The direction and role of phenotypic transition between podocytes and parietal epithelial cells in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(1):F98-F104. doi: 10.1152/ajprenal.00228.2013.
16. Zhang J, Hansen KM, Pippin JW, Chang AM, Taniguchi Y, Krofft RD, et al. De novo expression of podocyte proteins in parietal epithelial cells in experimental aging nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(5):F571-80. doi: 10.1152/ajprenal.00516.2011.
17. Pippin JW, Sparks MA, Glenn ST, Buitrago S, Coffman TM, Duffield JS, et al. Cells of renin lineage are progenitors of podocytes and parietal epithelial cells in experimental glomerular disease. *Am J Pathol* 2013;183(2):542-57. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.04.024.
18. Rinkevich Y, Montoro DT, Contreras-Trujillo H, Harari-Steinberg O, Newman AM, Tsai JM, et al. In vivo clonal analysis reveals lineage-restricted progenitor characteristics in mammalian kidney development, maintenance, and regeneration. *Cell Rep* 2014;7:1270-1283. doi:10.1016/j.celrep.2014.04.018.
19. Hansson J, Hulthenby K, Cramnert C, Pontén F, Jansson H, Lindgren D, et al. Evidence for a morphologically distinct and functionally robust cell type in the proximal tubules of human kidney. *Hum Pathol* 2014;45(2):382-93. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.003.
20. Santeramo I, Herrera Perez Z, Illera A, Taylor A, Kenny S, Murray P, et al. Cells ameliorate acute kidney injury without engrafting into renal tissue. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(5):1373-1384. doi: 10.1002/sctm.16-0352.
21. Liu X, Liu H, Sun L, Chen Z, Nie H, Sun A, et al. The role of long-term label-retaining cells in the regeneration of adult mouse kidney after ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):68. doi: 10.1186/s13287-016-0324-1.
22. Vogetseder A, Picard N, Gaspert A, Walch M, Kaissling B, Le Hir M. Proliferation capacity of the renal proximal tubule involves the bulk of differentiated epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294(1):C22-C28.
23. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(4):1527-32. doi: 10.1073/pnas.1310653110.
24. Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP, Hasnain W, Cheema R, Bonventre JV. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(22):9226-31. doi: 10.1073/pnas.1100629108.
25. Kramann R, Humphreys BD. Kidney pericytes: roles in regeneration and fibrosis. *Semin Nephrol* 2014;34(4):374-383. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.06.004.
26. Fligny C, Duffield JS. Activation of pericytes: recent insights into kidney fibrosis and microvascular rarefaction. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(1):78-86. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b656b.
27. Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, Reyes M, Duffield JS. EphrinB2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):559-72. doi: 10.1681/ASN.2012080871.
28. Basile DP. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing to progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(1):1-7.
29. Hörbelt M, Lee SY, Mang HE, Knipe NL, Sado Y, Kribben A, et al. Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(3):F688-95.
30. Lin SL, Chang FC, Schrimpf C, Chen YT, Wu CF, Wu VC, et al. Targeting endotheliumpericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am J Pathol* 2011;178(2):911-23. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.
31. Oh DJ, Dursun B, He Z, Lu L, Hoke TS, Ljubanovic D, et al. Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(1):F264-71.
32. Miya M, Maeshima A, Mishima K, Sakurai N, Ikeuchi H, Kuroiwa T, et al. Enhancement of invitro human tubulogenesis by endothelial cell-derived factors: implications for in vivo tubular regeneration after injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(2):F387-95. doi: 10.1152/ajprenal.00619.2010.
33. Leuning DG, Reinders ME, Li J, Peired AJ, Lievers E, de Boer HC, et al. Human kidney perivascular stromal cells as an organotypic cell source for kidney regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(2):405-418. doi: 10.5966/sctm.2016-0053.
34. Patschan D., Krupinca K., Patschan S., Zhang Z., Hamby C., Goligorsky M. S. Dynamics of mobilization and homing of endothelial progenitor cells after acute renal ischemia: modulation by ischemic preconditionin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(1):F176-85.
35. Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, Figliolini F, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int* 2012;82(4):412-27. doi: 10.1038/ki.2012.105.
36. Chen CL, Chou KJ, Fang HC, Hsu CY, Huang WC, Huang CW, et al. Progenitor-like cells derived from mouse kidney protect against renal fibrosis in a remnant kidney model via decreased endothelial mesenchymal transition. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:239. doi: 10.1186/s13287-015-0241-8.
37. Iwasaki M, Adachi Y, Minamino K, Suzuki Y, Zhang Y, Okigaki M, et al. Mobilization of bone marrow cells by G-CSF rescues mice from cisplatin induced renal failure, and M-CSF enhances the effects of G-CSF. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):658-66.
38. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, Kelley VR, Scadden DT, Ichimura T, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005;115(7):1743-1755.
39. Bussolati B, Bruno S, Grange C, Buttiglieri S, Deregibus MC, Cantino D

- et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005;166(2):545-55.
40. Chen YT, Sun CK, Lin YC, Chang LT, Chen YL, Tsai TH et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transl Med* 2011;9:51. doi: 10.1186/1479-5876-9-51.
41. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, Wang C, Sabbisetti VS, Ichimura T, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012;82(2):172-83. doi: 10.1038/ki.2012.2.
42. Nakagawa S, Omura T, Yonezawa A, Yano I, Nakagawa T, Matsubara K. Extracellular nucleotides from dying cells act as molecular signals to promote wound repair in renal tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(12): F1404-F1411. doi:10.1152/ajprenal.00196.2014.
43. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140(6):805-820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
44. Campanholle G, Mittelsteadt K, Nakagawa S, Kobayashi A, Lin SL, Gharib SA, et al. TLR-2/TLR-4 TREM-1 signaling pathway is dispensable in inflammatory myeloid cells during sterile kidney injury. *PLoS One* 2013;8(7):e68640. doi: 10.1371/journal.pone.0068640.
45. Dittmer J, Leyh B. Paracrine effects of stem cells in wound healing and cancer progression (Review). *Int J Oncol* 2014;44(6):1789-98. doi: 10.3892/ijo.2014.2385.
46. Lavoie JR, Rosu-Myles M. Uncovering the secrets of mesenchymal stem cells. *Biochimie* 2013;95(12):2212-21. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.017.
47. Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol* 2012;3:297. doi: 10.3389/fimmu.2012.00297.
48. Katsuda T, Kosaka N, Takeshita F, Ochiya T. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Proteomics* 2013;13(10-11):1637-53. doi: 10.1002/pmic.201200373.
49. Nickel W, Rabouille C. Mechanisms of regulated unconventional protein secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(2):148-55. doi: 10.1038/nrm2617.
50. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lässer C, Lötvall J, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles* 2013;2. doi: 10.3402/jev.v2i0.20360.
51. Bruno S, Porta S, Bussolati B. Extracellular vesicles in renal tissue damage and regeneration. *Eur J Pharmacol* 2016;790:83-91. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.058.
52. Oosthuizen W, Scullion KM, Ivy JR, Morrison EE, Hunter RW, Starkey Lewis PJ, et al. Vasopressin regulates extracellular vesicle uptake by kidney collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3345-3355.
53. Dimuccio V, Ranghino A, Praticò Barbato L, Fop F, Biancone L, Camussi G et al. Urinary CD133 extracellular vesicles are decreased in kidney transplanted patients with slow graft function and vascular damage. *PLoS One* 2014;9(8):e104490. doi: 10.1371/journal.pone.0104490.
54. Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1053-67. doi: 10.1681/ASN.2008070798.
55. Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, Moggio A, Dimuccio V, Tapparo M, et al. The effects of glomerular and tubular renal progenitors and derived extracellular vesicles on recovery from acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):24. doi: 10.1186/s13287-017-0478-5.
56. Cantaluppi V1, Medica D1, Mannari C2, Stiaccini G2, Figliolini F1, Dellepiane S1, et al. Endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles protect from complement-mediated mesangial injury in experimental anti-Thy1.1 glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):410-22. doi: 10.1093/ndt/gfu364.
57. Bruno S, Grange C, Collino F, Deregibus MC, Cantaluppi V, Biancone L, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One* 2012;7(3):e33115. doi: 10.1371/journal.pone.0033115.
58. Tran C, Damaser MS. Stem cells as drug delivery methods: Application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;82-83:1-11. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.007.
59. Boomsma RA, Geenen DL. Mesenchymal stem cells secrete multiple cytokines that promote angiogenesis and have contrasting effects on chemotaxis and apoptosis. *PLoS One* 2012;7(4):e35685. doi: 10.1371/journal.pone.0035685.
60. De Luca A, Gallo M, Aldinucci D, Ribatti D, Lamura L, D'Alessio A, et al. Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2011;226(8):2131-8. doi: 10.1002/jcp.22548.
61. Li B, Zhang H, Zeng M, He W, Li M, Huang X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide-induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/beta-catenin pathway. *Cell Biol Int* 2015;39(2):192-200. doi: 10.1002/cbin.10359.
62. Drago D, Cossetti C, Iraci N, Gaude E, Musco G, Bachi A, et al. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie* 2013;95(12):2271-85. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.020.
63. Bi B, Schmitt R, Israilova M, Nishio H, Cantley LG. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9):2486-96.
64. van Koppen A, Joles JA, van Balkom BW, Lim SK, de Kleijn D, Giles RH, et al. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PLoS One* 2012;7(6):e38746. doi: 10.1371/journal.pone.0038746.
65. Maeshima A, Nakasatomi M, Nojima Y. Regenerative medicine for the kidney: renotropic factors, renal stem/progenitor cells, and stem cell therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:595493. doi: 10.1155/2014/595493.
66. Chen J, Chen J-K, Harris RC. Deletion of the epidermal growth factor receptor in renal proximal tubule epithelial cells delays recovery from acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;82(1):45-52. doi: 10.1038/ki.2012.43.
67. Zhou D, Tan RJ, Lin L, Zhou L, Liu Y. Activation of hepatocyte growth factor receptor, c-met, in renal tubules is required for renoprotection after acute kidney injury. *Kidney Int* 2013;84(3):509-20. doi: 10.1038/ki.2013.102.
68. Yu SP, Wei Z, Wei L. Preconditioning strategy in stem cell transplantation therapy. *Transl Stroke Res* 2013;4(1):76-88. doi: 10.1007/s12975-012-0251-0.
69. Han YS, Lee JH, Yoon YM, Yun CW, Noh H, Lee SH. Hypoxia-induced expression of cellular prion protein improves therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis* 2016;7(10):e2395. doi: 10.1038/cddis.2016.310.

Внутренняя оптическая уретротомия: эффективность и место в современной урологии

С.В. Котов, С.В. Беломытцев, Д.Н. Суренков, С.А. Пульбере, Р.И. Гуспанов, А.Г. Юсуфов, Э.Х. Абдулхалигов, М.К. Семенов
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., и.о.зав.кафедрой, профессор кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы»; e-mail: urokotov@mail.ru

Kotov S.V. – Dr. Sc., Professor, Chairman of department urology and andrology Pirogov Russian National Research Medical University, chief of urological department of First city clinical hospital named after N. I. Pirogov; e-mail: urokotov@mail.ru

Беломытцев С.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 64 им. В.В. Виноградова ДЗ города Москвы»; e-mail: belomytcev@yandex.ru

Belomytsev S.V. – PhD, assistant professor of department urology and andrology Pirogov Russian National Research Medical University, chief of urological department of city clinical hospital #64 named after V.V. Vinogradov; e-mail: belomytcev@yandex.ru

Юсуфов А.Г. – ассистент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: anvar.yusufov@mail.ru

Yusufov A.G. – assistant professor of urological department Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: anvar.yusufov@mail.ru

Пульбере С.А. – д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: pulpiv@mail.ru

Pulbere S.A. – Dr. Sc., assistant professor of urological department Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: pulpiv@mail.ru

Гуспанов Р.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: doctorren@mail.ru

Guspanov R.I. – PhD, assistant professor of urological department Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: doctorren@mail.ru

Суренков Д.Н. – ассистент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: d.surenkov@gmail.com

Surenkov D.N. – assistant professor of department urology and andrology Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: d.surenkov@gmail.com

Абдулхалигов Э.Х. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН; e-mail: eldarovich.uro@mail.ru

Abdulkhaliгов E.K. – PhD student of department urology and surgical nephrology RUDN University; e-mail: eldarovich.uro@mail.ru

Семенов М.К. – клинический ординатор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН; e-mail: semenov_m.k@mail.ru

Semenov M.K. – resident of department urology and surgical nephrology RUDN University; e-mail: semenov_m.k@mail.ru

Лечение стриктур уретры у мужчин по-прежнему остается наиболее сложным и актуальным разделом оперативной урологии. Продолжающиеся исследования в данной области не принесли окончательного ответа о золотом стандарте лечения структур мочеиспускательного канала у мужчин. Сложность и прецизионность реконструктивных операций на уретре, обилие различных вариантов уретропластики и отсутствие 100% положительного результата сформировали приверженность урологического сообщества к внутренней оптической уретротомии (ВОУТ). Простота и воспроизводимость ВОУТ привела к ее широкому применению у пациентов со стриктурой уретры, не подвергая клинические случаи необходимому тщательному анализу. Таким образом, группа пациентов, перенесших ВОУТ, крайне разнородна по протяженности, ло-

кализации и генезу стриктуры. Возможно, именно это и обуславливает выраженный разброс в показателях эффективности ВОУТ у разных авторов. Эффективность данной методики до настоящего времени остается предметом жарких дискуссий. Целью данного исследования явилась критическая оценка результатов внутренней оптической уретротомии в зависимости от этиологии стриктуры уретры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с июля 2011 года по март 2016 года было выполнено 124 ВОУТ. Показанием к операции служила непротяженная стриктура бульбозного или бульбомембранозного отдела уретры. Для получения наиболее достоверных данных об эффективности ВОУТ, как оперативного метода, из исследования были исключены все пациенты со стенозом уретровези-

кального анастомоза, а также пациенты, перенесшие лучевую терапию. Кроме того, часть пациентов исключена из исследования в связи с отсутствием контактов для послеоперационного наблюдения или нежеланием пациента проводить предложенное обследование. С учетом предъявленных требований и критериев исключения завершили исследование 51 человек.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза (в том числе направленный на выявление возможной этиологии стриктуры), выполнялись следующие исследования: физикальный осмотр, урофлоуметрия с оценкой остаточной мочи, ретроградная и микционная уретрография, анкетирование по опросникам IPSS и шкале качества жизни.

Возраст пациентов варьировал от 25 до 86 лет, средний возраст составил 69,4 года. Средняя протяжен-

ность стриктуры равнялась 0,62 см и варьировала от 0,3 см до 2,0 см. У 41 (80,4%) пациента, стриктура локализовалась в бульбозном отделе уретры, у 10 (19,6%) пациентов сужение мочеиспускательного канала определялось в бульбомембранозном отделе. Всем пациентам хирургическое вмешательство проводилось под спинномозговой анестезией. Методика выполнения была стандартной: пациенты укладывались в литотомическую позицию, после чего выполнялась уретроскопия и под оптическим контролем производилось рассечение рубца (зоны спонгиоза) на 12 часах условного циферблата с использованием «холодного» ножа. Рассечение производилось до визуально здоровых кровотокающих тканей, после чего зона операции свободно пропускала уретротом 21Ch. Операция заканчивалась установкой уретрального катетера 14-16 Ch.

Все пациенты были активизированы вечером в день операции. Для купирования болевого синдрома использовались нестероидные противовоспалительные средства. Вре-

мя пребывания пациента после операции в стационаре составило одни сутки. Пациент выписывался из стационара с уретральным катетером. Сроки дренирования уретральным катетером для всех пациентов, перенесших ВОУТ, составляли три дня. Амбулаторно в назначенный день удаление уретрального катетера совмещалось с выполнением урофлоуметрии.

Медиана наблюдения составила 30,4 месяца (9-60 месяцев). Контрольное обследование в объеме урофлоуметрии выполнялось через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции, ретроградной уретрографии – через 6 месяцев после операции.

Критериями успешного лечения считали отсутствие повторных вмешательств, максимальную скорость мочеиспускания более 15 мл/с и необструктивный тип кривой при контрольной урофлоуметрии, просвет уретры более 15 Ch при уретроскопии, отсутствие признаков стриктуры по данным уретрограммы, количество остаточной мочи менее 100 мл, отсутствие инфекции мочевыводящих путей и улучшение симпто-

мов нарушения функций нижних мочевыводящих путей. Рецидивом стриктуры считалось возникновение сужения мочеиспускательного канала, требующее инвазивного вмешательства (аутокатетеризации, бужирования, повторной ВОУТ, уретропластики).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В периоперационном периоде осложнений не зарегистрировано. После удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех пациентов. Для удобства интерпретации эффективности ВОУТ пациенты согласно полученным результатам были разделены на 3 группы. Первую группу – «группа абсолютной эффективности ВОУТ» – составили больные, не имеющие признаков рецидива стриктуры при обследовании, а также не предъявляющие каких-либо жалоб и не имевшие ни одного последующего вмешательства на уретре после ВОУТ. К этой группе были отнесены 22 (43%) пациента. Во вторую группу – «группа относительной неэффективности ВОУТ» – были включены пациенты, не имеющие никаких вмешательств на мочеиспускательном канале после ВОУТ, однако имеющие ухудшающиеся в динамике результаты обследования или предъявляющие жалобы, косвенно указывающие на развивающиеся проблемы с мочеиспусканием (ослабление струи мочи, недержание мочи, дизурия). В данную группу вошли 20 (39%) больных. Последняя, третья группа, – «группа абсолютной неэффективности ВОУТ» – представлена 9 (18%) пациентами, у которых диагностирован рецидив стриктуры, потребовавший инструментальной или хирургической ее коррекции.

В зависимости от этиологии стриктуры абсолютная эффективность составила при идиопатических стриктурах – 40% (10 пациентов), для стриктур, развившихся после трансуретральных операций –

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, перенесших внутреннюю оптическую уретротомию и включенных в исследование

Показатель	Значение
Количество пациентов, чел.	51
Медиана возраста, лет	69,4
Этиология стриктуры, количество пациентов, чел. (%)	
Травматическая	1 (1,9%)
Ятрогенная:	29 (56,8%)
- трансуретральные вмешательства	19 (37,3%)
- Чреспузырная аденомэктомия	3 (5,8%)
- бужирование	7 (13,7%)
Идиопатическая	10 (19,7%)
Рецидив после уретропластики	11 (21,6%)
Локализация стриктуры, чел. (%)	
- бульбозный отдел	41 (80,3%)
- бульбомембранозный отдел	10 (19,7%)
Медиана протяженности стриктуры	0,62 см (0,43; 1,09 см)
Min-max, см	0,3 – 2,0 см
Наличие цистостомического дренажа, чел. (%)	8 (15,6%)
Медиана показателя максимальной скорости мочеиспускания, мл/с (25 и 75 перцентиль)	7,1 мл/с (2,1; 10,5)
Предшествующая ВОУТ, чел. (%)	8 (15,6%)
Средний показатель шкалы IPSS, баллы	26,4±2,0
Медиана QoL, (25 и 75 перцентиль), баллы	5,5 (5,0; 6,0)

52% (19 пациентов), после перенесенных пластик уретры – 63% (11 пациентов), а после аденомэктомии и бужирования – лишь 20% (10 пациентов). У одного пациента с травматической стриктурой ВОУТ оказалась неэффективной (рис. 1).

Также был проанализирован результат операции в зависимости от наличия ВОУТ в анамнезе. Ранее ВОУТ уже была выполнена 8 пациентам, в данной группе процент успеха составил 25%, в группе же первичных ВОУТ – процент абсолютной эффективности составил 46,5%.

Локализация стриктуры (бульбозный или бульбомембранозный отделы), возраст пациентов и наличие цистостомического дренажа в данной выборке не явились значимыми факторами, влияющими на прогноз эффективности ВОУТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность выполнения операции под местной или проводниковой анестезией, простота исполнения, короткий послеоперационный день сделали внутреннюю оптическую уретротомию наиболее часто используемым вариантом лечения непротяженных стриктур уретры. Первые публикации демонстрировали высокую эффектив-

ность метода, которая была сопоставима, а иногда и превосходила, результаты уретропластики в подобных клинических случаях. Так J.B. Smith и соавт. в 1979 году опубликовали данные об успешности выполнения ВОУТ у 82% пациентов при наблюдении в течение одного года [1]. Н. Vogler и соавт. в 1980 году опубликовали результаты исследования, в котором выполнение ВОУТ в сочетании с гидродинамическим бужированием позволило достичь 89% положительных результатов [2]. М.Ф. Трапезникова и соавт. установили, что после ВОУТ в сочетании с интрауретральной терапией лидазой и ионофорезом антибиотиком у 92,1% пациентов отмечалась стабилизация удовлетворительного мочеиспускания [3].

С накоплением опыта и оценкой отдаленных результатов применения эндоскопических методов лечения стриктур уретры энтузиазм по отношению к внутренней оптической уретротомии уменьшился. В 1992 г. P. Albers опубликовал результаты лечения 937 пациентов с периодом наблюдения 3,9 года и эффективностью методики 62% [4]. V. Pansadoro и P. Emiliozzi в 1996 году представили результаты ВОУТ у одной из самых больших групп пациентов с минимальным периодом наблюдения 5 лет. Среди 224

пациентов, перенесших ВОУТ в период с 1975 по 1990 гг., частота рецидива в целом составила 68%. При стриктуре, локализующейся в бульбозном и/или пенильном отделах, частота рецидивов составила – 58%, 84% и 89%, соответственно. Повторное выполнение уретротомии не улучшало результаты [5]. Современные положительные результаты внутренней оптической уретротомии по-прежнему остаются противоречивыми и колеблются в диапазоне от 10 до 90% через год после операции. А.Г. Мартов и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты лечения 644 пациентов со стриктурой уретры средней протяженностью 1,4 см (от 0,5см до 8,0см), локализующейся в 66,1% случаев в бульбозном отделе уретры. Первичные положительные результаты ВОУТ в этой серии исследований составили 80,4%. Повторная уретротомия была выполнена от 1 до 6 раз в 19,6% случаев, при этом общая частота положительных результатов составила 95,1% [6]. В 2010 году R. Santucci и L. Eisenberg проанализировали результаты ВОУТ, выполненной пациентам в период с 1994 по 2009 гг., и опубликовали самые низкие (8%) безрецидивные результаты после первой операции, с медианой рецидива 7 месяцев, после повторной уретротомии отсутствие рецидивов отмечено у 6%, с медианой рецидива 9 месяцев. Положительные результаты после третьей, четвертой и пятой уретротомий, составили 9%, 0% и 0%, соответственно (медиана рецидива 3 месяца) [7].

J.S. Liu и соавт. на клинических примерах сравнили «приверженность» урологов к ВОУТ или уретропластике: соотношение в пользу уретротомии в 2003 году составляло 24,4 к 1, а в 2013 году – 7,9 к 1 [8].

Столь разнящиеся результаты ВОУТ объясняются как разными градациями успеха операции, так и выраженной гетерогенностью пациентов.

К сожалению, часть авторов считает положительным исход операции уже в том случае, если паци-

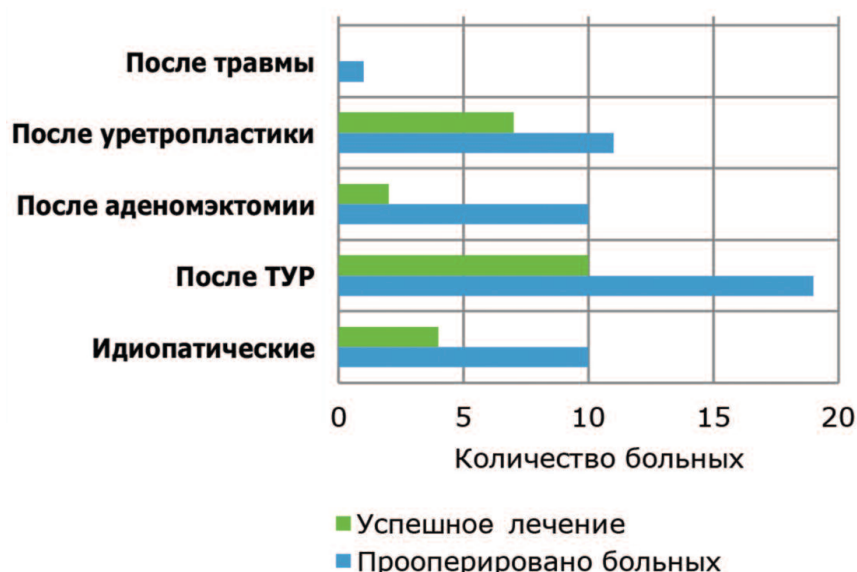


Рис. 1 Абсолютная эффективность ВОУТ в зависимости от этиологии стриктуры

ент не обращался для повторного хирургического вмешательства. При таком подходе к оценке эффективности не учитывается ни субъективное мнение больного, ни функциональные оценки качества мочеиспускания. Именно с этой целью в нашей работе была выделена отдельная группа, которую мы назвали группой «относительной неэффективности лечения». Данную группу составили пациенты, у которых сохранились или вновь возникли проблемы с мочеиспусканием, однако на момент оценки результата полноценный рецидив стриктуры еще не успел развиться. Столь высокий процент пациентов в указанной группе свидетельствует о том, что отсутствие повторных вмешательств не может являться единственным критерием эффективности лечения. Успешный результат лечения должен включать в себя следующие параметры: мочеиспускание удовлетворительной струей, достаточный просвет мочеиспускательного канала, отсутствие у больного СНМП и рецидивирующих инфекций, а также отсутствие значительного количества остаточной мочи.

Другой проблемой, как уже было сказано, является выраженная

гетерогенность пациентов. В последнее время появляется все больше публикаций и диссертационных работ, доказывающих важную роль различных характеристик как самой стриктуры, так и соматического статуса пациента в выборе метода уретропластики [9]. Наверное, каждый хирург, занимающийся реконструктивной хирургией уретры, при выборе оперативного пособия обращает внимание на этиологию, наличие спонгиоза, протяженность, локализацию и степень сужения просвета мочеиспускательного канала. Кроме того, нельзя забывать о таких факторах как наличие предшествующих вмешательств, возраст, сопутствующая патология и желание больного [10]. Однако в выборе ВОУТ, как метода лечения стриктуры уретры, большинство урологов ограничивается лишь протяженностью и локализацией стриктуры. В нашей работе продемонстрирована разница в результатах ВОУТ в зависимости от этиологии стриктуры. Лучшие результаты продемонстрировала ВОУТ у пациентов с непротяженным рецидивом стриктуры после уретропластики (63%) и после перенесенной трансуретральной резекции (52%). Считаем нецелесообразным выпол-

нение ВОУТ пациентам с посттравматическими стриктурами, стриктурами после аденомэктомии и у пациентов, ранее подвергавшихся булжированию уретры.

Положительные результаты повторных уретротомий в данном исследовании составили 25%, что свидетельствует о нецелесообразности рутинного выполнения данной операции даже при непротяженных рецидивах стриктуры после эндоскопической коррекции.

ВЫВОДЫ

Внутренняя оптическая уретротомия сегодня остается доступной опцией в лечении коротких стриктур бульбозного отдела уретры, однако, как и уретропластика, требует дифференцированного индивидуального подхода с оценкой всех характеристик стриктуры и факторов пациента.

Для получения достоверной оценки эффективности лечения, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования со стандартизацией подходов к критериям успеха и соблюдением протокола обследования больного, перенесшего хирургическое вмешательство на уретре. ■

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, спонгиоз, уретротомия, внутренняя оптическая уретротомия, эффективность уретротомии.

Key words: urethral stricture, urethroplasty, spongiositis, urethrotomy, internal optical urethrotomy, efficacy of urethrotomy.

Резюме:

Введение. Лечение стриктур уретры остается сложным вопросом в реконструктивной урологии. Стремление к малоинвазивному лечению порождает приверженность к внутренней оптической уретротомии (ВОУТ), эффективность которой остается предметом дискуссий.

Цель исследования. Оценить истинную эффективность ВОУТ и выявить прогностические факторы рецидива стриктуры.

Материалы и методы. В клинике урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова выполнено 124 ВОУТ. После исключения всех паци-

Summary:

Internal optical urethrotomy: effectiveness and its place in modern urology

S.V. Kotov, S.V. Belomytsev, D.N. Surenkov, S.A. Pulbere, R.I. Guspanov, A.G. Yusufov, E.H. Abdulkhalygov, M.K. Semenov

Introduction. Urethral stricture treatment still remains a complex issue in the field of reconstructive urology. The tendency for minimally invasive treatment leads to the application of internal optical urethrotomy (IOU), whose effectiveness is open to question.

Aim. To evaluate the real effectiveness of IOU and to identify prognostic factors of stricture recurrence.

ентов со стенозом уретро-везикального анастомоза, перенесших лучевую терапию, а также отказавшихся проводить предложенное обследование, завершили исследование 51 человек. Медиана наблюдения составила 30,4 месяца (9-60 месяцев), средний возраст – 69,4 лет, средняя протяженность стриктуры – 0,62 см (0,3 – 2 см).

Результаты. Пациенты были разделены на 3 группы. «Группа абсолютной эффективности ВОУТ» 22 (43%) пациента – больные, не имеющие признаков рецидива стриктуры, не предъявляющие жалоб и не имевшие повторные вмешательства после ВОУТ. «Группа относительной неэффективности ВОУТ» – 20 (39%) пациентов, не имеющих вмешательств на уретре после ВОУТ, однако с ухудшающимися в динамике результатами обследования или предъявляющие жалобы, указывающие на проблемы с мочеиспусканием. «Группа абсолютной неэффективности ВОУТ» – представлена 9 (18%) пациентами, у которых диагностирован рецидив стриктуры, потребовавший инструментальной или хирургической коррекции.

В зависимости от этиологии абсолютная эффективность составила: для идиопатических стриктур – 40%, для стриктур после трансуретральных операций – 52%, после уретропластик – 63%, а после аденомэктомии и бужирования – лишь 20%, при травматических стриктурах ВОУТ оказалась неэффективной.

Положительные результаты повторных уретротомий в данном исследовании составили 25%.

Заключение. Критическая оценка результатов ВОУТ демонстрирует эффективность метода равную 43%. При этом лучший положительный результат (52% и 63%) достигается при стриктурах уретры, развившихся, после трансуретральных вмешательств и рецидивах после уретропластик соответственно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Materials and methods. 124 IOUs were performed in N.I.Pirogov Clinical Hospital №1. After excluding all patients with the stricture of the urethrovesical anastomosis after X-ray therapy and those, who did not want to have the examination suggested, we have 51 persons, who have finished it. Median duration of monitoring was 30.4 months (9-60 months), mean age of the patients was 69.4 years. Mean stricture length was 0.62 cm (0.3-2 cm).

Results. The patients were divided into three groups. The “Absolute Effectiveness of IOU” group consisted of 22 patients (43%), who did not have any signs of stricture recurrence or complaints, and did not have any interventions after IOU. The “Relative ineffectiveness of IOU” group consisted of 20 patients (39%), who did not have any interventions in the urethra after having IOU. However, they demonstrated dynamic worsening of the results of medical examination or had complaints regarding urination difficulties. The “absolute ineffectiveness of IOU” group was represented by 9 patients (18%) diagnosed with stricture recurrence, which required instrumental or surgical correction.

Depending on etiology, we obtained the following values for the effectiveness of IOT. 40% - for idiopathic strictures, 52% - for strictures after transurethral surgery, 63% - after urethroplasty. The effectiveness of IOU after adenomectomy and bougination was only 20%; IOT was ineffective for treating patients with traumatic strictures.

In this study, there were only 25% of positive results of repeated urethrotomies.

Conclusion. According to critical assessment of the results of IOU, the effectiveness of the method was 43%. Herewith, the best results (52% and 63%) were achieved after treatment of urethral strictures, which were developed after transurethral interventions or recurrent complications after urethroplasty, correspondingly.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith PJB, Dunn M, Dounis A. The early results of treatment of stricture of the male urethral using the Sachse optical urethrotome. *Br J Urol* 1979;51:224–28
2. Vogler H, Schönberger B. Optical internal urethrotomy – a report of experiences. *Z Urol Nephrol* 1980;73(8):609-14.
3. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Дутов В.В., Анкудинов А.Г. Лечение стриктур мочеиспускательного канала у мужчин. *Урология и нефрология* 1989;34-7.
4. Albers P, Fichtner J, Bruhl P, Muller SC. Long-term results of internal urethrotomy. *J Urol* 1996;156:1611–14.
5. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *J Urol* 1996;156:73–5.
6. Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Салюков Р.В., Фахрединов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры. *Урология* 2007;5:27-32.
7. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. *J Urol* 2010;183(5):1859-62.
8. Liu JS, Hofer MD. Practice patterns in the treatment of urethral stricture among american urologists: a paradigm change? *Urology* 2015; 86(4):830-4.
9. Котов С.В. Выбор оптимального метода уретропластики при лечении стриктур мочеиспускательного канала у мужчин: дис. ... д-ра мед. наук. Москва: 2015. 306 с.
10. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Котов, С. В., Беломытцев С.В. Выбор оптимального свободного лоскута для заместительной уретропластики при протяженных стриктурах уретры. *Урология* 2011;4:11-16.

REFERENCES (3, 6, 9-10)

3. Trapeznikova M.F., Morozov A.P., Dutov V.V., Ankudinov A.G. Lecheniye striktur mocheispuskatel'nogo kanala u muzhchin [Treatment of urethral stricture in men]. *Urologiya i nefrologiya* 1989; 34-7. (In Russian)
6. Martov A.G., Yergakov D.V., Salyukov R.V., Fakhredinov G.A. Otdalennyye rezul'taty endoskopicheskogo lecheniya striktur uretry [Longterm results of endoscopic treatment of urethral strictures]. *Urologiya* 2007; 5:27-32. (In Russian)
9. Kotov S.V., Vybora optimal'nogo metoda uretroplastiki pri lechenii striktur mocheispuskatel'nogo kanala u muzhchin [Choice of the optimal method of urethroplasty in the treatment of urethral stricture in men]: dis. ... d-ra med. nauk. Moskva: 2015. 306 s. (In Russian)
10. Loran O.B., Veliyev Ye.I., Kotov, S. V., Belomytsev S.V. Vybora optimal'nogo svobodnogo loskuta dlya zamestitel'noy uretroplastiki pri protyazhennykh strikturakh uretry [Choice of an optimal free flap for replacement urethroplasty with extended urethral strictures]. *Urologiya* 2011;4:11-16. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Варианты дренирования верхних мочевых путей после лапароскопической пиелопластики у детей

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Г.В. Лагутин

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

Сведения об авторах:

Рудин Ю.Э. – д.м.н., заведующий отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: rudin761@yandex.ru

Rudin Yu.E. – Dr. Sc., Head of Pediatric Urology Department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation; e-mail: rudin761@yandex.ru

Марухненко Д.В. – к.м.н., заведующий детским уроandroлогическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: dimamarukhnenko@yandex.ru

Marukhnenko D.V. – PhD, head of the children's uroandrological department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation; e-mail: dimamarukhnenko@yandex.ru

Лагутин Г.В. – мл. науч. сотрудник детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Lagutin G.V. – junior researcher of of Pediatric Urology Department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation

На сегодняшний день «золотым стандартом» для коррекции проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента у детей остается расчленяющая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), предложенная J. Anderson и W. Hynes в 1949 году [1], которая по прошествии времени доказала свою надежность и высокий процент хороших результатов (более 90%) [2-13]. До конца XX века данная методика операции выполнялась из открытого доступа. Однако в конце двадцатого столетия появились работы о возможности выполнения данной операции эндовидеохирургическим трансперитонеальным доступом. Так, в 1995 г. С. Peters и соавт. сообщили о первой выполненной лапароскопической пиелопластике (ЛП) у ребенка [14].

В первых сериях наблюдений указывалось на длительное время операции, что связывалось с неопытностью хирургов в использовании лапароскопического доступа, особенно в наложении швов, с несовершенством оптики [15]. Улучшение технической оснащенности операционных, накопление опыта хирургами и активное знакомство с техникой интракорпорального на-

ложения швов позволили улучшить результаты лапароскопической пиелопластики, которые стали сопоставимы с результатами открытых операций [16-19].

Однако результат оперативного лечения гидронефроза зависит не только от оперативного доступа, метода коррекции проходимости ЛМС, опыта хирурга, исходного функционального состояния мочевых путей. Важную роль играет обеспечение адекватного дренирования мочевых путей в послеоперационном периоде.

Существуют работы, посвященные сравнению дренажной и бездренажной пиелопластики [20-22]. Сравниваются варианты дренирования пиелостомой, нефростомой и JJ стентом, положительные и отрицательные стороны каждого метода.

Обсуждаются преимущества и недостатки антеградной и ретроградной установки внутреннего стента, возможные осложнения дилатации дистального отдела мочеточника при ретроградном дренировании стентами у детей младшего детского возраста [23].

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос не только необходимости

дренирования верхних мочевых путей после эндовидеохирургического варианта пиелопластики, но и окончательно не определен оптимальный вариант отведения мочи из почки после подобных операций.

В данной работе мы представляем наш опыт использования различных вариантов дренирования мочевыводящих путей после лапароскопической пиелопластики у детей в зависимости от степени гидронефроза, уровня снижения функции почки и возраста ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2010 по 2016 г. на базе детского уроandroлогического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России оперировано 98 детей (62 мальчика и 36 девочек) с гидронефрозом в возрасте от 9 мес. до 17 лет, средний возраст составил 3,48 года.

На дооперационном этапе всем больным проводилось стандартное урологическое обследование, включавшее в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыводящих путей с доплерокартированием, экскре-

торную урографию, цистографию и статическую нефросцинтиграфию для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства. Для исключения функциональной обструкции, по показаниям, выполнялось УЗИ с лазерной нагрузкой и ретроградная уретеропиелография.

Для оценки степени гидронефроза в своей работе мы использовали международную классификацию Open 2007 года [24]:

Гидронефроз 1 ст. – расширение почечной лоханки;

Гидронефроз 2 ст. – расширение почечной лоханки и чашечек;

Гидронефроз 3 ст. – расширение лоханки и чашечек и истончение паренхимы до $\frac{1}{2}$;

Гидронефроз 4 ст. – расширение лоханки и чашечек с истончением паренхимы более $\frac{1}{2}$.

Критерием оценки функционального состояния почек являлась степень дефицита очищения почки по данным нефросцинтиграфии: I стадия – отсутствие нарушения функции или дефицит очищения не более 25%; II стадия – дефицит очищения 26 – 50 %; III стадия – дефицит очищения 51 – 75 %; IV стадия – более 75%, вплоть до афункциональной кривой. Определение функционального состояния почек является неотъемлемой частью обследования, так как позволяет определить объем оперативного лечения и определить прогноз лечения.

Распределение больных в зависимости от степени снижения функции почек представлено в таблице 1.

У семи больных при обследовании данные ультразвукового ис-

следования соответствовали 4 ст. гидронефроза (выраженная дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), с истончением паренхимы), имелось значительное нарушение паренхиматозного кровотока и снижение функции почки более, чем на 75%. Этим пациентам предварительно выполнена пункционная нефростомия с целью оценки резервных возможностей органа. Через один месяц у трех детей младенческого возраста и двух детей 14 и 15 лет отмечено улучшение функции почки (на 25% и более) на фоне сокращения размеров ее коллекторной системы и улучшения почечного кровотока. Этим пациентам выполнена органосохраняющая операция – лапароскопическая пиелопластика. Двум детям дренирование почки не помогло значимо улучшить функцию паренхимы, в связи, с чем проведена нефрэктомия.

Показаниями к операции служили отрицательная динамика размеров ЧЛС почки в течение года, признаки снижения функции почки и нарушения уродинамики по данным статической и динамической нефросцинтиграфии, истончение паренхимы почки, обострения пиелонефрита или эпизоды лейкоцитурии, боли в животе.

В сомнительных случаях, при гидронефрозе 1-2 степени, для уточнения функционального или органического характера обструкции 15 детям выполнено ультразвуковое исследование почек с лазером (фармакопроба). Сохранение расширения лоханки и чашечек более 30% от исходного, спустя 2 часа после

введения лазикса считалось признаками обструкции. Больным с подозрением на пересекающийся сосуд все исследование проводили строго в положении стоя. Данный подход обеспечил выявление перемежающегося гидронефроза у 5 больных, у которых признаки обструкции возникали только в вертикальном положении тела при смещении почки вниз.

Подавляющее большинство пациентов (96 детей) оперированы лапароскопическим доступом. Двум больным операция проведена ретроперитонеоскопически, однако, из-за ограниченного рабочего пространства, данный доступ не нашел в нашей клинике широкого распространения. Методом выбора была расчлняющая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по методу Anderson-Hynes (93 пациента), которая выполнялась антевазально при наличии добавочного сосуда. У двух пациентов с гидронефрозом и мочекаменной болезнью (МКБ) данная операция сочеталась с литоэкстракцией. 5 пациентам выполнен антевазальный пиело-пиелоанастомоз, так как признаков стриктуры в зоне ЛМС выявлено не было, а причиной нарушения оттока мочи являлся добавочный сосуд.

ОПЕРАТИВНАЯ ТЕХНИКА

Причиной обструкции у 76 пациентов (77,6%) была сегментарная дисплазия стенки мочеточника и у 22 детей (22,4%) выявлен абберантный (пересекающийся) сосуд. Больной укладывался на операционном столе в положение на боку, с поворотом в $\frac{3}{4}$. При использовании трансперитонеального доступа первый 5-мм троакар для оптики устанавливали в области пупка. После создания пневмоперитонеума под контролем зрения вводили рабочие троакары 3 мм и 5 мм. Детям 1-7 лет операцию выполняли двумя 3-мм инструментами. ■

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от степени снижения функции почки по данным динамической нефросцинтиграфии

Степень гидронефроза и нарушения функции почки	Нарушения функции нет	Снижение функции на 0-25%	Снижение функции на 26-50%	Снижение функции на 51-75%	Снижение функции на >75%	ВСЕГО
1-2 ст.	21	6	0	0	0	27
2-3 ст.	0	22	14	0	0	36
3-4 ст.	0	7	15	6	7	35
Итого:	21	35	29	6	7	98

Рассекали париетальную брюшину и смещали толстую кишку медиально. Лоханку и мочеточник выделяли в объеме достаточном, для формирования анастомоза без натяжения. Через брюшную стенку накладывали лигатуру, фиксирующую лоханку в стабильном положении. После пересечения лоханки выше зоны сужения производилась спатуляция мочеточника до здоровых тканей на протяжении 2-3 см. Анастомоз формировали непрерывным швом Monocril 6/0. После формирования задней стенки анастомоза устанавливался интубирующий дренаж JJ стент или стент-пиелостома. Следующим этапом проводилось ушивание передней стенки анастомоза. Производилось ушивание дефекта брюшины. Операция заканчивалась установкой страхового дренажа в брюшную полость и уретрального катетера, которые удалялись на вторые – третьи сутки при неосложненном течении послеоперационного периода.

МЕТОДЫ ДРЕНИРОВАНИЯ

Были использованы разные способы дренирования почки. Основным вариантом дренирования была установка внутреннего «JJ» стента 72 пациентам. В зависимости от возраста ребенка применяли стенты различных размеров и длины: 4 Сн/15 см (10-24 мес.), 4 Сн/20 см (2-6 лет), 4,7 Сн/22 см (6-10 лет), 4,7 Сн/25 см (10-13 лет), 6 Сн/25 см (13-17 лет). Важно отметить, что у детей 10-24 месяцев и моложе, не всегда удается провести стент 4 Сн, поэтому целесообразно иметь стенты меньшего диаметра (3 Сн). Однако в нашем арсенале подобных дренажей не было.

Установка дренажа проводилась антеградным способом, после формирования задней губы анастомоза. Через канал одного из инструментов, либо при помощи пункционной иглы через прокол на коже в поясничной области заводили в мочеточник струну-проводник, по

которой устанавливали внутренний стент. Однако у 16 (61,5%) из 26 детей в возрасте 10-24 мес. при антеградном способе установки стента встречено непреодолимое препятствие в зоне везико-уретерального соустья. В связи с чем 7 (43,8%) из 16 больных были перемещены в литотомическое положение, выполнена цистоскопия с дилатацией устья мочеточниковыми бужами и ретроградная установка стента. Данная процедура с перемещением больного и повторным созданием стерильной зоны потребовала около 50-80 мин. Одному больному (14,3%) установить ретроградно стент JJ 4Сн не удалось, операция завершена путем наложения пункционной пиелостомы, что увеличило время операции еще на 40 мин. Основные эпизоды удлинения времени операции были связаны не с формированием уретеропиелоанастомоза (среднее время 40 мин), а с выполнением нестандартных методов отведения мочи.

В дальнейшем мы изменили подход к дренированию почки у детей младшего (10-24 мес.) возраста. В случае возникновения затруднения проведения стента минимального (4 Сн) размера у 9 из 16 детей (56,2%), у которых отмечено препятствие в предпузырном отделе мочеточника, отведение мочи осуществляли стент-пиелостомой. Мы не пытались устанавливать стент ретроградно и бужировать устье мочеточника. Считаем дилатацию устья мочеточника бужами опасной манипуляцией у детей младшего возраста из-за угрозы развития рубцового сужения дистального отдела мочеточника. Данное осложнение мы наблюдали у одного (14,3%) ребенка из 7 больных с бужированием устья, стеноз возник через два месяца после операции. Этому ребенку проведена реимплантация мочеточника по Коэну с хорошим результатом.

Стент-пиелостома представляет собой трубку 6 Сн с отверстиями, проходящую через зону

анастомоза в проксимальный отдел мочеточника, трубка имеет полный завиток в лоханке и далее уже без отверстий выходит на кожу. Установка стент-пиелостомы проводилась следующим образом: чрескожно в поясничной области вводили пункционную иглу через мышцы в лоханку. По игле заводили металлический проводник в мочеточник. Далее по принципу Сельдингера вводили стент-пиелостому по проводнику таким образом, чтобы уретеральная часть дренажа прошла через зону анастомоза в проксимальный отдел мочеточника, а полный завиток трубки разместился в лоханке. Дренажную трубку фиксировали к коже узловыми швами.

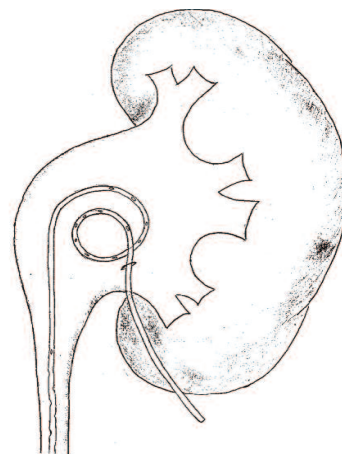


Рис. 1. Схема положения стент-пиелостомы в лоханке. Короткий участок стента с отверстиями в мочеточнике, завиток в лоханке, часть стента без отверстий выходит через лоханку на кожу

Схема положения стент-пиелостомы представлена на рисунке 1.

Больным с гидронефрозом 4 ст. (13 пациентов) с выраженным расширением коллекторной системы почки, с истончением паренхимы и снижением функции, помимо JJ стента, который не мог обеспечить полноценного дренирования почки, устанавливали нефростому. Двум из пяти пациентов, которым выполнен пиело-пиелоанастомоз, проведено дренирование нефростомой без стента. Всего нефростому использовали у 17 (17,3%) больных.

Нефростому устанавливали после формирования задней губы уретеропиелоанастомоза, проводили длинную пункционную иглу снаружи

внутри под контролем зрения через мышцы поясничной области, паренхиму, среднюю чашечку почки в лоханку. По игле заводили металлический проводник, по которому бужами расширяли пункционный ход до размера нефростомического дренажа. Трубку фиксировали к коже капроновыми лигатурами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оперативного лечения оценивались по следующим параметрам: длительность операции, сроки госпитализации; осложнения, разрешившиеся при консервативном лечении и потребовавшие повторной операции или манипуляции под наркозом; степень расширения лоханки и чашечек; длительность дренирования верхних мочевых путей.

Отдаленные результаты оценены в сроки от 6 мес. до 6 лет.

Успешным результатом лечения гидронефроза считали исчезновение жалоб, отсутствие конверсии, повторных операций и манипуляций, уменьшение размеров лоханки и чашечек, улучшение или стабилизация функции почек.

Длительность лапароскопической пиелопластики варьировала от 90 до 370 мин, в среднем – 155 ± 15,2 мин. Наиболее продолжительная операция была в случае невозможности антеградного и ретроградного проведения стента у ребенка младенческого возраста, которому в результате была установлена нефростома. Много времени было потрачено на укладку больного для выполнения цистоскопии, неэффективные попытки бужирования мочеточника, ретроградное стентирование и возвращение пациента в

первоначальное положение «на боку». Исходно отсутствие в арсенале хирурга стентов оптимального возрастного размера 3Сн для детей младшей возрастной группы и активные попытки провести струну большего диаметра приводили к травматизации и отеку предпузырного сегмента мочеточника. На сегодняшний день нами принята за стандарт тактика, при которой неудачная попытка антеградного проведения стента через уретерovesикальный сегмент считается поводом для прекращения дальнейших попыток установки стента, включая ретроградное бужирование устья мочеточника, в пользу использования стент-пиелостомы.

Послеоперационный койко-день после лапароскопической пиелопластики составил 4-12 дней, среднее количество койко-дней – 7,5 ± 0,6 дня.

Среди интраоперационных осложнений отмечено кровотечение из брюшной стенки в области установки троакара у 1 (1%) пациента, которое остановлено глубоким прошиванием тканей с захватом сосуда. У 1 (1%) пациента, с подковообразной почкой, трижды оперированного ранее, потребовалась конверсия из-за сложностей идентификации лоханки в грубых рубцах.

В послеоперационном периоде, в зависимости от способа временного отведения мочи, были отмечены осложнения, представленные в таблице 2.

Мочевой затек в результате негерметичности пиелоуретерального анастомоза наблюдали у 4 детей (4,1%) с гидронефрозом 3-4 ст., что потребовало установки пункционной нефростомы. Причиной данного осложнения считаем неадекватное дренирова-

ние почки у пациентов с выраженным расширением лоханки и чашечек, был установлен только JJ стент 4 Ch, который был обтурирован сгустком крови. Именно эти осложнения заставили нас более активно использовать нефростому у больных с гидронефрозом 4 ст. Мочевой затек удалось устранить, дренировав почку нефростомой, однако у двух из этих больных в отдаленном послеоперационном периоде возникло сужение зоны анастомоза, потребовавшее повторной операции (эндопиелотомия и лапароскопическая пластика ЛМС).

У двух пациентов с JJ стентами отмечена неадекватная функция дренажа, что сопровождалось значительным расширением ЧЛС и обострением пиелонефрита, что потребовало установки пункционной нефростомы. Данные осложнения не сопровождались мочевым затеком и признаками стеноза уретеропиелоанастомоза.

В 2 (2%) случаях отмечено самостоятельное отхождение дренажей. У одного ребенка потеря нефростомического дренажа в раннем послеоперационном периоде потребовала повторной пункционной нефростомии. У одного пациента через 2 недели после операции потеря стента-пиелостомы сопровождалась временным расширением ЧЛС, однако повторного дренирования не требовалось. Причиной осложнения считаем недостаточно надежную фиксацию дренажной трубки к коже и ненадлежащий надзор родителей за ребенком дома.

Рефлюкс по стенту с атакой пиелонефрита отмечен у 1 (1%) пациента в возрасте 11 мес., что потребовало повторной установки уретрального катетера и коррекции антибактериальной терапии. ■

Таблица 2. Частота осложнений в зависимости от метода дренирования почки

Способ дренирования почки	Осложнения					Всего
	Мочевой затек n (%)	Нарушение функции дренажа (обструкция) n (%)	Потеря дренажа n (%)	Рефлюкс по дренажу n (%)	Стеноз устья мочеточника	
JJ стент (72)	4 (4,1%)	2 (2%)	–	1 (1%)	1 (1%)	8 (8,2%)
Стент-пиелостома (9)	–	–	1 (1%)	–	–	1 (1%)
Нефростома (2)	–	–	1	–	–	1 (1%)
JJ стент+нефростома (15)	–	–	–	–	–	–
Итого: 98	4 (4,1%)	2 (2%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	10 (10,2%)

Длительность послеоперационного дренирования зоны анастомоза составила около 5 недель, в среднем $34,6 \pm 2,4$ дня. Однако при сужении предпузырного отдела мочеточника и гидронефрозе 4 ст. стент удаляли через 6-7 недель.

Удаление нефростомы проводили через 4-6 недель после операции, а при использовании двойного дренирования – после удаления внутреннего стента. Нефростому удаляли после поэтапного ее пережатия, направленного на постепенное включение моторики лоханки, на фоне послеоперационного отека анастомоза. Перекрытие дренажа проводили с обязательным введением антисептика в лоханку для предупреждения обострения пиелонефрита. Мы использовали 1% раствор диоксидина 5 мл, который вводили в лоханку по нефростоме. Нефростому пережимали поэтапно с постепенным увеличением интервала времени: 2-4-8-12-24 часа в сутки. Открывая пережатую нефростому, измеряли объем остаточной мочи в ЧЛС, уменьшение которого свидетельствовало о восстановлении уродинамики и улучшении проходимости по анастомозу. По данным УЗИ оценивали динамику сокращения размеров ЧЛС, в отдельных случаях выполняли антеградную пиелуретрографию, которая позволяла рентгенологически подтвердить проходимость через зону анастомоза.

Наибольшее число осложнений возникло у детей с внутренним дренированием JJ стентом 8 из 10.

В отдаленные сроки после лапароскопической пиелопластики 4 (4%) пациентам в связи со стенозом зоны анастомоза потребовалась повторная операция в связи с увеличением размеров ЧЛС и рецидивирующим течением пиелонефрита. 2 (2%) пациентам выполнена эндопиелотомия с хорошим результатом. 2 (2%) детям проведена повторная лапароскопическая пиелопластика с положительным эффектом. У 1 (1%) пациента после лапароскопической пиелопластики, не-

смотря на восстановленный пассаж мочи, потребовалось выполнение нефрэктомии в связи с дальнейшим снижением функции органа. Мы считаем, что выполнение реконструктивно-пластической операции у больного с высоким дефицитом функции почки (79%), было тактической ошибкой.

Хороший эффект лечения без осложнений, получен у 88 (89,7%) больных в результате одной операции. Успешный результат лапароскопической пиелопластики удалось достигнуть у 93 (94,9%) пациентов после первой операции лапароскопической пластики ЛМС, после повторной операции – у 100% больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопическая пиелопластика постепенно становится наиболее распространенным методом лечения обструкции пиелуретерального сегмента у детей, с эффективностью сопоставимой с результатами открытых операций, а частота осложнений снижается с 36% до 2% [2-4,6,7,9,11,25]. Известны преимущества лапароскопической пиелопластики: хорошая визуализация анатомических структур за счет оптического увеличения, локальное выделение пиелуретерального сегмента, возможности прецизионного наложения швов, достаточное рабочее пространство для выполнения пиелуретероанастомоза, хороший косметический эффект, короткий послеоперационный период и быстрое восстановление физической активности.

В литературе можно встретить данные авторов о дренажной и бездренажной пиелопластике. В исследовании К. Smith и соавт. из 52 пациентов, которым установлен внутренний стент, осложнения развились у 6 (12%) пациентов, они включали инфекцию мочевых путей (3 детей), временную обструкцию (3 детей). Из 65 пациентов, которым не проводилось стентирование, осложнения развились у 10 (15%)

детей: длительное подтекание мочи по страховому дренажу (3 детей), уринома (3 пациента), непроходимость анастомоза (3 пациента) и инфекция мочевыводящих путей (1 случай) [23].

Обсуждая вариант бездренажного способа пиелопластики эндовидеохирургическим доступом, считаем, что для его использования существуют довольно узкие показания. Это начальные стадии гидронефроза 2 ст. (без значимого расширения лоханки и чашечек), широкий герметичный анастомоз при пересекающем сосуде у детей старше 6-8 лет, не склонных к выраженному отеку тканей лоханки и мочеточника. По нашему мнению, при бездренажной пиелопластике очень велика опасность обидных мелких осложнений, которые могут иметь очень серьезные последствия. Речь идет о кровяном сгустке в лоханке, минимальной негерметичности анастомоза, отеке анастомоза. Эти состояния при адекватном дренировании почки не приведут к осложнениям, либо их число будет гораздо меньшим. Имея 15-летний опыт открытых бездренажных пиелопластик, мы считаем их широкое использование не целесообразным [20]. Уверены, что преимущества бездренажных методик не столь убедительны для активного применения.

Проводя анализ дренажных методик пластики ЛМС, отметим, что, хотя описанная J. Anderson и W. Hynes пиелопластика была выполнена без использования стента [1], большинство детских урологов выступают за использование внутреннего и/или наружного дренирования, что обеспечивает поддержание правильного положения и «шинирование» зоны анастомоза, профилактику послеоперационной обструкции и стабильное отведение мочи. Наиболее распространенным вариантом дренирования является установка внутреннего JJ стента, также используется мочеточниковый сплент катетер (стент-пиелостом) и нефростомиче-

ские дренажные трубки, но каждый из вариантов отведения мочи имеет свои достоинства и недостатки.

Оценивая эффективность дренирования JJ стентом, ряд авторов указывают на сложности проведения внутреннего стента как при антеградной, так и при ретроградной его установке [21,23,26-28] и относительно высокую (до 12%) частоту осложнений [21], особенно, развитие стриктуры уретерovesикального соустья [29].

Исследование С. Zoeller и соавт. указывает на невозможность проведения double J стента у 9 из 48 пациентов [30]. В сочетании с другими осложнениями, такими как дислокация стента, инфекция мочевых путей, или окклюзия катетера, установка double J стента привела к 35% осложнений по сравнению с 13% в группе с трансренальным стентированием. У 4 (8,3%) пациентов, которым установлен double J стент, потребовалась повторная пиелопластика.

R. Maheshwari при выполнении 74 пиелопластик, с антеградной установкой внутреннего стента сообщил о 13 (17,5%) случаях затруднения проведения дренажа, что потребовало его ретроградной установки. Стоит отметить, что и ретроградный метод установки дренажа не является безопасным, осложнения возникают с частотой до 7% [27].

К недостаткам внутреннего стента авторы относят необходимость его удаления под наркозом [30]. К наиболее частым осложнениям дренирования внутренним стентом относятся инфекции мочевых путей [30-32] и миграция стента [33,34]. Минусом дренирования почки JJ стентом и стент-пиелостомой служит отсутствие возможности объективной оценки проходимости через зону анастомоза. Другой особенностью дренирования внутренним стентом и стент-пиелостомой является малый диаметр трубки и дренажных отверстий, что создает риск обтурации дренажа и, как следствие, возникновение мочевого за-

тека, стеноза анастомоза и обострению пиелонефрита.

По нашему мнению, дренирование JJ стентом позволяет достигнуть хорошего результата при наличии полного спектра размеров стентов, требующихся ребенку в зависимости от возраста. При отсутствии необходимых дренажей малого диаметра (3 Сн), стоит отказаться от попыток использования JJ стента в пользу стента-пиелостомы или нефростомы.

В исследовании В. VanderBrink и соавт. проведен анализ 59 пиелопластик с установкой KISS катетера (Kidney Internal Splint/Stent), (аналог стент-пиелостомы) у 57 больных. Средний возраст пациентов составил 23 месяца. При данном методе дренирования не выявлено подтекания мочи через зону анастомоза. Непреднамеренное удаление KISS катетера не произошло ни у одного пациента. Послеоперационные эпизоды лихорадки и инфекции мочевых путей развились у двух пациентов без миграции стента [29].

Использование наружных дренажей также имеет свои недостатки. Так при установке наружных дренажей повышается риск инфекции, пациент ощущает дискомфорт в месте выхода дренажа, подтекание мочи по свищу после удаления дренажа. Но наиболее значимым является повреждение почечной паренхимы и развитие кровотечения при установке нефростомы. Такие случаи описаны в исследовании G. Sibley [33]. У 4 пациентов с внешними стентами отмечено значительное кровоизлияние, которое потребовало переливания крови после установки дренажа через почку. Это осложнение также было отмечено G. Ninan, однако переливания крови больному не потребовалось [11]. Другим потенциальным осложнением наружных дренажей является проблема подтекания мочи (> 24 ч) в месте удаления наружного стента или нефростомы. Это произошло у 13 (19%) из 67 пациентов с нефростомиче-

ской трубкой Cummings и 3 (20%) из 15 пациентов с другими наружными дренажами [35].

Таким образом, преимущества внутреннего дренирования заключаются в возможности длительного пассажа мочи без контакта дренажа с внешней средой, что при правильной установке стента не приводит к выраженной социальной дезадаптации больного и снижает риск воспалительных осложнений [36]. Однако наряду с достоинствами внутреннего дренирования, есть и недостатки. Так, часто мерой при использовании внутреннего JJ стента требуется установка уретрального катетера в мочевого пузыря с целью профилактики рефлюкса мочи по стенту и необходимость в последующей цистоскопии для удаления стента, которая может привести к таким осложнениям как орхоэпидидимит, простатит, стриктура уретры [37,38].

С другой стороны, наружные методы дренирования верхних мочевых путей обеспечивают более адекватное отведение мочи и позволяют визуально контролировать количество выделяемой мочи, а их удаление не требует эндоскопического вмешательства. Однако применение наружного метода дренирования верхних мочевых путей сопряжено с их дополнительной травматизацией при самой установке дренажа, кроме того наружные дренажи имеют связь с окружающей средой, что повышает вероятность инфицирования мочевых путей, а также требуют тщательного контроля за фиксацией дренажа, что очень проблематично, особенно у детей младшего возраста [39].

Таким образом, выбор оптимального способа послеоперационного дренирования почки после лапароскопической пиелопластики в зависимости от возраста ребенка, степени расширения чашечно-лоханочной системы и снижения функции почки позволяет минимизировать частоту осложнений, уменьшить время оперативного вмешательства и что важно для ребенка, сократить длительность наркоза. ■

ВЫВОДЫ

1. Детям младенческого и младшего возраста (10-24 мес.) при выполнении эндовидеохирургической пиелопластики предпочтительно использование стент-пиелостомы.

2. Больным с гидронефрозом 3-4 ст. со значительным расширением ЧЛС и снижением функции почки целесообразно применение двойного дренирования JJ стент + нефростомы или пиелостомы.

3. Бездренажные методики эн-

довидеохирургической пластики ЛМС не имеют показаний к широкому применению, особенно у детей младшего возраста. Целесообразно их ограниченное использование из-за высокого риска серьезных осложнений. ■

Ключевые слова: гидронефроз, дренирование верхних мочевыводящих путей, лапароскопическая пиелопластика, дети.
Key words: hydronephrosis, drainage of the upper urinary tract, laparoscopic pyeloplasty, children.

Резюме:

Введение. В научных работах, посвященных лапароскопической пиелопластике у детей при лечении гидронефроза, указывается на трудности дренирования почки в послеоперационном периоде и связанные с этим осложнения. **Цель** исследования показать варианты временного отведения мочи после лапароскопической пиелопластики у детей в зависимости от степени гидронефроза и возраста.

Материалы и методы. В детском уроandroлогическом отделении НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в 2010- 2016 гг. оперировано 98 детей (62 мальчика и 49 девочек) с гидронефрозом в возрасте от 9 мес. до 17 лет (средний возраст составил 3,48 года).

96 пациентов оперированы лапароскопическим доступом, двое детей – ретроперитонеоскопически. Выполнялась пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по методу Anderson-Hynes, у двух пациентов она сочеталась с литоэкстракцией, 5 пациентам выполнен антевазальный пиело-пиелоанастомоз.

Длительность операции колебалась от 90 до 370 мин ($155 \pm 15,2$ мин). В зависимости от способа дренирования пациенты распределились следующим образом: внутренний стент установлен 72 пациентам, стент-пиелостомы – 9 (детям 10-24мес), внутренний стент+нефростомы – 15, нефростомы – 2 больным. 65 детям дренажи были установлены антеградно, 7 пациентам младшего возраста – ретроградно.

Результаты. Среди интраоперационных осложнений отмечено кровотечение из брюшной стенки в области установки троакара у 1 (1%) пациента и конверсия у 1 (1%) ранее трижды оперированного пациента.

В зависимости от способа дренирования почки были отмечены следующие осложнения. При установке JJ стента: мочевой затек отмечен у 4 (4,1%) детей с гидронефрозом 4 ст., нарушение функции дренажа со значительным расширением чашечно-лоханочной системы и острым пиелонефритом – у 2 (2%) пациентов, рефлюкс по стенту – у 1 (1%) пациента, нарушение функции стент-пиелостомы – у 1 (1%) пациента, самостоятельное ее отхождение – 1 (1%) пациент, выпадение нефростомы – у 1 (1%) ребенка.

Длительность послеоперационного дренирования в среднем составила $34,6 \pm 2,4$ дня. Однако при сужении предпузырного отдела мочеточника и гидронефрозе 4 ст. стент удаляли через 6-7недель.

Хороший эффект лечения без осложнений, получен у 88 (89,7%) больных в результате одной операции. Успешный результат лапароскопической пиелопластики удалось достичь у 93 (94,9%) пациентов после первой операции лапароскопической пластики ЛМС и у 100% больных. После повторной операции.

Заключение. Детям младенческого и младшего возраста (10-24 мес) при выполнении эндовидеохирургической пиелопластики предпочтительно использование стент-пиелостомы. Больным с гидронефрозом 3-4 ст. со значительным расширением ЧЛС и снижением функции почки целесообразно применение двойного дренирования – JJстент + нефростомы или пиелостомы. Бездренажные методики эндовидеохирургической пластики ЛМС не имеют показаний к широкому применению, особенно у детей младшего возраста. Оптимальный метод послеоперационного дренирования почки после лапароскопической пиелопластики позволяет улучшить результаты оперативного лечения и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Variants for upper urinary tract drainage after laparoscopic pyeloplasty in children

Yu.E. Rudin, D.V. Maruhnenko, G.V. Lagutin

Introduction. Scientific papers, which deal with laparoscopic pyeloplasty in children with hydronephrosis, pay attention to the difficulties of renal drainage during the postoperative period and the associated complications. The aim of this study is to demonstrate the variants of temporary urine diversion in children after laparoscopic pyeloplasty, depending on the degree of hydronephrosis and patient's age.

Materials and methods. 98 children (62 males and 49 females), aged from 9 months to 17 years (mean age was 3.48 years) underwent surgery in the pediatric uroandrological department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia) during the period of 2010-2016.

96 patients received surgery with laparoscopic access; two patients underwent retroperitoneoscopic surgery. Surgery of the pyeloureteral segment was performed according to Anderson-Hynes method; in two patients, the operation was combined with lithoextraction. 5 patients underwent antevasal pyelo-pyelo anastomosis.

The duration of the surgery varied from 90 to 370 min (mean 155 ± 15.2 min). According to the way of drainage, the patients were distributed as follows: 72 patients had internal stenting, 9 patients (aged 10-24 months) received internal stenting combined with nephrostomy, nephrostomy was performed in 2 patients. 65 patients had antegrade drainage; 7 infants had retrograde drainage.

Results. Among intraoperative complications, one patient (1%) had bleeding from the abdominal wall, where a trocar was placed. In addition, one patient (1%), who previously underwent three surgical interventions, had conversion.

Depending on the type of renal drainage, the following complications were recorded. Among those with the JJ stent, urinous infiltration was found in 4 patients (4.1%) with grade IV hydronephrosis, two patients (2%) had impairment of drainage function combined with the dilation of the pelvicalyceal system and acute pyelonephritis, one patient (1%) had reflux, one had impaired function of pyelostomy stenting, one had its withdrawal, and one child (1%) had a nephrostomy loss.

The mean duration of post-operative drainage was 34.6 ± 2.4 days. However, stent withdrawal was performed 6-7 weeks after the surgery in case of 4 grade hydronephrosis and constriction of the prevesical ureter.

A good outcome of treatment, without complications, was in 88 patients (89.7%), who had one surgery. We managed to perform successful laparoscopic pyeloplasty in 93 patients (94.9%) after the first surgery of the pyeloureteral segment. The second surgical intervention brought successful results in 100% of the patients.

Conclusion. It is preferable to perform internal stenting combined with nephrostomy for treating babies (aged 10-24 months), who undergo endovideosurgical pyeloplasty. For patients with grades III-IV hydronephrosis, who have significant dilation of the pelvicalyceal system and impairment of renal function, it is advisable to apply double drainage: the JJ stent combined with nephrostomy or pyelostomy. Non-drainage methods of endovideosurgical plasty of the pelvicalyceal system are not recommended for wide application, especially in babies. The optimal method of post-operative renal drainage after laparoscopic pyeloplasty helps to increase the results of surgical treatment and reduce the incidence of post-operative complications.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: a case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. *Br J Urol* 1949;21(3):209-14.
2. Bonnard A, Fouquet V, Carricaburu E, Aigrain Y, El- Ghoneimi A. Retroperitoneal laparoscopic versus open pyeloplasty in children. *J Urol* 2005;173: 1710-3. DOI: 10.1097/01.ju.0000154169.74458.32
3. Yee DS, Shanberg AM, Duel BP, Rodriguez E, Rajpoot D. Initial comparison of robotic-assisted laparoscopic versus open pyeloplasty in children. // *Urology* 2006;67(3):599-602. DOI: 10.1016/j.urology.2005.09.021.
4. Lee RS, Retik AB, Borer JG, Peters CA. Pediatric robot assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty: comparison with a cohort of open surgery. // *J Urol* 2006;175(2):683-7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00183-7
5. Chacko JK, Koyle AAA, Mingin GC, Furness PD 3rd. The minimally invasive open pyeloplasty. *J Pediatr Urol* 2006;2(4):368-72. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.05.001. Epub 2006 Jun 22.
6. Piedrahita YK, Palmer JS. In one-day hospitalization after open pyeloplasty possible and safe? *Urology* 2006;67(1):181-4. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.044
7. Врублевский С.Г., Шмыров О.С., Врублевская Е.Н., Кулаев А.В., Лазивили М.Н., Корочкин М.В. Эндовидеохирургия гидронефроза у детей. Техника. Дренирование. Осложнения. Сборник тезисов V Юбилейной Всероссийской школы по детской урологии-андрологии. 2016. С. 41-42.
8. Piaggio LA, Franc-Guimond J, Noh PH, Wehry M, Figueroa TE, Barthold J, et al. Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction in infants and children: comparison with open surgery. *J Urol* 2007;178(4 Pt 2):1579-83. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.159
9. Braga LHP, Lorenzo AJ, Farhat WA, Bagli DJ, Khoury AE, Pippi Salle JL. Outcome analysis and cost comparison between externalized pyeloureteral and standard stents in 470 consecutive open pyeloplasties. *J Urol* 2008;180(4 Suppl):1693-8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.084
10. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Арустамов Л.Д., Лагутин Г.В. Эндовидеохирургия при лечении обструкции пиелoureтерального сегмента у детей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):110-115.
11. Ninan GK, Sinha C, Patel R, Marri R. Dismembered pyeloplasty using double J stent in infants and children. *Pediatr Surg Int* 2009;25(2):191-4. DOI: 10.1007/s00383-008-2313-7
12. Коварский С.Л., Захаров А.И., Агеева Н.А., Сотаева З.З., Текотов А.Н., Склярова Т.А., Струянский К.А. Опыт применения неразобщающей пиелопластики при гидронефрозе у детей. Сборник тезисов V Юбилейной Всероссийской школы по детской урологии-андрологии. 2016. С. 58-59.
13. Бондаренко С.Г., Абрамов Г.Г. Лапароскопическая пиелопластика у детей грудного возраста. *Детская хирургия* 2013;(6):7-10.
14. Peters CA1, Schluskel RN, Retik AB. Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 1995;153(6):1962-5.
15. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 1993;150(6):1795-9. PMID: 8230507
16. Eden C, Gianduzzo T, Chang C, Thiruchelvan N, Jones A. Extraperitoneal laparoscopic pyeloplasty for primary and secondary ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2004;172(6 Pt 1):2308-11.
17. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic pyeloplasty: current status. *BJU Int*. 2005;95(Suppl 2):102-5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05208.x
18. Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: The first 100 cases. *J Urol* 2002;167(3):1253-6.
19. Moon D.A, El-Shazly M.A, Chang C.M, Gianduzzo T.R, Eden C.G. Laparoscopic pyeloplasty: Evolution of a new gold standard. *Urology* 2006;67(5):932-6. DOI: 10.1016/j.urology.2005.11.024
20. Рудин Ю.Э., Осипова А.И., Кузнецова Е.В. Оптимальные методы дренирования мочевыводящих путей после пластики прилоханочного отдела мочеточника у детей с гидронефрозом. *Детская хирургия*. 2000;(5):16 – 19.
21. Vijayanand D, Hasan T, Rix D, Soomro N. Laparoscopic transperitoneal dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2006;20(12):1050-3. DOI: 10.1089/end.2006.20.1050
22. Chandrasekharan VV. Is retrograde stenting more reliable than antegrade stenting for pyeloplasty in infants and children? *Urology* 2005;66(6):1301-4. DOI: 10.1016/j.urology.2005.06.132
23. Smith KE, Holmes N, Lieb JI, Mandell J, Baskin LS, Kogan BA, Walker RD 3rd. Stented versus nonstented pediatric pyeloplasty: a modern series and review of the literature. *J Urol* 2002;168(3):1127-30. DOI: 10.1097/01.ju.0000026415.22233.d7
24. Onen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2007;3(6):469-76. doi: 10.1016/j.jpuro.2007.05.002.
25. Elmalik K, Chowdhury MM, Capps SNJ. Ureteric stents in pyeloplasty: a help or a hindrance? *J Pediatr Urol* 2008;4(4):275-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.01.205.
26. Zachary J. Liss, Trevor M. Olsen, Brian A. Roelof, George F. Steinhart Duration of urinary leakage after open non-stented dismembered pyeloplasty in pediatric patients *J Pediatr Urol* 2013;9(5):613-6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.06.002.
27. Maheshwari R., Ansari M.S. Laparoscopic pyeloplasty in pediatric patients: the SGPGI experience. *Indian J Urol* 2010;26(1):36-40. DOI: 10.4103/0970-1591.60441
28. Салихар Ш.И. Выбор метода временного отведения мочи при реконструктивно-пластических операциях на верхних мочевых путях у детей: дис. кан. мед. наук. М. 2010. 155 с.
29. VanderBrink BA, Cary C, Cain MP. Kidney Internal Splint/Stent (KISS) Catheter Revisited for Pediatric Pyeloplasty. *Urology* 2009;74(4):894-6. DOI: 10.1016/j.urology.2009.04.092.
30. Zoeller C, Lacher M, Ure B, Petersen C, Kuebler JE. Double J or transrenal transanastomotic stent in laparoscopic pyeloplasty in infants and children: a comparative study and our technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24(3):205-9. DOI: 10.1089/lap.2013.0338.
31. Ahmed S, Crankson S. Non-intubated pyeloplasty for pelviureteric junction obstruction in children. *Pediatr Surg Int* 1997;12(5-6):389-92. PMID: 9244107.
32. Reed MJ, Williams MPL. Open pyeloplasty in children: experience with an improved stenting technique. *Urol Int* 2003;71(2):201-3. DOI: 71847.
33. Sibley GNA, Graham MD, Smith ML. Improving splintage techniques in pyeloplasty. *Br J Urol* 1987;60(6):489-91.
34. Woo HH, Farnsworth RH. Dismember pyeloplasty in infants under the age of 12 months. *Br J Urol* 1996;77(3):449-51.
35. Zaidi Z, Mouriquand PDE. The use of a multipurpose stent in children. *Br J Urol* 1997;80(5):802-5.
36. Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a 'friendly' procedure with unfriendly high morbidity. *BJU* 2000;85(4):408-11. PMID: 10691815
37. Мартов А.Г. Рентген-эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний почек и верхних мочевых путей (суправезикальная эндоурология): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. 76 с.
38. Мартов А.Г., Зенков С.С., Чепуров А.К., Мазо Е.Б., Покровский С.К. Опасности и осложнения внутреннего дренирования верхних мочевых путей. *Урология и нефрология* 1995;(1):29-31.
39. Combe M, Gelet A, Abdelrahim A. Lopez JG, Dawahra M, Martin X, et al. Ureteropelvic invagination procedure for endopyelotomy (Gelet technique): review of 51 consecutive cases. *J Endourol* 1996;10(2):153-7. DOI: 10.1089/end.1996.10.153

REFERENCES (7, 10, 12, 13, 20, 28, 37, 38)

7. Vrublevskiy S.G., Shmyrov O.S., Vrublevskaya E.N., Kulaev A.V., Lazishvili M.N., Korochkin M.V. Endovideohirurgiya gidronefroza u detey. Tehnika. Drenirovanie. Oslozhneniya. [Endovideosurgery of hydronephrosis in children. Equipment. Drainage. Complications]. *Sbornik tezisev V Yubileynoy Vserossiyskoy shkoly po detskoj urologii-andrologii*. 2016. P. 41-42. (In Russian)
10. Rudin Yu.E., Maruhnenko D.V., Arustamov L.D., Lagutin G.V. Endovideohirurgiya pri lechenii obstruktsii pielooureteralnogo segmenta u detey. [Endosurgery for the treatment of pyeloureteral obstruction in children]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(4):110-115. (In Russian)
12. Kovarskiy S.L., Zaharov A.I., Ageeva N.A., Sottaeva Z.Z., Tekotov A.N., Sklyarova T.A., Struyanskiy K.A. Opyit primeneniya nerazobshchayushey pieloplastiki pri gidronefroze u detey. [Experience in the use of not dissociation pyeloplasty of hydronephrosis in children] *Sbornik tezisev V Yubileynoy Vserossiyskoy shkoly po detskoj urologii-andrologii*. 2016. P. 58-59. (In Russian)
13. Bondarenko S.G., Abramov G.G. Laparoskopicheskaya pieloplastika u detey grudnogo vozrasta. [Laparoscopic pyeloplasty in breast-fed infants]. *Detskaya hirurgiya* 2013;(6):7-10. (In Russian)
20. Rudin Yu.E., Osipova A.I., Kuznetsova E.V. Optimalnyie metody drenirovaniya mochevivyvodyaschih putey posle plastiki pri lohanochno go otdela mochetchnika u detey s gidronefrozom. [Optimal methods of drainage of the urinary tract after plasty of the pyeloureteral junction in children with hydronephrosis]. *Detskaya hirurgiya* 2000;(5):16 – 19. (In Russian)
28. Salihar S.I. Vyibor metoda vremennogo otvedeniya mochi pri rekonstruktivno-plasticheskikh operatsiyah na verhnih mochevyyh putyah u detey (Choice of the method of temporary urinary diversion in reconstructive and plastic surgeries on the upper urinary tract in children): Cand.Med.Sci. [thesis] Moscow, 2010. 155 p. (In Russian)
37. Martov A.G. Rentgenoendoskopicheskie metody diagnostiki i lecheniya zabolevaniy pochek i verhnih mochevyyh putey (supravezikalnaya endourologiya) X-ray endoscopic methods of diagnosis and treatment of kidney and upper urinary tract diseases (supravesical endourology): Dr. Med.Sci Moscow. 1993. 76 p. (In Russian)
38. Martov A.G., Zenkov S.S., Chepurov A.K., Mazo E.B., Pokrovskiy S.K. Opasnosti i oslozhneniya vnutrennego drenirovaniya verhnih mochevyyh putey. [Dangers and complications of internal drainage of the upper urinary tract]. *Urologiya i nefrologiya* 1995;(1):29-31. (In Russian)

Двухсторонний заворот яичка у новорожденного

И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров

¹ ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»

² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru

Shormanov I.S. – Dr.Sc., Professor, Head of Department of Urology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru

Щедров Д.Н. – к.м.н., андролог, детский уролог ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»

Schedrov D.N. – PhD, andrologist, pediatric urologist, Regional Children's Clinical Hospital

Заворот яичка сохраняет свою актуальность в неотложной детской урологии благодаря большой распространенности, риску развития ишемических осложнений гонады, приводящих к ее атрофии и нарушающих фертильность пациента в последующем, неоднозначности хирургической тактики [1,2]. Кроме того, частота потери гонады, по причине ее некроза, колеблется при данном состоянии от 14,3% до 94,4% в различных исследованиях, составляя в среднем около 45-50% [3-5]. Между тем, несмотря на частоту заболевания, двухсторонний заворот яичка является казуистическим и встречается значительно реже. Публикации по данному вопросу носят характер единичных, и представленный в них материал ограничивается описанием отдельных случаев [6].

Случаи билатерального заворота у новорожденных носят крайне редкий характер. Таким образом, представление подобного случая на наш взгляд представляет определенный интерес.

Клинический случай. Из 226 больных с заворотом яичка билатеральный заворот в периоде новорожденности нами был отмечен у одного пациента (0,44%). Возраст ребенка с синхронным заворотом 7 суток.

Мальчик Н., 7 суток, доставлен из дома бригадой СМП с отеком

и гиперемией мошонки. Направительный диагноз: воспалившееся гидроцеле?

Из анамнеза: ребенок от первых родов в головном предлежании весом 3425 гр. и ростом 52 см. Роды физиологические, без акушерского пособия. Травмы в родах не отмечено. Выписан из родильного дома на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Со слов матери покраснение мошонки отмечалось на протяжении двух суток, тогда же периодически ребенок был беспокоен. При поступлении состояние средней степени тяжести. По органам – без особенностей. Мошонка отечна, гиперемирована, яички плотные с обеих сторон, увеличены, болезненны. Паховые каналы интактны. Внутренние органы без особенностей.

УЗИ мошонки и паховой области:

Д: яичко 14x9x11 мм, расположено типично, контуры ровные, четкие. Эхогенность: чередование участков выраженной гипо- и гиперэхогенности, структура резко неоднородная. Головка придатка яичка 6x8 мм. Контуры ровные, четкие. Эхогенность: чередование участков гипо- и гиперэхогенности, структура неоднородная. Вены гроздевидного сплетения не расширены. В серозной полости прослойка неоднородного выпота с дисперсной взвесью 4 мм. Кровоток в семенном канатике не просматри-

вается, канатик извит, диаметром 3 мм. Кровоток в паренхиме яичка не фиксируется (рис. 1).

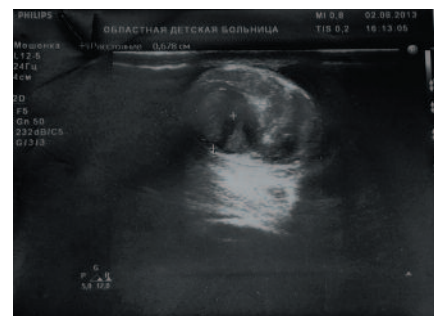


Рис 1. Ультразвуковая картина яичка справа. Резко неоднородная структура с очагами разряжения, чередование зон гипо- и гиперэхогенности



Рис 2. Ультразвуковая картина яичка слева. Чередование участков гипо- и гиперэхогенности, структура неоднородная

С: яичко 14x10x11 мм, расположено типично, контуры ровные, четкие. Эхогенность: чередование участков гипо- и гиперэхогенности, структура неоднородная. Головка придатка яичка 6x8 мм. Контуры ровные, четкие. Эхогенность: чередование участков гипо- и гиперэхогенности, структура неоднородная. В серозной полости прослойка неоднородного выпота с дисперсной взвесью 4 мм. Вены гроздевидного

сплетения не расширены. Кровоток в семенном канатике не просматривается, канатик извит, диаметром 3 мм. Кровоток в паренхиме яичка не фиксируется (рис. 2).

Заключение: двухсторонний некроз яичек. Заворот яичек? Тромбоз сосудов семенного канатика?

По результатам клинических и ультразвуковых данных констатирован двухсторонний некроз яичек. Дифференциальный диагноз между заворотом и тромбозом сосудов семенного канатика.

Ребенок оперирован в экстренном порядке через 2 суток от начала заболевания и 4 часа от поступления в клинику. Продольная двухсторонняя скрототомия. Оболочки утолщены, по вскрытии их геморра-

гический выпот. Яички выведены в рану. Выявлен интравагинальный заворот их кнутри на 720°. Расположение их в полости мошонки полностью интравагинальное, связочный аппарат отсутствует. Проведена деторсия. Оценка жизнеспособности гонад через 15 минут (рис. 3) – яички



Рис 3. Выполнена деторсия заворота. При оценке жизнеспособности гонад через 10 минут констатирован их двухсторонний некроз

черного цвета без динамики в процессе наблюдения, пульсация сосудов семенного канатика отсутствует. Констатирован двухсторонний некроз яичек. Выполнена орхэктомия с прошиванием семенных канатиков в мошоночной части. Ушивание скрототомических ран до выпускников. Заживление ран первичное. Выписан домой на 7-е сутки после операции.

Таким образом данное наблюдение подтверждает положение о том, что заворот яичка у новорожденного практически всегда фатальное состояние с точки зрения сохранения гонады. А билатеральный заворот приводит к неизбежным нарушениям репродуктивной функции. ■

Ключевые слова: яичко, заворот, дети, новорожденные.

Key words: testis, volvulus, children, newborn.

Резюме:

В работе представлен редкий клинический случай заворота яичка у новорожденного. Показана тяжесть последствий для репродуктивной функции при билатеральном завороте у новорожденного вследствие двухсторонней орхэктомии и как следствие полной потере репродуктивного потенциала.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Two-sided eversion of the testicle in a newborn

I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov

The paper presents a rare clinical case of twisting the testis of a newborn. It is shown that the severity of effects on reproductive function in bilateral volvulus newborn due to bilateral orchietomy and as a consequence the complete loss of reproductive potential.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

<p>1. Shimizu F, Tsounapi P, Dimitriadis F, Higashi Y, Shimizu T, Saito M. Testicular torsion-detorsion and potential therapeutic treatments: A possible role for ischemic postconditioning. <i>Int J Urol</i> 2016; 23(6):454-463. doi: 10.1111/iju.13110.</p> <p>2. D'Andrea A., Coppolino F., Cesarano E., Russoli A., Cappabianca S., Genovese E.A et al. US in the assessment of acute scrotum. <i>Crit Ultrasound J.</i> 2013;5 Suppl 1:S8. doi: 10.1186/2036-7902-5-S1-S8.</p> <p>3. Эрвинович А.А. Оптимизация лечебно-диагностической программы ведения острых заболеваний яичка в детском возрасте: автореф. ... дисс. канд.мед. наук. Москва. 2012. 22 с.</p>	<p>4. Snodgrass T. Warren. <i>Pediatric Urology. Evidence for Optimal Patient Management.</i> New York 2013. Springer. – 286 p.</p> <p>5. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchietomy and possible measures toward improving the quality of care. <i>J Urol.</i> 2011;186(5):2009-13. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.024.</p> <p>6. Nandi B, Murphy FL. Neonatal testicular torsion: a systematic literature review. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2011;27(10):1037-40. doi: 10.1007/s00383-011-2945-x.</p>
--	--

REFERENCES (3)

<p>3. Ervinovich A.A. Optimizatsiya lechbeno-diagnosticheskoy programmy vedeniya ostryyh zabolevaniy yaichka v detskom vozraste. [Optimization of the</p>	<p>therapeutic and diagnostic program for management of acute testicular diseases in childhood]. Cand.Med.Sci [thesis]. Moscow. 2012. 22 p. (In Russian)</p>
---	--

Малоинвазивная хирургия в лечении патологических состояний при полном удвоении почки у детей (обзор литературы)

А.А. Логваль¹, И.М. Каганцов², В.И. Дубров³

¹ БУЗ ВО «Череповецкая детская городская больница»

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский ГУ им. Питирима Сорокина»

³ УЗ «2-я городская детская клиническая больница»

Сведения об авторах:

Логваль А.А. – врач детский хирург, детский уролог-андролог БУЗ ВО «Череповецкая детская городская больница», e-mail: alex.logval@yandex.ru

Logval A.A. – the children's surgeon, the children's urologist-andrologist. Cherepovets children's municipal hospital, e-mail: alex.logval@yandex.ru

Каганцов И.М. – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Сыктывкарский ГУ им. Питирима Сорокина», главный детский уролог-андролог МЗ Республики Коми, заведующий отделением урологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница», e-mail: ilkagan@rambler.ru.

Kagantsov I.M. – Dr. Sc., professor of department of surgical diseases «Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin», principal children's urologist-andrologist of the Komi Republic, chief of urology department of Republican Children's Clinical Hospital, e-mail: ilkagan@rambler.ru

Дубров В.И. – к.м.н., заведующий отделением урологии УЗ «2-я городская детская клиническая больница», e-mail: dubroff2000@mail.ru

Dubrov V.I. – PhD, urology department of Children's city clinical hospital № 2, e-mail: dubroff2000@mail.ru

Аномалии мочеточников, связанные с удвоением верхних мочевых путей, являются одними из значимых заболеваний в детской урологии, так как непосредственно влияют на функцию почек [1]. Удвоение почек и мочеточника выявляется с частотой 1:125 или 0,8%, преимущественно у лиц женского пола, и в 20-40% является двусторонним [2].

Удвоение верхних мочевыводящих путей зачастую не имеет клинических проявлений, при этом существует высокая вероятность возникновения инфекции мочевой системы у детей, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и/или обструкцией. Удвоение почек с аномальным расположением мочеточника нередко обуславливает дисплазию почечной паренхимы [1-3].

При полном удвоении верхних мочевых путей наибольшего внимания детского уролога требуют состояния, сопровождающиеся следующими патологическими изменениями: отсутствием или снижением функции сегмента удвоенной почки, обструкцией на уровне пузырно-мочеточникового соустья с развитием уретерогидронефроза и/или наличием уретероцеле. Нередко у

ребенка с удвоением почки выявляется ПМР, а также возможна эктопия устья мочеточника, при которой отмечается недержание мочи [1-3].

Спектр оперативных вмешательств, используемых в лечении патологических состояний при удвоении верхних мочевых путей, включает как операции, при которых сохраняется функционирующий сегмент почки (уретероцистоанастомоз, геминефруретерэктомия, пиелопиелоанастомоз или уретероуретероанастомоз), так и нефрэктомия [1-5].

При лечении детей с уретероцеле до настоящего времени используются открытые хирургические вмешательства. Сочетание при удвоении почек уретероцеле (как правило, соотносящегося с верхним сегментом) и рефлюкса в смежный мочеточник служит показанием к тотальной реконструкции мочевых путей: верхней геминефруретерэктомии с иссечением уретероцеле и реимплантации мочеточника нижнего сегмента почки в мочевой пузырь по антирефлюксной методике. Недостатками подобных хирургических вмешательств являются травматичность, сложность анестезиологического обеспечения, длительность и тяжесть послеоперационного периода, риск таких осложнений интра- и послеоперационного

периода, как кровотечение, обструкция или несостоятельность анастомозов, пузырно-мочеточниковый или межмочеточниковый рефлюкс, обструктивный пиелонефрит, а также риск потери функции оставляемого сегмента почки [1-3,6].

Как альтернатива традиционным открытым операциям, все чаще используется эндоскопический метод лечения (электроинцизия) уретероцеле, позволяющая устранить нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей более, чем у 60% больных без развития осложнений [1-3,6]. Однако после спадания уретероцеле ранее существовавший рефлюкс в нижние сегменты удвоенных почек сохраняется в 80%, а в 30% случаев ПМР выявляется впервые. Возникновение рефлюкса после рассечения уретероцеле может достигать 6% [6-13]. Тем не менее, электроинцизия с учетом малой травматичности вмешательства, является оптимальным методом первого выбора [6-13].

Отсутствует единое мнение в вопросе тактики органосохраняющих операций при ПМР в удвоенные мочеточники. Первичный ПМР при полном удвоении мочеточников встречается у 60-70% больных. Консервативное лечение ПМР высоких степеней удвоенных мочеточ-

ников малоэффективно, что обуславливает выполнение антирефлюксных операций «единым блоком» большинством урологов с использованием методик Politano–Leadbetter, Cohen, Lich–Gregoir [1-3,14].

Считается целесообразным выполнять подобные оперативные вмешательства только при отсутствии выраженного расширения тазовых отделов мочеточников. Как альтернатива подобным операциям предлагается выполнение пиелопиелоанастомоза, уретеропиелоанастомоза или уретероуретероанастомоза с удалением рефлюксирующего мочеточника [1-3,14,15].

Немногочисленными публикациями представлены результаты эндопластики устьев мочеточников при полном удвоении верхних мочевых путей с использованием объемобразующих препаратов. Так, G. Läckgren и соавт. опубликовали результаты использования декстраномера гиалуроновой кислоты (Дефлюкс) при лечении ПМР и удвоении верхних мочевых путей. У 63% оперированных детей рефлюкс либо был устранен (что подтверждалось на цистограммах через 3 и 12 месяцев), либо уменьшился до 1-й степени. Остальным пациентам потребовалось проведение открытого оперативного лечения [16].

Результаты оперативного лечения ПМР при полном удвоении почек различны и по данным литературы положительный эффект достигается в 60-89% случаев [1,3,4,14,15]. При необходимости выполнения повторного вмешательства при рецидиве рефлюкса выраженные рубцовые изменения в области анастомоза мочеточника с мочевым пузырем осложняют выполнение антирефлюксной операции. Положительный результат хирургического лечения ятрогенного ПМР составляет не более 40%. Нередко выполняется нефрурерэктомия из-за невозможности, в условиях рубцовых изменений тканей, выполнить реконструктивную операцию [14].

Оперативные вмешательства при удвоении почки преимущественно проводятся открытым доступом.

Геминефрурерэктомия является одним из основных методов лечения при патологии удвоенной почки, традиционно выполняемая из широкого, достаточно травматичного люмботомического доступа [19]. Нефункционирующий верхний сегмент с эктопией устья мочеточника и/или наличием уретероцеле наиболее часто является показанием к проведению верхней геминефрурерэктомии [2,3,5]. Нижнюю геминефруреректомию проводят при повреждении нижнего сегмента почки в связи с массивным пузырно-мочеточниковым рефлюксом или обструкцией на уровне везикоуретерального сегмента [2,3].

С развитием современных технологий, в частности лапароскопических методик, стало возможным внедрить данный доступ при этих заболеваниях урологии для улучшения функциональных и косметических результатов [17,18].

Лапароскопическая геминефрурерэктомия сегодня не является общепринятым и распространенным оперативным вмешательством. В 2011 году были опубликованы результаты мультицентрового исследования, обобщившего лечение 142 детей, подвергнутых лапароскопической геминефрурерэктомии в нескольких педиатрических клиниках Европы и США. Все пациенты были оперированы из ретроперитонеоскопического доступа. Частота конверсий доступа составила 7,7%. У всех пациентов с переходом на открытую операцию в позднем послеоперационном периоде отмечены осложнения. В том числе формирование уриномы, гематомы и присоединение инфекции мочевых путей. Отмечена необходимость выполнения повторной операции – уретерэктомии, в связи с развитием мочевой инфекции в оставшейся культe мочеточника [20].

В перечне поздних осложнений после операции лапароскопической геминефрэктомии авторы пу-

бликаций наиболее часто отмечают следующие: развитие уриномы (не более 7%), внутрибрюшная гематома (до 3,5%), а также формирование бессимптомных кист в области удаленного сегмента, выявленных у 25% пациентов при проведении ультразвукового исследования в послеоперационном периоде [21-28]. В единичных работах есть данные о проведении конверсии, но, как подчеркивают авторы, чаще всего ее необходимость возникала в период освоения методики [19,20,25]. Утрата или снижение функции почки составила 5%. Раневых осложнений не отмечалось [4,21-28].

Время выполнения лапароскопических оперативных вмешательств в среднем составило 150 минут и варьировало в интервале 70-215 минут, продолжительность госпитализации составила в среднем 4-5 дней и, в свою очередь, варьировала от 2 до 10 суток [21-28].

По мере совершенствования техники эндохирургических операций вмешательства стали выполняться как ретроперитонеоскопически, так и трансперитонеоскопически с использованием 3-4 портов. Также были разработаны однопортовые методики и робот-ассистированные операции [1,3,4,21-29].

Авторы публикаций приходят к следующим выводам: лапароскопическая геминефрэктомия является эффективным, относительно малотравматичным методом лечения, способствующим ранней активизации пациента. Однако удаление сегмента удвоенной почки – технически сложное вмешательство, сопровождающееся риском развития послеоперационных осложнений вплоть до утраты функции оставшегося сегмента [1,3,4,21-29].

Учитывая возможные осложнения, в основном связанные с потерей функции оставшегося сегмента, хирурги стали искать способы снижения данной угрозы. Одним из таких решений стало наложение анастомоза между мочеточниками удвоенной почки. ■

Первую операцию уретероуретроанастомоза, предположительно, сделал Berard в 1841 г., но она не увенчалась успехом. Такая же участь постигла операции, которые провели в 1886 г. F. Schopf и в 1877 г. W. Tauffier. Впервые соединение конца поврежденного мочеточника с контралатеральным по типу «конец в бок» применил Ch. Higgins в 1934 г. [30]. Использование ипсилатерального уретероуретроанастомоза в клинической практике было впервые описано Buchtel в 1965 году [3].

В последующем при выполнении открытых уретероуретроанастомозов возникновение послеоперационных осложнений в отдаленном периоде достигало 15% [31,32].

С целью снижения числа осложнений был начат поиск оптимальной методики проведения оперативного вмешательства, в ходе которого было установлено, что наибольшим преимуществом обладает анастомоз «конец в бок», выполняемый в зонах мышечно-соединительнотканых центров, где обеспечивается минимальная травматичность вмешательства и создаются благоприятные условия регенерации органа [31,32]. Для улучшения визуализации здорового мочеточника стали выполнять его стентирование до или во время операции. Этот же стент используется при формировании анастомоза, путем проведения его за зону анастомоза [33-39]. Большинство хирургов отдают предпочтение отсечению патологического мочеточника как можно ближе к мочевому пузырю с перевязкой оставляемой культи при наличии в нее рефлюкса. При отсут-

ствии рефлюкса культю оставляют открытой [33-39].

Очередным шагом развития технологий стало проведение операции уретероуретроанастомоза лапароскопическим методом, в том числе с использованием робота [33-39].

По данным публикаций время выполнения лапароскопической операции уретероуретроанастомоза составило в среднем 150 минут (колебалось в пределах 119-253 минут). Отмечено, что хирурги удаляли стент как через 2-4 дня, так и через 3 недели, руководствуясь личным опытом. При этом, какие-либо значимые осложнения не отмечены [33-39]. В перечне отдаленных последствий у подавляющего числа пациентов в послеоперационном периоде возникла инфекция мочевых путей (с лихорадкой или без нее), обусловленная использованием стента [33,36,38,39]. Также отмечались такие осложнения как уринома (до 10%), рефлюкс в оставшийся сегмент мочеточника (до 9%) и рефлюкс в ипсилатеральный мочеточник (до 10%).

При наличии уретероцеле до операции уретероуретроанастомоза при выполнении ультразвукового исследования после вмешательства спавшееся кистозное образование выявлялось в области устья мочеточника, не приводящее к нарушению оттока мочи из верхних мочевых путей. Результативность операции большинством авторов заявлена как приближающаяся к 100% [33-39].

В доступной нам литературе не встретилось ни одной работы, посвященной исследованию функции

почки после наложения уретероуретроанастомоза. При этом нет ни одного сообщения и о потере функции органа после оперативного вмешательства [33-39].

Практически во всех работах отмечается, что ипсилатеральный уретероуретроанастомоз является наиболее безопасным и эффективным оперативным методом, хотя и технически сложным вмешательством, которое позволяет предотвратить развитие такого грозного осложнения, как утрата функции органа [1-4,33-39].

Проведенный анализ доступных литературных источников позволил сделать следующие выводы:

1. Лапароскопический доступ минимизирует операционную травму при лечении патологических состояний удвоенной почки.

2. Электроинцизия уретероцеле является методом первого выбора, устраняя обструкцию сегмента удвоенной почки, но не предотвращает появление рефлюкса в мочеточник после сокращения уретероцеле.

3. Геминефруретерэктомия является эффективным методом лечения, но присутствует риск снижения или утраты функции оставшего сегмента почки. В отличие от геминефруретерэктомии проведение ипсилатерального уретероуретроанастомоза исключает потерю функции органа.

4. Лапароскопические и эндоскопические методики при лечении патологических состояний удвоенной почки выполняются немногочисленными клиниками и находятся в стадии развития и накопления опыта. ■

Ключевые слова: лапароскопия, уретероцеле, геминефруретерэктомия, уретероуретроанастомоз, удвоение почек.

Key words: laparoscopy, ureterocele, heminephrectomy, ureteroureterostomy, duplex kidney.

Резюме:

В обзоре обобщен опыт отечественных и зарубежных авторов в лечении патологических состояний при удвоении верхних мочевых путей, в том числе, с использованием эндоскопических

Summary:

Minimally invasive surgery in treatment of pathological conditions with duplex kidney in children

A.A. Logval, I.M. Kagantsov, V.I. Dubrov

и эндохирургических вмешательств. Приведены данные по результатам эндоскопической пластики устья мочеточника с использованием объемообразующих препаратов при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у пациентов в один или оба сегмента полностью удвоенной почки. Также представлены результаты следующих оперативных пособий: эндоскопическое рассечение уртероцеле, применение традиционных методик и лапароскопического доступа при геминефруртерэктомии, создание ипсилатерального уртероуртероанастомоза, в том числе и при выполнении робот-ассистированных операций. Отмечено, что эндоскопические методики, в отличие от традиционных оперативных методов, позволяют минимизировать объем оперативного вмешательства, улучшить визуализацию операционного поля, снизить продолжительность пребывания пациента в стационаре, способствуют ранней активизации пациента, позволяют избежать ряда осложнений, характерных для традиционных открытых способов оперативного вмешательства, а также, существенно снизить риск потери функции органа при лечении патологических состояний удвоенной почки. Авторами проведен анализ литературы возможных осложнений, возникающих в раннем и позднем послеоперационном периоде при использовании традиционных методик и эндохирургических вмешательствах. Показано, что лапароскопические и эндоскопические методики находятся в стадии развития и накопления опыта, и, несмотря на технические сложности выполнения, становятся наиболее предпочтительными способами оперативного вмешательства при патологических состояниях удвоенной почки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

In the review we have built up the experience of national and international authors about the treatment of the pathological conditions in duplex upper urinary tracts, including the use of endoscopy and endosurgery. The data are given in terms of the results in endoscopic plastic operation for ureteral orifice with vesicoureteral reflux in complete duplication of upper urinary tracts. We have presented the results of surgery with endoscopic ureterocele incision; the use of conventional techniques and laparoscopic approach for heminephrectomy, creation of an ipsilateral ureteroureterostomy, including robot-assisted operation.

It is noted that endoscopic techniques, unlike traditional operational methods, allow to minimize the volume of surgery and risk of body function loss in treatment of pathological conditions associated with the duplex kidney.

Besides, endoscopic techniques improve the visualization of the surgical field and reduce hospitalization time. Also, they help patients been activated earlier and allows to avoid a number of complications that are typical for traditional open surgical procedures.

Authors have scrutinized the literature on the possible complications received in the postoperative period after endosurgical interventions. It is shown that laparoscopic and endoscopic techniques are in the development stage and accumulation of experience, and are technically difficult operations. In spite of the technical complexity of implementation they are the most preferred methods of surgical intervention in the pathological conditions of the doubled kidney.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Campbell-Walsh urology.—9th ed. / editor-in-chief, Alan J. Wein; editors, Louis R. Kavoussi et al; 2007. 526 p.
- Gearhart J, Rink R, Mouriquand P. Pediatric urology, 2nd ed., 2001 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2010. 818 p.
- Wilcox D, Godbole P, Koyle M. Pediatric Urology: Surgical Complications and Management. Blackwell Publishing Ltd.; 2008. 354 p.
- Snodgrass W. Pediatric Urology. Evidence for Optimal Patient Management. Springer Science+Business Media NewYork; 2013. 286 p.
- Godbole P, Koyle M, Wilcox D. Pediatric Endourology Techniques Second Edition. Springer-VerlagLondon; 2014. 339 p.
- Абдуллаев Ф.К., Николаев В.В., Кулаев В.Д., Гусейнов А.Я. Эндоскопическая электроинцизия уртероцеле у детей. *Детская хирургия* 2008; (5): 29-33.
- Chowdhary SK, Kandpal DK, Sibal A, Srivastava RN. Management of complicated ureterocele: Different modalities of treatment and long-term outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19(3):156-61. doi: 10.4103/0971-9261.136471.
- Gutiérrez JM, Ortega M, Ardelia E, Lorenzo G, Martín Pinto F. Endoscopic incision of intravesical ureterocele in patients with duplex system. *Cir Pediatr* 2014; 27(3): 107-9.
- Sander JC, Bilgutay AN, Stanasel I, Koh CJ, Janzen N, Gonzales ET, Roth DR, Seth A. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. *J Urol* 2015; 193(2): 662-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.095.
- Adoriso O, Elia A, Landi L, Taverna M, Malvasio V, Danti AD. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. *Urology* 2011; 77(1): 191-4. doi: 10.1016/j.jurology.2010.02.061.
- Merguerian PA, Taenzer A, Knoerlein K, McQuiston L, Herz D. Variation in management of duplex system intravesical ureterocele: a survey of pediatric urologists. *J Urol* 2010; 184(4): 1625-30. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.113.
- Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Малоинвазивное лечение детей с уртероцеле. *Педиатрия* 2016; 7(2): 206.
- Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Сарычев С.А., Осипов А.И., Лифанова М.В., Сафрошина Е.В. Современные технологии в лечении сочетанной патологии мочевой системы у детей. *Урологические ведомости* 2015; 5(1):69-70.
- Чумаков П.И. Оперативное лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса при полном удвоении мочеточников. *Урология* 2004; (4): 55-8.
- Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А., Барсегян Е.Р. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2011; (2): 23-7.
- Läckgren G, Wählin N, Sköldenberg E, Nevéus T, Stenberg A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. *J Urol* 2003; 170(4): 1551-55. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000084672.98131.f7>.
- Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Эндоскопическая хирургия в педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 608 с.
- Кадыров З.А. Лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции в урологии. Москва: «Бином»; 2012. 184 с.
- Кочкин А.Д., Севрюков Ф.А., Абрамов Д.В. Первый опыт лапароскопической геминефруртерэктомии при неполном удвоении мочевых путей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; (3): 98-100.
- Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J PediatrUrol* 2011; 7(3): 272-75. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.02.029.
- Malik RD, Pariser JJ, Gundeti MS. Outcomes in Pediatric Robot-Assisted Laparoscopic Heminephrectomy Compared with Contemporary Open and Laparoscopic Series. *J Endourol* 2015; 29(12): 1346-52. doi: 10.1089/end.2014.0818.

22. Zhou H, Ming S, Ma L, Wang C, Liu X, Zhou X, Xie H, Tao T, Ma S, Cheng W. Transumbilical single-incision laparoscopic versus conventional laparoscopic upper pole heminephroureterectomy for children with duplex kidney: a retrospective comparative study. *Urology* 2014; 84(5): 1199-204. doi: 10.1016/j.urology.2014.07.040.
23. Cabezali D1, Maruszewski P, López F, Aransay A, Gomez A. Complications and late outcome in transperitoneal laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney in children. *J Endourol* 2013; 27(2): 133-38. doi: 10.1089/end.2012.0379.
24. Esposito C, Varlet F, Patkowski D, Castagnetti M, Escolino M, Draghici IM, Settini A, Savanelli A, Till H. Laparoscopic partial nephrectomy in duplex kidneys in infants and children: results of an European multicentric survey. *Surg Endos* 2015; 29(12): 3469-76. doi: 10.1007/s00464-015-4096-y.
25. Leclair MD, Vidal I, Suply E, Podevin G, Héloury Y. Retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy in duplex kidney in infants and children: a 15-year experience. *Eur Urol* 2009; 56(2): 385-89. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.015.
26. Wallis MC, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pippi-Salle JL, Bägli DJ, Farhat WA. Outcome analysis of retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy in children. *J Urol* 2006; 175(6): 2277-80. doi:10.1016/S0022-5347(06)00338-7.
27. Юшко Е.И. Диагностика функционального состояния верхней половины удвоенной почки у девочек при экстравезикальной эктопии устья добавочного мочеточника. *Урология* 2008; (4): 56-60.
28. Поддубный И.В., Файзулин А.К., Федорова Е.В., Толстов К.Н., Петрова М.Г., Малашенко А.С. Оптимизация техники лапароскопической геминефруретерэктомии у детей. *Детская хирургия* 2014; (5):12-6.
29. Малашенко А.С., Поддубный И.В., Файзулин А.К., Фёдорова Е.В., Толстов К.Н., Петрова М.Г. Лапароскопическая геминефрэктомия у детей. *Эндоскопическая хирургия* 2014; (2):51-5.
30. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. 2-е изд. М.: Медицина; 1986. 488 с.
31. Кернесюк М.Н. Обоснование микрохирургических операций на брюшной полости части мочеточника (топографоанатомическое и экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. 129 с.
- Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/obosnovanie-mikrokhirurgicheskikh-operatsii-na-bryushnoi-polosti-chasti-mochetochnika-topogr>. Ссылка активна на 29.06.2017.
32. Долецкая Л.Г. Перекрестный межмочеточниковый анастомоз у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2005. 108 с. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/perekrestnyi-mezhmochetchnikovyi-anastomoz-u-detei-0>. Ссылка активна на 29.06.2017.
33. Lee NG, Corbett ST, Cobb K, Bailey GC, Burns AS, Peters CA. Bi-Institutional Comparison of Robot-Assisted Laparoscopic Versus Open Ureteroureterostomy in the Pediatric Population. *J Endourol* 2015; 29(11): 1237-41. doi: 10.1089/end.2015.0223.
34. Biles MJ, Finkelstein JB, Silva MV, Lambert SM, Casale P. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. *J Endourol* 2016; 30(10): 1041-48. doi:10.1089/end.2015.0645.
35. Storm DW, Modi A, Jayanthi VR. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in the management of ureteral ectopia in infants and children. *J Pediatr Urol* 2011; 7(5): 529-33. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.08.004.
36. Leavitt DA, Rambachan A, Haberman K, DeMarco R, Shukla AR. Robot-assisted laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy for ectopic ureters in children: description of technique. *J Endourol* 2012; 26(10): 1279-83. doi: 10.1089/end.2012.0041.
37. Herz D, Smith J, McLeod D, Schober M, Preece J, Merguerian P. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. *J Pediatr Urol* 2016; 12(1): 44. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.046.
38. Chandrasekharam V, Jayaram H. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy for the management of children with duplication anomalies. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015; 20(1): 27-31. doi: 10.4103/0971-9261.145442.
39. Wong YS, Tam YH, Pang KK. A case report of laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in children with renal duplex. *Research and Reports in Urology* 2016 26; (8): 35-9. doi: 10.2147/RRU.S100944.

REFERENCES (6, 12-15, 17-19, 27-32,)

6. Abdullaev FK, Nikolaev VV, Kulaev VD, Guseynov FY. Ehndoskopicheskaya ehlektroinciziya ureterocele u detey. [Electroincision of Ureterocele in Children]. *Detskaya hirurgiya* 2008; (5): 29-33. (In Russian).
12. Osipov I.B., Lebedev D.A. Maloinvazivnoe lechenie detey s ureterocele. [Minimally invasive treatment of children with ureterocele]. *Pediatr* 2016; 7(2):206. (In Russian).
13. Osipov I.B., Lebedev D.A., Sarychev S.A., Osipov A.I., Lifanova M.V., Safroshina E.V. Sovremennye tekhnologii v lechenii sochetannoy patologii mochevoj sistemy u detey. [Modern technologies in the treatment of the combined pathology of the urology of the urological system in children]. *Urologicheskie vedomosti* 2015; 5(1): 69-70. (In Russian).
14. Chumakov P.I. Operativnoe lechenie puzyrno-mochetochnikovogo refluksa pri polnom udvoenii mochetochnikov. [Surgical treatment of vesico-ureteral reflux in complete doubling of the ureters] *Urologiya* 2004; (4):55-8. (In Russian).
15. Zorkin S.N., Gusarova T.N., Borisova S.A., Barsegyan E.R. Endoskopicheskaya korrekciya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. [Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children]. *Detskaya hirurgiya* 2011; (2):23-7. (In Russian).
17. Razumovskij A.YU., Dronov A.F. Smirnov A.N. Endoskopicheskaya hirurgiya v pediatrii. [Endoscopic surgeons in pediatrics]. М.: GEOTAR-Media; 2016. 608 p. (In Russian).
18. Kadyrov Z.A. Laparoskopicheskie i retroperitoneoskopicheskie operacii v urologii. [Laparoscopic and retroperitoneoscopic operations in urology]. Moscow: «Binom»; 2012. 184 p. (In Russian).
19. Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Abramov D.V. Perviy opyt laparoskopicheskoy geminefureterektomii pri nepolnom udvoenii mochevyh putey. [First experience of laparoscopic heminephroureterectomy in patients with incomplete doubling of the urinary tract]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012; (3):98-100. (In Russian).
27. Yushko E.I. Diagnostika funkcionalnogo sostoyaniya verhney poloviny udvoennoy pochki u devochek pri ehkstravezikal'noy ehktopii ust'ya dobavochnogo mochetochnika. [Diagnosis of the functional state of the upper half of the double kidney in girls with extravesical ectopia in the mouth of the additional ureter]. *Urologiya* 2008; (4):56-60. (In Russian).
28. Poddubnyy I.V., Fayzulin A.K., Fedorova E.V., Tolstov K.N., Petrova M.G., Malashenko A.S. Optimizatsiya tekhniki laparoskopicheskoy geminefureterektomii u detey. [Optimization of the technique of laparoscopic heminephroureterectomy in children]. *Detskaya hirurgiya* 2014; (5):12-6. (In Russian).
29. Malashenko A.S., Poddubnyy I.V., Fayzulin A.K., Fedorova E.V., Tolstov K.N., Petrova M.G. Laparoskopicheskaya geminefurektomiy u detey. [Laparoscopic heminephrectomy in children]. *Endoskopicheskaya hirurgiya* 2014; (2):51-5. (In Russian).
30. Kan D.V. Rukovodstvo po akusherskoy i ginekologicheskoy urologii. [Manual for obstetric and gynecological urology]. 2nd ed. М.: Medicine; 1986. 488 p. (In Russian).
31. Kerneysyuk M.N. Obosnovanie mikrokhirurgicheskikh operaciy na bryushnoy polosti chasti mochetochnika (topografoanatomicheskoe i ehksperimental'noe issledovanie). [Substantiation of microsurgical operations on the abdominal cavity of the ureter (topografoanatomical and experimental study)]. [dissertation]. St. Petersburg; 2005. 129 p. Available by: <http://www.dissercat.com/content/obosnovanie-mikrokhirurgicheskikh-operatsii-na-bryushnoi-polosti-chasti-mochetochnika-topogr>. Link is active on 29.06.2017. (In Russian).
32. Doleckaya L.G. Perekrestnyi mezhmochetchnikoviy anastomoz u detey. [Cross intermural anastomosis in children]. [dissertation]. Moscow; 2005. 108 p. Available by: <http://www.dissercat.com/content/perekrestnyi-mezhmochetchnikovyi-anastomoz-u-detei-0>. Link is active on 29.06.2017. (In Russian).

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: ecuro@yandex.ru.

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.



Памяти Олега Евгеньевича Семенченко (01.09.1973 – 13.07.2017гг)

Мы не часто уделяем должное внимание людям, обеспечивающим нашу клиническую работу, тем благодаря кому мы работаем в современных операционных, на новейшем оборудовании, имеем возможность использовать последние достижения мировой науки и медицины. Нередко мы понимаем их значимость только тогда, когда их рядом уже нет...

13 июля 2017 года после тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни Семенченко Олег Евгеньевич – заместитель директора по административным вопросам Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Олег Евгеньевич родился в г. Янгибад Ташкентской области. Окончил в 1995 году Ташкентский институт автомобильного транс-

порта и дорог, работал на различных должностях.

С 2004 г. О.Е. Семенченко возглавил хозяйственный отдел Научно-исследовательской лаборатории иммунохимиотерапии лепры в г. Сергиев Посад – филиал ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития РФ, а с 2008 по 2012 год – являлся заместителем директора по общим вопросам этого института.

В ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ Олег Евгеньевич был принят в 2012 году на должность главного инженера, а через непродолжительное время – назначен заместителем директора по административной работе.

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина О. Е. Семенченко были осуществлены многие проекты: разработаны мероприятия по технической реконструкции и модернизации учреждения, начата реализация Федеральной адресной

инвестиционной программы по строительству и реконструкции зданий и сооружений института, разрабатывались проекты, направленные на улучшение технико-экономических показателей объектов строительства и реконструкции.

В памяти сотрудников института О.Е. Семенченко останется как принципиальный, добросовестный, честно относящийся к делу и отвечающий за его результат человек. Олег Евгеньевич был уважаемым в коллективе, хорошим и веселым человеком, заботливым семьянином, отцом двух сыновей. ■

*Руководство и коллектив
НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина –
филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России приносят
глубокие соболезнования родным
и близким Олега Евгеньевича
Семенченко. Для всех нас это
большая и невосполнимая
потеря.*



SH PHARMA
source of healing



**«Как нельзя приступить к лечению глаза, не думая
о голове, или лечить голову, не думая о всем организме,
так же нельзя лечить тело, не леча душу».**

(Сократ 469 — 399 г. до н. э.)



Москва 2017
www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

