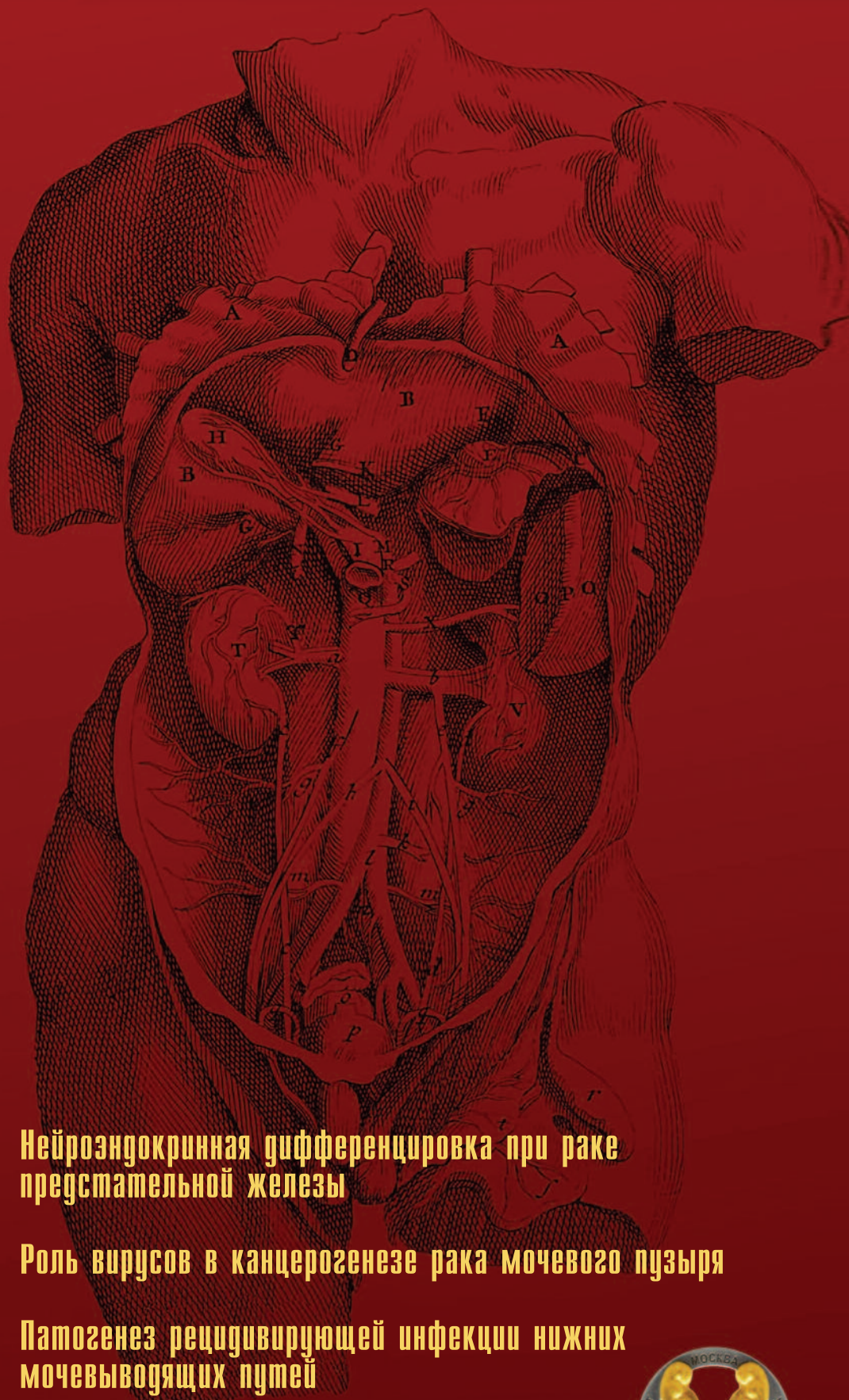


УРОЛОГИЯ



Нейроэндокринная дифференцировка при раке предстательной железы

Роль вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря

Патогенез рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

Веб-решения клинических задач в урологии



Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов





# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№3 2015

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта  
**В.А. Шадёркина**

Дизайнер  
**О.А. Белова**

Корректор  
**Е.В. Болотова**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК  
(№ 2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 № 22/49)  
Тираж 5000 экз.

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

### ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, А.В. Владзимирский,  
И.А. Шадеркин, А.А. Цой, В.А. Шадеркина,  
Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, М.М. Зеленский*

Применение телемедицинской веб-платформы NetHealth.ru как инструмента поддержки клинических решений в урологии... 4

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*О.И. Кит, Е.М. Францияни, С.Н. Димитриади,  
И.В. Каплиева, Л.К. Трепитакки, Д.А. Швырев,  
Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова*

Двустороннее нефропротективное влияние новокаиновой блокады в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии почки в эксперименте... 12

*В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблумян, И.С. Мудрая,  
И.В. Кабанова, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова*

Функциональная взаимосвязь и общность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы... 18

### ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, Г.Д. Ефремов, Г.А. Ковченко,  
Э.З. Рабинович, А.А. Трудов, Л.М. Никонова, Ф.Д. Ромих*

Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, что нового?... 22

*О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, Л.В. Гундорова,  
В.А. Косов, И.В. Косова, Д.Н. Колбасов,  
И.А. Дольнов, И.В. Кононков, Ю.В. Кандинова*

Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря... 32

*П.С. Кызласов, М.М. Сокольщик, Н.В. Байкова,  
А.С. Самойлов, М.В. Забелин*

Недержание мочи после радикальной простатэктомии (обзор литературы)... 38

### ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Э.К. Яненко, М.И. Катибов, Д.С. Меринов, Г.Д. Гаджиев*

Прогностические факторы для эффективности и безопасности перкутанной нефролитотрипсии крупных и коралловидных камней единственной почки... 42

### АНДРОЛОГИЯ

*А.Ю. Метелев, А.Б. Богданов, Е.В. Ивкин,  
А.А. Митрохин, М.М. Воднева, Е.И. Велиев, О.Б. Лоран*

Эффективность гипербарической оксигенации в коррекции уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием... 49

*В.И. Киселев, В.М. Друх, Е.Л. Муйжнек,  
И.Н. Кузнецов, Е.А. Андрианова, П.М. Барановский*

Эффективность применения препарата Инфемин у пациентов с PIN низкой степени с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы... 55

### РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

*С. В. Котов*

Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела – новый метод уретропластики для лечения коротких стриктур бульбозного отдела уретры... 62

*Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.В. Сергеев, Е.О. Стецки,  
С.С. Касьяненко*

Оперативное лечение уролитиаза у больных после радикальной цистэктомии с кишечной цистопластикой... 68

## EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

### HEALTHCARE IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, A.V. Vladzimirskiy,  
I.A. Shaderkin, A.A. Tsoi, V.A. Shaderkina,  
D.A. Voitko, M.Y. Prosyannikov, M.M. Zelenskiy*

Use of telemedicine web platform NetHealth.ru as an instrument of a clinical support in urology... 4

### EXPERIMENTAL UROLOGY

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi,  
I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki, D.A. Shvirev,  
N.D. Cheryarina, Y.A. Pogorelova*

Two-sided nephroprotective effect of novokain blockade in the experiment with one-sided ischemia-reperfusion of the kidney... 12

*V.I. Kirpatovskiy, A.Y. Bablumyan, I.S. Mudraya,  
I.V. Kabanova, O.N. Nadtochii, E.V. Frolova*

Functional interrelation and commonness in the regulation of the urinary bladder and prostate... 18

### ONCOUROLOGY

*A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, G.D. Efremov, G.A. Kovchenko,  
E.Z. Rabinovich, A.A. Trudov, L.M. Nikonova, F.D. Romih*

Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. Any news? ... 22

*O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova,  
V.A. Kosov, I.V. Kosova, D.N. Kolbasov, I.A. Dolnov,  
I.V. Kononkov, Yu.V. Kandinova*

The role of certain viruses in the cancerogenesis of the bladder cancer ... 32

*P.S. Kizlasov, M.M. Sokolshchik, N.V. Baikova,  
A.S. Samoilov, M.V. Zabelin*

Urinary incontinence after radical prostatectomy (literature review) ... 38

### ENDOUROLOGY

*E.K. Yanenko, M.I. Katibov, D.S. Merinov, G.D. Gadjiyev*

Prognostic factors of efficacy and safety for percutaneous nephrolithotripsy of large and staghorn stones of solitary kidney... 42

### ANDROLOGY

*A.Y. Metelev, A.B. Bogdanov, E.V. Ivkin,  
A.A. Mitrokhin, M.M. Vodneva, E.I. Veliev, O.B. Loran*

Efficacy of the hyperbaric oxygenation for the correction of spermatozoid DNA fragmentation in patients with idiopathic infertility ... 49

*V.I. Kiselev, V.M. Drukh, E.L. Muzyhnek,  
I.N. Kuznetsov, E.A. Andrianova, P.M. Baranovskiy*

Efficacy of Infemin in patients with low grade PIN and concurrent benign prostate hyperplasia... 55

### RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*S.V. Kotov*

Non-transecting anastomotic urethroplasty is a new type of urethroplasty for short bulbar urethral stricture ... 62

*B.K. Komyakov, B.G. Guliev, A.V. Sergeev, E.O. Stetsik,  
S.S. Kasyanenko*

Surgical treatment of patients with urolithiasis after radical cystectomy with intestinal cystoplasty... 68



**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

*Э.Ф. Баринов, Т.А. Твердохлеб, А.Н. Кравченко, М.Э. Баринова*

Выраженность гематурии после оперативного лечения уролитиаза: роль индивидуальной реактивности тромбоцитов на агонисты. .... 72

*О.В. Константинова, В.А. Шадеркина*

Опыт медикаментозного лечения пациентов с мочекишечной формой мочекаменной болезни. .... 78

*М.И. Давидов, А.М. Игошев*

Влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии. .... 82

**ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**

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

Функциональные результаты коррекции гипоспадии на основании данных урофлоуметрии. .... 88

*Ю.Э. Рудин, Л.Д. Арустамов, Д.В. Марухненко, Г.В. Лагутин*

Роль эндопиелотомии в детской практике при коррекции сужений лоханочно-мочеточникового сегмента. .... 92

*И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров, М.М. Ворчалов*

Особенности лечебно-диагностической тактики у новорожденных с «синдромом острой мошонки». .... 96

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Т.С. Перепанова, Е.М. Волкова*

К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. .... 100

*А. В. Прохоров*

Молниеносная гангрена мошонки (гангрена Фурнье). Лучевая диагностика (обзор литературы). .... 106

**НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

*И.В. Баженов, Е.С. Филиппова, В.В. Базарный, С.В. Сазонов, Л.И. Волкова, Л.Н. Зайцева, А.А. Мостовых, В.С. Потапов*

Потенциальные биомаркеры гиперактивности детрузора в комплексной диагностике нарушений мочеиспускания у пациентов с рассеянным склерозом. .... 114

*А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, В.В. Пантелеев, Л.Ю. Борисенко, М.В. Пантелеева*

Оценка социальной дезадаптации и выраженности депрессивных расстройств у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и после ботулинотерапии. .... 120

*О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов*

Оперативное лечение иатрогенных стриктур и облитераций нижней трети мочеточника у женщин. .... 128

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*А.А. Грицкевич, С.С. Пьяникин, М.С. Макрушин, М.А. Захарова, З.А. Адырхаев, А.В. Кожанова, Ю.А. Степанова, А.Е. Зотиков, А.А. Теплов*

Экстракорпоральная резекция врожденной единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены с ортотопической реплантацией сосудов почки при раке почки. .... 132

*С.В. Шкодкин, Ю.Н. Шевцов, Ю.Б. Идашкин, А.В. Любушкин, А.С. Паричук*

Гигантская липосаркома почки. .... 138

**К ЮБИЛЕЮ**

К юбилею Г.Д. Гаджиева. .... 141

**UROLITHIASIS**

*E. F. Barinov, T. A. Tverdokhleba, A.N. Kravchenko, M. E. Barinova*

Hematuria intensity after surgical treatment of urolithiasis: the role of individual platelet reactivity to agonists. .... 72

*O. V. Konstantinova, V.A. Shaderkina*

The experience with the medicamentous treatment of patients with urate urolithiasis. .... 78

*M. I. Davidov, A.M. Igoshev*

Effect of the phytocompound Canephron®N on the efficacy of the extracorporeal shock-wave lithotripsy. .... 82

**PEDIATRIC UROLOGY**

*Y.E. Rudin, V.V. Romikh, T.N. Garmanova, D.V. Marukhnenko*

Functional results of hypospadias correction based on uroflowmetry findings. .... 88

*Y.E. Rudin, L.D. Arustamov, D.V. Marukhnenko, G.V. Lagutin*

Role of endopyelotomy for ureteropelvic junction obstruction in pediatric practice. .... 92

*I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov, M.M. Vorchalov*

Diagnostics and treatment peculiarities in newborns with acute scrotum syndrome. .... 96

**URINARY TRACT INFECTION**

*T.S. Perepanova, E.M. Volkova*

Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. .... 100

*A. V. Prokhorov*

The fulminant gangrene of the scrotum (Fournier's gangrene). Radiology (literature review). .... 106

**URINATION DISORDERS**

*I. V. Bazhenov, E.S. Filippova, V.V. Bazarnyi, S.V. Sazonov, L.I. Volkova, L.N. Zaytseva, A.A. Mostovih, V.S. Potapov*

Putative biomarkers of the detrusor overactivity in the diagnostics of the voiding dysfunction in patients with multiple sclerosis. .... 114

*A. V. Sivkov, V.V. Romih, A.V. Zakharchenko, V.V. Panteleev, L.Y. Borisenko, M.V. Panteleeva*

The evaluation of the social disadaptation and depression severity in patients with neurogenic urinary bladder dysfunction before and after botulinum toxin therapy. .... 120

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

Surgical treatment of iatrogenic strictures and obliterations in the pelvic ureter in women. .... 128

**CLINICAL CASE**

*A.A. Gritskevich, S.S. Pyanikin, M.S. Makrushin, M.A. Zakharova, Z.A. Adyrkhaev, A.V. Kozhanova, Y.A. Stepanova, A.E. Zotikov, A.A. Teplov*

Extracorporeal resection of solitary kidney with trombectomy from the vena cava inferior with orthotopic replantation of the vessels in patient with renal cancer. .... 132

*S.V. Shkodkin, Y.N. Shevtsov, Y.B. Idashkin, A.V. Lyubushkin, A.S. Parichuk*

Gigant renal liposarcoma. .... 138

**ANNIVERSARY**

For the anniversary of G.D. Gadjiev. .... 141

# Применение телемедицинской веб-платформы NetHealth.ru как инструмента поддержки клинических решений в урологии

Use of telemedicine web platform NetHealth.ru as an instrument of a clinical support in urology

*O.I. Apolikhin, A. V. Sivkov, A. V. Vladzimirskiy, I.A. Shaderkin, A.A. Tsoi, V.A. Shaderkina, D.A. Voitko, M.Y. Prosyannikov, M.M. Zelenskiy*

We conducted a study to justify a rationale for the choice of optimum solutions for telemedical consultation in urology - the instrument of choice is a web-based platform and mobile application NetHealth.ru. The solution was developed in 2012 for the Institute of Urology; its distinguishing feature is the presence of two options - medical distant consilia and patient-centered distant consultations. The telemedicine network based on a web platform NetHealth.ru is fully reliable from a technical point of view, and distant concilia conducted with its help have a 100.0% positive impact on the diagnostic and treatment process organization and control of health care management. As a result of 543 telemedicine consultations 100% of patients were promptly hospitalized, of which 51,9 % underwent major surgical manipulations. Most often patients submitted had following disorders of the genitourinary system - 59,5% urolithiasis and neoplasms - 33.3% (in most cases, malignant). The leading recommendations were percutaneous nephrolitholapaxy - 39.0% of cases and radical prostatectomy - 14.0%. Due to the use of telemedicine necessary clinical decisions were made quickly, and the logistics of patients was significantly improved and optimized. An important area for further work is indepth study of diagnostic and clinical efficacy, the development of organizational, methodical and regulatory frameworks of teleurology, as well as the widest possible implementation of training, including remote, telemedicine skills. It was shown that telemedicine consultation is a reliable and effective tool for achieving equality in access and quality of urological care.

*О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, А.В. Владзимирский<sup>2</sup>, И.А. Шадеркин<sup>1</sup>, А.А. Цой<sup>1</sup>, В.А. Шадеркина<sup>1</sup>, Д.А. Войтко<sup>1</sup>, М.Ю. Просянников<sup>1</sup>, М.М. Зеленский<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> ООО «МСК «МЕДСТРАХ»

**Т**елемедицина представляет собой инструмент оптимизации логистики, экономики и менеджмента в системе здравоохранения. Целью телемедицины является обеспечение равноправия в доступности и качестве медицинской помощи (в том числе специализированной) и решения важнейших социальных и демографических задач.

За последние 10-15 лет отмечается все более четкое формирование концептуально-методологической базы телеурологии [1-8]. Существующая принципиальная схема комплексного использования телемедицины в урологии и нефрологии включает в себя:

1. выявление групп риска – телескрининг;
2. обеспечение преемственности медицинской помощи – телемедицинское консультирование;
3. оптимальную организацию системы урологической и нефрологической помощи (взаимодействие и логистика между учреждениями здравоохранения) – телемедицинское консультирование и его разновидности (теледиагностическое консультирование, телерадиология, телепатология, «второе мнение», телеприсутствие), а также дистанционное обучение;
4. поддержку в выполнении лечебных (инвазивных) манипуляций – телеассистирование, телеприсутствие, дистанционное обучение;

5. реализацию стационар-замещающей помощи и оптимальное обеспечение амбулаторного этапа – пациент-центрированная телемедицина [9].

Особенно эффективным инструментом телемедицина становится при организации специализированной урологической помощи в условиях сельской местности, в районах с низкой плотностью населения, а также при наличии кадрового дефицита. В указанных ситуациях телемедицина обеспечивает качественную диагностику и определение точных показаний к хирургическому лечению (в условиях специализированного стационара) по месту первичного обращения пациента, оптимальную логистику и послеоперационное сопровождение пациента на амбулаторном этапе [10-12]. Иногда подобная телеурологическая помощь для сельского населения фокусируется на отдельных целевых группах, например, педиатрической или гериатрической [13]. В условиях дефицита кадров или знаний телемедицина может использоваться для привлечения смежных специалистов – например, анестезиологов для обеспечения требуемого уровня качества медицинской помощи при урологических и нефрологических операциях [14]. Комплексы современных телекоммуникаций и электронных информационных технологий позволяют реализовать не-

прерывное обучение и повышение квалификации врачей-урологов, причем с привлечением лучшего международного опыта и знаний [15]. Отметим также, что в некоторых странах телемедицина внесена в клинические протоколы лечения больных с заболеваниями мочевыводящих путей [16]. Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что наиболее часто используемой телемедицинской процедурой в урологии и нефрологии является дистанционное консультирование.

*Цель нашего исследования* – обоснование выбора оптимального системотехнического решения для телемедицинского консультирования в урологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для отбора и анализа релевантной информации, отражающей подходы и качество системотехнических решений, использовались библиографические платформы – Научная электронная библиотека (www.elibrary.ru), Pubmed (www.pubmed.org), база моделей лучшей практики Международного общества телемедицины и электронного здравоохранения (www.isfteh.org). Для предварительного изучения отношения врачей-урологов к внедрению телемедицины использован метод группового сплошного заочного анкетирования. Для этого нами был разработан специальный опросник по принципу шкалы Лайкерта. Для изучения системотехнической эффективности использованы данные о 543 телемедицинских консилиумах, проведенных посредством веб-платформы NetHealth.ru. Базируясь на системном подходе в исследовании, нами применялись методы анализа и синтеза, описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Телемедицинское консультирование – процесс дистанционного об-

суждения конкретного клинического случая с целью поддержки в принятии качественного и оптимального клинического решения для оказания неотложной или плановой медицинской помощи [9].

Для телеконсультирования в урологии используется широкий перечень современных телекоммуникационных средств. Типовыми телекоммуникационными технологиями для телеурологического консультирования являются: электронная почта, веб-платформы, видеоконференцсвязь, специализированные информационные системы с архитектурой «клиент-сервер». В зависимости от конкретных клинических задач, специфики работы и географического положения данной медицинской организации, объемов и способов финансирования, планируемой рабочей нагрузки можно выбрать оптимальное системотехническое решение. Опираясь на международную доказательную практику можно утверждать, что наиболее часто в сфере телеурологии применяются веб-платформы и программные видеоконференции [17]. Последние наиболее часто используются (в том числе, внутрибольнично или для взаимодействия с пациентами на амбулаторном этапе) для решения организационных и менеджерских задач [18]. Для поддержки клинических решений веб-платформы зарекомендовали себя в качестве устойчивого, доступного и эффективного средства. Дополнительно отметим, что именно этот инструмент позволяет организовывать стабильные, длительно функционирующие телемедицинские сети [19-20]. Это утверждение вполне достоверно и для урологии. Например, в Колумбии в течение ряда лет успешно работает мультидисциплинарная телемедицинская сеть на основе веб-платформы «Doctor Chat»; в сети проводятся асинхронные телеконсультации, причем урология занимает второе место по частоте (удельный вес дистанционных обсуждений по этой тематике состав-

ляет 11,0%). Из всех урологических телемедицинских консультаций 91,0% посвящен проблемам репродуктивного здоровья, 9,0% – новообразованиям предстательной железы и недержанию мочи. Данный инструмент признают клинически эффективным 95,0% пользователей [21-23]. В Греции реализована телеурологическая сеть, на основе веб-платформы. Данное низкобюджетное решение включает в себя интегрированные веб-сервисы, средства длительного и безопасного сохранения информации о клинических случаях со всеми комментариями и заключениями специалистов. Специальные инструменты веб-платформы обеспечивают простую и эффективную работу с видеозаписями (формат AVI), даже на низких скоростях подключения к Интернет, а для унифицированной работы с лабораторными данными применяются документы в формате XML (Extensible Markup Language). Примечательно, что данная веб-платформа имеет встроенную «систему знаний», которая обеспечивает автоматизированную поддержку принятия решения [24].

Веб-платформа – специализированный сервер, предназначенный для телемедицинских процедур и оснащенный соответствующими функциями [9].

Стандартная веб-платформа имеет следующие характерные компоненты:

- обязательная предварительная регистрация пользователей (с указанием профессионального статуса, места работы);
- авторизация пользователей, паролированный доступ;
- программные средства отправки, хранения, обработки медицинской информации, в частности изображений;
- программно-аппаратные средства защищенного и безопасного обмена медицинской информацией.

Веб-платформа состоит из следующих разделов [9]:

- общий раздел – открыт для



любого пользователя Интернет, содержит информацию о проекте, условия эксплуатации, контактную информацию и т.д.;

- регистрация – содержит онлайн анкету для регистрации нового пользователя;

- внутренний раздел – содержит средства для проведения телемедицинского консультирования, иногда – для дистанционного обучения.

Управление процессом телеконсультирования на веб-платформе осуществляется модератором(ами) и ответственными экспертами, для которых обычно формируется расписание дежурств. Ключевым организационным отличием веб-платформы от неформального форума является гарантированность ответа эксперта на каждый запрос от врачей-абонентов, а также гарантированное обеспечение безопасности и защиты персональных данных.

В телемедицинских целях веб-платформы используются для решения следующих задач:

- асинхронное формальное и неформальное телеконсультирование;
- синхронное формальное телеконсультирование (при использовании дополнительных телекоммуникационных средств);
- дистанционное обучение;
- ведение реестров (группы пациентов с повышенным риском развития неких патологических состояний).

Таким образом, веб-платформы являются весьма практичным и эффективным инструментом выбора для телеконсультирования в урологии.

В 2012 году для решения организационных и клинических задач НИИ урологии (НИИ урологии и интервенционной радиологии им Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава РФ) нами была создана веб-платформа для телемедицинского консультирования NetHealth.ru [18]. Ее отличительной особенностью является наличие двух ключевых опций – врачебных телеконсилиумов и пациент-центрированных телеконсультаций. Данная статья посвящена первому направлению – телемедицинскому взаимодействию врачей урологов для поддержки принятия оптимальных и эффективных клинических решений.

## ОПИСАНИЕ ПЛАТФОРМЫ

Изначально целью построения веб-платформы NetHealth.ru в 2012 году было использование возможностей платформы в ходе реализации региональной программы «Урология» в рамках решения организационных и клинических задач НИИ урологии [25]. Прежде всего, планировалось дистанционное консультирование коллег в сложных клинических ситуациях, а также рассмот-

рение клинических данных для принятия решения об оказании высокотехнологичной медицинской помощи в условиях НИИ урологии. Также немаловажная роль NetHealth.ru отводилась в научно-исследовательской работе при организации урологической помощи, проведении конкретных исследований для сбора информации и последующей ее обработки [26]. При этом множество данных вводилось на местах, и было доступно практически моментально для исследователей. В ходе работы система NetHealth.ru стала активно применяться в дистанционном образовании урологов при обсуждении клинических примеров [27].

Регистрация врачей на веб-платформе NetHealth.ru проводится только в закрытом режиме с обязательной верификацией конкретного врача. Доступ авторизованных (после проверки пары логин/пароль) пользователей к NetHealth.ru осуществляется с использованием зашифрованного канала. Все серверы, на которых работает платформа, находятся в Российской Федерации.

В настоящее время в системе зарегистрировано 175 урологов из более, чем 20 регионов России.

Врач-специалист после авторизации в системе получает доступ к личному кабинету (рис. 1) со списком созданных им консилиумов, а также консилиумов, для участия в которых он был приглашен (рис. 2).

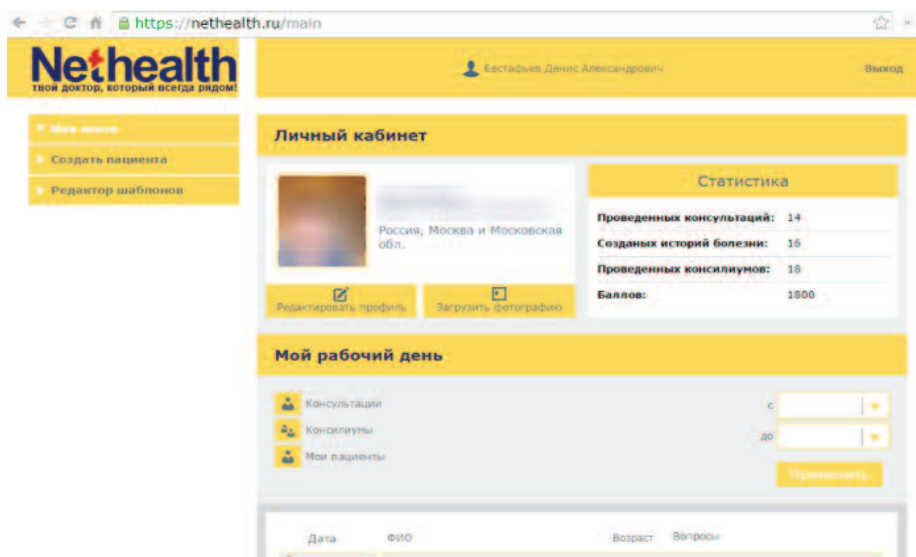


Рис. 1. Личный кабинет врача

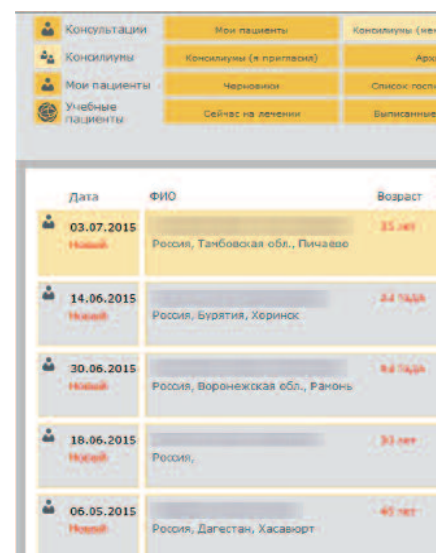


Рис.2. Список консилиумов



Рис.3А. Создание консилиума. Обсуждение. Страница добавления медицинских данных

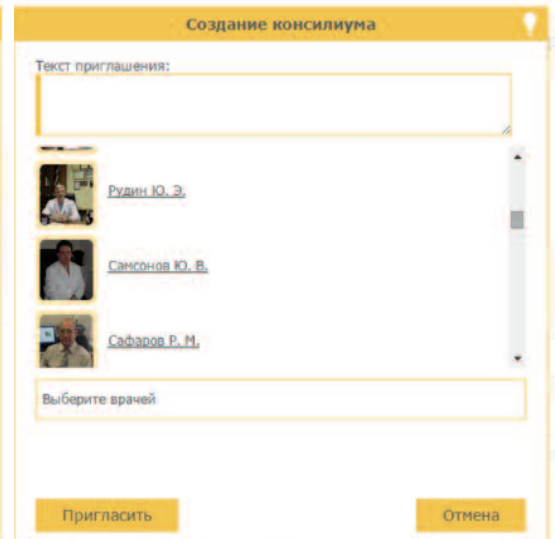


Рис.3Б. Создание консилиума. Составление текста приглашения. Выбор специалистов

Платформа NetHealth.ru предлагает врачам-специалистам представлять данные в формализованном виде с учетом предварительного диагноза, как представлено на рисунках 3А-3В. Доступ к данной информации имеют только приглашенные специалисты.

В течение полутора лет NetHealth.ru активно работает с пациентами. В первую очередь веб-платформа содержит общедоступную информацию об основных урологических заболеваниях, методах их диагностики, профилактики и возможных способах лечения. Пациенты-посетители могут пройти тестирование (опросники IPSS, МИЭФ-5 и др.) и задать вопрос врачу по интересующей тематике.

С июля 2015 года на платфор-

ме NetHealth.ru базируется и онлайн версия «Школы здоровья и активного социального долголетия», назначение которой – повысить санитарную грамотность населения, в частности по урологическим заболеваниям и проблемам репродуктивного здоровья (рис. 4).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2012-2014 гг. посредством веб-платформы NetHealth.ru проведено 543 телемедицинских консилиума (асинхронных телемедицинских консультации с привлечением более двух врачей-экспертов).

Врачами-экспертами являлись штатные сотрудники НИИ урологии им Н.А.Лопаткина, а врачами-абонентами – сотрудники следую-

щих медицинских организаций:

- Воронежа и Воронежской области (Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, Областная клиническая больница №1, Областной клинический онкологический диспансер, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8 и №10, центральные районные больницы Воронежской области: Аннинская, Лискинская, Новохоперская, Россошанская) – 83,0% всех телеконсультаций;
- Липецка (Областная клиническая больница, Городские больницы №2 и №4) – 5,0%;
- Москвы и Московская области (городские поликлиники, Дмитровская городская больница) – 8,5%;



Рис.3В. Создание консилиума. Ответы специалистов. Формирование диагноза



Рис.4. Видеоархив «Школы здоровья и активного социального долголетия»

- Нижегородской области (Павловская центральная районная больница) – 2,5%;

- Омска (Областная клиническая больница) – 0,4%;

- Твери (Областная клиническая больница) – 0,4%;

- Тамбова (Областная клиническая больница) – 0,2%.

Среди 543 проконсультированных пациентов мужчин было 334 (61,5%) в возрасте от 1 до 92 лет (в среднем – 60,1+16,8 лет, при значениях моды – 66, медианы – 64), женщин – 209 (38,5%) в возрасте от 1 до 78 лет (в среднем – 49,4+16,1 лет, при значениях моды – 38, медианы – 52,5). По социальному статусу пациенты разделялись следующим образом: рабочий – 26,0%, служащий – 15,0% (из них – 29% были медицинскими работниками), пенсионер – 24% (из них – 14% имели инвалидность), прочие – 7,0%, не указан или безработный – 28,0%

Врачами-абонентами были пре-

доставлены выписки из истории болезней с лабораторными данными (для всех пациентов), а также, оцифрованные рентгенограммы – в 365 случаях, электрокардиограммы – в 264, ультразвуковые изображения – в 198, данные урофлоуметрии – в 126, магнитно-резонансные томограммы – в 95, компьютерные томограммы – в 89 случаях.

Наиболее часто обсуждались пациенты с патологией мочеполовой системы – 59,5% (из них, в свою очередь, 53,9% страдали мочекаменной болезнью) и с новообразованиями органов мочеполовой системы – 33,3% (из них злокачественными опухолями были у 75,4% пациентов) (табл. 1).

Каждый случай рассматривали от двух до 8 экспертов, при этом сочетались высококвалифицированная интерпретация дополнительных (особенно лучевых) методов обследования, обоснованное формирование тактики лечения и четкое формулирование логики. Подавляющее

большинство ответов было дано в срок до 24 часов. Госпитализации были рекомендованы в 100,0% случаев. Средний срок от телемедицинской консультации до госпитализации составил 41,9 дней (при значениях моды – 14 и медианы – 26). Операции de facto были выполнены 282 (51,9%) пациентам. Наиболее часто врачами-экспертами рекомендовались и, соответственно, выполнялись перкутанная нефролитолапаксия – 39,0% случаев и радикальная простатэктомия – 14,0%.

Клиническая результативность лечения соответствовала среднестатистической по выборке в медицинской организации.

С целью предварительного изучения отношения врачей-урологов к профессиональному использованию телемедицинской веб-платформы NetHealth.ru мы разработали специальный опросник и провели анкетирование. Получены следующие ориентировочные результаты: телемедицинская сеть NetHealth.ru полностью надежна с технической точки зрения в 70,0-100,0% случаев, таков же уровень качества и работы врачей-координаторов. 100,0% респондентов утверждали, что проводимые посредством NetHealth.ru телемедицинские консилиумы позитивно влияют на лечебно-диагностический процесс, организацию и управляемость медико-санитарной помощью. Также абсолютное большинство врачей-урологов отметили улучшение результатов своей профессиональной деятельности, в том числе за счет ускорения принятия клинических решений благодаря телемедицине.

Вместе с тем, анкетирование выявило ряд проблемных моментов. Так 67,0% врачей-урологов затруднились дать ответ на вопрос, увеличило ли использование телемедицины трудовую нагрузку. Это свидетельствует о необходимости более четкой организационно-методической работы в сфере клинической телемедицины, а именно:

- реализации планирования,

Таблица 1. Распределение пациентов, направленных на телемедицинские консультации, по классам МКБ-10

| Класс  | Удельный вес, % |
|--|-----------------|
| Класс II – Новообразования   | 33,3            |
| Класс XIV – Болезни мочеполовой системы  | 59,5            |
| Класс XVIII – Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках | 7,2             |

Таблица № 2. Распределение рекомендаций хирургических методов лечения по результатам телемедицинского консультирования

| Рекомендации  | Удельный вес, % |
|---|-----------------|
| Перкутанная нефролитолапаксия   | 39              |
| Радикальная простатэктомия  | 14              |
| Плазменная абляция предстательной железы                                | 8               |
| Брахитерапия  | 8               |
| Пластика мочеточника  | 7               |
| Лапароскопическая резекция или удаление почки                           | 5               |
| Цисто-, уретероскопия   | 4               |
| Уретросуспензия TVT-O   | 3               |
| Биопсия   | 2               |
| Госпитализация для диагностического обследования и последующего решения | 2               |
| Иное  | 8               |



учета и оплаты формальных телемедицинских консультаций, наравне с очными,

- обучения врачей навыкам подготовки медицинской документации и проведения телеконсультаций как на додипломном, так и на последипломном уровнях (в последнем варианте вполне перспективными можно считать дистанционные курсы тематического усовершенствования).

Относительно экспансии телеурологической сети респонденты не высказали единого мнения. Так, 66,7% врачей высказались отрицательно относительно подключения к сети организаций, оказывающих первичную медицинскую помощь, поддержав идею расширения за счет учреждений урологического и смежных профилей (многопрофильных областных больниц, университетских клиник, онкологических, дерматологических диспансеров и т.д.). Отметим, что 100,0% опрошенных врачей посчитали возможным рекомендовать модель телеурологической сети NetHealth.ru для использования на национальном уровне в Российской Федерации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы считаем, что телемедицинское консультирование является надежным и эффективным инструментом обеспечения равноправия в доступности и качестве урологической помощи населению.

При организации клинических телеурологических сетей инструментом выбора являются специализированные веб-платформы, имеющие функции работы с медицинскими документами и обеспечивающие защиту персональных данных. В Российской Федерации для телемедицинских консультаций в урологии наиболее часто используется веб-платформа NetHealth.ru и мобильное приложение, обеспечивающее дополнительные возможности защищенной комфортной работы с данным инструментом.

Телемедицинская сеть на основе NetHealth.ru полностью надежна с технической точки зрения, а проводимые с ее помощью телеконсилиумы в 100,0% случаев позитивно влияют на лечебно-диагностический процесс, организацию и управляемость медико-санитарной помощью.

В результате 543 телемедицинских консультаций были своевременно госпитализированы все пациенты, из которых прооперированы – 51,9%. Наиболее часто на телемедицинские консилиумы представлялись пациенты с различными заболеваниями мочеполовой системы – 59,5% (в основном, мочекаменной болезнью) и с онкоурологическими заболеваниями – 33,3%. При этом в 39% случаев было рекомендовано выполнение перкутанной нефролитолапаксии и в 14% – радикальной простатэктомии. Благодаря применению телемедицины необходимые клинические решения были приняты максимально быстро, а логистика пациентов значительно улучшена и оптимизирована.

Важным направлением дальнейшей работы является углубленное изучение диагностической и клинической эффективности, развитие организационно-методических и нормативно-правовых основ телеурологии, а также – максимально широкое внедрение обучения, в том числе – дистанционного, телемедицинским навыкам. ■

### Резюме:

Проведено обоснование выбора оптимального системотехнического решения для телемедицинского консультирования в урологии – инструментом выбора является веб-платформа NetHealth.ru и мобильное приложение. Данное решение разработано в 2012 году; его отличительной особенностью является наличие двух опций – врачебных телеконсилиумов и пациентцентрированных телеконсультаций. Телемедицинская сеть на основе веб-платформы NetHealth.ru полностью надежна с технической точки зрения, а проводимые с ее помощью врачебные телеконсилиумы в 100,0% случаев позитивно влияют на лечебно-диагностический процесс, организацию и управляемость медико-санитарной помощью. В результате 543 телемедицинских консультаций своевременно госпитализированы 100% пациентов, из которых прооперированы 51,9%.

Наиболее часто на телемедицинские консилиумы представлялись пациенты патологией мочеполовой системы – 59,5% (в основном, мочекаменной болезнью) и с новообразованиями – 33,3% (в большинстве случаев, злокачественными). Лидирующими рекомендациями были перкутанная нефролитолапаксия – 39,0% случаев и радикальная простатэктомия – 14,0%. Благодаря применению телемедицины необходимые клинические решения были приняты максимально быстро, а логистика пациентов значительно улучшена и оптимизирована. Важным направлением дальнейшей работы является углубленное изучение диагностической и клинической эффективности, развитие организационно-методических и нормативно-правовых основ телеурологии, а также – максимально широкое внедрение обучения, в том числе – дистанционного, телемедицинским навыкам. Показано, что телемедицинское консультирование является надежным и эффективным инструментом обеспечения равноправия в доступности и качестве урологической помощи населению.

**Ключевые слова:** организация урологической помощи, телемедицина, телеконсультации, веб-платформы NetHealth.ru.

**Key words:** urological care organization, telemedicine, teleconsultation, web-based platform NetHealth.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nakamoto H. Telemedicine system for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Perit Dial Int J Int Soc Peri. Dial.* 2007. Vol. 27, Suppl. 2. P. 21–26.
- Mark DA, Fitzmaurice GJ, Haughey KA, O'Donnell ME, Harty JC. Assessment of the quality of care and financial impact of a virtual renal clinic compared with the traditional outpatient service model. // *Int J Clin Pract.* 2011. Vol. 65, N 10. P. 1100–1107.
- Makanjuola JK, Rao AR, Hale J, Bultitude M, Challacombe B, Dasgupta P. Urology apps: a review of all apps available for urologists. // *BJU Int.* 2012. Vol. 110, N 4. P. 475–477.
- Hayes WS, Tohme WG, Komo D, Dai H, Persad SG, Benavides A, Juttner HU, Fleming MP, Wonsetler B, Mun SK, Pahira JJ. A telemedicine consultative service for the evaluation of patients with urolithiasis. // *Urology.* 1998. Vol. 51, N 1. P. 39–43.
- Canon S, Shera A, Patel A, Zamilpa I, Paddack J, Fisher PL, Smith J, Hurtt R. A pilot study of telemedicine for post-operative urological care in children. // *J Telemed Telecare.* 2014. Vol. 20, N 8. P. 427–430.
- Borgmann H, Wölm JH, Probst K, Salem J. Urology 2.0 – new social media in urology. // *Urol Ausg A.* 2013. Vol. 52, N 10. P. 1451–1453.
- Blozik E, Sommer-Meyer C, Cerezo M, von Overbeck J. Effectiveness and safety of telemedical management in uncomplicated urinary tract infections. // *J Telemed Telecare.* 2011. Vol. 17, N 2. P. 78–82.
- Alanee S, Dynda D, LeVault K, Mueller G, Sadowski D, Wilber A, Jenkins WD, Dynda M. Delivering kidney cancer care in rural Central and Southern Illinois: a telemedicine approach. // *Eur J Cancer Care.* 2014. Vol. 23, N 6. P. 739–744.
- Владимирский А.В. Телемедицина. Изд-во «Ноулидж» (Донецкое отделение). Донецк, 2011. 437 с. 10. Jury SC, Kornberg AJ. Data review of an ongoing telehealth programme in a tertiary paediatric hospital. // *J Telemed Telecare.* 2014. Vol. 20, N 7. P. 384–390.
- Park ES, Boedeker BH, Hemstreet JL, Hemstreet GP. The initiation of a preoperative and postoperative telemedicine urology clinic. // *Stud Health Technol Inform.* 2011. Vol. 163. P. 425–427.
- Telemedicine: a useful tool in the delivery of urological health care in Ontario. // URL: <https://otn.ca/sites/default/files/otn-telemedicine-case-study-abara.pdf>.
- Croll J, Norton CJ, Gray LC, Bryett A, Smith AC. Telehealth opportunities in regional Queensland: a scoping study. // *J Telemed Telecare.* 2012. Vol. 18, N 8. P. 451–454.
- Miyashita T, Mizuno Y, Sugawara Y, Nagamine Y, Koyama Y, Miyazaki T, Uchimoto K, Iketani Y, Tojo K, Goto T. A pilot study of teleanaesthesia by virtual private network between an island hospital and a mainland hospital in Japan. // *J Telemed Telecare.* 2015. Vol. 21, N 2. P. 73–79.
- Rodrigues Netto N Jr, Mitre AI, Lima SV, Fugita OE, Lima ML, Stoianovici D, Patriciu A, Kavoussi LR. Telementoring between Brazil and the United States: initial experience // *J Endourol.* 2003. Vol. 17, N 4. P. 217–220.
- Schmiemann G, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers Pradier E. Guidelines for dys-uria of the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM). // URL: <http://www.degam.de/typo/index.php?id=73>.
- Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Просяников М.Ю., Войтко Д.А., Зеленский М.М. mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015. N 2. С. 142–148
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Золотухин О.В. Опыт организации работы по улучшению клинических и экономических результатов медицинской помощи при раке предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014. N 3. С. 4–7.
- Patterson V, Wootton R. A web-based telemedicine system for low-resource settings 13 years on: insights from referrers and specialists. // *Glob Health Action.* 2013. Vol. 6. P. 21465.
- Wootton R, Liu J, Bonnardot L. Quality Assurance of Teleconsultations in a Store-and-Forward Telemedicine Network – Obtaining Patient Follow-up Data and User Feedback. // *Front Public Health.* 2014. Vol. 2. P. 247.
- Wootton R, Geissbuhler A, Jethwani K, Kovarik C, Person DA, Vladzymyrskyy A, Zanaboni P, Zolfo M. Comparative performance of seven long-running telemedicine networks delivering humanitarian services. // *J Telemed Telecare.* 2012. Vol. 18, N 6. P. 305–311.
- Valenzuela JI, Arguello A, Cendales JG, Rizo CA. Web-based asynchronous teleconsulting for consumers in Colombia: a case study. // *J Med Internet Res.* 2007. Vol. 9, N 4. P. 33.
- Valenzuela JI, López C, Guzmán Y, Fajardo R. Web-based asynchronous teleconsulting for consumers in Colombia: a 2-year follow up. // *Stud Health Technol Inform.* 2010. Vol. 160, N 1. P. 559–563.
- Liatsikos EN, Gortzis L, Nikiforidis G, Barbalias GA. Tele-diagnostic and therapeutic guidance in urology. // *J Endourol Endourol Soc.* 2004. Vol. 18, N 7. P. 625–628.
- Григорьева М.В., Шадеркин И.А., Цой А.А., Войтко Д.А., Сивков А.В., Золотухин О.В., Просяников М.Ю., Катибов М.И., Галиев Н.А., Аполихин О.И. Предварительные результаты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения ДГПЖ. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014. N 1. С. 4–8.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Шишкин С.В., Шейман И.М., Сон И.М., Катибов М.И., Золотухин О.В., Шадеркин И.А., Просяников М.Ю., Сажина С.В., Войтко Д.А., Григорьева М.В., Цой А.А. Медико-экономические аспекты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014. N 3. С. 4–8
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В. Роль дистанционного образования в повышении уровня знаний специалистов первичного звена здравоохранения // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015. N 1. С. 4–9

*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



# Двустороннее нефропротективное влияние новокаиновой блокады в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии почки в эксперименте

Two-sided nephroprotective effect of novokain blockade in the experiment with one-sided ischemia-reperfusion of the kidney

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki, D.A. Shvirev, N.D. Cheryarina, Y.A. Pogorelova*

Acute renal damage is a frequent consequence of the prolonged warm kidney ischemia during the operation, which could affect the contralateral kidney being estimated as healthy before the operation.

The aim of this study was the investigation of the one-side ischemia-reperfusion effect on the both kidneys and of the nephroprotective action of the novokain blockade in these conditions. The study model was "two kidney – one clamp". The splanchnic plexus blockade using 0.1 ml of 2% novokain solution was carried out through the injection on the left side paranephric. Sixty white inbred female and male mice were used (body weight 200-250 g for young and 300-350 g for old animals, respectively). Interleukin 18 (IL-18) and L type protein binding the fatty acids (L-FABP) concentrations were measured using ELISA. Monolateral experimental ischemia (20 minutes) led to the changes of the markers' concentration in both kidneys. Intensity and dynamics of the alterations were dependent on the sex and age of the animals. Novokain blockade of the splanchnic branches showed protective effect on the distal renal channels of both kidneys, stemming from ischemia-reperfusion damage.

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитаки, Д.А. Швырев, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова*  
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

**А**ктуальным современным подходом при оперативном лечении локализованных форм рака почки является активное использование органосохраняющей хирургии, основанное на стремлении специалистов к сохранению как можно большего объема функционирующей почечной ткани [1-3]. На целесообразность использования этого подхода указывают результаты исследований, демонстрирующие неблагоприятное влияние нефрэктомии на продолжительность жизни больных и риск развития у них сердечнососудистых заболеваний вследствие развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [4, 5]. По данным ряда авторов [6, 7], в значительной части случаев после проведения лапароскопической или открытой резекции почки в условиях длительной тепловой ишемии (ТИП) у больных со здоровой контралатеральной почкой развивалась клиническая картина острого повреждения почек (ОПП). Эти результаты подтверждаются мнением других исследователей о неблагоприятном влиянии длительной тепловой ишемии на функцию почки в послеоперационном периоде [8], т.е. после реперфузии, и ослаблении способности резцированного органа к поддержанию гомеостаза [9, 10]. То есть, компенсаторная активация работы контралатеральной почки оказывается недостаточной для достижения удовлетвори-

тельного уровня почечной функции. Мы полагаем, что одной из причин развития ОПП после длительной ТИП может быть дисфункция контралатеральной почки, которая до операции была оценена как здоровая.

Естественно, большое значение имеет предупреждение или минимизация повреждения почечной ткани при ишемии-реперфузии. В этой связи, определение высокочувствительных маркеров, которые позволяли бы судить о ранних этапах развития острого повреждения почечных структур в динамике реперфузии, является актуальной задачей.

Целью данной работы является изучение влияния односторонней ишемии-реперфузии почки на состояние функции обеих почек, а также оценка нефропротективного воздействия новокаиновой блокады в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии почки в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования соблюдали международные правила гуманного обращения с экспериментальными животными [European Treaty Series – No. 123, 1986].

В работе использованы 60 белых беспородных крыс обоего пола массой 200-250 г (молодые животные) и 300-350 г (старые животные). Исследование проводилось на модели «две почки, один зажим». Наркотизированные животные размещались в положе-

нии на спине. Шерсть на животе удаляли, операционное поле обрабатывали 70° этиловым спиртом. Разрез проводили вдоль белой линии живота от мечевидного отростка грудины до лобка, рассекали кожу и соединительную ткань. Выделяли сосудистую ножку правой почки, которую затем клипировали зажимом Холстеда на 20 минут. Рану на протяжении периода ишемии прикрывали салфеткой, смоченной стерильным физ. раствором. Через 20 минут зажим с почечной ножки снимали, тем самым восстанавливали кровоснабжение ишемизированной почки (реперфузия), операционную рану ушивали послойно. Через определенные промежутки времени от момента реперфузии (1 час, 3 часа, 48 часов) крыс умерщвляли декапитацией на гильотине. Для исследования забирали правую (ишемизированную) и контралатеральную почки, выделяли корковый слой; 100 мг ткани промывали фосфатно-солевым буфером (PBS), гомогенизировали в 1 мл 1x PBS и оставляли на ночь при температуре минус 20 °С. Для полного разрушения клеточных мембран проводили два цикла замораживания-оттаивания. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 5000 g (2-8°С). Супернатант отбирали, делили на аликвоты и хранили при температуре минус 20°С или минус 80°С. Перед измерением размороженные образцы центрифугировали.

Блокаду левых ветвей чревного сплетения осуществляли путем введения 0,1 мл 2% раствора новокаина в паранефральную клетчатку левой почки непосредственно перед проведением процедуры ишемии и повторно перед реперфузией. Использовали «очень небольшой объем», но

достаточно большую концентрацию анестетика – 2% (дозировка препарата была терапевтической для животных данного вида и веса). Известно, что раствор местного анестетика малой концентрации, введенный в большом объеме, широко распространяется в тканях, однако, его диффузия в мембрану нервного волокна незначительна. Выбор соотношения доза/вводимый объем был обусловлен имеющимися указаниями на то, что небольшое количество более концентрированного раствора анестетика распространяется в тканях менее интенсивно, но лучше диффундирует в мембрану нервного волокна, что и требовалось достичь в нашем эксперименте. Повторное введение новокаина перед реперфузией было обусловлено стремлением избежать снижения местноанестезирующей активности новокаина, вызываемого развивающимся при гипоксии ацидозом. Кроме того, увеличение проницаемости сосудов и отек тканей также способствует снижению концентрации местного анестетика на рецепторе, а соответственно и его активности. Разделение вводимой дозы новокаина на две порции позволяет ослабить токсическое действие этого препарата, которое может снизить достоверность получаемых результатов.

Исследование маркеров острого повреждения почек в ткани коркового вещества почек проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартных тест-систем: интерлейкин 18 (ИЛ18) фирмы «eBioscience» (США) и L-тип белка (Liver, печеночный), связывающего жирные кислоты (L-FABP) фирмы «Nultbiotech» (Нидерланды).

Статистическая обработка мате-

риала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специалисты относят к маркерам структурного повреждения почек L-тип белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), интерлейкин 18 (ИЛ-18), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и молекулу повреждения почек KIM1.

В клинических исследованиях установлена роль уровня L-FABP в моче как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и острой почечной недостаточности (ОПН). L-FABP практически не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии-реперфузии. На животных моделях с ОПН была показана повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой [11]. Уровень L-FABP в моче значительно возрастал и у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии или перед смертью [12]. Показано, что уровень L-FABP в моче повышается при установленном диагнозе ОПН различной этиологии [13]. Результаты изучения уровня L-FABP в ткани коркового слоя почки, подвергнутой острой ишемии с последующей реперфузией и контралатерального органа представлены в таблице 1. ■

Таблица 1. Содержание L-FABP (нг/г ткани) в корковом веществе почек крыс разного пола и возраста после ишемии-реперфузии

| группы крыс                | Старые самки              |                         | Молодые самки             |                           | Старые самцы              |                         | Молодые самцы             |                           |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                            | правая                    | левая                   | правая                    | левая                     | правая                    | левая                   | правая                    | левая                     |
| Интактные                  | 4,5 ± 0,3                 | 5,6 ± 0,4               | 45,9 ± 5,3                | 53,1 ± 4,6                | 38,2 ± 4,2                | 42,8 ± 3,7              | 12,4 ± 1,3                | 12,8 ± 1,1                |
| <b>и ш е м и я</b>         |                           |                         |                           |                           |                           |                         |                           |                           |
| 20 мин                     | 30,1 ± 3,1 <sup>1</sup>   | 23,6 ± 2,1 <sup>1</sup> | 4,3 ± 0,5 <sup>1</sup>    | 3,9 ± 0,4 <sup>1</sup>    | 48,9 ± 4,6 <sup>1</sup>   | 36,4 ± 3,4              | 86,1 ± 6,4 <sup>1</sup>   | 73,7 ± 7,1 <sup>1</sup>   |
| <b>р е п е р ф у з и я</b> |                           |                         |                           |                           |                           |                         |                           |                           |
| 1 час                      | 36,5 ± 3,4 <sup>1</sup>   | 23,6 ± 2,5 <sup>1</sup> | 8,3 ± 0,6 <sup>1,2</sup>  | 4,3 ± 0,4 <sup>1</sup>    | 47,3 ± 4,8 <sup>1</sup>   | 35,7 ± 3,6              | 29,5 ± 2,5 <sup>1,2</sup> | 29,7 ± 2,5 <sup>1,2</sup> |
| 3 часа                     | 38,0 ± 4,9 <sup>1</sup>   | 27,8 ± 2,4 <sup>1</sup> | 9,6 ± 0,8 <sup>1,2</sup>  | 3,8 ± 0,3 <sup>1</sup>    | 60,6 ± 5,3 <sup>1,2</sup> | 48,6 ± 3,9 <sup>2</sup> | 40,1 ± 3,3 <sup>1,2</sup> | 27,2 ± 3,1 <sup>1,2</sup> |
| 48 часов                   | 22,3 ± 1,8 <sup>1,2</sup> | 24,8 ± 2,6 <sup>1</sup> | 34,4 ± 2,8 <sup>1,2</sup> | 38,6 ± 3,5 <sup>1,2</sup> | 38,2 ± 3,6 <sup>2</sup>   | 34,9 ± 4,4              | 46,2 ± 4,2 <sup>1,2</sup> | 25,8 ± 2,7 <sup>1,2</sup> |

<sup>1</sup> достоверно по отношению к показателю в интактной ткани; <sup>2</sup> достоверно по отношению к показателю при 20-минутной ишемии

Реперфузия вызвала резкие и достаточно разнонаправленные изменения уровня L-FABP в корковом слое почек крыс различного пола и возраста. Так, в правой почке старых самок, подвергнутой ишемии-реперфузии, содержание маркера оставалось без достоверных изменений относительно показателя при 20-минутной ишемии в течение трех часов, а затем снизилось через 48 часов в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) относительно предыдущего срока исследования, но оставалось практически в 5 раз выше нормативных для этой категории животных показателей. При этом изменений уровня L-FABP в контралатеральной почке не отмечено на протяжении всего срока исследования, т.е. в течение 48 часов.

В корковом веществе обеих почек старых самцов не найдено изменений уровня маркера относительно показателя после 20-минутной ишемии через 1 час после реперфузии. Однако через 3 часа его содержание увеличилось в обеих почках в среднем в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Через 2 суток уровень L-FABP в корковом веществе правой и левой почек не имел достоверных отличий от значений, характерных для интактных старых самцов.

В корковом веществе правой почки молодых самцов через 1 час после восстановления кровотока найдено резкое падение содержания маркера в 2,9 раза относительно показателя после 20 минутной ишемии. Затем через 3 часа содержание L-FABP увеличилось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и оставалось на этом уровне через 48 часов. В корковом веществе

контралатеральной почки содержание маркера снизилось через 1 час после восстановления кровотока в 2,5 раза и оставалось на этом уровне во все последующие сроки исследования. То есть через 2 суток после реперфузии содержание L-FABP было повышено в правой почке в 3,7 раза и в левой – в 2 раза относительно показателя у интактных крыс соответствующего пола и возраста.

И совершенно отличающаяся динамика уровня L-FABP обнаружена в корковом веществе молодых самок. Обращает внимание, что именно у них 20-минутная ишемия вызвала не подъем, а резкий спад показателя в 10,7 раза и 13,6 раза соответственно в правой и левой почках. Через 1 час и 3 часа после восстановления кровотока в правой почке содержание L-FABP увеличилось в среднем в 2 раза, а в контралатеральной почке сохранялось в течение 3 часов без изменений. Затем через 48 часов отмечен резкий подъем показателя в корковом веществе обеих почек практически до значений, характерных для интактных крыс соответствующего пола и возраста: в правой – в 3,6 раза, в левой – в 10,2 раза.

Доказано, что экспрессия L-FABP и секреция его в мочу увеличивается во время тубулоинтерстициального повреждения в почках [14, 15]. При использовании трансгенных мышей, содержащих человеческий L-FABP (hl-FABP) ген для изучения влияния жирных кислот на экспрессию hl-FABP обнаружено, что экспрессия hl-FABP в почке трансгенной мыши была более активная, и увеличилась

экскреция hl-FABP в мочу при инъекции альбумина, насыщенного жирными кислотами, по сравнению с только альбумином [16]. Таким образом, L-FABP является эндогенным маркером, характеризующим функциональное состояние почки; синтез и секреция этого вещества в мочу возрастает при повреждающем воздействии на тубулоинтерстициальные клетки, таком как ишемия и другие агрессивные факторы.

Анализируя результаты изучения L-FABP при реперфузии, следует отметить, что в почке старых самок и молодых самцов, подвергнутой ишемии-реперфузии, и контралатеральной почке через 48 часов сохраняются признаки тубуло-интерстициального повреждения. В почках молодых самок и старых самцов через 48 часов от момента восстановления кровотока этот процесс нивелируется.

ИЛ-18 секретируется и почти полностью расщепляется в проксимальных канальцах почек. Повышение уровня ИЛ-18 в моче позволяет констатировать развитие ОПП за 24 часа до подъема уровня креатинина в сыворотке и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии.

Результаты изучения уровня ИЛ-18 в ткани коркового слоя почки, подвергнутой острой ишемии с последующей реперфузией, и контралатерального органа представлены в таблице 2. В динамике реперфузии обнаружен различный уровень маркера в зависимости от пола и возраста.

Так, содержание ИЛ-18 в кор-

Таблица 2. Содержание ИЛ-18 (пг/г ткани) в корковом веществе почек крыс разного пола и возраста после ишемии-реперфузии

| группы крыс                | Старые самки                |                             | Молодые самки               |                             | Старые самцы                |                             | Молодые самцы               |                              |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                            | правая                      | левая                       | правая                      | левая                       | правая                      | левая                       | правая                      | левая                        |
| Почка                      |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                              |
| Интактные                  | 2571,7±342,1                | 2441,3±223,8                | 20833,3±1873,3              | 18435,4±1969,3              | 13119,9±1715,6              | 14081,2±1662,4              | 3788,7±324,1                | 4192,8±238,4                 |
| <b>и ш е м и я</b>         |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                              |
| 20 мин                     | 33258,1±3116 <sup>1</sup>   | 36307,7±3206,1 <sup>1</sup> | 19951,6±1629,3              | 19851,3±1637,1              | 35966,3±2731,4 <sup>1</sup> | 43331,7±3714,5 <sup>1</sup> | 21624,3±1632,8 <sup>1</sup> | 13123,5±1416,2 <sup>1</sup>  |
| <b>р е п е р ф у з и я</b> |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                              |
| 1 час                      | 28669,5±1674 <sup>1</sup>   | 13242,5±1084 <sup>1,2</sup> | 27594,5±2251 <sup>1,2</sup> | 24931,3±2526,9 <sup>2</sup> | 21458,4±16391,2             | 19208,7±1631 <sup>1,2</sup> | 21920,3±1734,3 <sup>1</sup> | 16126,6±1611,8 <sup>1</sup>  |
| 3 часа                     | 23204,5±1834 <sup>1,2</sup> | 17871,1±1432 <sup>1,2</sup> | 17563,5±1586,4              | 17885,0±1639                | 14480,9±1238,1 <sup>2</sup> | 9969,1±735 <sup>1,2</sup>   | 9786,8±873,1 <sup>1,2</sup> | 10326,8±953,1 <sup>1,2</sup> |
| 48 часов                   | 13236,4±1146 <sup>1,2</sup> | 20616,6±1831 <sup>1,2</sup> | 18146,1±1493,7              | 17974,7±1472,2              | 16357,1±1573,8 <sup>2</sup> | 11058,5±1381,2 <sup>2</sup> | 8821,1±634,5 <sup>1,2</sup> | 10119,7±986,3 <sup>1,2</sup> |

<sup>1</sup> достоверно по отношению к показателю в интактной ткани; <sup>2</sup> достоверно по отношению к показателю при 20-минутной ишемии



ковом веществе правой почки старых самок, подвергнутой ишемии с последующей реперфузией, через 1 час после восстановления кровотока не имело достоверных отличий от показателя при острой 20 минутной ишемии и было в 11,1 раза выше, чем в корковом веществе правой почки интактных крыс соответствующего пола и возраста. В контралатеральной почке в это время уровень маркера снизился в 2,7 раза относительно показателя при острой 20 минутной ишемии, но оставался в 5,4 раза выше показателя у интактных животных. Через 3 часа после реперфузии в корковом веществе правой почки уровень маркера снизился на 19,1% ( $p < 0,05$ ) относительно срока исследования 1 час, а через 48 часов упал на 53,8%, но оставался в 5,1 раза выше показателя интактных крыс. В контралатеральной почке содержание ИЛ-18 в сроки 3 часа и 48 часов прогрессивно нарастало относительно показателя через 1 час на 35% ( $p < 0,05$ ) и 55,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Содержание ИЛ-18 в корковом веществе правой почки старых самцов, подвергнутой ишемии с последующей реперфузией, через 1 час после восстановления кровотока снижалось в 1,7 раза относительно 20-минутной ишемии. Через 3 часа уровень маркера снизился еще в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и сохранялся таким через 48 часов, не имея достоверных отличий от значений у интактных крыс. Аналогичная динамика прослеживалась и в содержании ИЛ-18 в корковом веществе контралатеральной почки: через 1 час отмечено падение относительно 20-минутной ишемии в 2,3 раза, через 3 часа – в 1,9 раза относительно предыдущего срока, сохранялся таким через 48 часов, не имея достоверных отличий от значений у интактных крыс.

Через 1 час после восстановления кровотока в корковом веществе обеих почек молодых самцов содержание ИЛ-18 не имело достоверных отличий от показателя после 20-минутной ишемии, через 3 часа от-

мечено падение уровня маркера в почке, подвергнутой ишемии-реперфузии и в контралатеральной почке в 2,2 раза и 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Через 48 часов содержание ИЛ-18 оставалось на том же уровне и было в среднем в 2,3 раза выше, чем в корковом слое почек интактных самцов соответствующего возраста.

Принципиальные различия обнаружены в динамике реперфузии после ишемии в почках молодых самок. Так, через 1 час после восстановления кровотока, в корковом веществе правой, подвергнутой ишемии-реперфузии почки, уровень ИЛ-18 повысился на 38,3% ( $p < 0,05$ ), а в контралатеральной – на 25,6% ( $p < 0,05$ ) относительно показателя при 20 минутной ишемии. Через 3 часа отмечена нормализация показателя с последующим сохранением его уровня и через 48 часов после восстановления кровотока.

Ранее в эксперименте была охарактеризована роль провоспалительного цитокина интерлейкина-18 в реакции повреждения канальцевого эпителия [17]. В соответствии с имеющимися данными, ИЛ-18, как маркер развития ОПП, может обладать низкой чувствительностью, но высокой специфичностью: у некоторых больных с острым повреждением почек концентрация маркера может оставаться в пределах нормы, но увеличение концентрации с большей степенью достоверности свидетельствует об остром повреждении почек [18]. Считается, что колебания уровня ИЛ-18 могут иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПН и сроков восстановления почечной функции.

Анализируя полученные результаты изучения уровня ИЛ-18 в динамике восстановления кровотока после ишемии, можно отметить, что в корковом веществе почек молодых самок и старых самцов функция почек восстановилась уже через 3 часа, тогда как в органах старых самок и молодых самцов этого процесса не произошло.

С позиции полученных в этой

серии результатов можно предположить, что после ишемии-реперфузии в правой почке старых самок и молодых самцов имеет место поражение проксимальных отделов нефрона.

Анализируя в целом влияние реперфузии на кортикальный слой почки, следует отметить, так же как и при ишемии [19, 20], существование как возрастной, так и половой специфики влияния восстановления кровотока в органе на уровень признанных маркеров ОПП. Наименее устойчивыми к повреждающему действию ишемии-реперфузии оказались старые самки и молодые самцы. Самыми устойчивыми следует признать молодых самок и старых самцов. Через 48 часов после ишемии-реперфузии в кортикальном слое почки, подвергнутой указанной процедуре, отмечаются признаки повреждения канальцев по результатам изучения L-FABP с поражением канальцевого эпителия по результатам изучения ИЛ-18. И, что особенно интересно, такие же изменения обнаружены в контралатеральной почке, не имеющей общих кровеносных сосудов с почкой, на которой проводили ишемию-реперфузию. В этот срок исследования в кортикальном слое обеих почек молодых самок и старых самцов уровень маркеров ОПП не имел достоверных отличий от показателей, характерных для крыс соответствующего пола и возраста.

Предположив, что при моделировании односторонней ишемии-реперфузии вовлечение контралатеральной почки в патологический процесс осуществляется нейрогенным путем, мы провели новокаиновую блокаду левых ветвей чревного сплетения перед процедурой реперфузии и изучили содержание некоторых маркеров ОПП в корковом веществе обеих почек. В качестве лабораторных животных были использованы старые самки (как наименее устойчивые к ишемии-реперфузии крысы) и старые самцы (как животные, достаточно устойчивые к данной процедуре). ■

Результаты изучения уровня L-FABP в ткани коркового слоя почки, подвергнутой острой ишемии с последующей реперфузией, и контралатерального органа после блокады левой паранефральной клетчатки представлены в таблице 3.

Установлено, что через 1 час после восстановления кровотока на фоне новокаиновой блокады уровень L-FABP в корковом веществе почек старых самок был ниже соответствующих показателей после реперфузии без блокады: в правой почке – в 1,8 раза ( $p<0,05$ ), в левой контралатеральной – в 1,5 раза. Аналогичные результаты получены в этот срок исследования и в корковом веществе почек старых самцов. Содержание L-FABP в правой почке после реперфузии на фоне блокады было ниже, чем показатели после реперфузии без блокады в 2,8 раза, в левой почке – в 2,4 раза.

Через 48 часов у старых самок уровень маркера был снижен в правой почке в 2,6 раза в левой почке – в

2,9 раза относительно соответствующих значений при реперфузии без блокады. В почках старых самцов: в правой – в 7,8 раза, в левой – в 4,1 раза.

В результате, через 2 суток после ишемии-реперфузии с блокадой левых ветвей чревного сплетения содержание L-FABP в правой и левой почках старых самок было в 1,9 раза и 1,5 раза выше, чем у интактных крыс соответствующего пола и возраста, против 5 раз и 4,4 раза соответственно после реперфузии без блокады. В этот срок после ишемии-реперфузии с блокадой левых ветвей чревного сплетения содержание L-FABP в правой и левой почках старых самцов было ниже, чем у интактных животных соответствующего пола и возраста: в правой почке в 7,8 раза и в левой почке – в 5 раз, тогда как после реперфузии без блокады эти показатели не имели достоверных отличий от значений у интактных крыс.

В таблице 4 представлены ре-

зультаты изучения уровня ИЛ-18 в ткани коркового слоя почки, подвергнутой острой ишемии с последующей реперфузией, и контралатерального органа после блокады левых ветвей чревного сплетения.

Установлено, что через 1 час после восстановления кровотока на фоне новокаиновой блокады уровень ИЛ-18 в корковом веществе почек старых самок был ниже соответствующих показателей после реперфузии без блокады в обеих почках в среднем в 2,4 раза. В этот срок исследования в корковом веществе почек старых самцов содержание ИЛ-18 после реперфузии на фоне блокады также было ниже, чем показатели после реперфузии без блокады: в правой почке – в 2,6 раза, в левой почке – в 2,2 раза.

Через 48 часов у старых самок уровень маркера был снижен в правой почке в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) в левой почке – в 3,5 раза ( $p<0,05$ ) относительно соответствующих значений при реперфузии без блокады. В почках старых самцов: в правой – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ), в левой – в 1,3 раза ( $p<0,05$ ).

В результате, через 2 суток после ишемии-реперфузии с блокадой паранефральной клетчатки содержание ИЛ-18 в правой и левой почках старых самок было в 3,6 раза и в 2,4 раза выше, чем у интактных крыс соответствующего пола и возраста, против 5,1 раза и 8,4 раза соответственно после реперфузии без блокады. В этот срок после ишемии-реперфузии с блокадой чревного сплетения содержание ИЛ-18 в правой и левой почках старых самцов было ниже, чем у интактных животных соответствующего пола и возраста: в правой почке в 1,3 раза и в левой почке – в 1,6 раза, тогда как после реперфузии без блокады эти показатели не имели достоверных отличий от значений у интактных крыс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментальная ишемия одной из почек у крыс в течение 20 минут сопровождается динамикой маркеров ОПП как в ишемизированной, так и в контрала-

Таблица 3. Содержание L-FABP (нг/г ткани) в корковом веществе почек крыс разного пола и возраста после ишемии-реперфузии с блокадой левой паранефральной клетчатки

| группы крыс                                  | Старые самки                |                             | Старые самцы                |                             |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  | правая                      | левая                       | правая                      | левая                       |
| Почка  |                             |                             |                             |                             |
| Интактные                                    | 4,5 ± 0,3                   | 5,6 ± 0,4                   | 38,2 ± 4,2                  | 42,8 ± 3,7                  |
| <b>и ш е м и я</b>                           |                             |                             |                             |                             |
| 20 мин                                       | 30,1 ± 3,1 <sup>1</sup>     | 23,6 ± 2,1 <sup>1</sup>     | 48,9 ± 4,6 <sup>1</sup>     | 36,4 ± 3,4                  |
| <b>р е п е р ф у з и я</b>                   |                             |                             |                             |                             |
| 1 час  | 36,5 ± 3,4 <sup>1</sup>     | 23,6 ± 2,5 <sup>1</sup>     | 47,3 ± 4,8 <sup>1</sup>     | 35,7 ± 3,6                  |
| 48 часов                                     | 22,3 ± 1,8 <sup>1,2</sup>   | 24,8 ± 2,6 <sup>1</sup>     | 38,2 ± 3,6 <sup>2</sup>     | 34,9 ± 4,4                  |
| <b>р е п е р ф у з и я с б л о к а д о й</b> |                             |                             |                             |                             |
| 1 час  | 19,9 ± 1,6 <sup>1,2,3</sup> | 15,7 ± 1,3 <sup>1,2,3</sup> | 16,6 ± 1,4 <sup>1,2,3</sup> | 15,0 ± 1,3 <sup>1,2,3</sup> |
| 48 часов                                     | 8,6 ± 0,7 <sup>1,2,3</sup>  | 8,5 ± 0,9 <sup>1,2,3</sup>  | 4,9 ± 0,5 <sup>1,2,3</sup>  | 8,6 ± 0,8 <sup>1,2,3</sup>  |

<sup>1</sup> достоверно по отношению к показателю в интактной ткани;

<sup>2</sup> достоверно по отношению к показателю при 20-минутной ишемии;

<sup>3</sup> достоверно по отношению к показателю без блокады.

Таблица 4. Содержание ИЛ-18 (нг/г ткани) в корковом веществе почек крыс разного пола и возраста после ишемии-реперфузии с блокадой левой паранефральной клетчатки

| группы крыс                                  | Старые самки                    |                                 | Старые самцы                    |                                 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|  | правая                          | левая                           | правая                          | левая                           |
| Почка  |                                 |                                 |                                 |                                 |
| Интактные                                    | 2571,7 ± 342,1                  | 2441,3 ± 223,8                  | 13119,9 ± 1715,6                | 14081,2 ± 1662,4                |
| <b>и ш е м и я</b>                           |                                 |                                 |                                 |                                 |
| 20 мин                                       | 33258,1 ± 3116 <sup>1</sup>     | 36307,7 ± 3206,1 <sup>1</sup>   | 35966,3 ± 2731,4 <sup>1</sup>   | 43331,7 ± 3714,5 <sup>1</sup>   |
| <b>р е п е р ф у з и я</b>                   |                                 |                                 |                                 |                                 |
| 1 час  | 28669,5 ± 1674 <sup>1</sup>     | 13242,5 ± 1084 <sup>1,2</sup>   | 21458,4 ± 1639 <sup>1,2</sup>   | 19208,7 ± 1631 <sup>1,2</sup>   |
| 48 часов                                     | 13236,4 ± 1146 <sup>1,2</sup>   | 20616,6 ± 1831 <sup>1,2</sup>   | 16357,1 ± 1573,8 <sup>2</sup>   | 11058,5 ± 1381,2 <sup>2</sup>   |
| <b>р е п е р ф у з и я с б л о к а д о й</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |
| 1 час  | 11976,8 ± 1023 <sup>1,2,3</sup> | 5601,1 ± 473,9 <sup>1,2,3</sup> | 8114,3 ± 618,3 <sup>1,2,3</sup> | 8672,1 ± 713,7 <sup>1,2,3</sup> |
| 48 часов                                     | 9272,7 ± 842,6 <sup>1,2,3</sup> | 5887,7 ± 516,7 <sup>1,2,3</sup> | 9891,7 ± 831,9 <sup>1,2,3</sup> | 8629,8 ± 543,9 <sup>1,2,3</sup> |

<sup>1</sup> достоверно по отношению к показателю в интактной ткани;

<sup>2</sup> достоверно по отношению к показателю при 20-минутной ишемии;

<sup>3</sup> достоверно по отношению к показателю без блокады.

теральной почке; интенсивность развивающихся изменений зависит от пола и возраста экспериментальных животных. Новокаиновая блокада левых ветвей чревного сплетения защищает от вызванного острой ишемией – реперфузией поражения

дистальные канальцы обеих почек. Полученные результаты побуждают задуматься о рефлекторных механизмах развития поражения контралатеральной почки, формирующегося в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии. От-

дельный научный и практический интерес представляет изучение целесообразности использования паранефральной новокаиновой блокады в клинической практике при проведении резекции почки на фоне тепловой ишемии. ■

#### Резюме:

Достаточно часто после проведения лапароскопической или открытой резекции почки с использованием длительной тепловой ишемии (ТИП) у больных развиваются симптомы острого повреждения почек, в формирование которого может быть вовлечена контралатеральная почка, которая до операции оценивалась, как здоровая.

Целью данной работы является изучение влияния односторонней ишемии-реперфузии почки на состояние функции обеих почек, а также оценка нефропротективного воздействия новокаиновой блокады в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии почки в эксперименте.

Исследование проводилось на модели «две почки - один зажим». Блокаду левых ветвей чревного сплетения осуществляли путем введения 0,1 мл 2% раствора новокаина в паранефральную клетчатку левой почки. В работе использованы 60 белых беспородных крыс обоего пола массой 200-250 г (молодые животные) и 300-350 г (старые животные). Методом ИФА в корковом веществе почек исследовали содержание интерлейкина 18 (ИЛ-18) и L типа белка (Liver, печеночный), связывающего жирные кислоты (L-FABP). Установлено, что экспериментальная ишемия одной из почек у крыс в течение 20 минут сопровождается изменением содержания маркеров острого почечного повреждения как в ишемизированной, так и в контралатеральной почках, при этом интенсивность и динамика развивающихся изменений зависят от пола и возраста экспериментальных животных. Новокаиновая блокада левых ветвей чревного сплетения обладает защитным эффектом от поражения дистальных канальцев обеих почек, вызванного острой ишемией - реперфузией.

**Ключевые слова:** интерлейкин 18, L-FABP, иммуноферментный анализ (ИФА), экспериментальная тепловая ишемия почки, контралатеральная почка, блокада чревного сплетения.

**Key words:** interleukin 18, L-FABP, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), experimental warm ischemia, contralateral kidney, splanchnic plexus blockade.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки при опухолевом поражении. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. N 1. С. 4-9.
- Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В., Черняев В.А., Калинин С.А., Петерс М.В., Матвеев В.Б. Сравнительный анализ результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки при клинически локализованном почечно-клеточном раке у больных с нормально функционирующей контралатеральной почкой. // Урология. 2014. N4. С. 47-55.
- Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Криоабляция почки. // Онкоурология. 2012. N 2. С. 14-21.
- Гусев А.А., Евсеев С.В., Коган М.И. Оценка почечных функций и оперативное лечение почечно-клеточного рака. // Онкоурология. 2013. N 1. С. 17-24.
- Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? // J Urol. 2009. Vol. 181, N 1. P. 55-62.
- Clark MA, Shikanov S, Raman JD, Smith B, Kaag M, Russo P, Wheat JC, Wolf JS Jr, Matin SF, Huang WC, Shalhav AL, Eggener SE. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. // J Urol. 2011. Vol. 185, N 1. P. 43-48.
- Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. // Eur Urol. 2010. Vol. 58, N 3. P. 340-345.
- Frank B, Van Poppel H, Hakenberg O, Stief C, Gill I, Guazzoni G, Montorsi F, Russo P, Stöckle M. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. // Eur Urol. 2009. Vol. 56, N 4. P. 625-634.
- Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М., Изд-во «Медицина». 2001. С. 224 с.
- Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Morra I, Russo R, Piccoli G, Angusti T, Podio V. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. // Eur Urol. 2012. Vol. 62, N 1. P. 130-135.
- Geus RH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. // Clin Kidney J. 2012. Vol. 5, N 2. P. 102-108.
- Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек. // Практическая медицина. 2014. T.79, N 3. С. 22-27.
- Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? // Mol Diagn Ther. 2012. Vol. 16, N 4. P. 199-207.
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid binding protein as new clinical marker for the progression of chronic renal disease. // J Lab Clin Med. 2004. Vol. 143, N 1. P. 23-30.
- Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K. Clinical evaluation of urinary excretion of liver type fatty acid binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. // J Lab Clin Med. 2005. Vol. 145, N 3. P. 125-133.
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clafed usigh L-FABP chromosomal transgenic mice. // Nephrology. 2011. Vol. 16, N 6. P. 539-544.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney Disease. // Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2008. Vol. 241. P. 89-94.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. // Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 9. P. 1008-1016.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трешитакки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 4. С. 12-15.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трешитакки Л.К. Экспрессия маркеров неопангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 1. С. 20-23.



# Функциональная взаимосвязь и общность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы

## Functional interrelation and commonness in the regulation of the urinary bladder and prostate

*V.I. Kirpatovskiy, A.Y. Bablumyan, I.S. Mudraya, I.V. Kabanova, O.N. Nadtochii, E.V. Frolova*

Acute and chronic experiments were carried out using 30 white inbred male rats. Blood circulation and neurogenic vegetative regulation of the bladder and prostate were studied in the normal conditions at the different filling of the bladder (full, empty) and also in the models of pathologic conditions (acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia). Overfilling the bladder influenced the blood supply both to the bladder itself and to the prostate. In intact animals this led to the increase in the blood supply, in animals with acute urinary retention (AUR) and benign prostatic hyperplasia (BPH) – to deterioration of blood supply. Activities of neurogenic regulation of bladder and prostate were also interrelated by different filling of the bladder and prostate in case of AUR and BPH. Cyclic changes in the tonus of bladder and prostate in different filling phases were in both intact and ill animals synchronized: rise in intravesical pressure led to the increase of prostate tonus. This indicates the commonalities in the functional regulation of these organs and allows considering urinary bladder and prostate as sole anatomical and functional system.

*В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблумян, И.С. Мудрая, И.В. Кабанова, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова*

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

**У** больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) основными причинами, заставляющими их обращаться за медицинской помощью, являются расстройства мочеиспускания, проявляющиеся в виде его затруднения, или в виде гиперактивности мочевого пузыря. Расстройства мочеиспускания выявляются также у больных с хроническим простатитом, причем даже в тех случаях, когда его этиология не связана с бактериальной инфекцией (формы IIIb и IV) [1, 2].

Многочисленные данные свидетельствуют о наличии анатомических и функциональных взаимосвязей между мочевым пузырем (МП) и предстательной железой (ПЖ). Эмбриологически мочевой пузырь и предстательная железа развиваются из одного источника – урогенитального синуса. Оба органа имеют общее кровоснабжение – основная масса предстательной железы кровоснабжается ветвями нижних мочепузырных артерий, а венозный отток осуществляется через сообщающиеся мочепузырное и простатическое сплетения. Кроме этого МП и ПЖ имеют общую иннервацию из нижнего подчревного сплетения.

Предстательная железа играет важную роль в обеспечении механизма удержания мочи и акта мочеиспускания. Удержание мочи связано не только с состоянием внутреннего и наружного сфинктеров

уретры, но и с тонусом простатического и мембранозного участка мочеиспускательного канала, который обеспечивает поддержание внутриуретрального давления на значениях, превышающих внутрипузырное давление даже при переполнении мочевого пузыря [3, 4]. Большое значение в этом механизме имеет тонус гладкомышечных клеток ПЖ. Терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами снижает их тонус, также как и тонус детрузора [5-7].

Таким образом, хотя МП и ПЖ относят к разным функциональным системам – мочевой пузырь к мочевой системе, а предстательную железу к половой системе, – но анализ их функциональных взаимоотношений дает основание рассматривать оба органа, как единую функциональную систему, обеспечивающую регуляцию функции накопления и эвакуации мочи [8].

Нами были проведены исследования функциональных и регуляторных взаимосвязей МП и ПЖ в норме, при моделировании острой задержки мочи (ОЗМ) и при экспериментально вызванной ДГПЖ с целью подтверждения этого положения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 30 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 280-320 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе питания. Все эксперименты

проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Опыты обязательно проводились в условиях общего обезболивания (ингаляция паров эфира). Эвтаназия животных производилась избыточным введением наркотического вещества.

Для изучения функциональных взаимосвязей МП и ПЖ в норме (8 экспериментов) под эфирным наркозом выполняли ниже-срединную лапаротомию. В рану выводили МП и ПЖ, выделяя их из окружающих тканей. Ко дну и шейке МП, а также к обеим боковым долям ПЖ подшивали хлорсеребряные электроды. МП пунктировали в области верхушки укороченным внутривенным катетером диаметром 1,1 мм, соединенным через 3-ходовой кран с датчиком давления и системой для внутрипузырного введения физиологического раствора. Электроды и датчик давления подключали к аппаратно-программному комплексу (производство НПК «Биола», Россия) для одновременной регистрации импеданса органов и внутрипузырного давления. С помощью спектрального анализа колебаний импеданса по методу Фурье определяли характерные частотные пики, отражающие состояние интраорганного кровообращения на частоте сердцебиений (пик С1), активность симпатической нейрогенной регуляции (пик М1) и парасимпатической регуляции (пик R1) (рис. 1). Выраженность пиков рассчитывали количественно по специальной программе в мОм [9, 10].

Функциональные параметры регистрировали при опорожненном

МП и в процессе инфузионной цистометрии при постепенном его наполнении физиологическим раствором через цистостомический катетер.

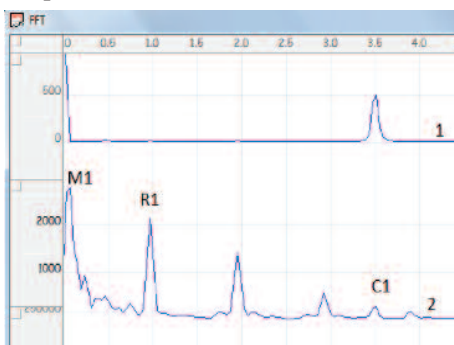


Рис. 1. Типичный спектр ЭКГ (1) и колебаний импеданса (2) мочевого пузыря интактной крысы

В 14 опытах вызывали острую задержку мочи (ОЗМ) путем пережатия уретры микрососудистой клипсой на 4 часа с регистрацией вышеуказанных показателей после снятия зажима и через 1 сутки.

В хроническом эксперименте на 8 крысах моделировали ДГПЖ путем введения комплекса эфиров тестостерона (препарат Сустанон-250), 4 инъекции с 7-дневным интервалом из расчета 3 мг чистого тестостерона на 1 кг веса в сутки. У этих крыс регистрировали те же параметры, что на фоне опорожненного мочевого пузыря и в процессе инфузионной цистометрии.

Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона при помощи программ Excel 2010 и Statistica 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований у интактных крыс показали, что напол-

нение мочевого пузыря до максимальной емкости (начало подтекания мочи по уретре, повышение внутрипузырного давления с  $6 \pm 1$  до  $38 \pm 2$  см водн. ст.) приводило к интенсификации интраорганной гемодинамики (увеличение кардиального пика С1) не только в МП, но и в ПЖ (рис. 2).

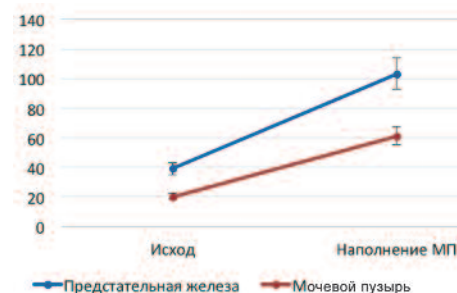


Рис. 2. Синхронное изменение параметров гемодинамики (значения пика С1, мОм) в мочевом пузыре и предстательной железе при переполнении мочевого пузыря

Эти изменения с высокой степенью достоверности коррелировали между собой (коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,814$ ,  $p<0,001$ ).

При экспериментально вызванной 4-х часовой ОЗМ, как и при остром переполнении мочевого пузыря, происходят синхронные изменения интрамурального кровотока в обоих органах. В этой ситуации на фоне повышения внутрипузырного давления до  $48 \pm 4$  см водн. ст. происходит ухудшение кровоснабжения (уменьшение значений пика М1) как в самом МП, так и в ПЖ (табл. 1). При этом сниженная гемоперфузия обоих органов не нормализуется даже на следующие сутки после ликвидации обструкции. Определение взаимосвязи между изменением кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы выявило высокодостоверную положительную корреляцию изменений (коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,638$ ,  $p<0,01$ ).

У крыс с ДГПЖ, вызванной андрогенной стимуляцией, исходные показатели кровоснабжения МП и ПЖ при опорожненном мочевом пузыре оказались достоверно сниженными по сравнению с интактными крысами ( $p<0,05$ )

Таблица 1. Изменение пика С1, характеризующего состояние кровоснабжения органов при ОЗМ (мОм)

| Этап исследования | Мочевой пузырь   | Предстательная железа |
|-------------------|------------------|-----------------------|
| Норма             | $38 \pm 3$       | $41 \pm 3$            |
| 4 часа ОЗМ        | $15 \pm 1^{***}$ | $28 \pm 2^{**}$       |
| Ликвидация ОЗМ    | $17 \pm 1^{**}$  | $29 \pm 2^{**}$       |
| Через 1 сутки     | $23 \pm 2^{**}$  | $33 \pm 1^*$          |

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

(табл. 2). При инфузионной цистометрии на фоне максимального наполнения МП (рост внутрипузырного давления с  $8 \pm 1$  до  $44 \pm 3$  см водн. ст.) происходило дальнейшее ухудшение микроциркуляции в обоих органах.

Таким образом, как в физиологических условиях, так и при экспериментально вызванных нарушениях состояния одного из органов (для мочевого пузыря – ОЗМ, для предстательной железы – ДГПЖ) происходят однонаправленные изменения кровотока в обоих органах – интенсификация при физиологическом наполнении МП и ухудшение – при патологических состояниях.

Синхронность изменений параметров кровоснабжения шейки МП и ПЖ у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом при их медикаментозном лечении выявляли Ю.М. Есилевский [11] и др. [12-13].

Синхронное изменение кровоснабжения МП и ПЖ опосредуется сдвигами в их автономной нервной регуляции, которые носят иной характер, но тем не менее характеризуют функциональную взаимосвязь обоих органов. В норме переполнение мочевого пузыря сопровождалось сменой преобладания симпатической активности (отношение пиков  $M1/R1 > 1$ ) на преобладание парасимпатической активности ( $M1/R1 < 1$ ) (рис. 3А), что соответствует современным представле-

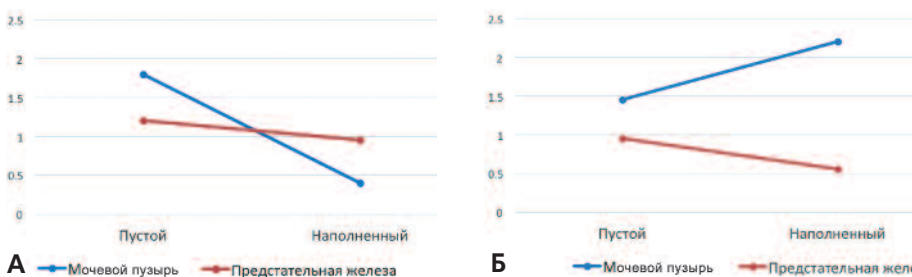


Рис. 3. Динамика симпатико-парасимпатических нейрогенных влияний (отношение пиков  $M1/R1$  в спектрограмме) мочевого пузыря и предстательной железы при инфузионной цистометрии в норме (А) и при ДГПЖ (Б)

Таблица 2. Изменение кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы (значения пика  $S1$ , мОм) у крыс с ДГПЖ при инфузионной цистометрии

| Наполнение мочевого пузыря | Мочевой пузырь | Предстательная железа |
|----------------------------|----------------|-----------------------|
| Опорожненный МП            | $16 \pm 1$     | $33 \pm 2$            |
| Наполненный МП             | $12 \pm 1^*$   | $27 \pm 1^*$          |

$p < 0,01$

ниям о расслабляющем действии стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов на детрузор, обеспечивая накопительную функцию этого органа и активации М-холинорецепторов детрузора для обеспечения его сокращения и эвакуации мочи [14]. В ПЖ при переполнении МП отмечалось относительное возрастание активности парасимпатической нейрогенной регуляции ( $M1/R1 < 1$ ), что может характеризовать увеличение тонуса гладкомышечных клеток ПЖ и увеличение сопротивления уретры, то есть, способствовать повышению эффективности механизма удержания мочи.

У крыс с ДГПЖ при наполнении МП относительная симпатическая нейрогенная активность в этом органе вместо уменьшения нарастала (рис. 3Б), что может быть связано с усилением его накопительной функции и увеличением емкости мочевого пузыря (с  $0,63 \pm 0,04$  до  $0,95 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ). В ПЖ при этом возрастала относительная значимость парасимпатической активности, также способствуя удержанию мочи.

Функциональная значимость выявленных изменений состоит в том, что сократительная активность выходного отдела МП и ПЖ опосредуется активацией парасимпатического отдела автономной нервной системы, реализуемой через М3-холинорецепторы [15, 16], в связи с чем преобладание холинэргических

влияний на гиперплазированную ПЖ может инициировать повышение ее тонуса, увеличивая сопротивление уретры току мочи. Однако, взаимосвязь между изменением соотношений симпато-вагусной регуляции МП и ПЖ может быть сложнее, как показали данные А. Rosen и соавт. о синэргичном действии симпатической и парасимпатической систем в реализации сокращения выходного отдела мочевого пузыря и предстательной железы [15].

Еще одним доказательством функциональных взаимосвязей МП и ПЖ является взаимосвязанность колебаний их тонуса в процессе наполнения МП. Даже в накопительную фазу детрузор циклически меняет свой тонус. Отражением этого являются относительно небольшие колебания внутрипузырного давления, составляющие в норме  $3,1 \pm 0,3$  см водн. ст. Одновременная регистрация тонуса ПЖ, оцениваемого по колебаниям импеданса этого органа, показала, что они совпадают по частоте, несколько сдвигаясь во времени (рис. 4).

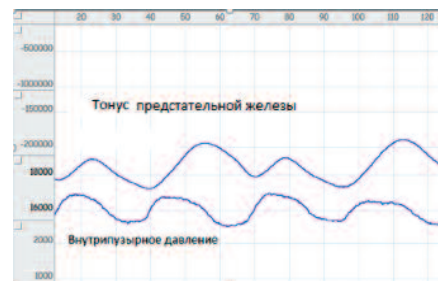


Рис. 4. Пример одновременной записи колебаний импеданса предстательной железы, характеризующего тонус органа, и внутрипузырного давления в мочевом пузыре интактной крысы

При этом повышение внутрипузырного давления сопровождается увеличением тонуса ПЖ. Амплитуда колебаний тонуса ПЖ и внутрипузырного давления по мере наполнения МП возрастала синхронно.

Эти данные подтверждают участие ПЖ в механизме удержания мочи в фазу накопления.

У крыс с ДГПЖ также выявлялась синхронность колебаний тонуса ПЖ и внутрипузырного давления, но эти колебания происходили с более высокой частотой и возрастание то-



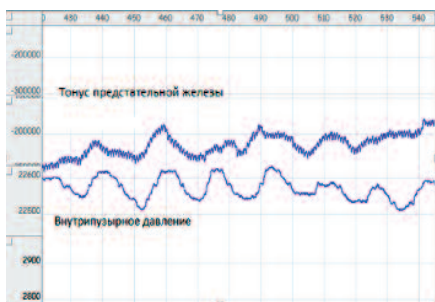


Рис. 5. Пример одновременной записи колебаний импеданса предстательной железы и внутрипузырного давления в мочевом пузыре крысы с ДГПЖ

нуса ПЖ несколько опережало периоды подъема внутрипузырного давления или происходило одновременно с ними (рис. 5). Эти данные свидетельствуют, что и в патологических ситуациях сохраняется общность регуляции состояния МП и ПЖ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты характеризуют синхронность функцио-

нирования МП и ПЖ в обеспечении функции удержания и изгнания мочи, которая обеспечивается общностью механизмов регуляции кровоснабжения и взаимодействием нейрогенных регуляторных воздействий на эти органы. Совокупность полученных нами данных позволяет рассматривать мочевой пузырь и предстательную железу, как единую функциональную систему. ■

#### Резюме:

В острых и хронических экспериментах на 30 белых беспородных крысах-самцах исследовали состояние кровоснабжения и нейрогенной вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы в норме при различном функциональном состоянии мочевого пузыря (опорожненный, переполненный) и при моделировании патологических состояний (острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы). Выявили, что переполнение мочевого пузыря влияет не только на его кровоснабжение, но и на кровоснабжение предстательной железы. У интактных крыс это ведет к усилению кровотока в обоих органах, а у животных с острой задержкой мочи и доброкачественной гиперплазией предстательной железы – к ухудшению их кровоснабжения. Активность нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при изменении наполнения мочевого пузыря в норме и на фоне гиперплазии предстательной железы также менялась взаимосвязано. Циклические колебания тонуса мочевого пузыря и предстательной железы в фазу наполнения мочевого пузыря, как у интактных крыс, так и у крыс с гиперплазированной простатой, происходили синхронно: подъему внутрипузырного давления соответствовало повышение тонуса предстательной железы, что указывало на общность регуляции функционального состояния этих органов и подтверждало участие предстательной железы в механизме удержания мочи. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать мочевой пузырь и предстательную железу как единую анато-функциональную систему.

**Ключевые слова:** физиология и патофизиология мочевой системы, острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, экспериментальное моделирование заболеваний.

**Key words:** urinary system physiology and pathophysiology, acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia, experimental modeling diseases.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. 216 с.
2. Родоман В.Е., Авдошин В.П., Колдесников Г.П. Заболевания предстательной железы. М., МИА. 2009. 672 с.
3. Brading AF. The physiology of mammalian urinary outflow tract. // *Experimental Physiology*. 1999. Vol. 84. P. 215-221.
4. Virseda M, Salinas J, López A, Esteban M. Usefulness of Dynamic Urethral Resistance Relation (DURR) measurement for differential diagnosis between static and dynamic urinary obstruction in male spinal cord injury patients. // *Neurourol Urodyn*. 2012. Vol. 31, N 4. P. 549-555.
5. Chakrabarty B, Dey A, Lam M, Ventura S, Exintaris B. Tamsulosin modulates, but does not abolish the spontaneous activity in the guinea pig prostate gland. // *Neurourol Urodyn*. 2014. Vol. 34, N 5. P. 482-488.
6. Angulo J, Cuevas P, Fernández A, La Fuente JM, Allona A, Moncada I, Sáenz de Tejada I. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. // *J Sex Med*. 2012. Vol. 9, N 9. P. 2293-2306.
7. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebret T, Denoux Y, Alexandre L, Giuliano F. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on contractions of human prostate and bladder neck. // *J Sex Med*. 2012. Vol. 9, N 9. P. 2293-2306.
8. Ourad W, Chaïbi P, Thomas C, Lahlou A, Hached D, Bussy C, Piette F, Robain G. Anatomico-physiological aspects of the lower urinary tract in men and modifications related to ageing. // *Presse Med*. 2003. Vol. 32, N 23. P. 1081-1084.
9. Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Селектор Л.Я. Фурье-анализ вариаций биоимпеданса пальца человека. БЭБиМ, 2010. Т.150, N 7. С. 31-37.
10. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Несторов А.В., Гаврилов И.Ю.. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 3. С. 21-27.
11. Есилевский Ю.М. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на гемодинамику пузырно-уретрального сегмента. // *Мат. XIII Конгресса Российского общества урологов*. Москва. 2013. С. 319-320.
12. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. // *Urol Res*. 2004. Vol. 32, N 1. P. 44-48.
13. Bertolotto M, Trincia E, Zappetti R, Bernich R, Savoca G, Cova MA. Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2011. Vol. 339, N 3. P. 870-877.
14. K-E Andersson. The pharmacological perspective: role for the sympathetic nervous system in micturition and sexual function. // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 1999. Vol. 2, Suppl 4. P. 5-8.
15. Roosen A, Blake-James BT, Wood D, Fry CH. Clinical and experimental aspects of Adreno-muscarinic synergy in the bladder base and prostate. // *Neurourol Urodyn*. 2009. Vol. 28, N 8. P. 938-943.
16. White CW, Short JL, Haynes JM, Matsui M, Ventura S. Contractions of the mouse prostate elicited by acetylcholine are mediated by M(3) muscarinic receptors. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2011. Vol. 339, N 3. P. 870-877.

# Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, ЧТО НОВОГО?

## Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. Any news?

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev, G. D. Efremov, G. A. Kovchenko, E. Z. Rabinovich, A. A. Trudov, L. M. Nikonova, F. D. Romih

Neuroendocrine differentiation (NED) of the prostate cancer (PCa) is a carcinoma of prostate containing neuroendocrine (NE) component. According to evidence, NED is present in approximately 40% of cases; sole NE prostate cancer is a case in 0.5-2% of patients. The most reliable marker for NED to time is Chromogranin A (ChA).

Serum increases in ChA are typical for castration-refractory PCa (CRPC). Given the evidence, ChA is single non-invasive and significant test for NED, therefore it should be accounted for in patients with CRPC. The prognosis in patients with high levels of ChA is significantly worse compared to patients without NED in tumor.

In course of our study of somatostatin analogues we have obtained the results similar to other scientific groups. Using the somatostatin analogues in patients with CRPC with increased level of ChA would be pathogenetically grounded and allows to reach a PSA-response in ca. 70% of patients. Drawing a conclusion, accounting for NED as a strategic biomarker would be an important scientific direction in studies related to the CRPC. NED-status based good planned studies to CRPC are necessary for further investigation of efficacy and safety of somatostatin analogues.

*А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Г.Д. Ефремов, Г.А. Ковченко, Э.З. Рабинович, А.А. Трудов, Л.М. Никонова, Ф.Д. Ромих*  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**В** предыдущих работах, посвященных нейроэндокринной дифференцировке (НЭД) рака предстательной железы (РПЖ), мы попытались осветить наиболее значимые проблемы диагностики и лечения РПЖ с учетом нейроэндокринного (НЭ) статуса опухоли [1, 2, 3, 4]. В 2014 году интерес к этой теме резко возрос: по данным базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed в 2014 году опубликовано не менее 93 статей, а только за 1 квартал 2015 года – уже 26. В данном обзоре мы предлагаем рассмотреть новые актуальные данные по НЭД РПЖ, которые появились в литературе за последние несколько лет.

## СУЩЕСТВУЮТ ЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ?

В первую очередь нейроэндокринные клетки (НЭК) присутствуют в органах, которые взаимодействуют с внешней средой, например желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, мочеполовая система, а также кожа (клетки Меркеля и меланоциты). Тем не менее, их также обнаруживают в эндокринных железах и тканях, таких как гипоталамус, передняя доля гипофиза, эпифиз, щитовидная железа, тимус, молочная железа, поджелудочная железа и островки Лангерганса [5-7].

В норме НЭК присутствуют во всех отделах предстательной железы (ПЖ) при рождении. Располагаясь рассеянно в ткани железы, число НЭК

значительно увеличивается во время пубертатного периода, после чего остается относительно неизменным в возрастном интервале 25 – 54 года [8]. НЭК встречаются во всех отделах ПЖ, однако прослеживается общая тенденция к их большему скоплению в области крупных протоков железы, и меньшему – в ацинарной ткани [9]. Таким образом, отмечается некая неравномерность распределения НЭК, в том числе и в здоровой ткани ПЖ [10].

Для понимания терминологии стоит сказать, что понятие “нейроэндокринный” (НЭ) может относиться и к доброкачественному и к опухолевому процессу, в то время как НЭД – относится исключительно к злокачественному заболеванию. Существующая неточность терминологии несколько затрудняет поиск материала по рассматриваемой теме [11].

НЭД РПЖ – термин, который подразумевает наличие злокачественного новообразования предстательной железы с НЭ проявлениями [12]. НЭК проявляют свойства как нейронов, так и эндокринных клеток, при этом само понятие НЭ не имеет ничего общего с раковым процессом в целом. Оно возникло в конце 1920-х годов, когда было обнаружено, что некоторые нейроны гипоталамуса секретируют свои продукты не только в синаптические щели, описанные Montuenga, а непосредственно в кровотоки [5]. Впоследствии клетки, обладающие подобным (гибридным) механизмом передачи были названы НЭ, а теория получила широкое распространение [11].

Присутствие НЭ компонента при РПЖ представлено двумя основными

морфологическими видами: нейроэндокринный (мелкоклеточный) рак ПЖ, когда РПЖ имеет истинно НЭ генез и НЭД при РПЖ, когда наряду с обычной аденокарциномой (АК), по тем или иным причинам, в опухолевой ткани ПЖ появляется пул НЭК. Ниже будет представлена классификация профессора J.I. Epstein и соавт., в которой перечислены возможные морфологические проявления подобных новообразований [13].

**КАКОВЫ  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
КРИТЕРИИ НЭК?**

НЭК характеризуется наличием плотных цитоплазматических гранул. Ультраструктурные исследований показали: морфология этих органелл очень неоднородна по форме и размерам, что свидетельствует о существовании нескольких вариантов НЭ клеток. Тем не менее, еще в 1986 г. P.A. Abrahamsson описал общие критерии, присущие всем НЭК [14, 15]:

- НЭК содержат секреторные гранулы;
- НЭК обладают эндокринной секрецией;
- НЭК часто обладают свойством аргинофильной и даже аргентофильной окраски;
- НЭК экспрессируют нейроэндокрин-

ные маркеры (хромогранин А, синаптофизин и т.д.)

- НЭК не содержат андрогеновых рецепторов.

Согласно морфологическому представлению существует два типа НЭК ПЖ: клетки «закрытого» типа, которые обладают дендритоподобными отростками, но не достигают просвета протоков ПЖ и клетки «открытого» типа, которые имеют колбообразную форму, также обладают дендритоподобными отростками и достигают просвета протоков ПЖ. Клетки закрытого типа окружены эпителиальными клетками, однако функция подобного расположения последних не ясна. Клетки обоих типов имеют сложное строение и сообщаются с соседними эпителиальными клетками при помощи дендритоподобных отростков [16, 17].

Важной характерной особенностью НЭК является отсутствие андрогенных рецепторов (АР) [18]. Это аспект интересен еще тем, что андрогены считаются наиболее важным фактором для поддерживающим роста и размножения клеток ПЖ [19]. На моделях животных доказано, что число НЭК клеток не изменяется под влиянием кастрации, либо денервации ПЖ и пока остается неясным, какие факторы влияют на НЭК в ПЖ [20, 21].

Интересен факт, что НЭК обнару-


живаются в меньшем количестве у afroамериканцев, у которых, в свою очередь, согласно статистическим данным РПЖ встречается чаще. Подобные доводы служат основой для гипотезы о протективной роли НЭК в отношении РПЖ [22]. Как и прочие НЭК, НЭК ПЖ обычно не видны при стандартной световой микроскопии с применением обычных методов окрашивания. Для их идентификации применяется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование [23].

Основополагающие вопросы НЭД РПЖ были рассмотрены на заседании Prostate Cancer Foundation (PCF) 31 июля 2013 года. Итоги освещены в журнале The American Journal of Surgical Pathology 2014 года [13].

Одним из предметов обсуждения стала новая классификация нейроэндокринных опухолей (НЭО) ПЖ. Существующая классификация была предложена в 2004 году, утверждена ВОЗ и включает следующие пункты: 1) фокальная НЭД в обычной аденокарциноме ПЖ; 2) карциноидный рак (высокодифференцированная НЭО); 3) мелкоклеточная НЭ карцинома (низкодифференцированная НЭО).

На заседании PCF были сделаны выводы, что данная классификация несет в себе основу классификации общепринятой для всех НЭО, однако не отражает уникальных аспектов присутствующих только НЭО при РПЖ. Были предложены дополнения и уточнения к существующей классификации, которая приобрела следующий вид:

1. Обычная АК ПЖ с фокусами НЭД;
2. АК в НЭД клетках подобных клеткам Панета;
3. Карциноидная опухоль;
4. Мелкоклеточная НЭ карцинома;
5. Крупноклеточная НЭ карцинома;
6. Смешанная НЭ карцинома – ацинарная АК.

Новая классификация НЭД при РПЖ вносит дополнения и уточнения к существующей и, вероятнее всего, будет принята в качестве основной. Согласно новой классификации, НЭО ПЖ варьируют от обычной НЭД, до смешанных форм НЭ карциномы (рис.1). Кроме того, 

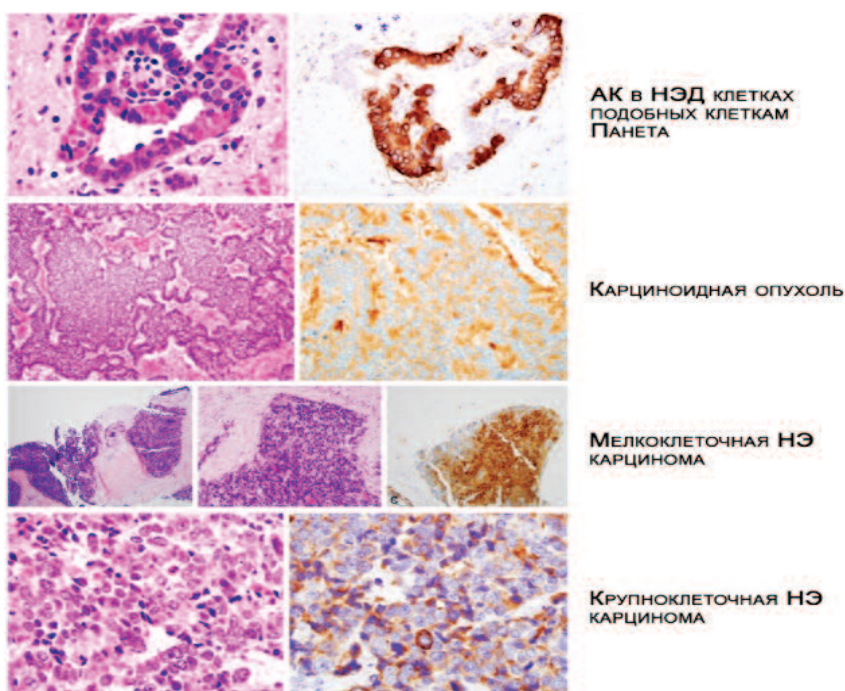


Рис. 1. ИГХ определение НЭД при РПЖ [24]



отдельным пунктом выделена аденокарцинома с НЭД в клетках, подобных клеткам Панета (КПКП). Данный термин был впервые использован для описания эозинофильных НЭК, которые обнаруживаются в виде отдельных островков или диффузно расположены в ПЖ [25, 26, 27, 12]. Клетки Панета обычно встречаются в кишечном тракте. КПКП морфологически напоминают клетки Панета, за что и получили такое название [28].

Появились рекомендации, касающиеся оценки НЭД и ее интерпретации. Согласно выводам, нет достоверных данных о корреляции между наличием НЭД в ПЖ и неблагоприятным клиническим прогнозом. Следовательно, пока не рекомендуется рутинно применять ИГХ наряду со стандартным патоморфологическим исследованием [12].

НЭ РПЖ, то есть карцинома РПЖ состоящая только из НЭК, является примерно в 1% случаев РПЖ. Этому, как правило, сопутствует характерная мелкоклеточная недифференцированная морфологическая картина при световой микроскопии, аналогичная мелкоклеточному раку легких [29]. Уровень ПСА при таких опухолях иногда не превышает 2 нг/мл, что становится причиной позднего выявления новообразований уже на распространенных стадиях. В подобных случаях маркеры специфичные для НЭО, например ХгА, – это, пожалуй, единственный неинвазивный способ позволяющий выявить злокачественный процесс [30].

Существует несколько работ, где представлены клинические случаи пациентов с чисто НЭО ПЖ. Такие пациенты, как правило, отличаются невысоким ПСА. Н.О. Не и соавт. представили двух таких пациентов, у которых заболевание было выявлено на метастатической стадии при уровнях ПСА 0,2 и 0,73 нг/мл [31].

Известно, что наиболее распространенными органами-мишенями при метастазировании РПЖ – это забрюшинные лимфоузлы, кости и легкие. Однако, в случае НЭО ПЖ, наиболее часто метастазы поражают головной мозг, то есть также как НЭО дру-

гих органов [30, 32, 33]. Так, в ходе ретроспективного исследования, включившего 16280 больных РПЖ с метастазами в головной мозг, было показано, что при НЭО ПЖ метастазы в головной мозг встречаются чаще, чем при обычной АК: 16 и 0,8% соответственно [34].

Частота смешанных опухолей АК/НЭО значительно выше, чем первичного НЭ РПЖ: в среднем 40% против 0,5-2%, соответственно. Поэтому смешанные новообразования вызывают наибольший интерес, так как, обладая свойствами НЭО, несут и типичные морфологические и клинические признаки РПЖ [35, 36, 37, 38].

### КАКОВА ФУНКЦИЯ НЭК В ПЖ?

В здоровом организме нормальные НЭК выполняют комплексную регуляторную роль на тканевом уровне. Например, НЭК желудочно-кишечного тракта, которые известны как энтероэндокринные клетки, регулируют секрецию, моторику, а также рост и дифференцировку клеток в кишечнике. Для реализации подобных целей указанные клетки используют эндокринный, аутокринный, паракринный и нейрокринный механизмы, разумеется, под контролем симпатической и парасимпатической иннервации [39]. НЭК дыхательных путей контролируют морфогенез бронхиального ствола, рост и созревание клеток, и считается, что они выполняют защитную роль для стволовых клеток [7].

Роль НЭК в ПЖ окончательно не ясна, но говорить об их функциональной активности можно по тем субстанциям, которые эти клетки экспрессируют в кровь. Кроме основных трех широко известных маркеров – хромогранина А (ХгА), синаптофизина и нейронспецифической энолазы (НСЭ), НЭК синтезируют другие агенты семейства хромогранина (хромогранин В и хромогранин С), а так же различные гормон-ассоциированные субстанции: серотонин, гистамин, тиреоид-стимулирующий гормон-подобный пептид, кальцитонин,  $\alpha$ -человеческий хорионический гонадотропин, соматоста-

тин, бомбезин, паратиреоидный гормон-связанный белок; вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид, холецистокинин, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глюкагон,  $\beta$ -эндорфин, лей-энкефалин и аденомедуллин. Способны ли НЭК ПЖ синтезировать все перечисленные агенты или хотя-бы большинство? – пока не ясно [5, 6, 23, 40, 41].

ХгА, который является одним из основных среди экспрессируемых агентов НЭК, участвует в регуляции гомеостаза кальция и сопровождает катехоламины в секреторных везикулах симпатической и аденомедулярной системы [42], однако о специфической роли ХгА в ПЖ практически ничего не известно. Аналогично и с другими нейропептидами – их роль мало изучена. Если говорить в общем о функции НЭК в ПЖ, известно, что они играют ключевую роль в дифференциации клеток железы [43].

### КАК ОПРЕДЕЛИТЬ НАЛИЧИЕ НЭД В ПЖ?

Наиболее достоверным способом, позволяющим выявить или исключить наличие НЭД, является биопсия ПЖ с последующим ИГХ анализом ткани на наличие экспрессии ХгА, синаптофизина, КИ-67, экспрессии гена ХгА и т.д. [44, 45]. В своих наблюдениях di Sant'Agnes [6] и В. Helpar [46] обнаружили, что ИГХ определение маркеров НЭД в ткани ПЖ может не всегда быть достаточным для достоверной идентификации "истинной" НЭД. Обнаружение этих продуктов при ИГХ анализе может означать лишь хранение этих субстратов в клетке, а не обязательную их экскрецию в кровь. Поэтому считается, что наиболее специфичным методом обнаружения активности НЭК является анализ экспрессии гена к хромогранину А в ПЖ путем ПЦР [45, 47].

Относительно новым методом, разработанным для определения НЭО и их метастазов, является скинтиграфия соматостатиновых рецепторов (ССР). Данный метод позволяет выявить гиперэкспрессию соматостатиновых рецепторов II типа на поверх-

ности клеток НЭО. Некоторые авторы считают, что положительная экспрессия ССР определенно коррелирует с НЭД [48]. В последнее время в литературе появляются работы по исследованию диагностической ценности ПЭТ КТ (позитронно-эмиссионной компьютерной томографии) для оценки экспрессии ССР у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). Так G. Savelli и соавт. в исследовании III фазы оценивали накопление препарата GA-DOTATOC с применением ПЭТ КТ у 6 пациентов с КРРПЖ. В результате из 6 пациентов у двух было выявлено накопление радиофармпрепарата в костях или легких. Авторы делают вывод, что ПЭТ КТ является многообещающим методом, но требуется проведение широкомасштабных исследований [49].

В 2008 году нами было проведено исследование диагностической значимости Октреотида  $^{111}\text{In}$  («Фарм Синтез», Россия) – синтетического аналога природного нейропептида соматостатина, меченного  $^{111}\text{In}$ . В основе метода лежит связывание Октреотид  $^{111}\text{In}$  с соматостатиновыми рецепторами (S2, S5) НЭК ПЖ, что позволяет визуализировать их методами радионуклидной диагностики. В исследование было включено 5 пациентов КРРПЖ в стадии T3-4N1M1. У 3 пациентов из 5 было выявлено накопление Октреотида  $^{111}\text{In}$  в предстательной железе, у одного – в отдаленных метастатических

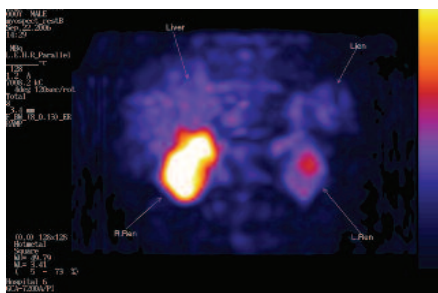


Рис. 2А. Выделение препарата Октреотида  $^{111}\text{In}$

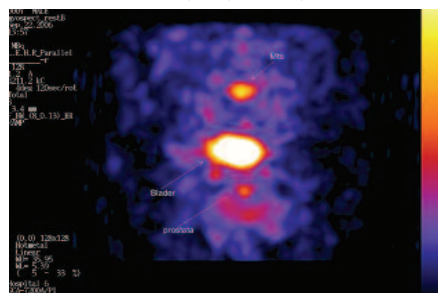


Рис. 2Б. Накопление препарата Октреотида  $^{111}\text{In}$  в ПЖ и МТС лимфоузлах

лимфатических узлах (рис. 2А, 2Б).

Однако, выполнение биопсии ПЖ возможно не каждому больному, прежде всего, по экономическим причинам, а также из-за соматического состояния большинства больных, особенно если речь идет о кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ). Поэтому актуальным является внедрение в клиническую практику сывороточных маркеров, использование которых даст возможность неинвазивным путем определить НЭД при РПЖ [50, 51].

В 2012 мы показали, что ХгА это наиболее значимый маркер НЭД при РПЖ. И сегодня, по-прежнему, ХгА остается наиболее применимым маркером НЭД. Его чувствительность составляет 60-90% [52], специфичность, по некоторым данным, равна 10-35% [53-55].

ХгА является представителем гранинов – кислых секреторных белков. Продуцирование и накопление ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК [56]. Функция ХгА окончательно не установлена [57]. Считается, что ХгА может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах. Кроме того, ХгА способен модулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [57].

D. Kadmon и соавт. представили работу, в которой указали на то, что ХгА – это основной нейроэндокринный белок, в 48% продуцируемый метастатическими опухолями [58]. Позже были опубликованы данные, согласно которым определение этого маркера в крови больного РПЖ указывает на НЭД не только метастатической опухоли, но и первичного РПЖ [59]. Некоторые авторы утверждают, что ХгА выступает как независимый прогностический маркер при клиническом стадировании РПЖ [60], в то время как другие не согласны с данным утверждением [61].

Повышение ХгА в сыворотке кро-

ви чаще встречается у пациентов с КРРПЖ. Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией ХгА и наличием отдаленных метастазов [62]. Пациенты РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с пациентами, у которых НЭД опухоли не выявлена [62].

A. Angelsen и соавт. выявили корреляцию между тканевым ХгА и сывороточным ХгА у пациентов РПЖ, где повышение тканевого ХгА соответственно сопровождалось повышением сывороточного ХгА [63].

M. Tarján провел исследование, в которое вошло 40 пациентов в равных пропорциях с метастатическим и неметастатическим РПЖ. Во всех 40 случаях проводили ИГХ анализ ХгА при пересмотре гистологического материала. Повышение ХгА было выявлено в 14 (78%) из 20 случаев РПЖ с метастазами. Интересен факт, что при неметастатическом РПЖ тканевой экспрессии ХгА ни в одном случае выявлено не было. По итогам работы был сделан вывод, что НЭД при РПЖ, очевидно, является признаком агрессивного и неблагоприятного течения заболевания [64].

C. Chuang и соавт. показали, что ХгА может на ранних этапах указывать на неэффективность гормональной терапии, в то время как уровень ПСА сохраняется на низком уровне [65].

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХгА

В последнее время в мировой литературе было представлено несколько работ, посвященных изучению прогностической ценности ХгА. С. De Nunzio и соавт. выполнили биопсию ПЖ 1018 мужчинам с ПСА ниже 10 нг/мл. При этом у всех пациентов был проведен анализ крови на ХгА. По данным исследования ХгА коррелировал только с возрастом пациентов, но не был связан с низкой дифференцировкой РПЖ ( $p=0,74$ ). Авторы считают, что ХгА сыворотки крови не является обязательным маркером среди пациентов с ПСА ниже 10 нг/мл [66].

Прогностическую роль ХгА оценили L. Masieri и соавт., уровень ХгА

они определяли перед проведением радикальной простатэктомии (РПЭ). В исследование вошло 306 больных РПЖ. Средний уровень ХгА составил 68 нг/мл. По данным исследования, единственный критерий с которым коррелировал ХгА, оказался возраст пациентов ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что ХгА не является необходимым маркером на начальных стадиях РПЖ [67].

В ряде исследований оценивали ХгА, как потенциальный маркер эффективности лечения КРРПЖ. Так, V. Contedusa и соавт. изучали роль определения ХгА крови при лечении 35 пациентов КРРПЖ энзалутамидом после химиотерапии (ХТ). В зависимости от уровня ХгА пациенты были распределены на 3 группы: группа А – ХгА ниже 120 нг/мл ( $n=10$ ); группа В – ХгА 120-360 нг/мл ( $n=17$ ); группа С – ХгА более 360 нг/мл ( $n=8$ ). Авторы не выявили корреляции между уровнем ХгА и ПСА ( $p=0,4648$ ). Однако, при сравнении группы «С» с группами «А» и «В» было установлено, что ХгА является предиктором общей выживаемости ( $p=0,0029$  и  $p=0,0025$ , соответственно). В то же время корреляции ХгА с медианой времени до прогрессии заболевания получено не было ( $p=0,0628$  и  $p=0,0772$ , соответственно) [68].

Похожая работа, но с препаратом абиратерон ацетат, проведена S.L. Burgio и соавт. Как и в предыдущем исследовании, 48 пациентов с КРРПЖ после определения ХгА сыворотки крови были распределены на 3 группы: группа А – ХгА ниже 120 нг/мл ( $n=16$ ); группа В – ХгА 120-360 нг/мл ( $n=16$ ); группа С – ХгА более 360 нг/мл ( $n=16$ ). На фоне лечения снижение ПСА  $\geq 50\%$  было отмечено у 26 (54%) пациентов. Ответ по ПСА не коррелировал с группами, однако в группе «С» раннее прогрессирование по данным лучевой диагностики произошло у 11 пациентов (73%). Медиана общей выживаемости относительно указанных групп составила 19,0, 18,8, и 10,8 месяцев соответственно ( $p=0,2092$ ). При сравнении группы «С» с «А» и «В», ХгА показал себя как предиктор выживаемости без прогрессии, в то время как ПСА коррелировал только с общей выживаемостью [69].

В исследовании S.S. Jeetle и соавт., в которое вошли 806 мужчин с локализованным РПЖ (ЛРПЖ). Пациентов наблюдали в течение 10 лет, применяя консервативную тактику. Во время биопсии была определена экспрессия тканевого ХгА, которая, как оказалось, коррелировала с суммой баллов по шкале Глисона ( $p < 0,001$ ), а также со смертностью от РПЖ ( $p=0,001$ ). Также ХгА был достоверно выше у пациентов, которым проводили гормональную терапию (ГТ). Несмотря на все это, согласно мультивариантному анализу, ХгА не проявил себя как независимый предиктор выживаемости ( $p=0,083$ ). Согласно полученным данным, авторы сделали вывод, что определение НЭД не играет роли в моделировании течения и прогноза исхода ЛРПЖ [70].

Таким образом, выводы авторов относительно диагностической ценности ХгА при РПЖ неоднозначны. Некоторые из них рассматривают ХгА как маркер, имеющий важное прогностическое значение, наряду с суммой баллов по шкале Глисона, уровнем ПСА и стадией заболевания. Другие, наоборот, приводят данные, показывающие лишь корреляцию ХгА с возрастом.

В опубликованном нами в 2014 году эпидемиологическом исследовании были продемонстрированы средние значения ХгА крови у пациентов ( $n=304$ ) с различными неонкологическими и онкологическими заболеваниями ПЖ (рис. 3). Удалось достоверно продемонстрировать, что средний уровень ХгА при КРРПЖ был выше, чем у пациентов с локализованным

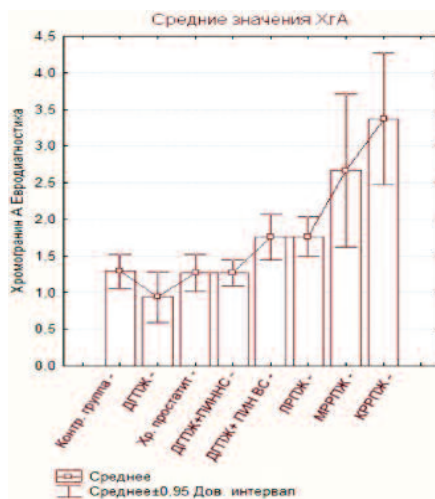


Рис. 3. Средние уровни ХгА крови (нмоль/л), в зависимости от диагноза.

(1,8 нмоль/л) и местнораспространенным (2,7 нмоль/л) РПЖ ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , t-критерий). Число пациентов, имеющих уровень ХгА более 3 нмоль/л, при КРРПЖ также оказалось выше, чем среди пациентов с местнораспространенным и локализованным РПЖ и составило 34,0%; 29,0% и 11,5% соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ , ТМФ-критерий) [3].

A. Berruti и соавт. получили похожие данные: максимальная концентрация ХгА наблюдается у 45% больных КРРПЖ. Таким образом, можно сделать вывод, что максимальный уровень ХгА характерен именно для больных КРРПЖ. Вероятнее всего это связано с развитием у них НЭД на фоне гормонального лечения [71].

## НЭД – ТРАНСДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ КЛЕТОК

В последнее время в литературе развивают теорию о НЭ трансдифференциации (ТДФ) клеток ПЖ, как возможного механизма адаптации клеточной популяции с целью выживания в неблагоприятных условиях гормональной терапии. Клетки подвергаются НЭ ТДФ в ситуации недостатка андрогенов, а в случае восстановления андрогенов НЭ ТДФ подавляется [72].

Доказательства НЭ ТДФ были выявлены как *in vitro*, так и *in vivo*. В условиях кастрационного уровня тестостерона, клетки ПЖ приобретают фенотипические признаки нейронов, форма их становится более вытянутой, в цитоплазме появляются секреторные гранулы, далее рост останавливается. Данный процесс сопровождается увеличением экспрессии НЭ маркеров, снижением маркеров AP и уровня ПСА. Процесс ТДФ не просто подавить, как было описано ранее, но он является обратимым при повышении уровня андрогенов. В ходе исследования при кастрации мышей с ксено-трансплантом РПЖ увеличивалось количество опухолевых клеток, экспрессирующих НЭ маркеры. В другом исследовании проводили имплантацию опухолевых тканей, взятых у пациентов с первичным РПЖ, под капсулу почек кастрированных мышей.



В результате была выявлена массивная НЭ ТДФ [73, 74, 75].

Согласно одной из гипотез, НЭК опухолевой ткани ПЖ посредством паракринных и эндокринных сигналов могут стимулировать рост раковых клеток ПЖ не НЭ природы [76, 77]. Как следствие, стимуляция опухолевых клеток не НЭ природы способствует выделению собственных андрогенов (рис. 4 А-Б). В свою очередь, как было сказано ранее, количество НЭ клеток растет по мере ГТ [77].

В подтверждении данного предположения приводим несколько работ. В исследовании G. Ahlgren было включено 103 больных РПЖ, которым выполнили РПЭ. В группу I вошли пациенты, получившие неoadъювантную ГТ в течение 3 мес., в группу II – пациенты без неoadъювантной ГТ. Анализ послеоперационного материала показал статистически достоверное ( $p < 0,003$ ) пре-

валирование тканевого ХгА у больных группы I [78].

D. Hirano и соавт. в 2004 г. исследовали 72 ПЖ после РПЭ, а также 21 ПЖ, полученную при аутопсии пациентов, умерших от РПЖ, после проведения андроген-депривационной терапии. Проводили ИГХ с ХгА. Гистологический материал был разделен на 3 группы: I группа – ПЖ пациентов без неoadъювантной ГТ ( $n=38$ ); II группа – ПЖ пациентов с предшествующей (менее 1 года) неoadъювантной ГТ ( $n=34$ ) и группа III – ПЖ взятые при аутопсии ( $n=21$ ) от пациентов, умерших от РПЖ и получавших ГТ более года [78]. НЭД выявлена в 49 (53%) случаях. Авторы достоверно выявили, что степень НЭД становилась все более выраженной, по мере увеличения продолжительности ГТ ( $p < 0,0001$ ) [79].

Ранее S. Monti и соавт. доказали, что экспрессия гена ХгА при

РПЖ на фоне гормонального лечения (от 3 до 6 мес.) достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, не получающих гормональную терапию [45].

D.V. Matei с соавт. обнаружили НЭД среди 45 пациентов с КРРПЖ в 85,1% случаев. Одновременно с этим повышение ХгА в сыворотке крови зарегистрировали у 54% больных, повышение тканевого ХгА – у 67% и наличие рецепторов к соматостатину – у 58% [80].

В исследовании Y. Mitsui оценивался уровень тканевого ХгА до и после химиотерапии у пациентов с КРРПЖ. У 16 пациентов была проведена биопсия ПЖ до АДТ (андроген-депривационной терапии), в процессе АДТ в момент наступления кастрационной рефрактерности (КР) и после 2 курсов ХТ доцетакселом. Полученный материал изучался на предмет экспрессии ХгА, при этом опухолевая ткань ПЖ с наличием экспрессии ХгА оценивалась в процентном соотношении. Были получены следующие результаты: до АДТ, в ходе АДТ, в момент наступления кастрационной рефрактерности (КР) и после 2 курсов ХТ доцетакселом процент клеток с наличием экспрессии ХгА в ткани составил 7,2%, 11%, 18,3% и 11,1%, соответственно. Таким образом экспрессия ХгА в ткани значительно возросла в по мере наступления КР и далее снизилась в ходе ХТ. Авторы сделали вывод, что НЭД играет большую роль в наступлении КР. Также авторы пришли к мнению, что лечение пациентов с КРРПЖ будет более эффективным при мониторинге ХгА, что, однако требует более масштабного исследования [81].

Таким образом, по данным мировой литературы и по результатам нашего исследования становится очевидным, что НЭД чаще выявляют при КРРПЖ, т.е. у больных, которые длительное время получали андрогенную депривацию (от 18 до 24 мес.).

### ЛЕЧЕНИЕ РПЖ С УЧЕТОМ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ОПУХОЛИ

Патогенетически оправданным лечением НЭД при РПЖ, является

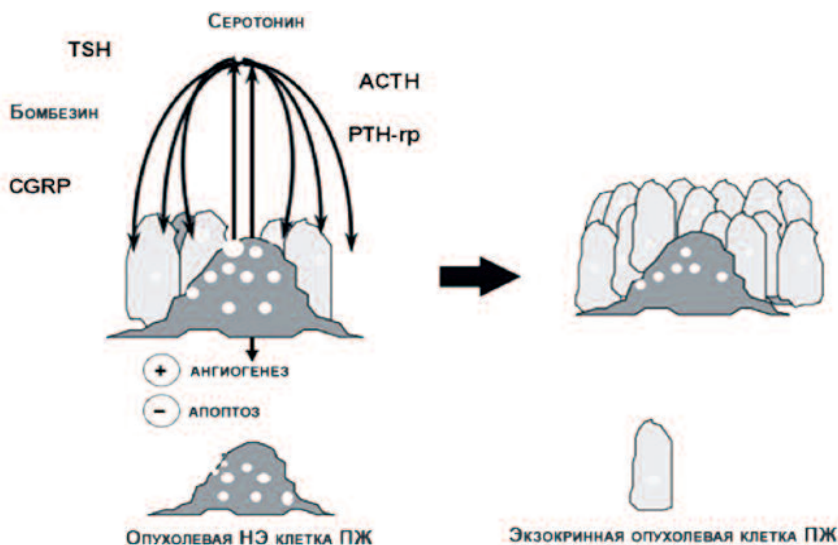


Рис. 4А. Опухолевая НЭК может стимулировать пролиферацию клеток РПЖ [70]

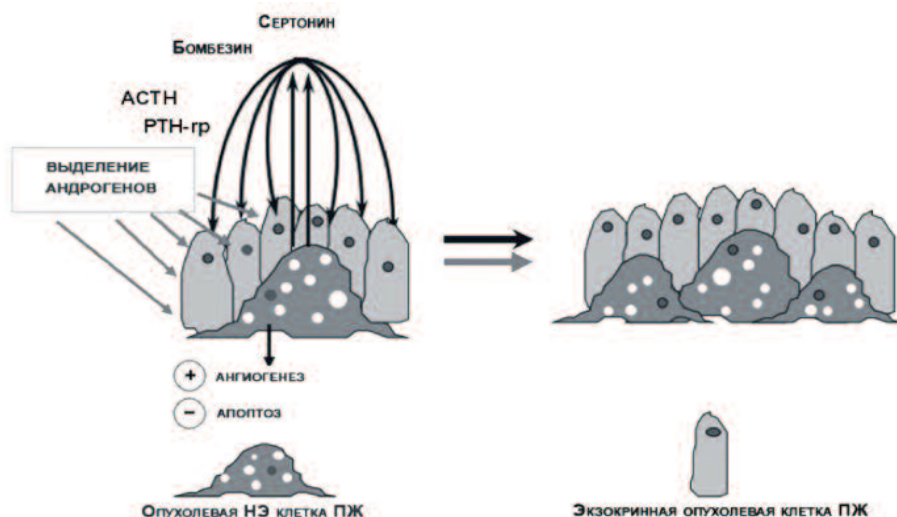


Рис. 4Б. ГТ стимулирует увеличение количества НЭК [70].

использование аналогов соматостатина (АС). Известно, что аденокарцинома с фокусами НЭД экспрессирует рецепторы к соматостатину, которые возможно ингибируют секрецию и рост НЭК при взаимодействии с АС [82]. Изначально считалось, что АС обладают непрямым механизмом воздействия на клетки нейросекреторного типа, однако сравнительно недавно было показано, что АС обладают и прямым воздействием на рецепторы соматостатина, находящиеся в ПЖ.

Известны два основных механизма действия АС [83]:

- Прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижение пролиферации опухолевых клеток.

- Непрямое действие – ингибирование инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), который способствует «выживанию» опухолевых клеток за счет угнетения апоптоза, а также стимуляции пролиферации опухолевых клеток и остеобластов.

Потенциальный противоопухолевый эффект АС может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Считается, что ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухоли рецепторов к соматостатину, и непрямым, имеющим значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину [84].

Б.Я. Алексеев и соавт. в 2010 году опубликовали результаты мультицентрового исследования (МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии России и РНЦПР) с участием 66 больных КРРПЖ. Оценивалась эффективность комбинации октреотида 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n=36) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом (n=30). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1-15); во 2-й группе – 5,9 (2-16). Снижение уровня ПСА >50% и >80% в 1-й группе составило соответственно 38,9% и

16,7%. Во 2-й группе – 26,7% и 6,7%, соответственно. Стабилизация уровня ПСА составила 41,7% и 53,3% соответственно в 1-й и 2-й группах лечения. Большой клинический эффект наблюдали у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию [84].

В наше исследование от 2013 года было включено 49 мужчин с КРРПЖ. Пациенты были разделены на 2 группы. В группу I вошли 21 пациент с повышенным уровнем Хромогранина А (5,9 нмоль/л), в группу II – 28 больных с нормальным уровнем Хромогранина А (1,6 нмоль/л). Комбинированная терапия включала назначение Октреотида Депо в дозе 20-30 мг каждые 28 дней в комплексе с дексаметазоном 4 мг в течение 1 месяца, затем доза была постепенно снижена до 1 мг в день. Также пациенты принимали аналоги ГнРГ, за исключением тех, у кого ранее была выполнена хирургическая кастрация. Каждые 28 дней мы определяли уровень ПСА и ХгА у всех пациентов до проведения инъекции Октреотида депо. Были получены следующие результаты: в группе I (21 пациент) было отмечено снижение ПСА  $\geq 25\%$  у 15 (71%) пациентов, у 11 (52%) снижение ПСА составило  $\geq 50\%$ , и у 6 (29%) пациентов ответ на лечение отсутствовал. Во II группе снижение ПСА  $\geq 25\%$  было выявлено у 10 (36%) пациентов, снижение  $\geq 50\%$  отмечено у 4 (14%) пациентов и у 18 (64%) пациентов наблюдался рост ПСА на фоне проводимого лечения ( $p < 0,05$ ). В своем исследовании мы смогли продемонстрировать, что ХгА является важным показателем выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление НЭД с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. Назначение АС у больных КРРПЖ с повышенным ХгА сыворотки крови является патогенетически обоснованным и позволяет добиться снижения ПСА у 71% пациентов. Таким образом, включение ХгА в алгоритм обследования больных КРРПЖ является целесообразным и клинически обоснованным [4].

Д.И. Ганов, С.А. Варламов в 2011 году опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме 15 больных

КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%. Прогрессирование зафиксировано у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 мес. Следует отметить, что данный режим терапии отличают весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом [85].

C.S. Mitsiades и соавт. в рандомизированном исследовании с участием 38 пациентов кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ сравнивали эффективность золедроновой кислоты (зомета) с сочетанным применением депо октреотида (20 мг) и дексаметазона (группа I) против использования золедроновой кислоты в режиме монотерапии (группа II). Все пациенты получали аналоги ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%) группы I. В группе II снижение ПСА не отмечено. Таким образом, комбинированная терапия оказалась более эффективной [86].

Одно из недавних исследований, которое также показало эффективность АС в лечении КРРПЖ, включало 10 пациентов. Пациентам с КРРПЖ и повышенным ХгА назначались АС в комплексе с медикаментозной кастрацией. Каждые 2 месяца всем пациентам определяли уровень ХгА и ПСА. Согласно результатам, снижение ХгА зафиксировано у 9 пациентов из 10, в то время как снижение ПСА было отмечено у 8 пациентов [87].

Таким образом, комплексная терапия АС более чем в 50% случаев позволила добиться ответа или стабилизации онкологического процесса при КРРПЖ.

К менее изученным препаратам, потенциально способным найти свое место в лечении НЭО, находящимся на стадии клинических исследований, относятся энзалутамид, ингибиторы mTOR (Эверолимус) и блокаторы сосу-

дистого эндотелиального фактора роста (Сунитиниб). В частности, в исследовании 1 фазы в 2015 года препарата эверолимус в комбинации с доцетакселом из 12 пациентов у 5 снижение ПСА составило  $\geq 50\%$ . Сунитиниб позволил увеличить время до прогрессии заболевания до 11,4 месяцев по сравнению с плацебо (5,5 месяцев) ( $p < 0,001$ ) [88-91].

Существуют также сообщения о возможности лечения НЭД при РПЖ с применением антагонистов бомбезина [92], а также ингибиторов серотонина [93].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и учет наличия НЭД при построении

стратегии лечения КРРПЖ являются перспективным потенциально клинически значимым направлением исследований. Необходимо проведение новых более масштабных рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения аналогов соматостатина при КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли. ■

### Резюме:

Нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) при раке предстательной железы (РПЖ) подразумевает наличие злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ) с нейроэндокринным (НЭ) компонентом. По данным мировой литературы присутствие НЭД при РПЖ встречается в среднем в 40% случаев, в то время как РПЖ состоящий исключительно из НЭ компартмента встречается примерно в 0,5-2%. До настоящего времени единственным надежным маркером выявления НЭД является ХгА.

Повышение ХгА в сыворотке крови чаще встречается у пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). По данным многочисленных исследований ХгА по-прежнему остается единственным неинвазивным и достаточно достоверным тестом на наличие НЭД, поэтому уровень данного маркера должен учитываться при выборе тактики лечения пациентов с КРРПЖ. Пациенты РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с больными, у которых НЭД опухоли не выявлена.

В ходе изучения противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина, мы получили результаты, которые схожи с данными большинства исследований. Мы подтвердили, что назначение аналогов соматостатина у больных КРРПЖ с повышенным уровнем ХгА сыворотки крови является патогенетически обоснованным и позволяет добиться снижения ПСА в среднем у 70% пациентов.

Таким образом, диагностика и учет наличия НЭД при построении стратегии лечения КРРПЖ являются перспективным потенциально клинически значимым направлением исследований. Необходимо проведение новых более масштабных рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения аналогов соматостатина при КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли.

**Ключевые слова:** кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, хромогранин А, нейроэндокринная дифференцировка, аналоги соматостатина.

**Key words:** castrate resistant prostate cancer, chromogranin A, neuroendocrine differentiation, somatostatin analogues.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Ковченко Г.А. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 68-70
2. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 3. С. 28-34
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М. Показатели хромогранина-А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 1. С. 25-30
4. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров М.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М. Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом. // Эффективная фармакотерапия гематология и радиология. 2014. № 3. С. 30-33
5. Montuenga LM, Gueumbe L, Burrell MA, Bodegas ME, Calvo A, Sola JJ, Sesma P, Villaro AC. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. // ProgHistochemCytochem. 2003. Vol. 38, N 2. P. 155-272
6. di Sant'Agnes PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. // Cancer. 1992. Vol. 70, Suppl. 1. P. 254-268.
7. Linnoila RL. Functional facets of the pulmonary neuro endocrine system. // Lab Invest. 2006. Vol. 86, N 5. P. 425-444.
8. Sciarra A, Innocenzi M, Ravazoli M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino S, Panebianco V, Buonocore V, Gentile V, Di Silverio F. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression. // Urologia. 2011. Vol. 78, N 2. P. 126-131.
9. Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C, Murphy G, Yoshida O. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris. 1997. P. 95-96.
10. Battaglia S, Casali AM, Botticelli AR. Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study // Virchows Arch. 1994. Vol. 424, N 2. P. 165-168.
11. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine? // Front Oncol. 2015. Vol. 5, N 37. P. 1-19
12. Tezel E, Nagasaka T, Nomoto S, Sugimoto H, Nakao A. Neuroendocrine-like differentiation in patients with pancreatic carcinoma. // Cancer. 2000. Vol. 89, N 11. P. 2230-2236.
13. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera JM, Reuter VE, Robinson BD, Troncoso P, Rubin MA. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. // Am J Surg Pathol. 2014. Vol. 38, N 6. P. 756-767.
14. Abrahamsson PA, Waldstrom LB, Almmets J. Peptide-hormone and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic glands. // Pathol Res Prat. 1986. Vol. 181. P. 675 - 683.
15. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. // Prostate (Suppl). 1996. Vol. 6. P. 3 - 8
16. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. // Endocrine-Related Cancer. 1999. Vol. 6. P. 503-519.
17. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. // Hum Pathol. 1994. Vol. 25, N 1. P. 42-46.
18. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993. Vol. 423, N 4. P. 291-294.
19. McVary KT, McKenna KE, Lee C. Prostate innervation. // Prostate (Suppl) 1998. Vol. 8. P. 2-13.
20. Acosta S, Dizzevi N, Pierzynowski S, Alm P, Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells and nerves in the prostate of the Guinea pig: effects of peripheral denervation and castration. // Prostate. 2001. Vol. 46, N 3. P. 191-199.
21. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. // Eur Urol. 2005. Vol. 47, N 2. P. 147-155.
22. Daneshmand S, Dorff TB, Quek ML, Cai J, Pike MC, Nichols PW, Pinski J. Ethnic differences in neuroendocrine cell expression in normal human prostatic tissue. // Urology 2005. Vol. 65, N 5. P. 1008-1012.
23. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. // Am J Transl Res. 2009. Vol. 1, N 2. P. 148-162.
24. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. // Am J Clin Exp Urol. 2014. Vol. 2, N 4. P. 273-285.
25. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Strigley J, Bostwick DG, Ro JY, Ayala AG. Paneth cell-like change of the prostate gland. A histological, immunohistochemical, and electron microscopic study. // Am J Surg Pathol. 1992. Vol. 16, N 1. P. 62-68.
26. Tamas EF, Epstein JI. Prognostic significance of paneth cell-like neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate. // Am J Surg Pathol. 2006. Vol. 30. P. 980-985.
27. Adlakha H, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: Report of 30 cases. // Hum Pathol. 1994. 25. P. 135-139.
28. Klimstra DS, Beltran H, Lilienbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. // Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015. Vol. 35. P. 92-103.
29. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, Yang X, Tickoo S, Liu Z, Tan D, Cheng L, Hatem F, Huang J, Anthony di Sant'Agnese P. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. // Am J Surg Pathol. 2006. Vol. 30, N 6. P. 705-712.
30. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate.



- // Urology. 1995. Vol. 46, N 5. 617–630.
31. Hai-Qing He, Shu-Feng Fan, Qiong Xu, Zhen-Jing Chen, Zheng Li. Diagnosis of prostatic neuroendocrine carcinoma: Two cases report and literature review. // *World J Radiol.* 2015. Vol. 7, N 5. P.104-109.
  32. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, Kassouf W, Wang X, Busby JE, Do KA, Davuluri R, Tannir NM. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. // *Cancer.* 2007. Vol. 110, N 8. P. 1729–1737.
  33. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, Dauphin J, Salenius SA, Dosoretz DE, Blitzer PH. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. // *Am J Clin Oncol.* 1997. Vol. 20, N 4. P. 376–380.
  34. Tremont-Lukats JW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvali VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. // *Cancer.* 2003. Vol. 98, N 2. 363–368.
  35. Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. // *Urol Int.* 1999. Vol. 62, N 3. 133–138.
  36. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, Sengoz M, Miller RC, Meirovitz A, Zouhair A, Freixa SV, Poortmans PH, Ash R, Kuten A. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications – a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. // *Am J Med Sci.* 2008. Vol. 336, N 6. P. 478–488.
  37. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. // *American Journal of Surgical Pathology* Vol. 32, N 1. P. 65–71.
  38. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, Lott RL, Grizzle WE, Bonnin JM. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. A retrospective autopsy study. *Arch Pathol Lab Med.* 1988. Vol. 112, N 11. P. 1100–1105.
  39. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. // *Int J Exp Pathol.* 2011. Vol. 92, N 4. P. 219–231.
  40. Sion-Vardy N, Tzikovskiy A, Bolotyn A, Segal S, Fishman D. Augmented expression of chromogranin A and serotonin in peri-malignant benign prostate epithelium as compared to adenocarcinoma. // *Pathol Res Pract.* 2004. Vol. 200, N 7-8. P. 493–499.
  41. Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? // *Prostate.* 1997. Vol. 30, N 1. P. 1–6.
  42. di Amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, Manzoli L, DiBaldassarre A. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. // *Endocr Connect.* 2014. Vol. 3, N 2. P. 45–54.
  43. Xue Y, Smedts F, Verhofstad A, Debruyne F, de la Rosette J, Schalken J. Cell kinetics of prostate exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential interrelationship: new perspectives. // *Prostate Suppl.* 1998. Vol. 8. P. 62–73.
  44. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. // *Am J Transl Res.* 2009. Vol. 1, N 2. P. 148–162.
  45. Monti S, Sciarra A, Falasca P, Di Silverio F. Serum concentrations and prostatic gene expression of chromogranin A and PSA in patients affected by prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. // *J Endocrin Invest.* 2000. Vol. 23, Suppl. 8. P. 53
  46. Helpap B, Köllermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor carcinoma sequence? // *Virchows Arch.* 2001. Vol. 438, N 1. P.86-91
  47. Cohen MK, Arber DA, Coffield KS, Keegan GT, McClintock J, Speights VO Jr. Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. // *Cancer.* 1994. Vol. 74, N 7. P. 1899–1903.
  48. Schillaci O, Annibale B, Scopinaro F, Delle Fave GF, Centi Colella A. Somatostatin receptor scintigraphy of malignant somatostatinoma with indium-111-pentetreotide. // *J Nucl Med.* 1997. Vol. 38. P. 886–887
  49. Savelli G., Muni A., Falchi R., Zamboni A., Barbieri R., Valmadre G., Rossini P. Somatostatin receptors over-expression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of six patients. *Annals of Translational Medicine.* 2015. Vol. 3. № 10. P. 145.
  50. Angelsen A, Mcceset R, Sandvik AC, Waldum HL. Neuroendocrine cells in the prostate of rat, guinea pig, cat, and dog. // *Prostate.* 1997. Vol. 33. P. 18–25.
  51. Cussenot O, Villette JM, Valeri A, Cariou G, Desgrandchamps F, Le Duc A. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. // *J Urol.* 1996. Vol. 155. P. 1340–1343.
  52. Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, Zuccoli A, Masone M, Nocerino I, Del Prete M, Marciello F, Ramundo V, Lombardi G, Vitale M, Colao A, Faggiano A: Limitations of chromogranin A in clinical practice. // *Biomarkers* 2012. Vol. 17. P. 186–191.
  53. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniowski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 61–72.
  54. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. // *J Clin Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. P. 572–582.
  55. Kanakis G, Kaltsas G: Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012. Vol. 26. P. 791–802.
  56. Sciarra A, Cardì A, Dattilo C. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. // *Int J Clin Pract.* 2006. Vol. 60, N 4. P. 462–470.
  57. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family // *TIBS.* 1991. Vol. 16. P. 27–30.
  58. Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, Scardino PT. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. // *J Urol.* 1991. Vol. 146, N 2. P. 358–361.
  59. Ischia R, Hobisch A, Bauer R, Weiss U, Gasser RW, Horninger W, Bartsch G, JrFuchs D, Bartsch G, Winkler H, Klocker H, Fischer-Colbrie R, Culig Z. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of prostate. // *Urol.* 2000. Vol. 163, N 4. P. 1161–1165.
  60. Ferrero-Pois M, Hersant AM, Pecking A, Brésard-Leroy M, Pichon MF. Serum chromogranin A in advanced prostate cancer. // *BJU Int.* 2001. Vol. 88, N 7. P. 790–796.
  61. Sciarra A, Voria G, Monti S. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A. // *Prostate.* 2004. Vol. 58, N 4. P. 421–428.
  62. Fracalanza S, Prayer-Galetti T, Pinto F, Navaglia F, Sacco E, Ciaccia M, Plebani M, Pagano F, Basso D. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma // *J Urol.* 1996. Vol. 155, N 4. P. 1340–1343.
  63. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. // *Prostate.* 1997. Vol. 31, № 2. P. 110–117.
  64. Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Cases with autopsy-verified cause of death // *Indian J Urol.* 2010. Vol. 26, N 1. P. 41–45.
  65. Chuang CK, Wu TL, Tsao KC. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. // *J Formos Med Assoc.* 2003. Vol. 102, N 7. P. 480–485.
  66. De Nunzio C, Albinssi S, Presicce F, Lombardo R, Cancrini F, Tubaro A. Serum levels of chromogranin A are not predictive of high-grade, poorly differentiated prostate cancer: results from an Italian biopsy cohort. // *Urol Oncol.* 2014. Vol. 32, N 2. P. 80–84.
  67. Masieri L, Lanciotti M, Gontero P, Marchioro G, Mantella A, Zaramella S, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. The prognostic role of preoperative chromogranin A expression in prostate cancer after radical prostatectomy. // *Arch Ital Urol Androl.* 2012. Vol. 84, N 1. P. 17–21.
  68. Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Masini C, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. // *Prostate.* 2014. Vol. 74, N 16. P. 1691–1696.
  69. Burgio SL, Conteduca V, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Kopf B, Fabbri F, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. // *Endocr Relat Cancer.* 2014. Vol. 21, N 3. P. 487–493.
  70. Jeetle SS, Fisher G, Yang ZH, Stankiewicz E, Möller H, Cooper CS, Cuzick J, Berney DM; Trans-Atlantic Prostate Group. Neuroendocrine differentiation does not have independent prognostic value in conservatively treated prostate cancer. // *Virchows Arch.* 2012. Vol. 461, N 2. P. 103–107.
  71. Berruti A, Vignani F, Russo L, Bertaglia V, Tullio M, Tucci M, Poggio M, Dogliotti L. Prognostic role of neuroendocrine differentiation in prostate cancer, putting together the pieces of the puzzle. // *Open Access J Urol.* 2010. Vol. 2. P. 109–124.
  72. Terry S, Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. // *Front Oncol.* 2014. Vol. 25, N 4. P. 60.
  73. Nouri M, Rattner E, Stylianou N, Nelson CC, Hollier BG, Williams ED. Androgen-targeted therapy-induced epithelial mesenchymal plasticity and neuroendocrine transdifferentiation in prostate cancer: an opportunity for intervention. // *Front Oncol.* 2014. Vol. 23, N 4. P. 370.
  74. Lin D, Wyatt AW, Xue H, Wang Y, Dong X, Haegert A, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development. // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. P. 1272–1283.
  75. Yuan TC, Veeramani S, Lin FF, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, Karan D, Batra SK, Lin MF. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. // *Endocr Relat Cancer.* 2006. Vol. 13, N 1. P. 151–167.
  76. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. // *Prostate.* 1991. Vol. 19, N 2. P. 91–98.
  77. Bonkhoff H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. // *Ann Oncol.* 2001. Vol. 12, Suppl. 2. P. 141–144.
  78. Ahlgren G, Pedersen K, Lundberg S, Aus G, Hugosson J, Abrahamsson PA. Regressive changes and neuroendocrine differentiation in prostate cancer after neoadjuvant hormonal treatment. // *Prostate.* 2000. Vol. 42, N 4. P. 274–279.
  79. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. // *Eur Urol.* 2004. Vol. 45, N 5. P. 586–592.
  80. Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. // *Clin Genitourin Cancer.* 2012. Vol. 10, N 3. P. 164–173.
  81. Mitsui Y, Arichi N, Hiraki M, Harada Y, Yasumoto H, Shiina H. Tissue Chromogranin A Expression during Prostate Cancer Progression: Prediction of Chemosensitivity. *Urol J.* 2015 Jul 1. Vol. 12, № 3. P. 2165–2172.
  82. Wnyk D, Bloom SR. The use of long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. // *J Endocrin Metab.* 1991. Vol. 73, N 1. P. 1–3
  83. Pollak, M.N., Schally, A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998. Vol. 217. P. 143–152.
  84. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. // *Онкоурология.* 2011, N 2. С. 84 – 88
  85. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // *Онкоурология.* 2011, N 4. С. 71 – 73
  86. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26, N 5B. P. 3693–3700.
  87. D'Angelillo RM, Greco C, Fiore M, Ippolito E, Eolo Trodella L, Iurato A, Molfese E, Ramella S, Trodella L. Somatostatin analogs and disease control in castration-resistant prostate cancer: different biological behavior? Case series and review of the literature. // *Tumori.* 2014. Vol. 100, N 3. P. 249–253.
  88. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 364, N 6. P. 501–513.
  89. Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Masini C, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. // *Prostate.* 2014. Vol. 74, N 16. P. 1691–1696.
  90. Courtney KD, Manola JB, Elfiky AA, Ross R, Oh WK, Yap JT, Van den Abbeele AD, Ryan CW, Beer TM, Loda M, Priolo C, Kantoff P, Taplin ME. A phase I study of everolimus and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. // *Clin Genitourin Cancer.* 2015. Vol. 13, N 2. P.113–123.
  91. Dang Q, Li L, Xie H, He D, Chen J, Song W, Chang LS, Chang HC, Yeh S, Chang C. Anti-androgen enzalutamide enhances prostate cancer neuroendocrine (NE) differentiation via altering the infiltrated mast cells → androgen receptor (AR) → miRNA32 signals. // *Mol Oncol.* 2015. Vol. 9, N 7. 1241–1251.
  92. Mahmoud S, Staley J, Bogden A, Moreau JP, Coy D. Bombesin analogues inhibit growth of small cell lung cancer in vitro and in vivo. // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 1798 – 1802
  93. Hoosen NM, Logothetis CJ, Chung LWK. Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. // *J Urol.* 1993. Vol. 149. P. 1209 – 1213

№1\*

\*Первый российский аналог соматостатина

# Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы<sup>1</sup>

## Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

**60%\*** снижение уровня ПСА<sup>2</sup>

**88%\*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.<sup>2</sup>

**80%\*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома<sup>2</sup>

**85%\*** объективный положительный ответ на лечение<sup>1</sup>

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

\* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



ДЕПО  
ФОРМА  
в/м 1 раз  
в 28 дней

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru



Ф А Р М  
С И Н Т Е З



# Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря

The role of certain viruses in the cancerogenesis of the bladder cancer

*O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova, V.A. Kosov, I.V. Kosova, D.N. Kolbasov, I.A. Dolnov, I.V. Kononkov, Y.V. Kandinova*

We have investigated and treated 54 patients (44 men and 10 women) with the mean age of 64.6±9.93 years (range 38-90) from the emergency admissions due to macrohematuria. All patients were investigated in the standard manner with additional blood analysis (IFA) regarding IgG and IgM of Herpes simplex viruses (HSV) types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV). Urine and tumor PCR were also done to detect these viruses. Urethral swab was tested for human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk. T1NxM0 bladder cancer was diagnosed in 61% of cases (n=33), T2NxM0 – in 12 patients (22.2%), and 8 patients were diagnosed with locally-advanced disease. In one case papilloma was detected. Multiple tumors were diagnosed in 28 patients. Pathologically high grade urothelial cancer was detected in 72.2% of cases (n=39), low malignancy potential tumors were detected in 14 patients. Recurrence was evident in 15 patients. Those patients, who experienced recurrence and had high-grade carcinoma or locally advanced disease, presented with the increased level of antibodies IgG to CMV compared to localized tumors with low malignancy potential carcinomas. Antibody titer correlated with the level of the antibodies to other viruses, with the presence of the CMV virus and other viruses in the tumor tissue and with the tumor stage and recurrence. Other viruses and their antibodies were uncorrelated to the tumor characteristics. High grade tumors contained DNA of the HPV viruses of high carcinogenic risk.

*О.Б. Лоран<sup>1</sup>, Л.А. Синякова<sup>1</sup>, Л.В. Гундорова<sup>3</sup>, В.А. Косов<sup>4</sup>, И.В. Косова<sup>2</sup>, Д.Н. Колбасов<sup>2</sup>, И.А. Дольнов<sup>2</sup>, И.В. Кононков<sup>2</sup>, Ю.В. Кандинова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,

<sup>2</sup>Урологическое отделение ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ,

<sup>3</sup>Патологоанатомическое отделение ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ,

<sup>4</sup>Коми республиканский онкологический диспансер (КРОД)

**В** настоящее время обсуждается вопрос об этиологической роли инфекционных агентов, в частности, вирусов в генезе развития опухолей мочевого пузыря, их влиянии на частоту рецидивирования и развития инвазивных и метастатических его форм. В литературе есть указания на онкомодулирующий эффект цитомегаловируса (CMV) при глиобластомах, опухолях кишечника [1]. Этиологическая роль высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (HPV) при плоскоклеточном раке шейки матки и верхних дыхательных путей считается доказанной. Вместе с тем появились публикации, свидетельствующие о влиянии HPV на возникновение рака мочевого пузыря, инвазивность процесса и его метастатический характер [2-6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 64,6±9,93), поступивших в урологическое отделение ГКБ №68 и урологическое отделение КРОД в большинстве случаев в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнены сл. исследования: общий анализ крови, мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого

пузыря, анализ крови на IgG, IgM к герпесу (HSV) I и II типа, цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям, рентгенография органов грудной клетки. В работе использовались общепринятые методы статистической обработки данных – все числовые показатели проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Лиллиефорса, определялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), ошибка средней (m), 95% доверительный интервал, частоты (%). В работе использовались  $M \pm m$ . Различия между количественными показателями осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия между частотой признаков находились с помощью критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера для малых выборок, для случаев частоты равной 0% или 100% использовался t-критерий Стьюдента для частот с поправкой на концевые точки. Для определения связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона (r) или Спирмена (R). Статистически значимыми принимались различия при  $p < 0,05$ .



**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У 53 больных был диагностирован рак мочевого пузыря, в одном случае выявлена папиллома мочевого пузыря. Стадия опухолевого процесса соответствовала T1NxM0 в 61% случаев (33 больных), T2NxM0 в 22,2% (12 больных), в 14,8% случаях имел место местно-распространенный процесс. Примерно в половине случаев (у 28 больных) выявлено множественное поражение мочевого пузыря, в остальных – единичные опухолевые образования. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью выполнена 45 больным (83,3%), одному больному (1,8%) произведена эвисцерация таза с выведением уретерокутанеостом и одностольной колостомы, 4-м больным (7,4%) – радикальная цистэктомия с формированием резервуара по Бриккеру, 4-м пациентам (7,4%) – открытая резекция мочевого пузыря. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак с высокой степенью злокачественности выявлен в 72,2% случаев (39 больных), в 25,9% (14 больных) – рак с низким потенциалом злокачественности, в одном случае (1,8%) – папиллома. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов (27,8%).

Семейство герпесвирусов (*Herpesviridae*- греч. *herpes*- ползучий) объединяет пантропность к органам и тканям, пожизненную персистенность и способность вызывать многообразные манифестные формы заболевания. Оно насчитывает около 100 вирусов, 8 из которых вызывают заболевания у человека. Вирус простого герпеса относится к α- герпесвирусам и является вирусом I типа, генитальный герпес относится к α-герпес вирусам II типа, цитомегаловирус человека является вирусом β типа (β –герпесвирус), который длительное время может персистировать в организме человека [7].

По результатам нашего исследования антитела класса иммуноглобулинов M (IgM) к CMV не были выявлены ни у одного пациента.

Уровни антител класса IgG к CMV представлены на рисунке 1. Как видно из рисунка, у пациентов с высокодифференцированным, первично выявленным, не мышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря уровень IgG-антител был практически в два раза ниже, чем у больных с низкодифференцированным ( $p=0,2$ ), рецидивным ( $p=0,02$ ), местно-распространенным процессом ( $p=0,0014$ ). Различий между уровнем анти-CMV IgG у пациентов с единичными или множественными опухолями мочевого пузыря не выявлено. Отмечается высокая корреляция между уровнем anti-CMV IgG и стадией процесса, рецидивным характером опухоли и уровнем антител к ран-

ним антигенам EBV. Что касается выявления антител к HSV I и II типа, то белки острой фазы были выявлены только у одного пациента. Значимых изменений между уровнем IgG к HSV I и II типов и стадией процесса, степенью анаплазии и рецидивным характером опухоли выявлено не было (рис. 2). Высокий уровень антител IgG (более 30 инд. поз.) был выявлен у 5 больных с первичной уротелиальной опухолью, при этом у 4-х больных опухоль была высокой степени злокачественности, в трех случаях имело место множественное поражение мочевого пузыря. H. Abol-Enein в своей работе указывает на вторичное инфицирование опухолевых клеток HSV, так как этот процесс происходит легче, ■



Рис. 1. Уровни анти-CMV IgG-антител у больных раком мочевого пузыря

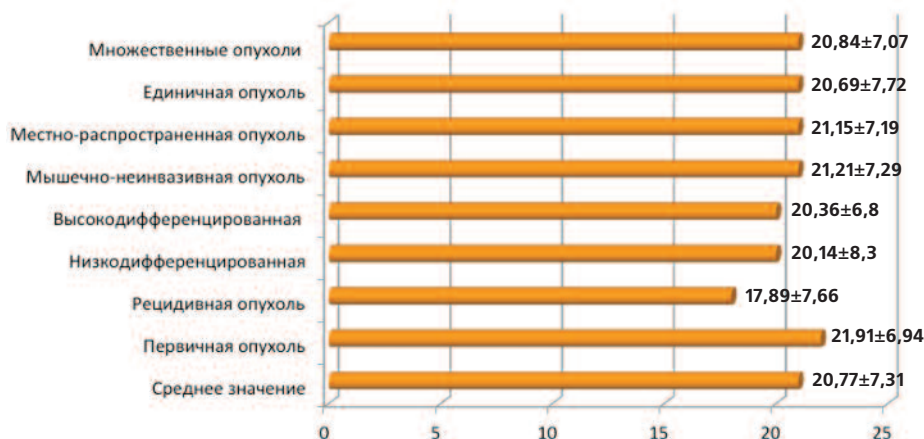


Рис. 2. Уровни антител IgG к HSV I и II типа в зависимости от степени анаплазии, стадии процесса и рецидивного характера опухоли

чем контаминация вирусом нормального уротелия [8].

В нашем исследовании мы обнаружили ДНК EBV в опухоли у 9 больных, в двух случаях имело место инфицирование опухоли CMV, у двух больных выявлен HPV высокого онкогенного риска (16, 45, 52, 59 типы), у одного пациента имело место сочетанная инфекция – EBV и HPV (рис. 3). Следует сразу оговориться, что в большинстве случаев больным выполнялась ТУР стенки мочевого пузыря. При небольших размерах опухоли возможна недостаточная для определения концентрация ДНК вируса в материале, вследствие чего даже при наличии высоких уровней антител ДНК вируса в опухоли не выделялось.

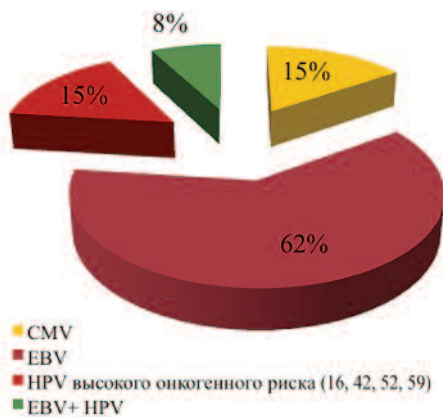


Рис. 3. Частота выявления ДНК вирусов в опухоли мочевого пузыря

При наличии ДНК CMV и HPV высокого онкогенного риска в опухоли по степени анаплазии опухоль была высокой степени злокачественности. В первом случае имел место местнораспространенный процесс (равно как и при сочетанной HPV+EBV инфекции), во втором – не мышечно-инвазивный рак. ДНК вирусов простого герпеса I или II типов не было выявлено ни в одном случае.

Корреляционные закономерности уровня антител к CMV, HSV I и II типов, наличия HPV высокого онкогенного риска в опухоли представлены на рисунке 4. Корреляции между степенью анаплазии, стадией процесса, характером опухоли и уровнем антител к герпес-вирусу I и II типа выявлено не было. Некоторые различия оказались статистически недостоверными из-за небольшого количества больных, включенных в исследование, и неравномерности их распределения по группам.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания, обусловленные вирусом семейства Herpesviridae, называются герпесвирусными инфекциями, которые характеризуются

поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы [7]. Это самые распространенные и малоконтролируемые заболевания [9]. После внедрения вирусы герпеса персистируют в организме человека пожизненно в виде латентной инфекции и могут под влиянием ослабляющих факторов (грипп, СПИД, др. заболевания) реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы с развитием вторичной иммунологической недостаточности [7]. Все патогенные герпесвирусы во время вирусемии воспроизводятся в лейкоцитах крови, что является важным патогенетическим фактором развития иммунодефицитных состояний [10].

Следует отметить возможную роль HSV II типа (совместно с вирусами папилломы человека, CMV, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки, рака предстательной железы [11-13]. Считается, что в этом случае этот вирус может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Однако мы не получили каких-либо данных, свидетельствующих о роли HSV I или II типов в онкогенезе рака мочевого пузыря. Кроме того, в настоящее время ведутся исследования по использованию мутантных штаммов HSV для проведения онколитической терапии [14, 15].

Роль HPV в развитии рака мочевого пузыря исследовалась различными авторами. Частота выявления вируса в опухолевых клетках варьировала от 2% [16,17] до 35% [18]. J. Griffiths и T. Mellon сделали вывод о том, что вирус играет определенную роль в канцерогенезе у иммунокомпроментированных пациентов, тогда как у пациентов с нормальным уровнем иммунной защиты HPV в развитии уротелиальной опухоли мочевого пузыря роли

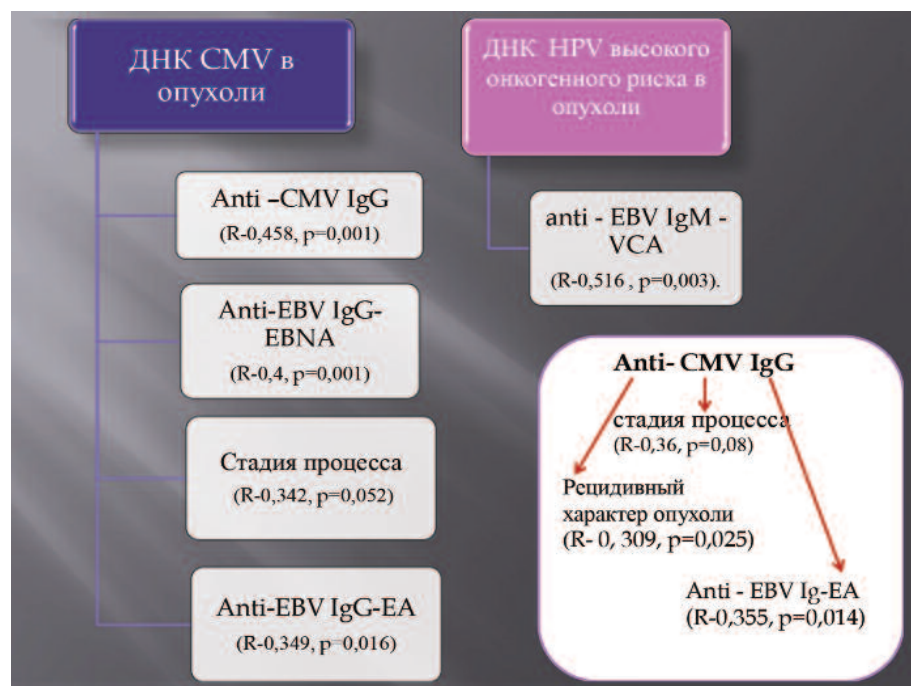


Рис. 4. Корреляционные соотношения между уровнем антител и наличием ДНК вирусов в опухоли

не играет [19]. По данным группы российских авторов, при сравнении групп “HPV-положительных” и “HPV-отрицательных” больных выявлено, что HPV-положительный рак мочевого пузыря характеризуется более высокой степенью анаплазии клеток, чем HPV-отрицательный, при этом первичный рак бывает чаще HPV-положительным, чем рецидивный. Пол, возраст и инвазия в мышечный слой не коррелируют с HPV-положительностью рака мочевого пузыря [20]. ДНК HPV 16 типа чаще обнаруживается в первичном раке мочевого пузыря, чем в рецидивном. Авторы предполагают, что HPV 16 типа нередко оказывается вовлечен в процесс инициации рака мочевого пузыря. HPV-положительные клетки опухоли до того, как в ходе лечения их удастся удалить, влияют на микроокружение опухоли, что способствует ускорению развития рецидива из клеток условно-нормального уротелия, прилежавшего к удаленной впоследствии опухоли. Воздействие на микроокружение HPV-положительного рака мочевого пузыря в дополнение к воздействию непосредственно на опухоль может стать эффективным способом помощи таким больным - подобные разработки уже ведутся применительно к раку шейки матки [21]. В нашей работе HPV высокого онкогенного риска встретился только у двух больных с низкодифференцированной опухолью (в одном случае опухоль была рецидивная, в одном первичная), поэтому делать какие-либо выводы преждевременно.

На фоне CMV может развиваться инфицирование другими видами вирусов или бактериями, т.е. суперинфекция. Доказано, что CMV инфицирует В-клетки, латентно инфицированные EBV, более эффективно, чем EBV-негативные [22]. Инфицирование вирусом герпеса человека 6-го типа EBV-позитивных клеточных линий может индуцировать литический репликативный цикл EBV. Вирус HSV-6 также индуцирует экспрессию CD4-молекулы на

CD3<sup>+</sup> CD4-CD8<sup>+</sup>. Другим примером может быть усиленная экспрессия РНК HPV E6 и E7, что было показано в HPV-6-инфицированных, HPV-трансформированных эпителиальных клетках цервикального канала [23]. Подобный сценарий мы наблюдаем, рассматривая наличие высоких коррелятивных связей между наличием различных вирусов в уротелиальной опухоли и их титров у пациентов с разной степенью анаплазии опухоли, стадией процесса и рецидивным характером. Такое взаимовлияние также наблюдается между вирусами одного вида.

M. Michaelis и соавт. считают, что CMV может инфицировать опухолевые клетки (не являясь онкогенным вирусом) и модулировать свойства опухоли в сторону появления инвазивных свойств и способности ее к метастазированию, тем самым оказывая онкомодулирующий эффект [1]. Для оказания такого действия необходима длительная персистенция вируса в организме. При этом CMV не способен инициировать подобные изменения в неопухолевых клетках. Высокие титры анти-CMV IgG-антител у больных раком мочевого пузыря, особенно рецидивным, свидетельствуют о длительной персистенции этого вируса и периодической его активации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местнораспространенным процессом уровень анти-CMV IgG-антител был выше, чем у больных с неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкого потенциала злокачественности. Титр анти-CMV IgG-антител коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием CMV и других вирусов в опухоли, стадией процесса, рецидивным ее характером, что, по всей видимости, свидетельствует о потенцировании онкоген-

ного действия одних вирусов и онкомодуляции другими вирусами опухолевых клеток мочевого пузыря. Наличие ДНК CMV в опухоли коррелировало с уровнем антител IgG к CMV, anti-EBV к нуклеарному антигену и раннему антигену. Корреляционных взаимоотношений между HSV I, II типа и других вирусов выявлено не было, как и динамики IgG-антител в зависимости от характера опухоли и степени анаплазии. ДНК HPV высокого онкогенного риска в опухоли выявлена у больных с низкодифференцированным уротелиальным раком. Отмечается высокая корреляционная зависимость между наличием вируса в опухоли и уровнем белков острой фазы к капсидному антигену EBV. Остальные данные статистически недостоверны.

Таким образом, все возрастающая роль вирусных инфекций в этиологии опухолей различной локализации, их влияние на частоту рецидивирования и течение заболевания, а также возможность проведения противовирусной онколитической терапии диктует необходимость более тщательного изучения их роли в этиологии развития рака мочевого пузыря.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлены высокие титры anti – CMV IgG у больных раком мочевого пузыря. Их уровень был значительно выше у больных с рецидивным характером опухоли, высокой степенью анаплазии и высокой стадией процесса.

2. Имеется статистически достоверная корреляционная зависимость между наличием ДНК CMV в опухоли и уровнем анти-CMV IgG, стадией процесса, уровнем ранних антител и антител к нуклеарному антигену к EBV.

3. Определяются высокие коррелятивные связи между уровнем анти-CMV IgG и стадией процесса, рецидивным характером опухоли и уровнем ранних антител к EBV. ■



4. Значительного изменения уровня анти-HSV I и II IgG, а также корреляционных связей между уровнем антител других вирусов и наличием ДНК других вирусов в опухоли не выявлено.

5. ДНК HPV высокого онкогенного риска выявлена в 3 случаях (в одном в сочетании с EBV) у больных с низкодифференцированной опухолью и его наличие коррелировало с уровнем белков острой фазы IgM к

капсидному антигену EBV.

Полученные данные позволяют говорить о целесообразности продолжения исследования и о получении статистически достоверных данных. ■

#### Резюме:

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст  $64,6 \pm 9,93$ ), поступивших в урологические отделения в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнено стандартное обследование и дополнительно иммуноферментный анализ крови на IgG, IgM к герпесу (HSV) I и II типа, цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи и опухоли к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека (HPV) высокого онкогенного риска. У одного больного при обследовании выявлена папиллома, а у остальных – рак мочевого пузыря. Стадия процесса соответствовала T1NxM0 в 61% случаев (у 33 больных), T2NxM0 – у 12 больных (22,2%) и в 8 случаях имел место местно-распространенный процесс. Множественные опухоли мочевого пузыря выявлены у 28 больных. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак высокой степени злокачественности выявлен в 72,2% случаев (у 39 больных), у 14 больных рак с низким потенциалом злокачественности. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов. У больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местнораспространенным процессом уровень антител IgG CMV был выше, чем у больных с неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкого потенциала злокачественности. Титр антител IgG CMV коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием вируса и других вирусов в опухоли, стадией процесса, рецидивным ее характером. Корреляционных взаимоотношений между герпесом I-го и II-го типа и другими вирусами выявлено не было, как и в отношении динамики антител IgG в зависимости от характера опухоли и степени анаплазии. ДНК HPV высокого онкогенного риска в опухоли выявлена у больных с низкодифференцированным уротелиальным раком. Отмечается высокая корреляционная зависимость наличия вируса в опухоли и уровнем anti-EBV IgM.

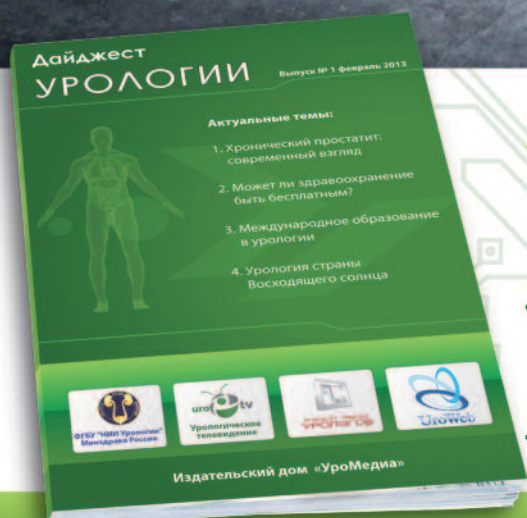
**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, цитомегаловирус, вирус герпеса I-го и II-го типа, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска.

**Key words:** bladder cancer, cytomegalovirus, herpes simplex virus I and II type, human papilloma virus high oncogenic risk.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. The story of Human Cytomegalovirus and Cancer Increasing Evidence and Open Questions. // Neoplasia. 2009. Vol. 11, N 1. P. 1-9
2. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. М., 2009. 43 с.
3. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Иткес А.В., Мяндина Г.И., Пятай П.Э. Детекция генома вируса папилломы человека типа 16 в клетках опухолей периферической крови пациентов, страдающих раком мочевого пузыря. // Вестник РУДН. Серия Медицина; 2003. N 5. С. 29-32.
4. Frank G, Zavalishina L, Andreeva YY. Immunohistochemical study of urothelial carcinoma in patients with different tumor progression risk. // Mod Pathol. 2006. Vol. 19, Suppl 3. P. 115.
5. Badawi H, Ahmed H, Ismail A, Diab M, Moubarak M, Badawy A, Saber M. Role of human papillomavirus types 16, 18, and 52 in recurrent cystitis and urinary bladder cancer among Egyptian patients. // Medscape J Med. 2008. Vol. 10, N 10. P. 232.
6. Moonen PM, Bakkers JM, Kiemeneij LA, Schalken JA, Melchers WJ, Witjes JA Human papilloma virus DNA and p53 mutation analysis on bladder washes in relation to clinical outcome of bladder cancer. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, N 2. P. 464-468.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.
8. Abol-Enein H. Infection: is it cause of bladder cancer? // Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008. N 218. P. 79-84.
9. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М.: Изд-во БИНОМ, 2009. 208 с.
10. Guthrie R. American Herpes Foundation Monitor 1999. Vol.1.-P. 1
11. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2002. 21 с
12. Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М. Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика, лечение), Санкт-Петербург, 2002. 134 с.
13. Винаров А.З. Микоплазменная инфекция: персистенция и возможная роль в канцерогенезе предстательной железы. // Урология сегодня, 2010, N 4. С.5
14. Mullerand M, Bochner BH, Adusumilli PS, Bhargava A, Kikuchi E, Hui-Ni C, Kattan MW, Chou TC, Fong Y. Herpes simplex based gene therapy enhances the efficacy of mitomycin C for the treatment of human bladder transitional cell carcinoma. // J Urology. 2005. Vol. 174, N 2.P. 741-716
15. Kohno S, Luo C, Goshima F, Nishiyama Y, Sata T, Ono Y. Herpes simplex virus type I mutant HF10 oncolytic viral therapy for bladder cancer. // Urology. 2005. Vol. 66, N 5. P. 1116-1121
16. Maloney KE, Wiener JS, Walther PJ. Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: evaluation by differential polymerase chain reaction. // J Urol. 1994. Vol. 151, N 2. P. 360-364.
17. Aynaud O, Tranbaloc P, Orth G. Lack of evidence for a role of human papillomaviruses in transitional cell carcinoma of the bladder. // J Urol. 1998. Vol. 159, N 1. P. 86-89.
18. LaRue H, Simoneau M, Fradet Y. Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. // Clin Cancer Res. 1995. Vol. 1, N 4. P. 435-440.
19. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. // BJU Int. 2000. Vol. 85, N 2. P. 211-217.
20. Головина Д.А., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В., Чебан Н.Л., Матвеев В.Б., Волгарева Г.М. ВПЧ-статус рака мочевого пузыря, морфологические характеристики опухоли и клинические особенности заболевания. // Онкоурология. 2014. N 1. С. 35-38
21. Piersma SJ. Immunosuppressive tumpr microenvironment incervical cancer patients. // Cancer Microenviron. 2011. Vol. 4, N 3. P. 361-375.
22. Flamand L, Romero F, Reitz MS, Gallo RC. CD4 promoter transactivation by human herpesvirus 6. // J Virol. 1998. Vol. 72, N 11. P. 8797-8805.
23. Chen M, Popescu N, Woodworth C, Berneman Z, Corbellino M, Lusso P, Ablashi DV, DiPaolo JA. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. // J Virology. 1994. Vol. 68, N 2. P. 1173-1178.





#### Актуальные темы:

1. Хронический простатит: современный взгляд
2. Может ли здравоохранение быть бесплатным?
3. Международное образование в урологии
4. Урология страны Восходящего солнца

➤ Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.

➤ Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.

➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала



# Недержание мочи после радикальной простатэктомии (обзор литературы)

Urinary incontinence after radical prostatectomy (literature review)

*P.S. Kizlasov, M.M. Sokolshchik, N.V. Baikova, A.S. Samoilov, M.V. Zabelin*

Urinary incontinence is actual due to medical and social reasons, leading to the deterioration of the patients' quality of life and complicating a free being in the society. Incontinence is the involuntary urine leakage through the meatus. It could be related to ureter ectopy, bladder extrophy, vesico-vaginal fistula or to neurogenic conditions, and also appears as complication of radical prostatectomy or transurethral resection due to a sphincter damage. This review contains the modern evidence to post-prostatectomy incontinence. Important role in the continence is played by the sphincter complex, namely proximal and distal urethral sphincters. One of these functional parts is lost during the prostatectomy. Surgical experience and technical issues are of crucial importance for outcomes. Anamnesis and physical investigation before the operation could give clues to prognosis of incontinence after operation. Postoperatively, the early rehabilitation is necessary, which albeit could not prevent the incontinence, could decrease its severity. Additional treatment could be necessary dependent on incontinence severity.

*П.С. Кызласов, М.М. Соколыщик, Н.В. Байкова, А.С. Самойлов, М.В. Забелин*

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Н**а сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся вариантов злокачественных опухолей у мужчин. По данным статистики в России в 2010 году среднегодовой прирост заболеваемости РПЖ составил примерно 9%, при этом впервые РПЖ был выявлен у 26268 мужчин, что составило 11% всех злокачественных опухолей, выявленных за данный год [1]. Летальность в течение года после постановки диагноза равнялась 12,2% [1]. Рак предстательной железы занимает второе место после рака легких среди злокачественных опухолей, встречающихся у мужчин в возрасте от 50 до 65 лет, и заболеваемость РПЖ среди мужчин трудоспособного возраста имеет тенденцию к увеличению.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения локализованных форм РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ) [2]. Выполняются позадилодная радикальная простатэктомия, промежностная простатэктомия, лапароскопическая, экстраперитонеоскопическая простатэктомии и робот-ассистированная радикальная простатэктомия [3, 4, 5]. Альтернативными методами лечения являются дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, гормональная терапия, HIFU терапия и криотерапия.

Радикальная простатэктомия как хирургический метод, независимо от вида выполнения (открытая или лапароскопическая) имеет риск раз-

вития осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах. Помимо общих послеоперационных осложнений, существует ряд осложнений, связанных непосредственно с техникой радикальной простатэктомии. К таким осложнениям, прежде всего, относятся стриктура уретры, эректильная дисфункция и недержание мочи [6, 7]. Эти осложнения снижают качество жизни, чем обуславливают актуальность проблемы.

Важное значение в снижении риска возникновения недержания мочи и эректильной дисфункции, в позднем послеоперационном периоде, имеют опыт врача и владение им техникой выполнения нервосберегающей простатэктомии. С развитием лапароскопии и с появлением роботической техники частота развития недержания мочи после операции значительно снизилась, однако до сих пор вопрос сохраняет свою актуальность [8, 9].

Так, согласно данным мета-анализа спустя год после робот-ассистированной простатэктомии 7% пациентов вынуждены пользоваться одной и более прокладкой в день и еще 9% – одной страховочной прокладкой в сутки [10]. В литературе имеются следующие данные о частоте развития недержания мочи в зависимости от вмешательства: позадилодная РПЭ – 5-48% [11], нервосберегающая РПЭ – 1,3-3,4% [12], роботическая РПЭ – 16% [13], наружная лучевая терапия – 1-16% [14], брахитерапия – 0-19% [15], криоабляция – 4,4% [16], высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция – 12% [16]. По



данном V. Ficarra и соавт., которые в 2012 году провели анализ результатов различных методов радикальной простатэктомии, в среднем недержание мочи встречается у 6-42% оперированных пациентов [10].

Недержание мочи в позднем послеоперационном периоде после радикальной простатэктомии (более трех месяцев после операции), является одним из самых неприятных осложнений, как для пациента, так и для семьи [6]. Недержание мочи после простатэктомии может быть ортостатическим, стрессовым, реже тотальным. К отягчающим факторам развития недержания мочи после радикальной простатэктомии относятся: возраст больного (чем старше больной, тем выше риск развития недержания мочи, что вероятно связано с возрастной дегенерацией нервов и атрофией рабдосфинктера, входящего в дистальный сфинктер), исходное нарушение функции нижних мочевыводящих путей, например, недержание мочи при нейрогенном мочевом пузыре, а так же перенесенные ранее трансуретральная резекция предстательной железы или другие оперативные вмешательства, при которых затрагивается сфинктерный механизм (лазерная абляция, лазерная вапоризация, энуклеация предстательной железы) [17 – 23].

Учитывая мультифакторность патогенеза недержания мочи после хирургического лечения по поводу рака предстательной железы, хотелось бы подробнее остановиться на его механизме. Чтобы удержание мочи было адекватным необходима сочетанная работа стабильно растяжимого детрузора и сфинктера. Физиологический сфинктерный механизм составляют проксимальный и дистальный уретральный сфинктеры, каждый из которых состоит из нескольких единиц. Дистальный сфинктер представлен внутренним дистальным периуретральным рабдосфинктером, располагающимся дистальнее уровня семенного бугорка, глубже в него входят продольная гладкая мускулатура и поперечно-полосатый мышечный слой. Шейка мочевого пузыря, предстатель-

ная железа и простатическая часть уретры до семенного бугорка составляют проксимальный сфинктер [21]. Способностью удерживать напряжение в течение длительного времени обладают «медленные» волокна, входящие в поперечно-полосатый сфинктер, который обеспечивает работу пассивного механизма удержания мочи. Удержание мочи при повышении внутрибрюшного давления обеспечивает механизм, который составляют «быстрые» миоциты, формирующие периуретральные волокна мышцы, поднимающей задний проход (*musculus levator ani*). Разлад в работе сфинктерного механизма приводит к подтеканию мочи [21]. При радикальной простатэктомии сфинктерный механизм утрачивает одну из функциональных единиц, а именно, проксимальный сфинктер, после чего за удержание мочи отвечает сохраненный дистальный сфинктер [24].

Для достоверного определения степени недержания мочи были составлены анкеты для пациентов, благодаря которым появилась возможность объективно оценивать и сравнивать результаты различных исследований [24]. К таким анкетам относятся анкета ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form) – международный индекс оценки удержания, разработанная и рекомендованная Международной консультацией по недержанию мочи. Так же объективным методом оценки степени недержания является PAD-тест (тест с прокладками) [5, 25]. Ультразвуковое исследование позволяет исключить парадоксальную ишурию, как причину недержания мочи [25, 26].

Наиболее точным и информативным методом диагностики является комплексное уродинамическое исследование, в которое входят урофлоуметрия, цистометрия, профилометрия, электромиография [25]. Из уродинамических исследований особое место в выявлении причины недержания мочи занимает профилометрия, проведение которой позволяет выявить органические и функ-

циональные нарушения, оценить состояние и протяженность сфинктера мочеиспускательного канала [26].

В настоящее время благодаря изучению проблемы недержания мочи у пациентов как до операции, так и подвергшихся оперативному лечению по поводу рака предстательной железы, существуют эффективные методы решения данной проблемы, направленные на улучшение качества жизни больного. При этом некоторые пациенты, имеющие в послеоперационном периоде недержание мочи, не отмечают снижение качества жизни [24]. Поэтому только врач вместе с пациентом могут определить степень социальной адаптации в связи с наличием недержания мочи.

Наиболее часто после РПЭ встречается стрессовое недержание мочи, которое в зависимости от объема теряемой мочи в сутки подразделяется на 4 стадии: 1 стадия – потеря до 2 мл мочи в сутки; 2 стадия – от 2 до 10 мл в сутки; 3 стадия – от 10 до 50 мл в сутки; 4 стадия – более 50 мл в сутки (объем оценивается с помощью теста с прокладками).

В лечении стрессового недержания мочи после простатэктомии, используют консервативные и оперативные методы лечения. К консервативным относятся упражнения Кегеля и метод биологической обратной связи, основанный на саморегуляции физиологических процессов. Эти методы являются вспомогательными при лечении недержания мочи и направлены на уменьшение времени для восстановления механизма удержания мочи в раннем послеоперационном периоде [24, 27].

К хирургическому лечению относятся: эндоскопическое интрауретральное субмукозное введение объемообразующих веществ (коллагеновых и силиконовых макрочастиц, липографтов обогащенных стромально-васкулярной фракцией) установка трансобтураторного слинга и имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря. В настоящее время техника эндоскопических интрауретральных субмукозных инъекций недостаточно

совершенна, в местах введения объемобразующих веществ возможно возникновение рубцовой ткани, поэтому результат лечения является кратковременным и малоэффективным [24].

Установка трансобтураторного слинга была предложена в 1946 г. V. C. Marshall с соавт., которые использовали компрессию бульбозного отдела уретры и элевацию промежности, обеспечив тем самым поддержку сфинктера для улучшения удержания мочи [28]. В 1998 г. A.J. Schaeffer и соавт. опубликовали отчет о проведенных операциях установки бульбоуретральных слингов, перемещаемых с помощью специальных игл к брюшной полости. После публикаций A.J. Schaeffera и другими авторами установка бульбоуретрального слинга признана эффективным методом лечения стрессового недержания мочи после радикальной простатэктомии [29, 30, 31, 32]. В 2001г. S. Madjar и соавт. [33] применили методику установки полипропиленовой сетки с костными фиксаторами под уретру [33, 34]. На сегодняшний день лучшим вариантом являются слинговые регулируемые системы, которые не допускают избыточного сдавливания и обструкции уретры. В 2006 г. S.V. Romano и соавт. впервые описали технику операции имплантации слинговой системы Argus [35]. Преимуществом данной системы является возможность ее регулирования в послеоперационном периоде при необходимости. В многоцентровом европейском исследовании при среднесрочном периоде наблюдения частота достижения успеха при имплантации ретробульбарного слинга составила 76,8% (излечение – 53% и улучшение – 23,8%). При этом не отмечено случаев эрозии уретры и лишь в одном случае слинг был удален из-за инфекционных осложнений. На протяжении трех лет наблю-

дения поздних осложнений и потери эффективности не отмечено [16]. Однако не утрачивает своей актуальности и сетчатый слинг. Так, эффективность слинговой системы AdVance XP была оценена в шести рецензируемых клинических исследованиях, охватывавших более 500 пациентов, при этом успех операции варьировал от 54,6% – 90,6% [36 – 38]. В 2009 году появилась новая слинговая трансобтураторная регулируемая система ATOMS для лечения недержания мочи после операций на предстательной железе. Система представлена слигом с гидравлической «подушкой» (центральная часть имплантата, которая заполняется через порт-катетер в ходе операции), давление в последней можно регулировать в послеоперационном периоде в любое время для устранения симптомов недержания или задержки мочеиспускания. По данным S.P. González, эффективность оперативного лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии с применением слинговой трансобтураторной регулируемой системы ATOMS составляет 92,3 %, что делает использование гидравлических регулируемых слингов перспективным направлением лечения недержания мочи у мужчин [39].

При тотальном недержании мочи (4 стадия стрессового недержания мочи) показана имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря. История имплантации искусственного уретрального сфинктера начинается с 1972 года, когда выпустили первое подобное устройство – AS721 (встроенный наполняемый жидкостью резервуар, надувная манжетка с клапаном регулировки давления и две груши насоса для нагнетания и ослабления устройства), последнее устройство и его модификации использовались до 1979 года. В 1981 году компания AMS выпустила новый искусственный урет-

ральный сфинктер – AMS 800 (усовершенствования продукции привели к изготовлению устройства с узкой манжеткой, устойчивыми к изломам трубками, быстроразъемными и Y-образными коннекторами, а также кнопкой выключения устройства). По данным A.E. Gousse и соавт., 87% больных, подвергшихся имплантации сфинктера, остаются удовлетворены результатами операции (снижение количества используемых прокладок, отсутствие необходимости в дополнительных способах удержания мочи) [40]. Джордж Д. Вебстер (профессор Университета Дьюка, Дарем, штат Северная Каролина) пишет – «Я пользуюсь устройством AMS 800 уже на протяжении около 30 лет и испытал его на 1000 пациентах. Поскольку эта система представляет собой не имеющий аналогов золотой стандарт в лечении недержания мочи у мужчин, пациенты больше не испытывают изнурительных последствий недержания мочи, оказывающие негативное влияние на качество их жизни» [41].

Таким образом, несмотря на наличие различных методов лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии, попытки предположить и определить возможный риск и степень развития недержания мочи в предоперационном периоде и использование интраоперационной техники, направленной на профилактику недержания мочи, инконтиненция остается весьма важной, волнующей и сложной проблемой, как для врача, так и для пациента, и требует дополнительных исследований, дискуссий, проб и, к сожалению, ошибок, направленных на то, чтобы радикальная простатэктомия была не только эффективна в плане излечения от рака предстательной железы, но и оказывала минимальное влияние на качество жизни пациента. ■

**Ключевые слова:** радикальная простатэктомия, недержание мочи, лечение, физиология континенции.

**Key words:** radical prostatectomy, urinary incontinence, treatment, continence physiology.

**Резюме:**

Проблема недержания мочи сохраняет свою актуальность поскольку имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как значительно снижает качество жизни пациентов и затрудняет «свободное» нахождение в социуме. Недержание мочи, или инконтиненция, означает непроизвольную потерю мочи без позыва на мочеиспускание через наружное отверстие мочеиспускательного канала. Недержание мочи может быть обусловлено такими причинами, как эктопия мочеточника, экстрофия мочевого пузыря, пузырно-влагалищный свищ, быть следствием нервных болезней, а также инконтиненция может наблюдаться как осложнение, связанное с повреждением сфинктеров мочевого пузыря и уретры вследствие перенесенной простатэктомии или трансуретральной резекции предстательной железы.

В представленном обзоре изложены современные литературные данные о недержании мочи после радикальной простатэктомии. Важную роль в патогенезе инконтиненции играет сфинктерный механизм, в который входят проксимальный и дистальный уретральный сфинктеры. При радикальной простатэктомии сфинктерный механизм утрачивает одну из функциональных единиц. Большое значение в минимизации риска развития недержания мочи в позднем послеоперационном периоде имеет опыт хирурга и владение им техникой нервосберегающей простатэктомии. Оценить риск развития инконтиненции в послеоперационном периоде помогает тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента до операции. В послеоперационном периоде необходима ранняя реабилитация пациентов, так как это позволяет если не предотвратить недержание, то по крайней мере снизить его выраженность. Определение же степени недержания мочи позволяет выбрать оптимальный метод лечения. Наиболее эффективными и как следствие распространенными методами лечения недержания мочи являются установка трансобтураторного слинга и имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря. Однако поиск малоинвазивных, но при этом эффективных методов лечения недержания мочи продолжается и по сей день.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2012. С. 1- 13.
2. Van den Ouden D, Davidson P, Hop W, Schröder FH. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer // J Urol. 1994. Vol. 151, №3. P. 646-651.
3. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Skarecky D, Lee D, Clayman RV. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 1738-1741.
4. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, Melegari S, Palmer KJ, Patel VR. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. J Endourol. 2010. Vol. 24. № 12. P. 2003-2015.
5. Di Pierro GB, Baumeister Ph, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a center with a limited caseload. // Eur. Urol. 2011. Vol. 59. P. 1-6.
6. Радикальная простатэктомия, 2-е издание. [Под ред. Д.Ю. Пушкаря]. М.: «МЕДпресс-информ», 2004. 168 с.
7. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, Scardino PT. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. // J Urol. 1996. Vol. 156. P. 1707.
8. Kao TC, Crues DF, Garner D, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, Thrasher JB, Mooneyhan RD, McLeod DG, Moul JW. Multicentre patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. // J Urol. 2000. Vol. 163. P. 858-864.
9. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. eds. Incontinence: management. In 3rd International Consultation on Incontinence. 2004. 1252 p.
10. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 3. P. 405-417.
11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2012//
12. De Ridder D, Rehder P. The Advance male sling: anatomic features in relation to mode of action. //Eur. Urol. Suppl 2011. Vol. 10. P. 383-389.
13. Rehder P, Gozzi C. Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. // Eur. Urol., 2007. Vol. 52. № 3. P. 860-867.
14. Пошаговое иллюстрированное руководство по имплантации AMS Advance (Эдванс). Электронный ресурс [http://ams-ussia.ru/upload/pdf/articles/ Advance/1advance\\_sbs. Pdf](http://ams-ussia.ru/upload/pdf/articles/Advance/1advance_sbs.Pdf)
15. Engel R.M., Wade J.C. Experience with the Berry prosthesis. // J Urol 1969. Vol. 102. P. 78-80.
16. Kishev S.V. Surgery for male urinary incontinence. In: Urologic Surgery. 2nd ed. J.F. Glenn, ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1975. P. 596-611.
17. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. // Eur. Urol. 2009. Vol. 56. P. 472-478.
18. Noguchi M, Kakuma T, Suekane S, Nakashima O, Mohamed ER, Matsuoka K. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. // BJU International. 2008. Vol. 102. P. 958-963.
19. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. // J Urol. 2000. Vol. 164. P. 744-748.
20. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). // Neurourology Urodynamics. 2006. Vol. 25. P. 2-7.
21. Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincter complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. // J Urol. 1998. Vol. 160. P. 1301.
22. Hollabaugh RS, Dmochowski RR, Kneib TG, Steiner MS. Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence. // Urol. 1998. Vol. 51. P. 960.
23. Narayan P, Konety B, Aslam K, Aboseif S, Blumenfeld W, Tanagho E. Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. // J Urol. 1995. Vol. 153. P. 337.
24. Онкоурология [Под ред. Энтони В. Д'Амико, Джером П. Рич]. М.: «БИНОМ», 2011. 896 с.
25. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence, 5-th edition 2013. Committee 13. 1956 p.
26. Урология по Дональду Смиту [Под ред. Э. Танаго и Дж. Маканинча]. М.: «Практика», 2005. 819с.
27. Van Kampen M, De Weerd W, Van Poppel H, De Ridder D, Feys H, Baert L. Effect of pelvic-floor reeducation on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 98.
28. Marshall V, Pollack R, Miller CH. Observation on urinary dysfunction after excision of the rectum. // J Urol. 1946. Vol. 55. P. 409-416.
29. Schaeffer AJ. Editorial: prostatectomy incontinence. // J Urology. 2002. Vol. 167. N 2. P. 602.
30. Hubner WA, Schlarp OM. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. // BJU International. 2005. Vol. 96. P. 587-594.
31. Schaeffer AJ, Clemens CJ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. // J Urol. 1998. Vol. 159. P. 1510-1515.
32. Gozzi C, Becker AJ, Bauer R, Bastian PJ. Early results of transobturator sling suspension for male urinary incontinence following radical prostatectomy. // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. P. 960-961.
33. Madjar S, Jacoby K, Giberti C, Wald M, Halachmi S, Issaq E, Moskovitz B, Beyar M, Nativ O. Bone anchored sling for the treatment of postprostatectomy incontinence. // J Urol. 2001. Vol. 165. P. 72-76.
34. Kaufman JJ. A new operation for male incontinence. // Surg., Gynecol. and Obstet. 1970. Vol. 131. P. 295-299.
35. Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D'Ancona CA, Costa DE, Souza EA, Nakamura F. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. // BJU International. 2006. Vol. 97. P. 533-539.
36. Suskind AM, Bernstein B, Murphy-Setzko M. Patient-perceived outcomes of the AdvVance TM sling up to 40 months post procedure. // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. P. 1267-1270.
37. Cornu JN, Da Costa JB, Henry N, et al. Comparative Study of AdvVance and AdvVance XP Male Slings in a Tertiary Reference Center. // Eur. Urol. 2014 P. 502-507.
38. Bauer RM, Kretschmer A, Stief CG, Fullhase C, AdvVance and AdvVance XP slings for the treatment of post-prostatectomy incontinence. // World J Urol. 2014. Vol. 52, N 6. P. 1375-1383
39. González SP, Cansino JR, Portilla MA, Rodríguez SC, Hidalgo L, De la Peña J. First experience with the ATOMS(®) implant, a new treatment option for male urinary incontinence. // J Urol. 2014. Vol. 67. P. 387-391.
40. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. // J Urology. 2001. Vol. 166. P. 1755-1758.
41. Montague DK Artificial urinary sphincter: long-term results and patient satisfaction. // J Adv. Urol. 2012. Vol. 2012. P. 3.



# Прогностические факторы для эффективности и безопасности перкутанной нефролитотрипсии крупных и коралловидных камней единственной почки

**Prognostic factors of efficacy and safety for percutaneous nephrolithotripsy of large and staghorn stones of solitary kidney**

*E.K. Yanenko, M.I. Katibov,  
D.S. Merinov, G.D. Gadjiyev*

The actuality of this study is defined by the lack of knowledge in the area of treatment of large or staghorn stones of solitary kidney.

**Materials and methods.** Eighty patients with large (>20 mm) and staghorn stones of anatomically or functionally solitary kidney were included. Among them, 58 were operated on using percutaneous nephrolithotripsy (PCNL), 22 – using open interventions. Stone-free state or presence of residual fragments of no more than 3 mm were considered as effective procedure, safety was evaluated using the Clavien-Dindo grading of intra- and postoperative complications. The following factors were under consideration with regard to efficacy and safety: number of access points, tubus diameter, using the access sheath, lithotripsy type, stone size, stone density, stone type and chemical composition.

**Results.** PCNL showed a better safety profile compared to open surgery, given the same efficacy. Stone recurrence was detected in 10.4% and 18.2% after PCNL and open interventions, respectively. PCNL resulted in significant improvement of renal function, open surgery – in deterioration of the renal function. PCNL efficacy depends on the stone type and size and type of lithotripsy: it is 7.5 times better by large stones compared to staghorn, 4.6 times better – for stones ≤45 mm compared to larger ones, 2.2 times better in case of ultrasound lithotripsy compared to other types. Safety of PCNL depends on the tubus diameter, sheath use, number of accesses, lithotripsy type and stone type: it is 3.6 times better for tubus diameter 24 Ch compared to >24 Ch, 3.2 times better when sheath is not used, 3 times better by single access, 2.7 times better if the ultrasound lithotripsy is used and 2.1 times better in case of large compared to staghorn stones.

**Conclusions.** The information obtained could be used for optimization of the treatment in patients with large and staghorn stones of solitary kidney.

*Э.К. Яненко, М.И. Катибов, Д.С. Меринов, Г.Д. Гаджиев  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал  
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России*

**М**очекаменная болезнь (МКБ), является одним из наиболее распространенных заболеваний на земле. Частота МКБ среди населения достигает 7-13% в США и странах Европы, 18-20% – в арабских странах [1]. В Российской Федерации заболеваемость МКБ составляет 550,5 случаев на 100 тыс. населения [2]. Крупные и коралловидные камни анатомически или функционально единственной почки представляет собой одну из самых тяжелых форм МКБ. Остается достаточно высокой летальность среди таких пациентов (до 12,5%), что связано с запоздалым оперативным вмешательством, тяжестью течения патологического процесса и его осложнениями, а также большим числом сопутствующей патологии [3]. Это обстоятельство обуславливает сложность проведения лечения данного контингента больных, требует тщательной оценки рисков оперативного лечения и выбора оптимальной тактики ведения пациентов. Необходимо понимать, что в результате оперативного лечения возможно дальнейшее ухудшение функции единственной почки или потеря органа, что неминуемо приведет к существенному снижению качества жизни, связанному с необходимостью постоянного проведения диализа или выполнения транс-

плантации почки. Именно поэтому в таких случаях необходимо выбрать самый безопасный метод для удаления конкрементов, чтобы свести к минимуму риск различных осложнений, повторных операций и потери органа.

Эндоскопические методы удаления конкрементов предполагают меньшую хирургическую травму почки и, следовательно, низкий риск прогрессирования нарушения функции почки. В силу малой частоты осложнений и высокой эффективности лечения эндоскопические процедуры такие, как перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) и ретроградная интратеренальная хирургия (РИРХ), в настоящее время занимают ведущее место в удалении камней единственной почки [4]. Однако остается много нерешенных вопросов в этой области. Например, эффективность эндоскопических методов лечения зависит от навыков и опыта хирурга. Кроме того, при определенных клинических ситуациях применение эндоскопических методов лечения является нецелесообразным, что диктует необходимость использования открытых или лапароскопических способов удаления камней почек [5]. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) также относится к категории малотравматичных способов удаления камней, но метод показал свою ограниченность в лечении крупных и коралловидных камней почки, что

диктует необходимость применения в этих случаях альтернативных способов лечения [6].

Таким образом, в настоящее время нет единой позиции относительно лечебной тактики при камнях единственной почки, учитывающей комплекс факторов: размеры и количество конкрементов, их локализацию, плотность, степень нарушения уродинамики, выраженность хронической почечной недостаточности (ХПН) и т.д. [7]. Другим проблемным вопросом остается крайне малая изученность этих аспектов у пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки. В мировой литературе насчитывается лишь несколько работ по этой теме, да и они основаны на малой выборке пациентов. С учетом вышеизложенного актуальным представляется проведение анализа собственного опыта лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки с целью выработки оптимальных подходов к оказанию медицинской помощи этой сложной категории пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном изучении результатов обследования и лечения 80 пациентов с крупными (более 20 мм в одном измерении) и коралловидными камнями единственной или единственно-функционирующей почки. Из них у 58 пациентов выполнена ПНЛ, у 22 – открытая операция (нефролитотомия или пиелолитотомия). Возраст пациентов варьировал от 7 до 76 лет, его медиана составила 50 лет (интерквартильный размах – от 44 до 55 лет). При этом все пациенты были старше 18 лет, кроме одного ребенка 7 лет. Стандартное предоперационное обследование включало следующие диагностические методы: оценку жалоб, изучение анамнеза заболевания, физикальное

обследование, лабораторные исследования, в том числе и определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и лучевые методы (рентгенологическое, ультразвуковое и радиоизотопное исследования, компьютерная томография). Стадию коралловидного камня устанавливали на основании классификации НИИ урологии [8].

Максимальные размеры камней в одном измерении составляли от 21 до 130 мм при медиане 52 мм и интерквартильном размахе от 34 до 70 мм. Плотность камней по шкале Хаунсфилда составляла от 300 до 1600 НУ (в среднем –  $849 \pm 217$  НУ). При этом у 20 (23,8%) пациентов плотность камней превышала 1000 НУ. Различные нарушения уродинамики в верхних мочевых путях были отмечены в 47 (56,0%) наблюдениях. Медиана толщины паренхимы почки составила 14 мм, интерквартильный размах – 12-16 мм. По данным динамической нефросцинтиграфии дефицит функции почки колебался от 0 до 60% (в среднем –  $32,9 \pm 11,6\%$ ). Медиана и интерквартильный размах лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние почечной паренхимы, имели следующие значения: креатинин – 124 [104 – 160] мкмоль/л; мочевины – 7,5 [6,3 – 10,0] ммоль/л; СКФ – 46 [34 – 60] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Критерием эффективности операции считали полное освобождение почки от камня либо наличие мелких фрагментов  $\leq 3$  мм; критерием безопасности – отсутствие интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы «Statistica v. 17.0» (США). Количественные признаки при их распределении, отличном от нормального типа, описывали с помощью числа объектов исследования (n), медианы (Me), нижнего (Q25%) и верхнего (Q75%) квартилей, при нормальном распределе-

нии – среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s). Сравнение двух групп по количественным признакам при распределении, отличном от нормального типа, производили с помощью U-критерия Манна-Уитни, при нормальном распределении – t-критерия Стьюдента. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных частот (процентов). Сравнение двух групп по качественному признаку проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с определением 95% доверительного интервала (ДИ) для относительных частот. Корреляцию между прогностическими факторами и показателями-откликами оценивали с помощью метода Спирмена. Предсказательную значимость прогностических факторов оценивали с помощью одно- и многофакторного регрессионного анализа с вычислением показателя отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Оценку динамики количественных признаков осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Во всех расчетах различие между признаками считали достоверным при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении ПНЛ и открытой операции по интра- и послеоперационным результатам выявлено, что ПНЛ по безопасности и послеоперационной морбидности существенно превосходит открытое вмешательство при сопоставимой эффективности удаления камней (табл. 1).

Отдаленные результаты после ПНЛ были изучены у 48 пациентов при сроках наблюдения 6-74 месяцев (в среднем –  $37,2 \pm 19,9$  месяцев). При этом рецидив камней, потребовавший различные варианты оперативного лечения, отмечен у 10,4% (5/48) пациентов. В целом, за указанный период наблюдения отмечено достоверное улучшение

Таблица 1. Интра- и ранние послеоперационные результаты ПНЛ и открытой операции

| Показатель  | ПНЛ (n=58)                              | Открытая операция (n=22)                | p     |
|---|---|---|-------|
| Продолжительность операции, мин:<br>Me [Q25%; Q75%]                     | 85<br>[70; 115]                         | 125<br>[100; 140]                       | <0,05 |
| Объем интраоперационной кровопотери, мл:<br>Me [Q25%; Q75%]             | 100<br>[50; 300]                        | 500<br>[400; 700]                       | <0,05 |
| Снижение уровня гемоглобина в первые сутки после операции, г/л: M±s     | 15,9±15,2                               | 29,6±16,2                               | <0,05 |
| Частота интра- и послеоперационной гемотрансфузии                       | 8,6%<br>(95% ДИ 7,4-9,7%)<br>(5/58)     | 27,3%<br>(95% ДИ 24,6-30,4%)<br>(6/22)  | <0,05 |
| Частота интра- и послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo          | 15,5%<br>(95% ДИ 13,4-17,4%)<br>(9/58)  | 31,8%<br>(95% ДИ 26,5-37,3%)<br>(7/22)  | <0,05 |
| Срок дренирования почки с помощью нефростомы, сутки: Me [Q25%; Q75%]    | 6<br>[4; 7]                             | 17<br>[13; 20]                          | <0,05 |
| Срок послеоперационного пребывания в стационаре, сутки: Me [Q25%; Q75%] | 8,5<br>[6; 14]                          | 20<br>[17; 23]                          | <0,05 |
| Эффективность удаления камней в монорежиме                              | 77,6%<br>(95% ДИ 74,1-81,2%)<br>(45/58) | 90,9%<br>(95% ДИ 85,4-95,8%)<br>(20/22) | <0,05 |
| Эффективность удаления камней в комбинации с другими методами           | 96,6%<br>(95% ДИ 94,5-98,9%)<br>(56/58) | 100%<br>(95% ДИ 97,8-100%)<br>(22/22)   | >0,05 |

функционального состояния почки после применения данной операции (рис. 1).

Отдаленные результаты после открытых оперативных вмешательств оценены у 18 пациентов при сроках наблюдения 36-120 месяцев (в среднем – 78,2±17,3 месяцев). Рецидив камней, который привел к применению оперативного лечения, зафиксирован в 22,2% (4/18) случаев. В отличие от использования ПНЛ, после открытого вмеша-

ства выявлено ухудшение функции почки у пациентов в отдаленной перспективе (рис. 2).

Полученные результаты сравнения этих двух методик подтвердили тезис о том, что функция почки после открытого оперативного вмешательства страдает в большей степени, чем после малоинвазивной методики [9].

Таким образом, высокая эффективность удаления камней, низкий риск развития жизненно-опас-

ных осложнений и минимальный уровень травматизации паренхимы почки, способствующий максимальному сохранению функциональной активности почечной ткани, позволяют рекомендовать ПНЛ в качестве метода выбора оперативного лечения у пациентов с крупными или коралловидными камнями единственной почки. С учетом этого для дальнейшего совершенствования результатов ПНЛ как наиболее предпочтительного варианта лечения таких пациентов был выполнен анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность и безопасность данного метода.

В качестве основных изучаемых параметров были выбраны следующие признаки с градацией на две категории:

- 1) число доступов к почке – один или множественный;
- 2) диаметр тубуса нефроскопа – 24 Ch или > 24 Ch;
- 3) использование кожуха – да или нет;
- 4) тип литотриптера – ультразвуковой в моноварианте или любой другой вариант (в том числе комбинированный);
- 5) размер камня – ≤ 45 мм или > 45 мм;
- 6) плотность камня – < 1000 НУ или ≥ 1000 НУ;
- 7) тип камня – крупный или коралловидный;
- 8) состав камня – оксалатный или любой другой вариант (в том числе смешанный).

Показатели эффективности ПНЛ

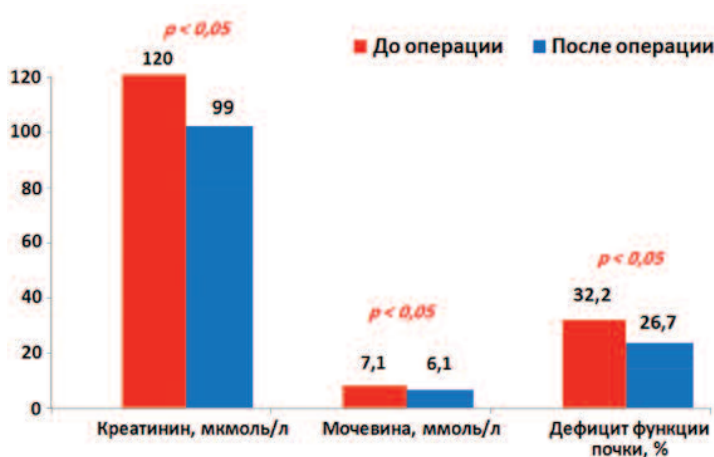


Рис. 1. Динамика показателей функционального состояния почки после ПНЛ

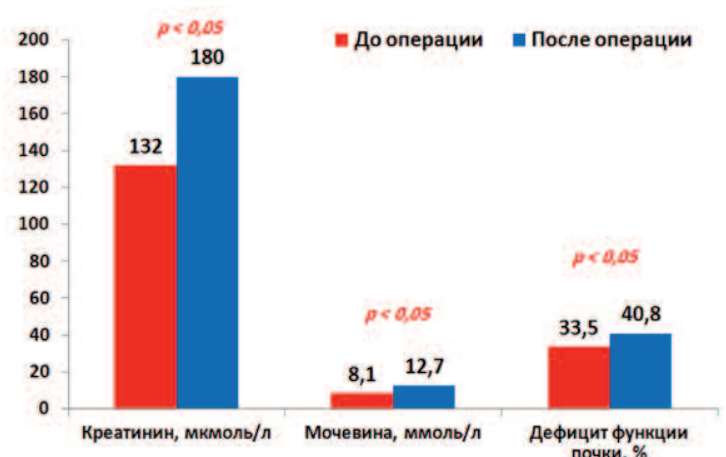


Рис. 2. Динамика показателей функционального состояния почки после открытой операции



Таблица 2. Показатели эффективности ПНЛ в зависимости от различных факторов

| ПРИЗНАК И ЕГО КАТЕГОРИИ           | Эффективность после одного сеанса ПНЛ, % (относительное число) | p     |
|-----------------------------------|--|-------|
| <b>Число доступов:</b>            |  |       |
| один                              | 77,1% (37/48)  | >0,05 |
| множественный                     | 80,0% (8/10)   |       |
| <b>Диаметр тубуса нефроскопа:</b> |  |       |
| 24 Ch                             | 74,1% (20/27)  | >0,05 |
| > 24 Ch                           | 80,6% (25/31)  |       |
| <b>Использование кожуха:</b>      |  |       |
| да                                | 79,1% (34/43)  | >0,05 |
| нет                               | 73,3% (11/15)  |       |
| <b>Тип литотриптера:</b>          |  |       |
| ультразвуковой                    | 83,9% (26/31)  | <0,05 |
| другой вариант                    | 70,4% (19/27)  |       |
| <b>Размер камня:</b>              |  |       |
| ≤ 45 мм                           | 89,7% (26/29)  | <0,05 |
| > 45 мм                           | 65,5% (19/29)  |       |
| <b>Плотность камня:</b>           |  |       |
| < 1000 HU                         | 79,1% (34/43)  | >0,05 |
| ≥ 1000 HU                         | 73,3% (11/15)  |       |
| <b>Тип камня:</b>                 |  |       |
| крупный                           | 92,9% (26/28)  | <0,05 |
| коралловидный                     | 63,3% (19/30)  |       |
| <b>Состав камня:</b>              |  |       |
| оксалатный                        | 76,9% (20/26)  | >0,05 |
| другой вариант                    | 78,1% (25/32)  |       |

Таблица 3. Показатели безопасности ПНЛ в зависимости от различных факторов

| ПРИЗНАК И ЕГО КАТЕГОРИИ           | Показатель безопасности ПНЛ, % (относительное число) | p     |
|-----------------------------------|--|-------|
| <b>Число доступов:</b>            |  |       |
| один                              | 87,5% (42/48)  | <0,05 |
| множественный                     | 70,0% (7/10)   |       |
| <b>Диаметр тубуса нефроскопа:</b> |  |       |
| 24 Ch                             | 92,6% (25/27)  | <0,05 |
| > 24 Ch                           | 77,4% (24/31)  |       |
| <b>Использование кожуха:</b>      |  |       |
| да                                | 81,4% (35/43)  | <0,05 |
| нет                               | 93,3% (14/15)  |       |
| <b>Тип литотриптера:</b>          |  |       |
| ультразвуковой                    | 90,3% (28/31)  | <0,05 |
| другой вариант                    | 77,8% (21/27)  |       |
| <b>Размер камня:</b>              |  |       |
| ≤ 45 мм                           | 86,2% (25/29)  | >0,05 |
| > 45 мм                           | 82,8% (24/29)  |       |
| <b>Плотность камня:</b>           |  |       |
| < 1000 HU                         | 86,0% (37/43)  | >0,05 |
| ≥ 1000 HU                         | 80,0% (12/15)  |       |
| <b>Тип камня:</b>                 |  |       |
| крупный                           | 89,3% (25/28)  | <0,05 |
| коралловидный                     | 80,0% (24/30)  |       |
| <b>Состав камня:</b>              |  |       |
| оксалатный                        | 84,6% (22/26)  | >0,05 |
| другой вариант                    | 84,4% (27/32)  |       |

в зависимости от различных значений выбранных прогностических признаков приведены в таблице 2. На основании полученных данных можно говорить о том, что статистически значимое влияние на эффективность оказывают 3 фактора: тип камня, размер камня и тип литотриптера.

Показатели безопасности ПНЛ в зависимости от различных значений исследуемых прогностических факторов представлены в таблице 3. Статистические процедуры выявили, что достоверную корреляционную с безопасностью имеют 5 признаков: диаметр тубуса нефроскопа, тип литотриптера, использование кожуха, число доступов, тип камня.

Дальнейший одно- и многофакторный анализ проведен с включением только тех прогностических признаков, которые имели статистически значимую корреляцию с эффективностью и безопасностью соответственно.

Результаты одно- и многофакторного анализа прогностических факторов относительно эффективности ПНЛ представлены в таблице 4.

Полученные данные означают, что вероятность эффективного удаления конкрементов за один сеанс ПНЛ при крупном камне выше в 7,5 раз по сравнению с коралловидным камнем, при камне размером ≤ 45 мм – выше в 4,6 раза относительно камня размером > 45 мм и при использовании ультразвукового литотриптера – выше в 2,2 раза относительно другого варианта литотриптера.

Результаты одно- и многофакторного анализа прогностических факторов относительно безопасности ПНЛ включены в таблицу 5.

Эти результаты свидетельствуют о том, что использование нефроскопа с диаметром тубуса 24 Ch позволяет снизить риск возникновения осложнений ПНЛ в 3,6 раза относительно случаев применения инструмента с диаметром тубуса > 24 Ch, использование ультразвукового литотриптера – снизить риск в 2,7 раза [4].

Таблица 4. Анализ факторов, влияющих на эффективность ПНЛ

| Прогностический фактор  | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|---|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|   | ОШ (95% ДИ)          | p     | ОШ (95% ДИ)           | p     |
| <b>Тип камня:</b><br>«крупный» против<br>«коралловидный»                | 7,5<br>(5,3-10,6)    | <0,05 | 7,8<br>(5,5-11,0)     | <0,05 |
| <b>Размер камня:</b><br>«≤45 мм» против<br>«>45 мм»                     | 4,6<br>(3,3-6,5)     | <0,05 | 4,9<br>(3,5-6,9)      | <0,05 |
| <b>Тип литотриптера:</b><br>«ультразвуковой» против<br>«другой вариант» | 2,2<br>(1,5-3,1)     | <0,05 | 2,4<br>(1,7-3,4)      | <0,05 |

Таблица 5. Анализ факторов, влияющих на безопасность ПНЛ

| Прогностический фактор  | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|---|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|   | ОШ (95% ДИ)          | p     | ОШ (95% ДИ)           | p     |
| <b>Диаметр тубуса нефроскопа:</b><br>«24 Ch» против «> 24 Ch»           | 3,6<br>(2,5-5,1)     | <0,05 | 3,9<br>(2,7-5,5)      | <0,05 |
| <b>Тип литотриптера:</b><br>«ультразвуковой» против<br>«другой вариант» | 2,7<br>(1,9-3,8)     | <0,05 | 2,8<br>(2,0-4,0)      | <0,05 |
| <b>Использование кожуха:</b><br>«нет» против «да»                       | 3,2<br>(2,3-4,5)     | <0,05 | 3,4<br>(2,4-4,8)      | <0,05 |
| <b>Число доступов:</b><br>«один» против<br>«множественный»              | 3,0<br>(2,1-4,2)     | <0,05 | 3,2<br>(2,3-4,6)      | <0,05 |
| <b>Тип камня:</b><br>«крупный» против<br>«коралловидный»                | 2,1<br>(1,5-3,0)     | <0,05 | 2,2<br>(1,5-3,1)      | <0,05 |

Таблица 6. Сопоставление результатов исследования с литературными данными об эффективности ПНЛ у пациентов с единственной почкой

| Исследование                    | n   | Эффективность   | Осложнения |
|---------------------------------|-----|---|------------|
| Трапезникова М.Ф. и соавт. [10] | 34  | 79,4% - перед выпиской<br>94,1% - через 6 мес. после выписки  | 14,7%      |
| Комяков Б.К. и соавт. [11]      | 21  | 75% - монотерапия   | 38,1%      |
| Гулиев Б.Г. [12]                | 29  | 75% - монотерапия   | 12,5%      |
| Mahboub M.R., Shakibi M.H. [13] | 11  | 80% - монотерапия   | 30%        |
| Resorlu B. et al. [14]          | 16  | 81,3% - монотерапия   | 6,3%       |
| Xu R. et al. [15]               | 13  | 76,9% - монотерапия<br>92,3% - комбинированное лечение        | 7,7%       |
| Wang Y. et al. [16]             | 18  | 91,7% - в положении на животе<br>83,3% - в положении на спине | 22%        |
| Huang Z. et al. [17]            | 41  | 85,4% - монотерапия<br>97,6% - комбинированное лечение        | 39%        |
| Akman T. et al. [18]            | 47  | 84,5% - монотерапия<br>97,7% - комбинированное лечение        | 10,6%      |
| Canes D. et al. [19]            | 25  | 84% - монотерапия   | 8,6%       |
| El-Tabey N.A. et al. [20]       | 200 | 81,5% - монотерапия<br>89,5% - комбинированное лечение        | 17%        |
| Наши данные                     | 58  | 77,6% - монотерапия<br>96,6% - комбинированное лечение        | 15,5%      |

относительно других типов литотриптера, отказ от применения кожуха – снизить риск в 3,2 раза относительно случаев его использования, применение одного доступа к почке – снизить риск в 3 раза относительно множественных досту-

пов и наличие крупного камня – снизить риск в 2,1 раза относительно коралловидного камня.

Таким образом, получены важные сведения о вкладе различных факторов в повышении эффективности и безопасности оперативного

вмешательства. Значимость данных результатов исследования обусловлена тем, что эффективность и безопасность операции имеют прямое отношение к дальнейшей динамике функции почки, т.е. по мере улучшения показателей эффективности и безопасности оперативного вмешательства возрастает и вероятность сохранения функциональных резервов почечной ткани. На ценность и актуальность этих данных указывает еще и тот факт, что наш опыт является одним из самых крупных в мировой практике лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки. Все доступные в мировой литературе данные включают меньшее число аналогичных наблюдений (от 7 до 47 человек), кроме одной работы, включавшей 200 таких наблюдений. Помимо достаточно большого опыта выполнения данного вмешательства, наши показатели эффективности и безопасности сопоставимы с имеющимися литературными данными (табл. 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе нашего опыта применения ПНЛ в лечении пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки удалось доказать высокую эффективность и безопасность данной процедуры при наиболее тяжелой форме нефролитиаза. Кроме того, было продемонстрировано благоприятное влияние ПНЛ на сохранение и улучшение функционального состояния единственной почки в долгосрочной перспективе. Полученные сведения о роли различных прогностических факторов в улучшении показателей эффективности и безопасности ПНЛ повышают возможность влияния на эти ключевые параметры лечения пациентов данной категории и, следовательно, перспективу обеспечения сохранной функции единственной почки в отдаленном послеоперационном периоде. ■

**Резюме:**

**Актуальность.** Недостаточное изучение проблемы лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки определяет актуальность данного исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с крупными (>20 мм) и коралловидными камнями анатомически или функционально единственной почки. У 58 пациентов выполнена перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ), у 22 – открытая операция. Критерием эффективности операции считали полное освобождение почки от камня либо наличие мелких фрагментов ≤ 3 мм, безопасности – отсутствие интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo. Исследованы следующие факторы, влияющие на эффективность и безопасность ПНЛ: число доступов; диаметр тубуса нефроскопа; использование кожуха для нефроскопа; тип литотриптера; размер камня; плотность камня; тип камня; состав камня.

**Результаты.** ПНЛ показал достоверно лучшие результаты по безопасности относительно открытой операции при сопоставимой эффективности. При длительных сроках после ПНЛ и открытой операции рецидив камней отмечен в 10,4% и 18,2% соответственно. После ПНЛ отмечено статистически значимое улучшение функции почки, после открытой операции – ухудшение. Эффективность ПНЛ зависит от типа камня, размера камня и типа литотриптера: она при крупном камне выше в 7,5 раз, чем при коралловидном; размере камня ≤45 мм – в 4,6 раза, чем при размере >45 мм; ультразвуковом литотриптере – в 2,2 раза, чем при другом типе литотриптера. Безопасность ПНЛ зависит от диаметра тубуса нефроскопа, использования кожуха, числа доступов, типа литотриптера и типа камня: она при диаметре тубуса нефроскопа 24 Ch выше в 3,6 раз, чем при диаметре >24 Ch; отсутствии кожуха – в 3,2 раза, чем при наличии; одном доступе – в 3 раза, чем при множественных; ультразвуковом литотриптере – в 2,7 раза, чем при другом типе литотриптера; крупном камне – в 2,1 раза, чем при коралловидном.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы как основа оптимизации лечения пациентов с крупными и коралловидными камнями единственной почки.

**Ключевые слова:** *единственная почка, мочекаменная болезнь, крупные камни, коралловидные камни, перкутанная нефролитотрипсия.*

**Key words:** *solitary kidney, urolithiasis, large stone, staghorn stone, percutaneous, nephrolithotripsy.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Kok DJ. Metaphylaxis, diet and lifestyle in stone disease // Arab Journal of Urology. 2012. Vol. 10, N 3. P. 240 – 249.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 4 – 12.
- Москаленко С.А., Бутин С.П., Дзеранов Н.К., Чукин С.А. Использование катетера-стента у больных с камнями единственной почки – профилактика obstructивных осложнений после ДЛТ // Пленум правления Российского общества урологов: Сочи, 28-30 апр. 2003 г.: материалы. М., 2003. С. 210 – 211.
- Kupajski M, Tkocz M, Ziaja D. Modern management of stone disease in patients with a solitary kidney // Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. 2012. Vol. 7, N 1. P. 1 – 7.
- Alivizatos G, Skolarikos A. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? // Curr Opin Urol. 2006. Vol. 16, N 2. P. 106 – 111.
- Rajaian S, Kumar S, Gopalakrishnan G, Chacko NK, Devasia A, Kekre NS. Outcome of shock wave lithotripsy as monotherapy for large solitary renal stones (>2 cm in size) without stenting // Indian J Urol. 2010. Vol. 26, N 3. P. 359 – 363.
- Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Латышев А.В., Магомедов М.А., Федоров А.В. Оптимизация выбора метода лечения нефролитиаза у больных с единственной почкой // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009. N 2. С. 18 – 21.
- Яненко Э.К., Хурцев К.В., Макарова Т.И. Классификация коралловидного нефролитиаза и алгоритм лечебной тактики // IV Всесоюзный съезд урологов: 10-12 окт. 1990 г.: материалы. М., 1990. С. 600 – 601.
- Акулин С.М. Осложнения оперативных вмешательств при лечении больных коралловидным нефролитиазом (лечение и профилактика): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 32 с.
- Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Половинчук А.И., Пащенко В.Б., Попов Д.В., Московкин А.Г. Лечение уролитиаза у пациентов с единственной почкой // Клиническая геронтология. 2008. Том 14, N 10. С. 11 – 15.
- Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алексеев М.Ю., Лубсанов Б.В. Перкутанная нефролитотрипсия при камнях единственной и аллотрансплантированной почки // Урология. 2011. № 5. С. 55 – 60.
- Гулиев Б.Г. Чрескожное удаление камней единственной почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 3. С. 44 – 48.
- Mahboub MR, Shakibi MH. Percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidney // Urol J 2008. Vol. 5, N 1. P. 24 – 27.
- Resorlu B, Kara C, Oguz U, Bayindir M, Unsal A. Percutaneous nephrolithotomy for complex caliceal and staghorn stones in patients with solitary kidney // Urol. Res. 2011. Vol. 39, N 3. P. 171 – 176.
- Xu R, Yi L, Wang X, Zhao H, Dong Z, Jiang H, Wu H, Zhao X, Liu R. Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stones in solitary kidney // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012. Vol. 37, N 6. P. 621 – 624.
- Wang Y, Hou Y, Jiang F, Wang Y, Wang C. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones in patients with solitary kidney in prone position or in completely supine position: a single-center experience // Int Braz J Urol. 2012. Vol. 38, N 6. P. 788 – 794.
- Huang Z, Fu F, Zhong Z, Zhang L, Xu R, Zhao X. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 7. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0040577> (Дата обращения: 25.02.2015).
- Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, Ozkuvanci U, Kezer C, Erbin A, Berberoglu Y, Yaser-Muslumanoglu A. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidneys: a single-center experience // Urology. 2011. Vol. 78, N 2. P. 272 – 276.
- Canes D, Hegarty NJ, Kamoi K, Haber GP, Berger A, Aron M, Desai MM. Functional outcomes following percutaneous surgery in the solitary kidney // J Urol. 2009. Vol. 181, N 1. P. 154 – 160.
- El-Tabey NA, El-Nahas AR, Eraky I, Shoma AM, El-Assmy AM, Soliman SA, Shokeir AA, Mohsen T, El-Kappany HA, El-Kenawy MR. Long-term functional outcome of percutaneous nephrolithotomy in solitary kidney // Urology. 2014. Vol. 83, N 5. P. 1011 – 1015.



# Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Биохимическая  
лаборатория  
НИИ урологии



В настоящее время НИИ урологии имеет необходимую методическую и приборную базу для выполнения **диагностики метаболических факторов риска МКБ:**

- диагностическая панель биохимических тестов (мочи и крови пациентов) для диагностики видов литогенных нарушений, рекомендованная Европейским обществом урологов (Guidelance on Urolithiasis, 2012-2013, EUA);



- точный анализ минерального состава мочевых камней у пациентов - с помощью современного инфракрасного спектрофотометра (Nicolet iS10, США) со встроенной библиотекой спектров. На основании полученных данных проводится целенаправленное противорецидивное лечение МКБ, ее эффективная метафилактика.

### **Онкоурология:**

- Определение онкомаркеров рака предстательной железы (PSA, хромогранин А)

- Определение онкомаркеров рака мочевого пузыря (BTA, UBC, NMP22, CYFRA 21.1).



### **Трансплантология:**

- мониторинг концентрации иммуносупрессоров (такролимуса, циклоспорина, сиролимуса) в крови больных после трансплантации почки.

**Перспективы: дальнейшее совершенствование методов диагностики урологических заболеваний.**

# Эффективность гипербарической оксигенации в коррекции уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием

Efficacy of the hyperbaric oxygenation for the correction of spermatozoid DNA fragmentation in patients with idiopathic infertility

A. Y. Metelev, A. B. Bogdanov, E. V. Ivkin, A. A. Mitrokhin, M. M. Vodneva, E. I. Veliev, O. B. Lorán

**Introduction.** One of the possible causes of idiopathic infertility (II) is the DNA fragmentation (DNAF), break of the single or both chains of the DNA molecule. Reducing the severity of fragmentation is reasonable as treatment modality. Hyperbaric oxygenation (HBO) was studied with regard to the changes in DNA fragmentation severity.

**Materials and methods.** Ninety men with II and increased DNAF were included. Sixty patients received 10 procedures of HBO each, 3 months thereafter in-vitro fertilization (IVF) was attempted. IVF without HBO was carried out in control group of 30 patients. Median age was 30.5 years (range 25-37). DNAF severity was assessed at the entry in the study and 3 months after finishing the course of HBO in the study group and at the entry and 3 months thereafter in control group. TUNEL was used to assess DNAF, 15% was selected as the upper limit of the normal area.

**Results.** Significant decrease in DNAF was evident in study group from  $33.2 \pm 7.5\%$  to  $11.9 \pm 5.9\%$  ( $p < 0,05$ ). In the control group no significant changes were detected with DNAF severity at the level of  $31.7\% \pm 6.3\%$ . Pregnancy rate was 63.3% (38/60) in the study group and 36.7% (11/30) in the control group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** Correction of the spermatozoid DNAF is important for male fertility. High efficacy of HBO allows to account for it as the perspective method of treatment in male patients with idiopathic infertility.

А.Ю. Метелев<sup>2</sup>, А.Б. Богданов<sup>1,2</sup>, Е.В. Ивкин<sup>1,2</sup>, А.А. Митрохин<sup>2</sup>, М.М. Воднева<sup>2</sup>, Е.И. Велиев<sup>1,2</sup>, О.Б. Лоран<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

Распространенность бесплодия в различных странах варьирует от 8 до 29% и составляет в среднем во всем мире около 15%. При этом отмечено, что каждая восьмая пара имеет проблемы с зачатием первого ребенка, каждая шестая пара – второго и последующего ребенка [1,2]. Примерно у половины бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», т.е. измененными параметрами спермы [3, 4]. Следует отметить, что за последние два десятилетия наблюдается негативная тенденция в этой области в виде увеличения доли инфертильных мужчин с 30 до 50% [5, 6].

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений и различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную и т.д. Однако в 25-75% случаев мужского бесплодия не удается выявить этиологический фактор (идиопатическое бесплодие) [7-10].

Одной из теорий, объясняющих снижение фертильного потенциала у данной категории пациентов, является повышение допустимой концентрации сперматозоидов с фрагментацией ДНК, представляющей собой одно- или двухцепочечный разрыв молекул ДНК. Во многих ис-

следованиях показана обратная корреляционная связь между вероятностью достижения беременности (естественным путем или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий) и степенью фрагментации ДНК сперматозоидов [11-13]. Например, при низкой степени фрагментации ДНК вероятность успешной беременности естественным способом была выше в 6,5-10,0 раз, с помощью процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – выше в 2 раза по сравнению с высокой степенью фрагментации ДНК [14, 15].

К настоящему времени среди специалистов нет единого мнения относительно тактики по коррекции повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, а исследования, посвященные изучению возможностей различных методов лечения мужчин с бесплодием в сочетании с высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов, основаны на малой выборке пациентов и краткосрочных наблюдениях. Кроме того, в мировой литературе отсутствуют работы, направленные на изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на изменение показателей фрагментации ДНК сперматозоидов, и, следовательно, на вероятность наступления беременности у половых партнерш. Таким образом, все вышеуказанные факторы обусловили актуальность настоящего исследования. ■



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и основано на материалах обследования и лечения 90 мужчин с идиопатическим бесплодием и повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Данная когорта пациентов была подразделена на две группы: основная группа (60 человек) и контрольная группа (30 человек). Пациентам основной группы на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы проведен курс лечения с помощью ГБО перед выполнением ЭКО, пациентам контрольной группы – не проводили ГБО перед ЭКО. Возраст больных варьировал от 25 до 37 лет, а его медиана составила 30,5 лет. Продолжительность срока мужского бесплодия в исследуемой выборке колебалась от 1 года до 5 лет и составила в среднем 2,4 года.

Пациентам основной группы ГБО выполняли по стандартной методике с помощью барокамеры отечественного производства БЛКС-303. Для работы данной барокамеры использовали медицинский кислород. Сеансы проводили ежедневно (с понедельника по пятницу, суббота и воскресенье – выходные, затем повторно с понедельника по пятницу, всего – десять сеансов). Об-

щее время одного сеанса составляло 60 минут: компрессия – 5-10 минут, изопрессия – 40 минут, декомпрессия – 10 минут. Режимы баротерапии устанавливали с учетом индивидуальной переносимости пациентом повышенного давления внутри камеры. При этом давление кислорода в среднем составляло 1,2-2,0 АТА (в режиме изопрессии). Через 3 месяца после 10 сеансов ГБО пациентам основной группы выполняли процедуру ЭКО.

Базовое лечение пациентов обеих групп, кроме ГБО, не проводили из соображений обеспечения чистоты исследования.

Исследование спермограммы проводили по стандартной методике, при этом ее основные параметры оценивали в соответствии с требованиями руководства ВОЗ 5-го издания от 2010 года [16]. Фрагментацию ДНК сперматозоидов определяли с помощью метода TUNEL. Результат теста оценивали в виде индекса фрагментации ДНК сперматозоидов, выраженном в процентах, что означало долю сперматозоидов с поврежденной ДНК. Верхней границей нормальных показателей уровня (степени) фрагментации ДНК сперматозоидов считали 15%. Спермограмму и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали у пациентов основ-

ной группы в момент включения в исследование (базовые данные) и через 3 месяца после курса ГБО, у пациентов контрольной группы – в момент включения в исследование и через 3 месяца после него.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v. 17.0. При характеристике признаков, распределение значений которых в выборке отличалось от нормального типа, использованы медиана (Me), нижний (Q25%) и верхний (Q75%) квартили, а признаков с нормальным типом распределения значений – среднее значение (M) со средним квадратическим отклонением (SD).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По базовым значениям ключевых показателей спермограммы и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов основной и контрольной групп статистически значимых различий между собой не выявлено (табл. 1).

У пациентов основной группы через 3 месяца после сеансов ГБО отмечено небольшое, но достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение среднего значения (медианы) всех основных параметров спермограммы, тогда как в контрольной группе без проведения курса с помощью ГБО такие положительные изменения в спермограмме не отмечены (рис. 1).

Проведение курса лечения с использованием ГБО привело к существенному уменьшению среднего значения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов основной

Таблица 1. Базовые значения ключевых параметров спермограммы и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов основной и контрольной групп

| Показатель   | Основная группа | Контрольная группа | p     |
|--|-----------------|--------------------|-------|
| Общее количество сперматозоидов ( $10^6$ в эякуляте), $M \pm SD$ | 28,8 $\pm$ 12,2 | 29,3 $\pm$ 10,5    | 0,615 |
| Подвижность (a+b) сперматозоидов (%), Me [Q25%; Q75%]            | 28 [19,5; 34]   | 29 [24; 36]        | 0,323 |
| Морфология сперматозоидов (% нормальных форм), Me [Q25%; Q75%]   | 8 [5; 16]       | 9 [6; 16]          | 0,098 |
| Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (%), $M \pm SD$          | 33,2 $\pm$ 7,5  | 31,2 $\pm$ 6,1     | 0,081 |



Рис. 1. Динамика средних значений (медианы) основных показателей спермограммы у пациентов основной и контрольной групп

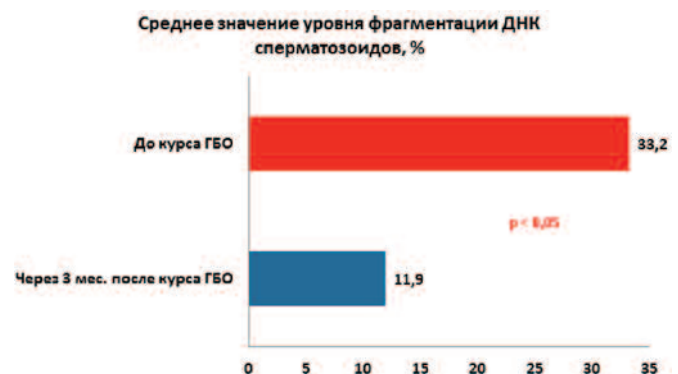


Рис. 2. Динамика уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов основной группы



группы относительно базовых данных. Оно после терапии составило 11,9±5,9%, что соответствовало диапазону нормальных показателей данного параметра (рис. 2).

При этом также существенно уменьшилось число пациентов с тяжелой степенью (более 30%) фрагментации ДНК. Если таковых до лечения было 39 (65%) человек, то после курса ГБО – 2 (3,3%) человека (табл. 2).

В контрольной группе пациентов при отсутствии курсов ГБО среднее значение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов осталось практически на прежнем уровне и составило 31,7±6,3% (рис. 3).

При анализе уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов контрольной группы было отмечено достоверное увеличение доли пациентов с тяжелой степенью фрагментации ДНК (табл. 3).

При выполнении процедуры ЭКО через 3 месяца после курса терапии с помощью ГБО у пациентов основной группы и в эти же сроки у пациентов контрольной группы положительный результат (наступление беременности) достигнут у половых партнерш 63,3%

(38/60) мужчин из основной группы и у 36,7% (11/30) – из контрольной группы. Статистический тест оценил данное различие между указанными группами пациентов как достоверное (рис. 4).

Такой результат следует расценивать, прежде всего, как следствие положительного влияния ГБО на степень фрагментации ДНК сперматозоидов, а не изменений традиционных параметров спермы. Хотя вышеуказанная положительная динамика традиционных параметров спермы носила достоверный характер, средние величины двух параметров (общее количество и подвижность сперматозоидов) оставались ниже границ нормальных значений. Медиана третьего параметра (число нормальных форм сперматозоидов) и до лечения находилась в пределах границ нормы. Эти данные свидетельствуют о том, что с точки зрения фертильных возможностей спермограмма в целом осталась на прежнем уровне. Следовательно, данные изменения основных параметров спермограммы не могли оказать значимое влияние на повышение вероятности беременности у половых партнерш. В отличие от традиционных параметров

спермы, показатели уровня фрагментации ДНК сперматозоидов претерпели существенные изменения и после лечения в целом оказались в рамках нормальных значений. Это обстоятельство, безусловно, должно было оказать значительное влияние на фертильный потенциал мужчин. Анализ результатов ЭКО в зависимости от различных значений параметров спермы и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (в зависимости от градаций: показатель в норме или вне рамок нормы) подтвердил нашу точку зрения о возможной роли уровня фрагментации ДНК сперматозоидов на наступление беременности (табл. 4).

На наш взгляд, причиной уменьшения степени фрагментации ДНК сперматозоидов после применения ГБО является снижение уровня активных форм кислорода в сперме, так как именно повышение концентрации последних в сперме служит одной из причин фрагментации ДНК.

В литературе представлены примеры положительного влияния ГБО на различные параметры спермы. Так, A. Mitrović и соавт. [17] сообщили об улучшении подвижности сперматозоидов после применения ГБО. В работе R.Q. Zheng и соавт. [18] продемонстрировано, что после варикоцелэктомии в сочетании с ГБО показатели качества спермы, пенетрационных способностей сперматозоидов и частоты наступления беременности у партнерш лучше, чем после варикоцелэктомии без ГБО. Однако, несмотря на положительный эффект ГБО на различные свойства спермы, опыт исследования взаимосвязи ГБО и фрагментации ДНК сперматозоидов в мире до сих пор не был

Таблица 2. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов до и после курса ГБО у пациентов основной группы

| Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, % | До курса ГБО |      | Через 3 мес. после ГБО |      | p     |
|--|--------------|------|------------------------|------|-------|
|  | n            | %    | n                      | %    |       |
| 0-15                                       | 0            | 0    | 55                     | 91,7 | 0,005 |
| 16-30                                      | 21           | 35,0 | 3                      | 5,0  |       |
| > 30                                       | 39           | 65,0 | 2                      | 3,3  |       |

Таблица 3. Динамика уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов контрольной группы за 3 месяца в отсутствии курса ГБО

| Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, % | Базовое состояние |      | Через 3 мес. после ГБО |      | p     |
|--|-------------------|------|------------------------|------|-------|
|  | n                 | %    | n                      | %    |       |
| 16-30                                      | 12                | 40,0 | 9                      | 30,0 | 0,021 |
| > 30                                       | 18                | 60,0 | 21                     | 70,0 |       |



Рис. 3. Динамика уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов контрольной группы



Рис. 4. Частота наступления беременности в результате ЭКО у половых партнерш пациентов основной и контрольной групп

описан. Поэтому наша работа открывает новое научное направление и должна стать толчком к продолжению аналогичных исследований, так как

окончательные выводы об эффективности метода могут быть сделаны только на основании серии подобных работ.

**Таблица 4. Результаты ЭКО в зависимости от показателей спермы у пациентов основной группы (указаны частота наступления беременности в % и число таких случаев от общего количества пациентов в виде дроби; анализ проведен по двум градациям: данный показатель спермы в норме или вне рамок нормы)**

| Признак и его категории                  | Частота наступления беременности после одной процедуры ЭКО | p     |
|--|--|-------|
| <b>Общее количество сперматозоидов:</b>  |  |       |
| < 38*10 <sup>6</sup>                     | 62,8% (27/43)  | 0,079 |
| ≥ 39*10 <sup>6</sup>                     | 64,7% (11/17)  |       |
| <b>Подвижность (a+b) сперматозоидов:</b> |  |       |
| < 40%                                    | 63,3% (31/49)  | 0,935 |
| ≥ 40%                                    | 63,6% (7/11)   |       |
| <b>Нормальные формы сперматозоидов:</b>  |  |       |
| < 4%                                     | 58,3% (7/12)   | 0,064 |
| ≥ 4%                                     | 64,6% (31/48)  |       |
| <b>Фрагментация ДНК сперматозоидов:</b>  |  |       |
| ≤ 15%                                    | 67,3% (37/55)  | 0,001 |
| > 15%                                    | 20,0% (1/5)  |       |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов следует рассматривать как очень важный прогностический фактор, в значительной степени определяющий состояние мужской фертильности. Применение ГБО показало высокую эффективность в коррекции повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. В результате лечения таких мужчин с помощью ГБО достоверно увеличивается вероятность наступления беременности у их половых партнеров после процедуры ЭКО. Полученные данные дают основание расценивать методику ГБО как перспективный способ лечения мужчин с идиопатическим бесплодием и, следовательно, рекомендовать ее к широкой клинической практике после проведения дальнейших исследований в этой области и комплексной оценки их результатов. ■

### Резюме:

**Введение.** Одной из возможных причин мужского идиопатического бесплодия считают повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, что представляет собой одно- или двухцепочечный разрыв молекул ДНК. В этой связи коррекция уровня фрагментации ДНК сперматозоидов представляется перспективным методом лечения таких пациентов. С учетом этого проведено исследование, направленное на изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на показатели фрагментации ДНК сперматозоидов.

**Материалы и методы.** Исследование включало 90 мужчин с идиопатическим бесплодием и повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. У 60 человек (основная группа) выполнено 10 сеансов ГБО, после чего через 3 месяца проведена процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У 30 человек (контрольная группа) ЭКО проведено без выполнения ГБО. Возраст пациентов колебался от 25 до 37 лет (медиана – 30,5 лет). Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали у основной группы в момент включения в исследование и через 3 месяца после курса ГБО, у контрольной группы – в момент включения в исследование и через 3 месяца после него. Фрагментацию ДНК сперматозоидов определяли с помощью метода TUNEL, а ее верхней границей нормы считали 15%.

**Результаты исследования.** У пациентов основной группы лечение с помощью ГБО привело к достоверному уменьшению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в среднем с  $33,2 \pm 7,5\%$  до  $11,9 \pm 5,9\%$  ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе пациентов в отсутствие курса ГБО этот показатель оставался практически на прежнем уровне и составлял  $31,7 \pm 6,3\%$ . Наступление беременности при ЭКО имело место у половых партнеров 63,3% (38/60) мужчин из основной группы и у 36,7% (11/30) – из контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Исследование показало необходимость коррекции уровня фрагментации ДНК сперматозоидов для повышения мужской фертильности. Высокая эффективность применения ГБО для этой цели позволяет рассматривать ее как перспективный метод лечения мужчин с идиопатическим бесплодием.

**Ключевые слова:** фрагментация ДНК сперматозоидов, мужское бесплодие, гипербарическая оксигенация.

**Key words:** fragmentation spermatozoid DNA, male infertility, hyperbaric oxygenation.

## ЛИТЕРАТУРА

- Корнеева И.Е. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия. // Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению: руководство. 2-е изд., испр. и доп. [Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 21-52.
- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. // Natl Health Stat Report. 2013. N 67. P. 1-18.
- Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. European Association of Urology Guidelines. Guidelines on male infertility. 2014 // URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/17%20Male%20Infertility\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/17%20Male%20Infertility_LR.pdf) (Дата обращения: 10.02.2015 г.).
- Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Зуева Т.В. К вопросу о распространенности мужского бесплодия. // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1135](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1135) (Дата обращения: 01.02.2015 г.).
- Choy JT, Ellsworth P. Overview of current approaches to the evaluation and management of male infertility. // Urol Nurs. 2012. Vol. 32, N 6. P. 286-294.
- Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. // Perspect Public Health. 2013. Vol. 133, N 3. P. 174-179.
- Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. // Urol Clin North Am. 2014. Vol. 41, N 1. P. 55-66.
- Bachir BG, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility. // Urol Clin North Am. 2014. Vol. 41, N 1. P. 67-81.
- Божedomов В.А., Розликов И.М., Третьяков А.А., Липатова Н.А., Виноградов И.В., Никонов Е.Л. Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты. // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 4. С. 7-16.
- Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. // Campbell-Walsh urology. 10th ed. [Eds., M.F. Campbell, P.C. Walsh, A.J. Wein]. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. P. 616-647.
- Muriel L, Garrido N, Fernández JL, Remohi J, Pellicer A, de los Santos MJ, Meseguer M. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85, N 2. P. 371-383.
- Simon L, Brunborg G, Stevenson M, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25, N 7. P. 1594-1608.
- López G, Lafuente R, Checa MA, Carreras R, Brassesco M. Diagnostic value of sperm DNA fragmentation and sperm high-magnification for predicting outcome of assisted reproduction treatment. // Asian J. Androl. 2013. Vol. 15, N 6. P. 790-794.
- Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, Glaser RL, Pearson FS, Evenson D. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. Vol. 103, N 25. P. 9601-9606.
- Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87, N 1. P. 93-100.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth ed. Geneva: WHO, 2010. 271 p.
- Mitrović A, Brkić P, Jovanović T. The effects of hyperbaric oxygen treatment on vigility of spermatozooids: preliminary report. // Acta. Physiol Hung. 2011. Vol. 98, N 1. P. 85-90.
- Zheng RQ, Wang XS, Wang PT. Effect of varicocelelectomy with hyperbaric oxygenation in treating infertile patients with varicocele. // Zhonghua Nan Ke Xue. 2006. Vol. 12, N 1. P. 46-49.

Силденафил  
**ДИНАМИКО**

ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ

**ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» —  
ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!\***

**Таблетка силденафила с модифицированным составом:<sup>1</sup>**

- дает качественную эрекцию;<sup>1, 2</sup>
- обеспечивает минимум побочных эффектов;<sup>2</sup>
- \* не вызывает привыкания.<sup>3</sup>



**ТЕВА**

1. Возможны побочные действия. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.

2. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Осмоловский Б.Е., Тахирзаде А.М., Геворкян А.Р. / Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. // Естественные и технические науки. – 2013. – № 1. 3. Giuliano F., Jackson G., Montorsi F., Martin-Morales A., Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. The International Journal of Clinical Practice. Blackwell Publishing Ltd. Jan 2010, 64, 2, 240–255. 000 «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.

Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36. FIRE-DYN-AD-070415-EL-1414-060416. Реклама.





Межрегиональная  
общественная организация  
«Интернет форум урологов»



НИИ урологии  
им. Н.А. Лопаткина



Гиссенский университет  
имени Юстуса Либиха,  
Гиссен, Германия

# ПРЕДСТАВЛЯЮТ

совместную дистанционную образовательную программу  
«Андрология»

- Адаптированная версия сертификационного цикла андрологов Германии
- Три независимых модуля по 144 часа
- Выдача документов установленного образца
- Дистанционное обучение без отрыва от работы
- В программе участвуют лекторы из России, Германии, Австрии, Голландии

**Стань настоящим андрологом!**

Дополнительная информация:

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



# Эффективность применения препарата Инфемин у пациентов с PIN низкой степени с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Efficacy of Infemin in patients with low grade PIN and concurrent benign prostate hyperplasia

V.I. Kiselev, V.M. Drukh,  
E.L. Muynjek, I.N. Kuznetsov,  
E.A. Andrianova,  
P.M. Baranovskiy

We have performed a preliminary study of the efficacy for new medication Infemin based on diindolylmethane (DIM) with improved bioavailability. Eleven patients were included with diagnosed prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and a background of benign prostatic hyperplasia (BPH). First group (4 patients) received Infemin 900 mg pro day, the second group (n=7) received placebo. Efficacy of therapy was controlled using morphological index (MI) in prostate biopsates, revealing the proportion of patients with persisting PIN/BPH at month 12 after treatment start. The prostate volume, urodynamic criteria (Qmax, Qave, Vres), IPSS and quality of life indices and IIEF-based estimation of erectile function were also considered in time points 3, 6, 9 and 12 months after the treatment initiation. MI after 12 months was lower in the Infemin group (dropped from 0,50 down to 0,04), in the control group it was increased from 0,42 up to 0,58 ( $p=0,008$ ). Full regress of PIN was observed in 50% of cases in study group with no regress cases in the control group ( $p=0,209$ ). In the Infemin group we have also observed the trend to the reduction of the prostate volume and Vres at 3 months after the treatment beginning ( $p=0,0497$ ). Quality of life, micturition-related symptoms and erectile function did not show any significant changes from the baseline level.

**В.И. Киселев<sup>1</sup>, В.М. Друх<sup>1</sup>, Е.Л. Муйжнек<sup>2</sup>, И.Н. Кузнецов<sup>3</sup>,  
Е.А. Андрианова<sup>4</sup>, П.М. Барановский<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,

<sup>2</sup>Закрытое акционерное общество «МираксБиоФарма»,

<sup>3</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

<sup>4</sup>Закрытое акционерное общество «ИльмиксГрупп»,

<sup>5</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных онкологических патологий в развитых странах [1]. В 2012 году в мире было зарегистрировано 1,1 млн. новых случаев РПЖ и 307 тыс. смертей от данного заболевания [2]. В России в 2013 году было диагностировано около 31,5 тыс. новых случаев РПЖ, при этом показатели заболеваемости и смертности на 100 тыс. человек мужского населения составили, соответственно, 47,51 и 16,72 случаев [3].

Морфологическим эквивалентом предрака предстательной железы (ПЖ) считается простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN), которая формируется в результате пролиферативных изменений эпителия протоков и ацинусов ПЖ [4]. Многие исследователи выделяют две формы PIN: PIN низкой степени (low grade prostatic intraepithelial neoplasia) и PIN высокой степени (high grade prostatic intraepithelial neoplasia) в зависимости от выраженности цитологических и структурных изменений выстилающего железу эпителия [5]. В настоящее

время диагноз PIN обычно устанавливается при выявлении изменений, характерных только для PIN высокой степени, поскольку изменения, характерные для PIN низкой степени, трудно отличить от нормальной ткани и/или атипической гиперплазии [6, 7]. Разными авторами PIN, как заболевание предшествующее РПЖ, выявлялось у 38-100% пациентов с подтвержденным диагнозом PIN высокой степени [8]. В некоторых исследованиях было показано, что изменения, характерные для PIN, часто встречаются у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [9].

Общепризнано, что развитие гиперпластических процессов ПЖ в первую очередь обусловлено нарушением гормонального баланса [10]. С возрастом у мужчин в ПЖ происходит увеличение выработки фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, отвечающего за синтез гормона 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (ДГТ) – более активного метаболита мужского полового гормона тестостерона [11]. ДГТ, обладая повышенной андрогенной активностью, приводит к усилению активности генов, отвечающих за

пролиферацию клеток ПЖ и, как следствие, к развитию гиперплазии.

Известно, что мужские половые гормоны андрогены реализуют свою биологическую активность через андрогеновые рецепторы (ARs). Тем не менее, блокада гормональных стимулов (хирургическая и медикаментозная) не всегда останавливает развитие патологических процессов в ПЖ. К настоящему моменту обнаружено множество молекулярно-клеточных механизмов, стимуляция которых приводит к нарушению биологических функций ARs и, как следствие, к их аномальной активации низкими концентрациями андрогенов или другими негормональными индукторами и, в итоге, к развитию андроген-рефрактерного РПЖ [12, 13]. Таким образом, становится все более понятно, что адекватная коррекция пролиферативных заболеваний ПЖ должна затрагивать не только андроген-зависимые, но и другие, андроген-независимые, звенья их патогенеза.

Кроме того, с возрастом у мужчин повышается уровень женских половых гормонов эстрогенов. Эстрогены через эстрогеновые рецепторы стимулируют стромальные клетки ПЖ, а также воздействуют на эстроген-чувствительные клетки протоков желез, вызывая аномальную клеточную пролиферацию и воспаление [14] – механизмы, играющие важную роль в патогенезе РПЖ [15].

Наконец, злокачественная трансформация клеток ПЖ сопровождается нарушением эпигенетической регуляции, а именно усилением процессов промоторного ДНК-метилирования и деацетилирования гистонов хроматина, вызывающих эпигенетическое «умолкание» генов-супрессоров опухолевого роста [16, 17].

С целью профилактики РПЖ у пациентов, находящихся в группе риска по данному заболеванию, проводится поиск фармакологических субстанций, воздействующих на разные звенья патогенеза PIN и позволяющих добиться торможения трансформации клеток ПЖ в опухолевые.

Активная субстанция индол-3-карбинол (I3C) и его физиологический метаболит 3,3'-дииндолметан (DIM) – соединения с подтвержденной множественной противоопухолевой активностью [18]. Установлено, что в условиях *in vitro* и *in vivo* I3C и DIM ингибируют рост андроген-зависимых и андроген-независимых клеточных культур/опухолей ПЖ [19, 20] благодаря нормализации уровня половых гормонов, а также сбалансированной регуляции активности андрогеновых и эстрогеновых рецепторов [21].

Доказана способность DIM восстанавливать функционирование опухоль-супрессорных генов, благодаря его ДНК-деметилирующей активности, а также способности ингибировать активность ферментов гистондеацетилаз [22, 23]. Помимо этого, DIM способствует активации системы интерферонов, в частности IFN- $\gamma$  [24], а также обладает мощным противовоспалительным действием [25], подавляет активность фактора ангиогенеза VEGF и существенно снижает метастатический потенциал клеток, воздействуя на широкий спектр соответствующих молекулярных мишеней [26, 27]. Наконец, DIM проявляет избирательную активность в отношении пула так называемых опухолевых стволовых клеток, являющихся, согласно современным представлениям, основным источником опухолевых рецидивов и метастазирования [28].

С целью повышения биодоступности DIM был разработан препарат Инфемин, представляющий собой помещенный в твердые желатиновые капсулы раствор, содержащий DIM и вспомогательные компоненты [29].

Нами было проведено промежуточное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование (II фаза) эффективности новой формуляции DIM у больных с PIN низкой степени с сопутствующей ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Тестовые композиции.** Препарат Инфемин, капсулы (ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащие DIM (150 мг), рыбий жир (20 мг),  $\alpha$ -токоферола ацетата (5 мг), в качестве вспомогательного вещества полисорбат 80 (575 мг). Препарат сравнения – плацебо, содержащий полисорбат 80 (750 мг).

**Пациенты и лечение.** В исследовании эффективности препарата Инфемин приняли участие 11 пациентов в возрасте 56-72 года с гистологически верифицированным диагнозом простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) низкой степени и ДГПЖ. Исходно все пациенты имели объем остаточной мочи  $\leq 150$  мл, уровень ПСА  $\leq 10$  нг/мл, максимальную объемную скорость тока мочи  $\geq 5$  мл/с.

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

За 28 дней до начала периода



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

В ходе начального скрининга для всех пациентов были получены данные ЭКГ (интервалы PQ, QRS, QT), проведены урологический осмотр с пальцевым ректальным исследованием, биопсия ПЖ, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с определением остаточной мочи, заполнение опросников (IPSS+QoL, IIEF).

После подписания информированного согласия испытуемых распределили на две группы. Пациентам I группы (4 человека) препарат Инфемин назначался в дозе 900 мг DIM в сутки (3 капсулы, 2 раза в сутки), II группа пациентов (7 человек) получала плацебо (3 капсулы, 2 раза в сутки). Активная терапия проводилась в течение 12 месяцев с контрольными визитами в начале исследования, через 3, 6 и 9 месяцев после начала исследования.

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

Расчет МИ проводился по формуле:

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

В качестве дополнительных критериев эффективности использовались: доля пациентов с сохраняющейся PIN/ДГПЖ через 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин и доля пациентов с РПЖ через 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин. Исследователи также определяли: 1) объем ПЖ (см<sup>3</sup>) через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин; 2) показатели уродинамики: максимальную скорость потока мочи (Qmax), среднюю скорость потока мочи (Qave), объем остаточной мочи (Vres) через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин; 3) общие индексы IPSS (интенсивность симптоматики), QoL (качество жизни), IIEF (Международный Индекс Эректильной функции) и субиндексы IIEF (A, B, C, D, E) через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин. Анализ параметров эффективности проводился на основании результатов гистологического исследования биоптатов ПЖ, ТРУЗИ, уродинамического исследования, данных опросников IPSS, QoL и IIEF.

#### Статистическая обработка.

Все рассчитанные показатели представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, (Q1; Q3) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (Q1) и нижняя граница верхнего квартиля (Q3). Для определения статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни, а также критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов программ SPSS Statistics 19.0 и Microsoft Excel 2007.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование эффективно-сти препарата Инфемин были включены мужчины в возрасте от 56 до 72 лет с верифицированным диагнозом PIN низкой степени. Необходимо отметить, что у всех включенных в исследование пациентов PIN развилась на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Основная и контрольная группы до включения в исследование не отличались между собой по основным демографическим показателям (раса, возраст, курение), а также другим данным исходного состояния (заболевания в анамнезе и сопутствующие заболевания). В группах исследования не было выявлено значимых отличий по основным жизненным показателям, лабораторным показателям анализа крови и мочи, ЭКГ, уродинамическим параметрам, уровню ПСА. Группы не различались по индексам IPSS, QoL и IIEF (общий и пять субиндексов A, B, C, D, E). Полученные данные свидетельствовали о возможности объединения пациентов в группы для анализа, считая выборку исследования гомогенной.

По результатам анализа промежуточных данных, полученных в ходе настоящего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности препарата Инфемин при лечении PIN на фоне ДГПЖ, оценивалась динамика главного критерия эффективности – морфологического индекса.

Было показано, что если до начала лечения в группе терапии препаратом Инфемин МИ составлял 0,50, то после 12-месячного курса терапии МИ снизился до 0,04. В то же время в группе плацебо отмечалось увеличение МИ с 0,42 до 0,58 (рис. 1). Сравнение величин МИ в группах исследования через 12 месяцев лечения показало, что в группе терапии препаратом Инфемин МИ был значимо ниже ■

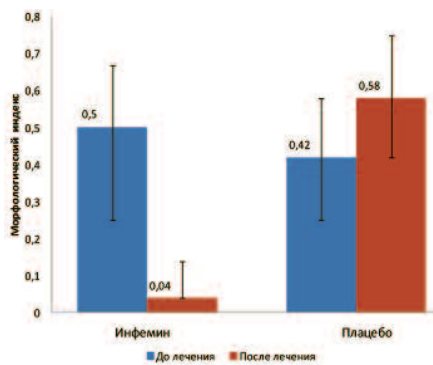


Рис. 1. Величина морфологического индекса у пациентов с диагнозом PIN до и после лечения в течение 12 месяцев в группах терапии препаратом Инфемин и плацебо. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

( $p=0,008$ , критерий Манна-Уитни), чем в группе плацебо и составлял, соответственно 0,04 против 0,58.

Известно, что наиболее важным дополнительным критерием эффективности лечения PIN является оценка частоты полного излечения данного заболевания. В настоящем исследовании оценивалась доля пациентов с сохраняющейся PIN/ДГПЖ по результатам терапии препаратом Инфемин. Было установлено, что проводимая в течение 12 месяцев терапия препаратом Инфемин привела к регрессу PIN у 50% пациентов. В то же время в группе плацебо регресс PIN не наблюдался ни у одного пациента (рис. 2). Однако при данном объеме выборки статистическая значимость различий между группами Инфемин и плацебо по данному показателю достигнута не была ( $p=0,209$ , хи-квадрат с поправкой Йетса).

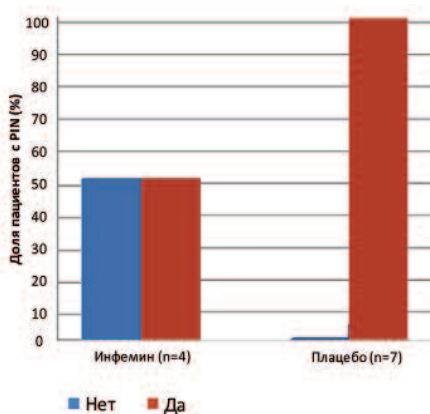


Рис. 2. Доля пациентов с сохраняющейся PIN в группах терапии препаратом Инфемин и плацебо через 12 месяцев после начала лечения

Расчет доли пациентов с РПЖ не проводился, поскольку данный диагноз через 12 месяцев наблюдения был выявлен лишь у одного пациента в группе плацебо.

При анализе дополнительных критериев эффективности выявлено уменьшение показателя уродинамики Vres через 3 месяца после начала исследования (таб. 1). При этом значимость различий между группами Инфемин и плацебо составила 0,0497 (критерий Манна-Уитни), что позволяет предположить, что в дальнейшем при увеличении объема выборки значимость различий будет сохраняться на уровне менее 0,05. При этом через 6 месяцев терапии и через 9 месяцев терапии величина Vres в группе терапии препаратом Инфемин не различалась с соответствующими показателями в группе плацебо ( $p=0,176$ ,  $p=0,807$ , соответственно; критерий Манна-Уитни).

Что касается других дополнительных параметров оценки эффективности терапии, в группе приема препарата Инфемин положительная динамика (уменьшение) была установлена для объема предстательной железы (таб. 1). Однако частота уменьшения объема предстательной железы в группе препарата по сравнению с плацебо не достигла уровня статистической значимости через 3, 6 и 9 месяцев после начала

применения препарата ( $p=0,170$ ,  $p=0,311$ ,  $p=0,365$ , соответственно; критерий Манна-Уитни), что, вероятно, связано с недостаточным объемом выборки. Возможно, по этой же причине при сравнении эффективности терапии в группах исследования по показателям Qmax и Qave через 3, 6 и 9 месяцев терапии значимых различий также установлено не было (таб. 1).

По результатам сравнения эффективности терапии в группах исследования в отношении качества жизни (QoL), симптомов, отражающих расстройство мочеиспускания (индекс IPSS), различных аспектов половой функции пациентов (индекс ИЕФ и субиндексы А, В, С, D, Е) не было установлено значимых различий через 3, 6 и 9 месяцев терапии (критерий Манна-Уитни). Количественные значения исследуемых показателей представлены в таблицах 1 и 2.

Анализ дополнительных параметров эффективности по итогам 12 месяцев терапии не проводился в связи с недостаточным объемом выборки и, соответственно, количеством полученных данных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного промежуточного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования под-

Таблица 1. Динамика показателей эффективности лечения в группах терапии препаратом Инфемин и плацебо

| Показатель                                     | Инфемин Me (Q1;Q3) |               |               |               | Плацебо Me (Q1;Q3) |               |               |               |
|--|--------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|
|  | Скрининг           | 3 мес.        | 6 мес.        | 9 мес.        | Скрининг           | 3 мес.        | 6 мес.        | 9 мес.        |
| Объем остаточной мочи (Vres), мл               | 25<br>(14;50)      | 15*<br>(0;32) | 19<br>(0;33)  | 15<br>(0;30)  | 30<br>(10;50)      | 30<br>(15;65) | 39<br>(0;68)  | 13<br>(0;48)  |
| Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>   | 50<br>(37;64)      | 48<br>(37;65) | 49<br>(37;61) | 46<br>(38;24) | 56<br>(41;72)      | 53<br>(38;81) | 55<br>(40;93) | 58<br>(46;79) |
| Максимальная скорость потока мочи (Qmax), мл/с | 15<br>(12;18)      | 15<br>(12;20) | 14<br>(10;20) | 14<br>(12;19) | 14<br>(11;19)      | 15<br>(12;18) | 15<br>(12;18) | 14<br>(9;18)  |
| Средняя скорость потока мочи (Qave), мл/с      | 7<br>(5;9)         | 8<br>(6;9)    | 7<br>(5;10)   | 6<br>(5;9)    | 7<br>(5;10)        | 8<br>(5;9)    | 7<br>(6;9)    | 7<br>(5;10)   |
| Интенсивность симптоматики (индекс IPSS)       | 9<br>(5;17)        | 10<br>(5;16)  | 10<br>(7;16)  | 10<br>(5;17)  | 11<br>(5;16)       | 12<br>(8;15)  | 11<br>(7;15)  | 8<br>(4;16)   |
| Качество жизни (индекс QoL)                    | 3<br>(2;5)         | 3<br>(2;4)    | 3<br>(2;4)    | 3<br>(2;4)    | 3<br>(2;4)         | 3<br>(2;4)    | 3<br>(2;4)    | 3<br>(1;3)    |

\* $p<0,05$  – статистически значимые различия с группой плацебо

тверждают, что применение препарата Инфемин в течение 12 месяцев у больных с диагнозом PIN низкой степени на фоне ДГПЖ приводит к значительному улучшению морфологической структуры ПЖ (снижение МИ с 0,50 до 0,04), что свидетельствует о практически полном угнетении под действием данного препарата пролиферативной активности эпителия ПЖ. У 50% пациентов в группе терапии препаратом Инфемин также наблюдался полный регресс PIN, что является важ-

ным дополнительным критерием эффективности терапии, хотя значимость различий при данном количестве пациентов достигнута не была. На протяжении всего периода наблюдения за пациентами исследователями также была отмечена положительная динамика (уменьшение) объема предстательной железы и показателя уродинамики Vres через 3 месяца после начала исследования ( $p=0,0497$ , критерий Манна-Уитни). Оценка качества жизни, симптомов, отражающих расстрой-

ство мочеиспускания и симптомов эректильной дисфункции не выявила значимых отличий с группой плацебо. Улучшение состояния по данным показателям будет проанализировано для большого количества пациентов.

Таким образом, можно заключить, что Инфемин является эффективным препаратом для лечения ДГПЖ и PIN низкой степени и, соответственно, для профилактики рака предстательной железы. Это позволяет рассматривать использование препарата Инфемин в клинической практике у пациентов с PIN низкой степени и симптомами ДГПЖ.

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

**Таблица 2. Динамика различных аспектов половой функции пациентов (индекс IIEF и субиндексы A, B, C, D, E) в группах терапии препаратом Инфемин и плацебо**

| Показатель   | Инфемин Me (Q1;Q3) |               |               |               | Плацебо Me (Q1;Q3) |               |               |               |
|--|--------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|
|  | Скрининг           | 3 мес.        | 6 мес.        | 9 мес.        | Скрининг           | 3 мес.        | 6 мес.        | 9 мес.        |
| Эректильная функция (индекс IIEF)                      | 46<br>(13;58)      | 44<br>(13;57) | 52<br>(27;60) | 51<br>(11;60) | 53<br>(12;62)      | 52<br>(12;61) | 40<br>(11;55) | 41<br>(11;62) |
| Субиндекс (A) собственно эректильной функции           | 17<br>(4;25)       | 16<br>(3;24)  | 20<br>(8;24)  | 20<br>(3;24)  | 22<br>(3;27)       | 20<br>(3;28)  | 17<br>(4;24)  | 17<br>(6;26)  |
| Субиндекс (B) оргазмической функции                    | 8<br>(0;10)        | 8<br>(0;10)   | 8<br>(2;10)   | 9<br>(0;10)   | 8<br>(0;10)        | 8<br>(0;10)   | 6<br>(0;10)   | 6<br>(0;10)   |
| Субиндекс (C) интенсивности либидо                     | 6<br>(4;7)         | 6<br>(4;7)    | 6<br>(4;7)    | 5<br>(3;7)    | 6<br>(4;8)         | 6<br>(4;7)    | 6<br>(4;7)    | 5<br>(4;7)    |
| Субиндекс (D) удовлетворенности половым актом          | 8<br>(0;10)        | 8<br>(0;10)   | 8<br>(0;10)   | 8<br>(0;10)   | 9<br>(0;11)        | 8<br>(0;10)   | 8<br>(0;9)    | 6<br>(0;11)   |
| Субиндекс (E) общей удовлетворенности половой функцией | 6<br>(3;8)         | 6<br>(4;8)    | 8<br>(4;8)    | 8<br>(4;8)    | 8<br>(4;8)         | 7<br>(4;8)    | 5<br>(4;8)    | 6<br>(4;8)    |

#### Резюме:

Проведено промежуточное исследование эффективности нового препарата Инфемин на основе дииндолилметана (DIM) с улучшенной биодоступностью. В исследовании приняли участие 11 пациентов с диагнозом простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) низкой степени на фоне ДГПЖ. I группа (4 пациента) получала препарат Инфемин в дозе 900 мг DIM в сутки, II группа (7 пациентов) получала плацебо. Для оценки эффективности терапии проводился анализ динамики морфологического индекса (МИ) по результатам гистологического исследования биоптатов предстательной железы (ПЖ), а также рассчитывалась доля пациентов с сохраняющейся PIN/ДГПЖ через 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин. Также исследователями оценивался размер ПЖ, показатели уродинамики (Qmax, Qave, Vres), индексы качества жизни по шкалам IPSS и QoL и эректильной дисфункции по шкале IIEF через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала применения препарата Инфемин. Через 12 месяцев терапии в группе приема препарата Инфемин МИ снизился с 0,50 до 0,04, в то время как в группе плацебо МИ увеличился с 0,42 до 0,58, значимость различий между группами составила  $p=0,008$  (критерий Манна-Уитни). У 50% пациентов в группе терапии препаратом Инфемин также наблюдался полный регресс PIN, при этом в группе плацебо регресс PIN не наблюдался ни у одного пациента ( $p=0,209$ , хи-квадрат с поправкой Йетса). По результатам исследования в группе терапии препаратом Инфемин отмечена положительная динамика (уменьшение) в отношении объема предстательной железы, а показателя уродинамики Vres через 3 месяца после начала исследования ( $p=0,0497$ , критерий Манна-Уитни). Оценка качества жизни, симптомов, отражающих расстройство мочеиспускания, и симптомов эректильной дисфункции не выявила значимых отличий с группой плацебо.



**Ключевые слова:** простатическая интраэпителиальная неоплазия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, 3,3'-дииндолметан, препарат Инфемин.

**Key words:** prostatic intraepithelial neoplasia, benign prostatic hyperplasia, 3,3'-Diindolymethane, drug Infemin.

## ЛИТЕРАТУРА

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer J Clin. 2012. Vol. 62, N 1. P.10–29.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v 1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. // URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015. [chp.fut.ru/?p=stages](http://chp.fut.ru/?p=stages)
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с. // URL: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2012.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2012.pdf).
- Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. // Cancer. 1987. Vol. 59, N 4. P. 788-794.
- Helpap BG, Bostwick DG, Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An update. // Virchows Arch. 1995. Vol. 426, N 5. P. 425-434.
- Bostwick DG, Amin MB, Damjanov I, Linder J. Prostate and seminal vesicles. // In: Anderson's pathology. [Damjanov I, Linder J. [eds.], , 10th edn. St. Louis: Mosby, 1996, 2197- 230.
- Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. // Am J Surg Pathol. 1995 Vol. 19, N 8. P. 873-886.
- Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. // Rev Urol. 2004. Vol. 6, N 4. P. 171-179.
- Harvey H. A unifying hypothesis that links benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia with prostate cancer. Invited comments. // Pathol Res Pract. 1995. Vol. 191, N 9. P. 924-934.
- Heilen CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. // Endocrine Reviews. 2004. Vol. 25, N 2. P. 276-308.
- García-Cruz E, Piqueras M, Ribal MJ, Huguet J, Serapiao R, Peri L, Izquierdo L, Alcaraz A. Low testosterone level predicts prostate cancer in re-biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. // BJU Int. 2012. 110, N 6, Pt B. P. 199-202.
- Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, Bi BY, Chatterjee B. Regulation of androgen action. // Vitam Horm. 1999. Vol. 55. P. 309-352.
- Stein MN, Patel N, Bershadskiy A, Sokoloff A, Singer EA. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. // Asian J Androl. 2014. Vol. 16, N 3. P. 387-400.
- Farnsworth WE. Roles of estrogen and SHBG in prostate physiology. // Prostate 1996. Vol. 28, N 1. P.17-23.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. // Nat Rev Cancer. 2007. Vol. 7, N 4. P. 256–269.
- Kang GH, Lee S, Lee HJ, Hwang KS. Aberrant CpG island hypermethylation of multiple genes in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. // J Pathol. 2004. Vol. 202, N 2. P. 233-240.
- Abbas A, Gupta S. The role of histone deacetylases in prostate cancer. // Epigenetics. 2008. Vol. 3, N 6. P. 300-309.
- Banerjee S, Kong D, Wang Z, Bao B, Hillman GG, Sarkar FH. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolymethane (DIM): from bench to clinic. // Mutat Res. 2011. Vol. 728. P. 47–66.
- Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolymethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. // J Biol Chem. 2003. Vol. 278. P. 21136-21145.
- Souli E, Machluf M, Morgenstern A, Sabo E, Yannai S. Indole-3-carbinol (I3C) exhibits inhibitory and preventive effects on prostate tumors in mice. // Food Chem Toxicol. 2008. Vol. 46. N 3. P. 863-870.
- Fares F. The Anti-Carcinogenic Effect of Indole-3-Carbinol and 3, 3'-Diindolymethane and their Mechanism of Action. // Med Chem. 2014. S1. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0444.S1-002>
- Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL, Huang Y, Yu S, Kong AN. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolymethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. // AAPS J. 2013. Vol.15, N 3. P. 864-874.
- Beaver LM1, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. 3,3'-Diindolymethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. // Toxicol Appl Pharmacol. 2012. Vol. 263. N 3. P. 345-51.
- Xue L, Firestone GL, Bjeldanes LF. DIM stimulates IFN-gamma gene expression in human breast cancer cells via the specific activation of JNK and p38 pathways. // Oncogene. 2005. Vol. 24. P. 2343–2353.
- Cho HJ, Seon MR, Lee YM, Kim J, Kim JK, Kim SG, Park JH. 3,3'-Diindolymethane suppresses the inflammatory response to lipopolysaccharide in murine macrophages. // J Nutr. 2008. Vol. 138. N 1, P. 17-23.
- Kong D, Li Y, Wang Z, Banerjee S, Sarkar FH. Inhibition of angiogenesis and invasion by 3,3'-diindolymethane is mediated by the nuclear factor-kappaB downstream target genes MMP-9 and uPA that regulated bioavailability of vascular endothelial growth factor in prostate cancer. // Cancer Res. 2007. Vol. 67. N 7, P. 3310-3319.
- Wu T, Chen C, Li F, Chen Z, Xu Y, Xiao B, Tao Z. 3,3'-Diindolymethane inhibits the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo by regulation of epithelial mesenchymal transition. // Exp Ther Med. 2014. Vol. 7, N 6. P. 1635-1638.
- Semov A, Iourtchenko L, Liu LF, Li S, Yan X, Xiaoxue S, Muijnek E, Kiselev V, Alakhov V. Diindolymethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. // Biochem Biophys Res Commun. 2012. Vol. 424:45–51.
- Kiselev VI. Diindolymethane-based drug for the treatment of hyperplastic and inflammatory diseases. // WO 2011/136691 A1. 2011.

# Индигалплюс – простатит минус! Живи без остановок!

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

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



1. Chemoprevention of Human Prostate Cancer by Oral Administration of Green Tea Catechins in Volunteers with High-Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia: A Preliminary Report from a One-Year Proof-of-Principle Study. Cancer Res 2006;66:1234- 1240 Saverio Bettuzzi, Maurizio Brausi, Federica Rizzi, Giovanni Castagnetti, Giancarlo Peracchia and Arnaldo Corti<sup>3</sup> Department of Medicina Sperimentale, University of Parma, Parma; Urology, S. Agostino Hospital; and Department of Scienze Biomediche, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

2. Член-корр. РАМН Каприн А.Д., член-корр. РАМН Киселев В.И., профессор Коган М.И., профессор Ибишев Х.С., профессор Новиков А.И., профессор Крупин В.Н., профессор Кульчавеня Е.В., к.м.н. Друх В.М. (Эффективная фармакотерапия в урологии; июнь, 2011 г.)



**ILMIXGROUP**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**Телефон горячей линии 8-800-555-8-800**

**ЗАО «ИльмиксГрупп»**

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

**Тел.: +7 (495) 721-20-58**

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела – новый метод уретропластики для лечения коротких стриктур бульбозного отдела уретры

**Non-transecting anastomotic urethroplasty is a new type of urethroplasty for short bulbar urethral stricture**

**S. V. Kotov**

Twenty patients were undergone non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty in the period from July 2012 to May 2015. The indications for surgery were: short nontraumatic bulbar urethral stricture less than 2.0 cm. Most common reason of stricture was iatrogenic (75.0%). In most cases, stricture (95%) was located in the proximal part of the bulbar urethra. "Stricturoplasty with principle of Heineke-Mikulicz" was performed in cases of stricture up to 1.0sm (11 patients). "Stricturoplasty by Mundy" was performed in cases of stricture from 1.0 to 2.0 sm (5 patients). "Vessel-sparing urethroplasty by Jordan" was performed in a case urethral obliteration (4 patients). The effectiveness of the non-transecting anastomotic urethroplasty was 85% (3 of relapse among patients 20). If we consider each procedure separately, there was no recurrent after "urethroplasty by Heineke-Mikulicz" in 9 of 11 patients (81.8%), after "stricturoplasty by Mundy" in 4 of 5 patients (80%), after "vessel-sparing urethroplasty by Jordan" in 4 of 4 (100 %). The new technique of non-transecting anastomotic urethroplasty can be as an alternative to the end-to-end anastomotic urethroplasty for patients with short bulbar urethral strictures, with the exception of posttraumatic origin and could replace the direct vision internal urethrotomy as the first option of surgical treatment in patients with stricture length of less than 1 cm.

**С. В. Котов**

*Урологическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва*



Общепринятым ориентиром в выборе того или иного варианта уретропластики при стриктурах бульбозного отдела уретры является протяженность рубцового поражения. Так, при стриктурах бульбозного отдела протяженностью до 1-2 см наиболее часто применяется внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ). При поражении уретры до 2-3 см – операция Хольцова (иссечение стриктуры и прямой анастомоз/анастомотическая уретропластика конец в конец). При стриктурах данного отдела протяженностью более 3-4 см традиционно применяются аугментационные методы операции (аугментационный анастомоз и onlay техники) или заместительные (многоэтапные) методики. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела является новым вариантом уретропластики при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры. Но данная методика требует оценки отдаленных результатов для определения ее места в лечении стриктур мочеиспускательного канала у мужчин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июля 2012 по май 2015 г. в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела была выполнена 20 пациентам.

Показанием к операции явилась стриктура бульбозного отдела уретры, протяженностью менее 2,0 см и не имеющая посттравматического генеза.

Клиническая характеристика группы представлена в таблице 1. По этиологическому фактору преобладали стриктуры уретры ятрогенного происхождения (75%). При этом в 12 из 20 случаев формирование стриктуры было поздним осложнением трансуретральных вмешательств. В подавляющем большинстве случаев (95%) стриктура локализовалась в проксимальной части бульбозного отдела уретры. Это место типично для травмы мочеиспускательного канала во время трансуретрального введения инструментов. Пациентам с посттравматическими стриктурами подобные операции не выполнялись в связи с прогнозированием наличия в зоне стриктуры спонгиофиброза.

Во всех случаях операция начиналась стандартно. Пациент укладывался в литотомическую позицию. Выполнялся срединный промежностный доступ с рассечением бульбоспонгиозной мышцы до бульбозного отдела уретры. Циркулярно мобилизовался весь бульбозный отдел уретры: дистально – до пенокротального угла; проксимально – по дорзальной поверхности до мембранозного отдела, по вентральной поверхности – не доходя 2-3 см до бульбарных артерий, тем самым сохраняя их. Далее, ориентируясь на



**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, перенесших анастомотическую уретропластику без пересечения спонгиозного тела**

| Показатель   | Значение               |
|--|------------------------|
| Количество пациентов   | 20                     |
| Медиана возраста (25 и 75 перцентиль), лет   | 68,5 лет (41,5 ; 74,8) |
| Этиология стриктуры, кол-во пациентов (%)  |                        |
| Воспалительная   | 1 (5,0%)               |
| Ятрогенная:  | 15 (75,0%)             |
| - трансуретральные вмешательства   | 12 (60,0%)             |
| - чреспузырная аденомэктомия   | 3 (15,0%)              |
| Идиопатическая   | 4 (20,0%)              |
| Локализация стриктуры  |                        |
| - бульбозный отдел   | 1 (5,0%)               |
| - проксимальный бульбозный отдел   | 19 (95,0%)             |
| Медиана протяженности стриктуры (25 и 75 перцентиль)                               | 1,0 (0,86; 1,13)       |
| Min-max, см  | 0, – 2,0               |
| Наличие цистостомического дренажа, количество пациентов (%)                        | 4 (20,0%)              |
| Медиана показателя максимальной скорости мочеиспускания, мл/с (25 и 75 перцентиль) | 4,5 мл/с (5,1; 8,5)    |
| Предшествующее лечение   |                        |
| Нет  | 10 (50%)               |
| ВОУТ   | 10 (50%)               |
| Средний показатель шкалы IPSS, баллы   | 23,6 + 2,0             |
| Медиана QoL, (25 и 75 перцентиль), баллы   | 4,5 (4,0; 5,0)         |

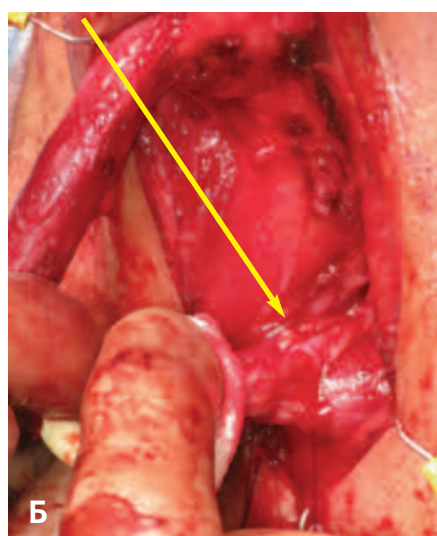
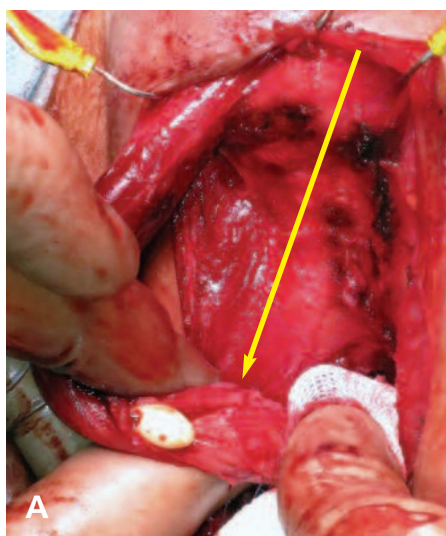


Рис. 1. Края неизменной слизистой уретры (указаны стрелкой) после иссечения стриктуры: А – дистальный край, Б – проксимальный край

проведенный до стриктуры катетер Фолея № 20, уретра продольно рассекалась в проксимальном направлении по дорзальной поверхности в проекции стриктуры. Далее уретропластика выполнялась по одному из трех вариантов:

- при протяженности стриктуры до 1,0 см после продольного рассечения уретры над стриктурой производилось поперечное ушива-

ние дефекта, т.е. реализовался «принцип Heineke-Mikulic» (11 пациентов);

- при стриктурах протяженностью 1,0-2,0 см выполнялась «стриктуропластика по Mundy» (5 пациентов). В этом варианте пораженный рубцовым процессом участок слизистой циркулярно иссекался внутри просвета с сохранением подлежащего спонгиозного тела (рис. 1 А, Б). Далее по вентральной полуокруж-

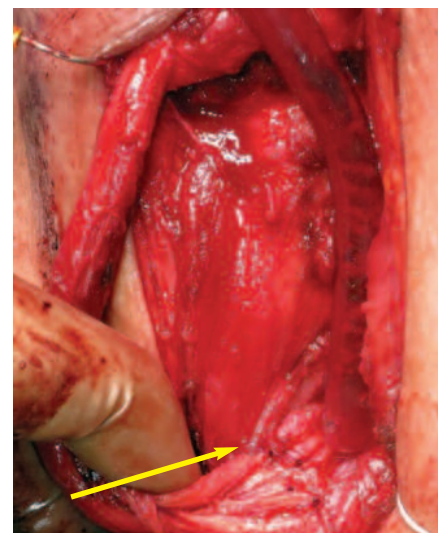


Рис. 2. Анастомоз между краями слизистой внутри уретры (указан стрелкой)

ности накладывался анастомоз между здоровыми концами слизистой внутри просвета уретры (рис. 2). Продольный разрез уретры по дорзальной полуокружности ушивался поперечно по принципу Heineke-Mikulic;

- при наличии непротяженной облитерации проксимальной части бульбозного отдела уретры выполнялась «сосудосберегающая анастомотическая пластика по Jordan» (4 пациента). При данной методике пораженный сегмент слизистой уретры полностью резецировался с сохранением подлежащей вентральной части спонгиозного тела. Далее концы здоровой слизистой спатулировались и выполнялся циркулярный анастомоз (рис. 3А,Б). ■

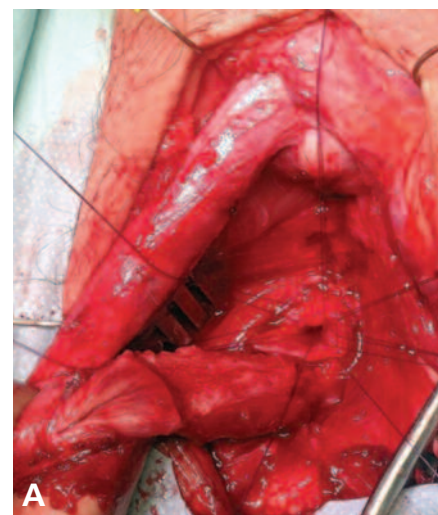


Рис. 3А. Модификация выполнения сосудосберегающей анастомотической уретропластики по Jordan: А – резекция слизистой уретры со стриктурой

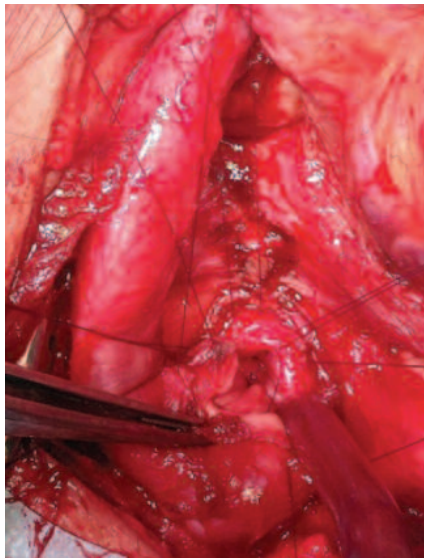


Рис. 3Б. Модификация выполнения сосудосохраняющей анастомотической уретропластики по Jordan: Б – прямой анастомоз уретры конец в конец.

С целью проверки герметичности швов ретроградно вводился раствор индигокармина. При определении места экстравазации жидкости накладывался дополнительный анастомотический шов. Мочевой пузырь дренировался силиконовым уретральным катетером № 14-16 Ch. Далее выполнялось восстановление целостности бульбоспонгиозной мышцы и послойное ушивание раны. Дренирование послеоперационной раны проводили по необходимости.

Все пациенты были активизированы вечером в день операции. Для купирования болевого симптома использовались нестероидные противовоспалительные средства. Антибактериальная терапия не назначалась. Время пребывания пациента после операции в стационаре составило 2-3 дня. Пациент выписывался из стационара с уретральным катетером. Амбулаторно в назначенный день выполнялась ретроградная перикатетерная уретрография (3-12 сутки). При отсутствии затека контрастного веществ

ва удаление уретрального катетера совмещалось с выполнением микционной цистоуретрографии. В этот же или на следующий день пациенту выполнялась урофлоуметрия.

Медиана наблюдения составила 16 месяцев (от 3 до 35). Контрольное обследование в объеме урофлоуметрии выполнялось через 3, 6 и 12 месяцев после операции, ретроградная уретрография проводилась через 6 месяцев после операции. Рецидивом стриктуры считалось возникновение сужения мочеиспускательного канала, требующее инвазивного вмешательства (бужирование, внутренняя оптическая уретротомия – ВОУТ, повторная уретропластика).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех пациентов. В период наблюдения рецидив возник у трех пациентов, т.е. эффективность операции составила 85%. Если рассмотреть каждую методику отдельно, то рецидив после уретропластики по Heineke-Mikulicz отсутствовал у 9 из 11 пациентов (81,8%), после стриктуропластики по Mundy – у 4 из 5 пациентов (80%), после сосудосберегающей пластики по Jordan – у 4 из 4 (100%).

Результаты средних показателей максимальной скорости мочеиспускания и их динамика в течение периода наблюдения представлены в таблице 2.

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у трех пациентов. У двух больных на вторые сутки после операции была диагностирована незначительная гематома мягких тканей промежно-

сти и мошонки, не повлиявшая на изменение терапии в послеоперационном периоде. У одного пациента возник острый эпидидимит на 18-е сутки после операции, который был вылечен консервативно.

У всех пациентов с сохранной половой функцией никаких сексуальных дисфункций в виде снижения кровенаполнения, чувствительности головки полового члена, эректильной или эякуляторной дисфункции не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Короткая стриктура бульбозного отдела уретры является наиболее благоприятной формой, т.к. имеет наилучшие результаты лечения методом уретропластики. Так, традиционно «золотым стандартом» при стриктурах бульбозного отдела протяженностью до 2 см является анастомотическая уретропластика конец в конец, при которой положительный результат операции составляет 90-98% [1, 2]. Даже при наблюдении за пациентами в течение 15 лет эффективность анастомотической уретропластики остается высокой (86%) [3]. При коротких стриктурах (до 1 см) проксимальной части уретры, большинством урологов принимается решение о выполнении внутренней оптической уретротомии – метода более простого для исполнения врачом, обладающего меньшей инвазивностью для пациента и требующего в большинстве случаев более короткого периода дренирования мочевого пузыря катетером и, следовательно, более короткой госпитализации. При сравнении оптической уретротомии и анастомотической уретропластики, результаты последней по данным литературы значимо превышают таковые при эндоскопическом методе лечения, хотя специальных сравнительных рандомизированных исследований не проводилось. Альтернативным оперативным вмешательством может служить ана-

Таблица 2. Среднее значение показателя максимальной скорости мочеиспускания до и после операции у пациентов после анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела

| Показатель     | До операции | После операции | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев |
|----------------|-------------|----------------|----------|-----------|------------|
| cp Q max, мл/с | 4,5 мл/с    | 25,07±4,5      | 24,6±3,4 | 23,8±3,5  | 24,75±4,8  |

стоматическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела. Данная методика, независимо от применения одной из трех ее модификаций, позволяет сохранить антеградный кровоток в спонгиозном теле в пораженном отделе уретры [4, 5, 6]. Это особенно важно для пациентов с сохраненной сексуальной функцией или с тяжелой степенью стрессовой формы недержания мочи и необходимостью установки искусственного мочевого сфинктера, с множественным рубцовым поражением передней уретры или при сочетании стриктуры уретры и гипоспадии.

Принципиальным моментом в определении показаний к анастомотической уретропластике без пересечения спонгиозного тела является деление коротких стриктур бульбозного отдела по этиологическому принципу на посттравматические и нетравматические. При посттравматических стриктурах развивающийся рубцовый процесс в спонгиозном теле на уровне травмы приводит к нарушению кровотока в этом отделе уретры, что делает бессмысленным сохранение пораженного участка спонгиозного тела, а также может увеличивать риски рецидива стриктуры.

Ни у одного из оперированных нами пациентов на этапах доступа и мобилизации бульбозного отдела уретры не было отмечено признаков спонгиофиброза в виде изменения цвета, уплотнения спонгиозного тела по вентральной поверхности, спаянности последнего с бульбоспонгиозной мышцей, рубцовых изменений периуретральных тканей. Это объясняется тем, что данная операция не выполнялась большим с травматическим генезом стриктуры и для данной операции были отобраны пациенты со стриктурами нетравматического генеза, т.е. с потенциально сохраненным кровотоком в спонгиозном теле и минимально выраженным спонгиофиброзом. Интраоперационно это подтверждалось обильным кровоте-

чением из спонгиозного тела в просвет уретры после иссечения измененного участка слизистой.

Как видно, первые результаты нового метода уретропластики очень обнадеживающие. Согласно данным комплексного обследования эффективность операции составила 85%. При этом наилучшие результаты были при использовании модификации Jordana (100%). Вероятнее всего это обусловлено тем, что по данной методике пораженный участок слизистой иссекается полностью и анастомоз между здоровыми участками уретры накладывается по всей окружности. Но вопрос о показаниях к данной методике пока остается открытым. Альтернативными вариантами лечения в такой ситуации могут служить внутренняя оптическая уретротомия или иссечение уретры с прямым анастомозом, т.е. анастомотическая пластика уретры. В настоящее время в литературе нет данных проспективных рандомизированных исследований сравнивающих новую методику уретропластики и уже зарекомендовавшие себя варианты лечения. Но при изучении отдаленных результатов операций (2007-2015 гг.) установлено, что положительные результаты анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела (90-100%) [5, 6, 7, 8] вполне сопоставимы с результатами стандартной методики анастомотической уретропластики (90,8 – 98,8%) [1, 2, 8] и значительно превышает результаты внутренней оптической уретротомии (8 – 42%) [9, 10].

Преимуществами новой анастомотической методики без пересечения спонгиозного тела над стандартной операцией Хольцова могут считаться следующие:

1. простота и небольшое время, необходимое для выполнения операции, т.к. не требуется выделения уретры по вентральной поверхности в области бульбарных артерий, что упрощает операцию. При коротких стриктурах (< 0,5 см) стриктуропластику, т.е. иссечение рубцовоизменен-

ной слизистой можно не производить, что значительно укорачивает время операции и делает ее простой;

2. более быстрое заживление и, следовательно, более короткий срок дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. Безусловно, это возможно только при правильном выполнении техники и контроле герметичности шва уретры в конце операции. С приобретением хирургом оперативного опыта, уретральный катетер можно будет удалять в течение первых трех-пяти дней, что значительно снизит риски инфекционных осложнений и затраты на лечение больного. Учитывая высокую эффективность операции по сравнению с внутренней оптической уретротомией и отсутствием необходимости повторять эндоскопические вмешательства общая стоимость лечения будет достоверно ниже;

3. сохранение антеградного кровотока по спонгиозному телу в зоне операции и дистальнее. Нарушение последнего может значимо и не влиять на частоту рецидива, особенно при хорошо выраженном ретроградном кровоснабжении уретры, но, вероятно, обуславливает развитие сексуальных нарушений в виде снижения кровенаполнения и чувства холода головки полового члена. Это может негативно сказываться на качестве сексуальной функции и жизни молодых сексуально активных пациентов. Подобные осложнения после стандартной операции по иссечению и прямому анастомозу при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры могут достигать 23% [11].

## ВЫВОДЫ

Новая методика анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела является малоинвазивной, простой, высокоэффективной, с коротким периодом послеоперационного дренирования мочевого пузыря, не нарушающая кровотока по спонгиозному телу. ■



Данная методика может служить альтернативой существующему «золотому стандарту» – анастомотической уретропластике у пациентов с корот-

кими стриктурами бульбозного отдела уретры, за исключением стриктур посттравматического генеза, и вполне может заменить внутреннюю оптиче-

скую уретротомию в качестве первого варианта оперативного лечения у пациентов с протяженностью стриктуры менее 1 см. ■

### Резюме:

Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела является новым вариантом уретропластики при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры.

В период с июля 2012 по май 2015г. в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела была выполнена 20 пациентам. Показанием к операции явилась стриктура бульбозного отдела уретры, протяженностью менее 2,0 см и не имеющая посттравматический генез. По этиологическому фактору преобладали стриктуры уретры ятрогенного генеза (75%). В подавляющем большинстве (95%) случаев стриктура локализовалась в проксимальной части бульбозного отдела уретры. При протяженности стриктуры до 1,0 см стриктуропластика выполнялась по «принципу Heineke-Mikulicz» (11 пациентов). При стриктурах протяженностью 1,0-2,0 см выполнялась «стриктуропластика по Mundy» (5 пациентов). При наличии непротяженной облитерации проксимальной части бульбозного отдела уретры выполнялась «сосудосберегающая анастомотическая пластика по Jordan» (4 пациента). Эффективность анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела составила 85% (три рецидива из 20 оперированных пациентов). Если рассмотреть каждую методику отдельно, то рецидив после уретропластики по Heineke-Mikulicz отсутствовал у 9 из 11 пациентов (81,8%), после стриктуропластики по Mundy – у 4 из 5 пациентов (80%), после сосудосберегающей пластики по Jordan – у 4 из 4 (100%). Новая методика анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела может служить альтернативой анастомотической уретропластике конец в конец у пациентов с короткими стриктурами бульбозного отдела уретры (за исключением стриктуры посттравматического генеза) и вполне может заменить внутреннюю оптическую уретротомию в качестве первого варианта оперативного лечения у пациентов с протяженностью стриктуры менее 1 см.

**Ключевые слова:** *стриктура уретры; анастомотическая уретропластика; внутренняя оптическая уретротомия.*

**Key words:** *urethral stricture; anastomotic urethroplasty; internal optical urethrotomy.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Шангичев А.В., Глухов В.П., Наранов С.В. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры. // Урология. 2015. N 2. С. 17-23.
2. Morey AE, Watkin N, Shenfeld O, Eltahawy E, Giudice C. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-primary anastomosis. // Urology. 2014. Vol. 83, Suppl.3. P. 23-26.
3. Andrich DE, Dungleison N, Greenwell TJ, Mundy AR. The long-term results of urethroplasty. // J Urol. 2003. Vol. 170, N 1. P. 90
4. Andrich DE, Mundy AR. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 7. P. 1090-1094
5. Lumen N, Hoebeke P, Oosterlinck W. Ventral longitudinal stricturotomy and transversal closure: the Heineke-Mikulicz principle in urethroplasty. // Urology. 2010. Vol. 76, N 6. P. 1478-1482.
6. Jordan GH, Eltahawy EA, Virasoro R. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. // J Urol. 2007. Vol. 177, N 5. P. 1799 – 1802.
7. Virasoro R, Zuckerman JM, McCammon KA, DeLong JM, Tonkin JB, Capiel L, Rovegno AR, Favre G, Giudice CR, Eltahawy EA, Gur U, Jordan GH. International multi-institutional experience with the vessel-sparing technique to reconstruct the proximal bulbar urethra: mid-term results. // World J Urol. 2015. Feb 18.
8. Глухов В.П. Резекция уретры с концевым анастомозом при осложненных структурах и облитерациях уретры у мужчин: Дисс. ...канд. мед. наук. РнД., 2010. 116с
9. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has much lower success rate than previously reported. // J Urol. 2010. Vol. 183, N 5. P. 1859-1862.
10. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. // J Urol. 1996. Vol. 156, N 1. P. 73-75.
11. Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M: Long-term follow up of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. // J Urol. 2007. Vol. 178, N 6. P. 2470-2473.



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

# Оперативное лечение уролитиаза у больных после радикальной цистэктомии с кишечной цистопластикой

**Surgical treatment of patients with urolithiasis after radical cystectomy with intestinal cystoplasty**

*B.K. Komaykov, B.G. Guliev, A.V. Sergeev, E.O. Stetsik, S.S. Kasyanenko*

**Aim of the study:** to estimate the efficacy of open and minimally invasive interventions in patients with urolithiasis after radical cystectomy with orthotopic and heterotopic cystoplasty.

**Materials and methods.** We analyzed the data from 358 patients operated on in our center in a period from 1995 to 2015 with radical cystectomy due to bladder cancer. Male patients were 303 (84.6%), female – 55 (15.4%). The following methods were used for the urine derivation: orthotopic – 267 patients (74.6%), ureterosigmoidostomy – 43 (12.0%), continent heterotopic ileocystoplasty – 10 (2.8%), ureterocutaneostomy – 38 (10.6%). The follow-up consisted of lab investigations, sonography and computed tomography of the abdomen and pelvis, excretory urography and dynamic scintigraphy every 6 months.

**Results.** Among 277 patients thirteen (4.7%) were diagnosed with the urinary stones: ureter / kidney stones – 7 patients (2.5%) and neobladder stones in 5 (1.8%) patients, combined location – in 1 female patient (0.4%). In all cases of neobladder stones the patients were operated on using open surgery interventions due to the large and multiple stones. Ureteral and renal stones were cleared percutaneously (transurethral access is not possible). Postoperative complications were not evident.

**Conclusions:** ureteral and renal stones after radical cystectomy and urinary derivation are the indication for the antegrade approach, while large neobladder stones should be preferably accessed openly or transurethrally.

*Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.В. Сергеев, Е.О. Стецки, С.С. Касьяненко*

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

**К**амнеобразование во вновь созданных мочевыводящих путях после радикальной цистэктомии (РЦ) с различными методами деривации мочи обусловлено метаболическими нарушениями, слизеобразованием, хронической задержкой мочи, инфекцией мочевыводящих путей [1, 2]. По сравнению с континентными кожными мочевыми резервуарами ортотопические неоцистисы существенно меньше колонизированы микрофлорой [3-5]. Использование металлических скрепок при кишечной цистопластике существенно повышает риск камнеобразования. Поэтому при формировании мочевого резервуара приходится использовать рассасывающийся шовный материал.

При небольших размерах конкрементов неоцистиса их можно удалить трансуретральным доступом. Однако некоторые авторы с целью исключения риска повреждения рабдосфинктера и возможной травмы стенки самого резервуара предпочитают перкутанный или открытый доступы [6].

Камни верхних мочевыводящих путей (ВМП) также являются распространенным осложнением после кишечной деривации мочи. Большинство камней ВМП образуются с левой стороны, что связано с мобилизацией ле-

вого мочеточника и его транспозицией через брыжейку сигмовидной кишки [7]. При камнях ВМП у больных после деривации мочи используются все доступные на сегодняшний день методы: от ударно-волновой литотрипсии до перкутанной нефролитолапаксии [7, 8, 9]. При этом лечебная тактика зависит от размера, состава и локализации камня. Ретроградный эндоскопический доступ у больных после ортотопической цистопластики технически затруднен из-за сложности визуализации уретерорезервуарного соустья, а при гетеротопических резервуарах – вообще невозможен. Поэтому конкременты ВМП у таких больных в основном удаляются перкутанным доступом [2, 10].

В статье приводятся результаты оперативного лечения больных с камнями резервуара и ВМП, образовавшихся после РЦ с деривацией мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1995 по 2015 годы в нашей клинике радикальная цистэктомия была выполнена 358 больным раком мочевого пузыря. Среди них мужчин было 303 (84,6%), женщин – 55 (15,4%), возраст больных колебался от 22 до 82 лет. Распределение больных в зависимости от способа отведения мочи после РЦ представлено в таблице 1. После РЦ, в

Таблица 1. Методы деривации мочи у больных после радикальной цистэктомии

| Метод деривации мочи                | Количество больных | %     |
|-------------------------------------|--------------------|-------|
| Ортотопическая гастрочистопластика  | 22                 | 6,1   |
| Ортотопическая илеоцистопластика    | 221                | 61,7  |
| Ортотопическая сигмоцистопластика   | 24                 | 6,7   |
| Билатеральный уретеросигмоанастомоз | 43                 | 12,0  |
| Гетеротопическая илеоцистопластика  | 10                 | 2,8   |
| Билатеральная уретерокутанеостомия  | 38                 | 10,6  |
| Итого                               | 358                | 100,0 |



основном, применялась ортотопическая цистопластика (74,5%). Послеоперационная летальность составила 4,0%. Больным каждые 6 месяцев проводилось контрольное обследование, включавшее лабораторные исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и малого таза, экскреторную урографию, динамическую скintiграфию. Оценивались: функциональное состояние ВМП и мочевого резервуара, степень метаболических нарушений, а также онкологический статус больных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Камни мочевыводящих путей были выявлены у 13 (4,5 %) из 277 больных после ортотопической или гетеротопической цистопластики. Среди них было 9 (3,4 %) мужчин и 4 (1,1 %) женщины. У 5 (1,5 %) больных диагностированы крупные камни резервуара, у 7 (2,6 %) – камни почки или мочеточника. У одной (0,4%) больной выявлены камни гетеротопического резервуара и левой почки. Камни резервуара во всех случаях были множественными и крупными, а их размеры колебались от 3,0 до 5,0 см (рис. 1).



Рис. 1. Больная М., 54 лет. Обзорная урограмма мочевого пузыря. В проекции нецистиса визуализируются крупные конкременты

Среднее время камнеобразования после цистопластики составило 48 мес (10 – 132 мес). Учитывая размеры камней и технические сложности трансуретрального удаления послед-

них, во всех случаях была произведена открытая резервуаролитотомия, с герметичным ушиванием стенки нецистиса и дренированием катетером Фолея в течение 6 – 10 дней. У четверых больных был диагностирован камень правой почки, у одного – левой почки, у двух – конкременты нижней трети левого мочеточника. Размеры камней почки колебались от 2,5 до 3,2 см, мочеточника – от 0,8 до 2,0 см в диаметре. Во всех случаях операция выполнялась чрескожным доступом. При камнях почки выполнялась перкутанная нефролитотрипсия, а при камнях мочеточника их антеградное удаление. Больной с камнями гетеротопического резервуара и левой почки первым этапом в положении на спине удалены камни нецистиса открытым доступом. После герметичного ушивания передней стенки резервуара и операционной раны в положении больной на животе под ультразвуковым контролем произведена пункция полостной системы левой почки через нижнюю чашечку, пункционный канал бужирован до 26 Ch, установлен кожух Amplatz и выполнена контактная литотрипсия с удалением фрагментов камня.

Наиболее сложную группу составляют больные с камнями мочеточника. При плотных и рентгено-негативных камнях не удается применить дистанционную литотрипсию. Трансуретральная визуализация уретерорезервуарных соустьев для выполнения уретероскопии является непростой задачей. Поэтому оптимальным у этих больных является перкутанный доступ. Приводим клиническое наблюдение успешного антеградного удаления камней левого мочеточника после ортотопической цистопластики.

Больная М., 54 лет, в 2000 году перенесла РЦ с илеоцистопластикой по Hautmann. В сентябре 2011 года была госпитализирована повторно с жалобами на боли в поясничной области слева. При обследовании по данным экскреторной урографии и спиральной компьютерной томографии (рис. 2, 3) диагностированы камни нижней трети левого мочеточника, уретерогидронефроз слева. При трансуретральном



Рис. 2. Больная М., 54 лет. Экскреторная урограмма. Функция правой почки удовлетворительная, слева визуализируется уретерогидронефроз

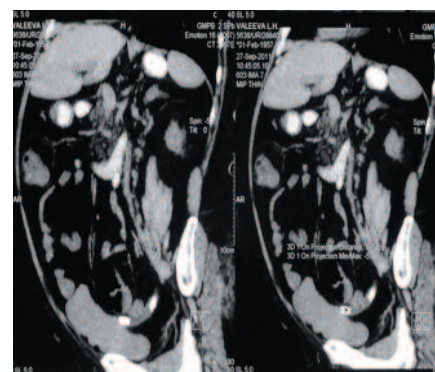


Рис. 3. Больная М., 54 лет. Компьютерная томограмма. Визуализируются два конкремента нижней трети левого мочеточника

осмотре резервуара визуализировать устья мочеточников не удалось. С целью декомпрессии ВМП первым этапом выполнена пункционная нефростомия слева. Через две недели произведена антеградная уретероскопия с контактной лазерной уретеролитотрипсией. Камни фрагментированы, осколки извлечены. Проподимость левого мочеточника восстановлена.

В данном клиническом случае выполнение чрескожной антеградной уретеролитотрипсии позволило удалить камень из мочеточника и восстановить проходимость ВМП. Ретроградная уретеролитотрипсия была технически невыполнима, а локализация камней не позволила применить дистанционную литотрипсию.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время наиболее популярным методом деривации мочи после РЦ является ортотопическая

цистопластика. При противопоказаниях к данной операции выполняется гетеротопическая цистопластика. Этим операциям присущи различные послеоперационные осложнения. Среди отдаленных осложнений можно отметить образование камней в резервуаре и ВМП, что связано с хронической задержкой мочи, инфекцией мочевых путей, метаболическими изменениями. К. Steven и соавт. [11] опубликовали данные 3-х летнего наблюдения за больными, перенесшими гетеротопическую цистопластику по методу Коск, у которых частота уролитиаза при формировании инвагинированного сосочкового клапана металлическими скрепками составила около 30%. Применение в дальнейшем рассасывающихся скрепок позволило авторам уменьшить процент камнеобразования до 4% [12]. Использование современных рассасывающихся шовных материалов для формирования неоцистисов привело к снижению частоты уролитиаза до 0,5% – 3% [13, 14, 15].

При небольших одиночных камнях резервуара предпочтительным является трансуретральная цистолитотрипсия. Однако при наличии множественных крупных конкрементов продолжительность данного вмешательства может значительно увеличиться и привести к развитию различных осложнений. Так, у одного больного с 4 крупными камнями неоцистиса сначала была попытка выполнить трансуретральную лазерную цистолитотрипсию. В течение 1,5 часов удалось фрагментировать только один камень и часть второго. Поэтому была выполнена открытая операция и извлечены три крупных камня (рис. 4).



Рис. 4. Удаленные из кишечного резервуара камни

Выбор метода лечения камней ВМП у больных после деривации мочи обусловлен такими факторами как размер конкремента, локализация, анатомия чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в качестве монотерапии используется для дробления конкрементов небольших размеров и низкой плотности. Эффективность метода составляет около 81,5% [12]. Ретроградная уретероскопия после континентной цистопластики иногда технически невыполнима, поэтому в таких случаях рекомендуется использовать антеградный доступ [9]. Перкутанная нефролитотомия является предпочтительным методом лечения пациентов с большими камнями почек и так же может быть использована для фрагментации небольших конкрементов мочеточника при невозможности ретроградного доступа к ним [7, 9]. Данный метод является высокоэффективным для лечения камней почек и имеет небольшое количество осложнений [7, 16, 17]. Одним из условий успешного выполнения нефролитотомии является ретроградная катетеризация мочеточника с последующим контрастированием полостной системы почки. Однако, визуализация уретерорезервуарного соустья и катетеризация мочеточника у таких пациентов затруднительна или вовсе неосуществима. У больных с рефлюксирующими резервуарно-мочеточниковыми анастомозами наполнение неоцистиса контрастным веществом ведет к его ретроградному забросу и контрастированию ВМП, что позволяет выполнить перкутанный пункционный доступ. Другим вариантом контрастирования ЧЛС является внутривенное введение или непосредственная пункция ЧЛС и антеградное введение контрастного вещества. При большом опыте хирурга перкутанную нефролитотрипсию можно выполнить под полным ультразвуковым контролем без использования рентгеноскопии [10, 16].

Дистанционная литотрипсия в нашем исследовании была противопоказана из-за высокой плотности камней и их локализации. Больным с камнями почек производилась перкутанная нефролитотрипсия, а при конкрементах мочеточника – антеградная лазерная уретеролитотрипсия с удалением осколков конкрементов. Все операции по поводу камней ВМП и мочевого резервуара были успешными. Послеоперационных осложнений, требующих повторных вмешательств, не отмечено.

## ВЫВОДЫ

Использование современных рассасывающих шовных материалов для формирования мочевого пузыря существенно снижает вероятность камнеобразования в послеоперационном периоде. При крупных множественных камнях резервуара предпочтительнее выполнить открытую резервуаролитотомию. Длительные трансуретральные эндоскопические манипуляции в резервуаре могут привести к травме его стенки, сохранению резидуальных конкрементов и развитию метаболических нарушений вследствие длительной интраоперационной ирригации. Больные с камнями почки и мочеточника составляют сложную для оперативного лечения группу хирургических больных. Выполнение ДЛТ при крупных конкрементах и конкрементах высокой плотности сомнительно. Также могут быть проблемы с отхождением фрагментов конкрементов вплоть до почечной колики и развития обструктивного пиелонефрита. В этих условиях из-за анатомических особенностей резервуара установить мочеточниковый стент не удастся, поэтому придется дренировать ВМП путем чрескожной пункционной нефростомии. При камнях ВМП у таких пациентов для их удаления предпочтительнее использовать перкутанный доступ. ■

**Резюме:**

**Цель исследования:** Оценить эффективность открытых и малоинвазивных методов оперативного лечения больных с камнями мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с ортотопической или гетеротопической цистопластикой.

**Материалы и методы:** В нашей клинике с 1995 по 2015 гг. радикальная цистэктомия выполнена 358 больным раком мочевого пузыря. Мужчин было 303 (84,6 %), женщин – 55 (15,4 %). Применялись следующие методы деривации мочи: ортотопические – у 267 (74,6%), уретеросигмоанастомоз – у 43 (12,0 %), континентная гетеротопическая илеоцистопластика – у 10 (2,8%) и уретерокутанеостомия – у 38 (10,6%) больных. После операции пациентам каждые 6 месяцев выполнялись лабораторные и ультразвуковое исследования, компьютерная томография брюшной полости и малого таза, экскреторная урография, динамическая сцинтиграфия.

**Результаты:** В послеоперационном периоде камни мочевого пузыря были диагностированы у 13 (4,7%) из 277 больных: камни почек и мочеточника – у 7 (2,5%) и камни резервуара у 5 (1,8%) пациентов. У одной (0,4%) больной диагностированы камни резервуара и левой почки. Во всех случаях камни неоцистиса были множественными и крупными, поэтому удалены открытым доступом. Камни почек и мочеточников, ввиду невозможности трансуретрального доступа, удаляли перкутаным доступом. Послеоперационных осложнений не было.

**Заключение:** При камнях почки и мочеточника у больных после деривации мочи предпочтительнее использовать антеградный, а крупных камней неоцистиса – открытый или трансуретральный доступы.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, цистопластика, уролитиаз, перкутанная нефролитотрипсия, цистлитотомия.

**Key words:** bladder cancer, radical cystectomy, cystoplasty, urolithiasis, percutaneous nephrolithotripsy, cystolithotomy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Комяков Б.К., Фадеев В.А., Сергеев А.В. Цистэктомия и замещение мочевого пузыря у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Том LX. № 2. С.48-50.
2. Hertzog LL, Iwaszko MR, Rangel LJ. Urolithiasis after ileal conduit urinary diversion: a comparison of minimally invasive therapies. // J.Urol. 2013. Vol. 189. №. 6. P. 2152-2157.
3. Павлов В.Н., Галимзянов В.З., Кутляров Л.М. Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря. // Онкоурология. 2009. №4. С.37-41.
4. Fadeev V, Komyakov B, Sergeev A. Our experience of orthotopic bladder substitution in 265 patients. // Eur.Urol. (Suppl.). 2010. Vol.9. Iss.6. P.546-№ 46.
5. Falagas ME, Vergidis PI. Urinary tract infections in patients with urinary diversion. // Am.J.Kidney Dis. 2005. Vol.46. №.6. P.1030-1037.
6. L'Esperance JO, Sung J, Marguet C. The surgical management of stones in patients with urinary diversions. // Curr. Opin. Urol. 2004. Vol. 14. P. 129.
7. El-Nahas AR, Eraky I, El-Assmy AM. Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. // Urology. 2006. Vol. 68. P.500-504.
8. Cohen TD, Streem SB, Lammert G. Longterm incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. // J Urol. 1996. Vol.155. P.62.
9. Delvecchio FC, Kuo RL, Iselin C.E. Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion associated pathology. // J Endourol. 2000. Vol. 14. P.251-256.
10. Fernandez A, Foell K, Nott L. Percutaneous nephrolithotripsy in patients with urinary diversions: a case – control comparison of perioperative outcome. // J Endourol. 2011. Vol. 25. N.10. P. 1615-1618.
11. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. // J Urol. 2000. Vol. 164. P. 288.
12. El-Assmy A, El-Nahas AR, Mohsen T. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion.// Urology. 2005. Vol.66. P.510-513.
13. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serouslined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. // J Urol. 2001. Vol. 165. P.1427.
14. Hautmann RE, de Petriconi R, Volkmer BG. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complications rate.// J Urol. 2010. Vol. 184. P.990-994.
15. Hautmann RE, de Petriconi R, Volkmer BG. 25 years of experience with 1 000 neobladder: long-term complications. // J Urol. 2011. Vol. 185. P. 2207-2212.
16. Гулиев Б.Г. Перкутанная нефролитотрипсия под ультразвуковым контролем. // Урология. 2014. №5. С.111-115.
17. Seitz C, Desai M, Hacker A. Incidence, prevention and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. // Eur Urol. 2012. Vol. 61. P.146-158.



# Выраженность гематурии после оперативного лечения уролитиаза: роль индивидуальной реактивности тромбоцитов на агонисты

**Hematuria intensity after surgical treatment of urolithiasis: the role of individual platelet reactivity to agonists**

*E. F. Barinov, T. A. Tverdokhleб, A.N. Kravchenko, M. E. Barinova*

**Study purpose:** to establish the relationship of hematuria in urolithiasis after LT on individual platelet reactivity.

**Material and methods:** The study included 67 patients with chronic obstructive pyelonephritis who were admitted to urology department for lithotripsy. Cavitation contact ultrasonic lithotripsy was carried out using Karl Storz-Calculus apparatus. To verify the degree of hematuria red blood cells per 1 ml of urine was calculated by Nechiporenko method. Evaluation of platelet aggregation was carried out on Chrono-log (USA) aggregometer using ADP and adrenaline concentrations  $EC_{50}$ . Platelets were isolated by centrifugation from citrated peripheral blood.

**Results:** 24 hours after LT 53 (79.1%) patients had microscopic hematuria – the number of red blood cells was  $18.5 \pm 10.9 \times 10^3$  RBC/ml (95% CI: 1.0 –  $58.5 \times 10^3$  RBC/ml). 14 (20.9%) patients had gross hematuria – number of red blood cells in urine reached  $250 \pm 64.8 \times 10^3$  RBC/ml (95% CI: 142.5 –  $450 \times 10^3$  RBC/ml). It was found that the size and location of the calculus, activity of inflammatory process in the urinary tract and changing of individual platelet reactivity influenced the severity of hematuria at urolithiasis and after lithotripsy. In case of microhematuria after elimination of calculi there was low platelet response to ADP and adrenaline. In case of gross hematuria adrenoreactivity ( $35 \pm 8.4\%$ ) was 1.8 times higher than in case of microscopic hematuria ( $p=0.02$ ), whereas before LT differences in platelet aggregation under the action of adrenaline between the two groups were absent ( $p=0.37$ ). ADP-induced platelet aggregation before and after lithotripsy was characterized as normoreactive (respectively  $52.5 \pm 6.1\%$  and  $57.0 \pm 12.5\%$ ) in the presence of gross hematuria. Different agonist effect on platelets in patients with the micro and gross hematuria after lithotripsy reflects the individual reactivity. The interaction of adrenaline and ADP may be regarded as a mechanism for stimulating platelet and limitations of hematuria.

*Э.Ф. Баринов, Т.А. Твердохлеб, А.Н. Кравченко, М.Э. Баринова*  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Р**азвитие гематурии в условиях мочекаменной болезни (МКБ) обусловлено рядом факторов: характеристиками конкремента, наличием инфекции мочевыводящих путей (МВП), реактивностью клеток крови, состоянием системы гемостаза и т.п. [1]. Механизмы возникновения, поддержания и прекращения таких «транзиторных» кровотечений не привлекают должного внимания урологов. В ряде случаев рекомендуется проведение гемостатической терапии и установка стента в лоханку или мочеточник для профилактики их обструкции «сгустками» крови после литотрипсии (ЛТ) [2]. Однако, при внимательном анализе ситуации появляется много вопросов на которые нет ответов: влияет ли размер и локализация конкрементов в МВП на выраженность гематурии после ЛТ, как связано хроническое и острое воспаление в условиях хронического обструктивного пиелонефрита (ХОПН) с вероятностью кровотечения, изменяется ли функциональная активность тромбоцитов после ЛТ и как это влияет на ограничение гематурии, от чего зависит вариабельность гематурии и т.д.? Как следствие, дефицит знаний порождает неоднозначность трактовки тяжести кровопотери после ЛТ. Логичной выглядит концепция о зависимости выраженности гематурии от индивидуальной реактивности системы гемостаза. В свою очередь, реактивность тромбоцитарного звена гемостаза может модулироваться различными гуморальными, пара- и аутокринными

регуляторами [3]. Можно предположить, что если при уролитиазе или после проведения ЛТ происходит активация симпатно-адреналовой системы (повышается концентрация катехоламинов в крови), то адрено-реактивность тромбоцитов изменяется, а это будет проявляться изменением тромбогенеза.

Цель исследования – установить зависимость гематурии при уролитиазе и после ЛТ от индивидуальной реактивности тромбоцитов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 67 пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом, которые поступили в урологическое отделение для проведения литотрипсии. Диагноз хронического обструктивного пиелонефрита верифицирован на основании жалоб больных, анамнеза заболевания, объективного осмотра, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Кавитационную контактно-фрезевую ультразвуковую ЛТ проводили с помощью аппарата Karl Storz-Calculus. При анализе гемограммы (гемоанализатор ABX Pentra XL 80-HORIBA, Франция) определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество различных видов лейкоцитов. Для объективной оценки гематурии, развивающейся после ЛТ, подсчитывали количество эритроцитов в 1 мл мочи при исследовании по Нечипоренко. Оценку агрегации тромбоцитов (Тц) проводили на агрегометре

Chronolog (USA) с использованием агонистов в концентрациях  $EC_{50}$ , вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. Тромбоциты выделяли путем центрифугирования из цитратной периферической крови. Для анализа функционального состояния тромбоцитов использовали следующие агонисты: АДФ и адреналин (Sigma) – 5 мкМ. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Статистическую обработку результатов проводили в пакетах MedStat и MedCalc. Статистически значимую достоверность констатировали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 ч после ЛТ у 53 (79,1%) больных имела место микрогематурия (1-я группа) – количество эритроцитов составило  $18,5 \pm 10,9 \times 10^3$  Эр/мл (95% ДИ 1,0 –  $58,5 \times 10^3$  Эр/мл). У 14 (20,9%) пациентов отмечена макро-

гематурия (2-я группа) – количество эритроцитов в моче достигало  $250 \pm 64,8 \times 10^3$  Эр/мл (95% ДИ 142,5 –  $450 \times 10^3$  Эр/мл). Можно было предположить, что выраженность гематурии зависит от локализации и размера конкремента (табл. 1). Проведенный анализ показал, что в 1-й группе при расположении конкремента в лоханке (средний размер конкремента –  $30,0 \pm 5,6$  мм) величина гематурии после ЛТ составила  $59,3 \pm 10,6 \times 10^3$  Эр/мл; при этом не выявлено статистически значимой корреляции между данными показателями ( $r=0,211$ ;  $p=0,730$ ). При локализации конкремента (12,0±7,9 мм) в мочеточнике количество эритроцитов в моче после ЛТ составляло  $3,25 \pm 5,3 \times 10^3$  Эр/мл. Для 2-й группы характерен больший размер конкремента в лоханке (на 13,3%;  $p=0,11$ ); величина гематурии после ЛТ составила  $250 \pm 83,9 \times 10^3$  Эр/мл; статистически значимой корреляции между исследованными показателями не обнаружено ( $r=0,113$ ;  $p=0,667$ ). В случае локализации конкремента в мочеточ-

нике ( $14,0 \pm 1,7$  мм) величина гематурии составила  $33,1 \pm 26,7 \times 10^3$  Эр/мл; корреляционная связь между размером конкремента и выраженностью гематурии повышалась и достигала средней силы ( $r=0,59$ ;  $p > 0,05$ ).

Наличие более выраженной послеоперационной гематурии при локализации конкрементов в лоханке по сравнению с мочеточником в обеих группах может быть связана с продолжительностью ЛТ (косвенно с размером и химическим составом конкремента), и подтверждает целесообразность использования индикаторов локализации и размера конкремента в МВП для прогнозирования осложнений ЛТ.

Является ли воспаление при уролитиазе предиктором гематурии? Проведенные исследования показали, что на этапе госпитализации при ремиссии ХОПН (количество лейкоцитов в общем анализе крови находилось в диапазоне от  $4 \times 10^9$  до  $9 \times 10^9$ /л) гематурия составила  $161,2 \pm 47,3 \times 10^3$  Эр/мл. В фазу рецидива заболевания (лейкоцитоз  $> 9 \times 10^9$ /л) количество эритроцитов в моче достигало  $290,0 \pm 67,4 \times 10^3$  Эр/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, создается впечатление, что воспаление ограничивает тромбогенез. Через 24 ч после ЛТ отсутствует статистически значимая разница лейкоцитоза при микро- и макрогематурии (табл. 2). Тем не менее, в обеих группах после малоинвазивного оперативного вмешательства проявляется реакция лейкоцитов на повреждение слизистой оболочки лоханки или мочеточника – при микрогематурии количество лейкоцитов увеличивается на 24,4% ( $p=0,0074$ ), а при макрогематурии на 47,9% ( $p=0,0068$ ). Наличие слабой положительной корреляционной связи между количеством эритроцитов в моче и лейкоцитозом при микрогематурии ( $r_1=0,383$ ;  $p=0,308$ ) и сильной ( $r_2=0,825$ ;  $p=0,001$ ) при макрогематурии подтверждает взаимосвязь нарушения тромбогенеза и острого воспаления в мочевыводящих путях. ■

Таблица 1. Характеристика пациентов с уролитиазом в зависимости от результата литотрипсии

| Показатели                             | 1-я группа (микрогематурия) | 2-я группа (макрогематурия) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Локализация конкремента в почке        | 17 (32%)                    | 4 (28,6%)                   |
| Локализация конкремента в мочеточнике: | 33 (62,3%)                  | 8 (57,1%)                   |
| верхняя треть;                         | 12                          | 5                           |
| средняя треть;                         | 5                           | 0                           |
| нижняя треть.                          | 16                          | 3                           |
| Сочетанные конкременты                 | 3 (5,7%)                    | 2 (14,3%)                   |
| Всего                                  | 53                          | 14                          |

Таблица 2. Индикаторы воспаления у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом

| Показатели   | 1-я группа (микрогематурия)           | 2-я группа (макрогематурия)             |
|--|---------------------------------------|---|
| СОЭ, мм/час:<br>до литотрипсии;<br>после литотрипсии.                                    | $16,0 \pm 2,9$<br>$10,0 \pm 2,7$      | $18,5 \pm 6,3$<br>$19,0 \pm 5,3^*$      |
| Лейкоциты крови $\times 10^9$ /л:<br>до литотрипсии;<br>после литотрипсии                | $8,6 \pm 0,5$<br>$10,7 \pm 1,1^{***}$ | $7,3 \pm 0,3$<br>$10,8 \pm 1,0^{***}$   |
| Нейтрофилы, %:<br>до литотрипсии;<br>после литотрипсии                                   | $65,0 \pm 2,9$<br>$74,0 \pm 2,2^{**}$ | $64,0 \pm 2,9$<br>$72,5 \pm 2,6^*$      |
| Нейтрофилы абс., $\times 10^9$ /л:<br>до литотрипсии;<br>после литотрипсии               | $5,4 \pm 0,5$<br>$6,2 \pm 0,9$        | $4,4 \pm 0,3$<br>$5,6 \pm 0,7$          |
| Количество лейкоцитов в моче, $\times 10^3$ /мл:<br>до литотрипсии;<br>после литотрипсии | $15,2 \pm 53,3$<br>$3,5 \pm 12,6$     | $37,5 \pm 75,3$<br>$42,5 \pm 18,0^{**}$ |

\* Демонстрирует достоверность различий на уровне  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  по отношению к 1-й группе  
• на уровне  $p < 0,05$ ; ••  $p < 0,01$ ; •••  $p < 0,001$  по отношению показателя до литотрипсии

Обращает на себя внимание, что при макрогематурии выраженный лейкоцитоз (более  $9 \times 10^9/\text{л}$ ) сопровождался индивидуальной вариабельностью количества эритроцитов в моче (от 250 до  $550 \times 10^3/\text{мл}$ ). Реакция лейкоцитов проявляется повышением нейтрофилоцитоза – при микрогематурии относительное количество сегментоядерных нейтрофилов увеличивается на 13,8% ( $p=0,0044$ ), а при макрогематурии на 13,3% ( $p=0,0269$ ). Необходимо подчеркнуть, что абсолютное количество нейтрофилов крови после ЛТ находится в пределах референтного диапазона, то есть данный индикатор острого воспаления не подтверждает рецидив ХОПН. При анализе абсолютного количества нейтрофилов не обнаружено межгрупповой статистически значимой разницы ( $p=0,723$ ), хотя более выраженная тенденция к нейтрофилоцитозу после ЛТ имела место при макрогематурии (на 26,6%;  $p<0,05$ ). На этом фоне интересным представляется анализ динамики СОЭ, как традиционного индикатора развития воспаления. При микрогематурии после ЛТ на фоне повышения количества лейкоцитов и нейтрофилов, величина СОЭ снижалась до референтных значений (на 37,5%;  $p=0,277$ ). Вероятно, при микрогематурии реакция лейкоцитов на альтерацию слизистой оболочки мочевыводящих путей сохраняется в течение 24 ч после ЛТ, тогда как механизмы реализации воспаления (например, синтез острофазных белков в печени, влияющих на СОЭ) в данный интервал времени – лимитируются. В этом случае, реакция лейкоцитов представляется более инертной, но оправданной с точки зрения возможности рецидива воспаления. При макрогематурии СОЭ устойчиво сохраняется на уровне до ЛТ и, таким образом, указанный лейкоцитоз отражает поддержание воспалительной реакции в мочевыводящих путях. В этом контексте лейкоцитурия более манифестно демонстрирует указан-

ную выше динамику воспалительной реакции при микро- и макрогематурии. В 1-й группе через 24 ч после ЛТ количество лейкоцитов в моче уменьшилось в 4,3 раза, а во 2-й группе лейкоцитурия не изменилась. При этом наличие статистически значимой межгрупповой разницы ( $p=0,0024$ ) количества лейкоцитов в моче после ЛТ подтверждает присутствие воспаления в мочевыводящих путях у пациентов с макрогематурией. Сильная положительная корреляционная связь между количеством эритроцитов и лейкоцитов в моче при микрогематурии ( $r_1 = 0,709$ ;  $p=0,0104$ ) и слабая ( $r_2 = 0,309$ ;  $p=0,305$ ) – при макрогематурии свидетельствуют, что лейкоцитурия в диапазоне от 0 до  $50 \times 10^6/\text{л}$  связана с выраженностью гематурии; при выходе за границы такого диапазона взаимосвязь утрачивается. Вероятно, при превышении критического порога воспаления в мочевыводящих путях, макрогематурия в большей степени определяется другими факторами (например, снижением реакции тромбоцитов на агонисты).

Таким образом, воспалительная реакция в стенке мочевыводящих путей может влиять на гемостаз, поскольку лейкоциты могут модулировать функциональную активность тромбоцитов благодаря секреции биологически активных веществ.

Вариабельность гематурии после ЛТ у пациентов обеих групп побуждает к изучению индивидуальной реактивности тромбоцитов на основные агонисты. Представляют интерес и компенсаторные возможности тромбоцитов, позволяющие ограничить кровотечение. Исследовательский вопрос: изменяется ли реактивность тромбоцитов на адреналин и АДФ при микро- и макрогематурии у пациентов через 24 ч после выполнения литотрипсии?

В 1-й группе после проведения ЛТ определялась гипореактивность тромбоцитов в отношении адрена-

лина и АДФ (рис. 1). Следует отметить, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов до- и после ЛТ (соответственно  $37,0 \pm 4,9\%$  и  $37,0 \pm 3,1\%$ ) статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ ), тогда как реакция тромбоцитов на адреналин ( $19,8 \pm 1,8\%$ ;  $p>0,05$ ) снижалась после элиминации конкремента. Во 2-й группе через 24 ч после ЛТ адрено-реактивность ( $35 \pm 8,4\%$ ) в 1,8 раз превышала аналогичный показатель 1-й группы ( $p=0,02$ ); на этапе, предшествующем ЛТ, различий в агрегации тромбоцитов при действии адреналина между двумя группами не обнаруживалось ( $p=0,37$ ). АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов до- и после литотрипсии была: (а) нормореактивной (соответственно  $52,5 \pm 6,1\%$  и  $57,0 \pm 12,5\%$ ); (б) статистически значимо превышала аналогичные показатели в 1-й группе ( $p$  до ЛТ= $0,0427$  и  $p$  после ЛТ= $0,0096$ ). Данный результат подтверждает участие обоих агонистов в регуляции тромбогенеза при возникновении макрогематурии. Различный эффект АДФ и адреналина на тромбоциты у пациентов с микро- и макрогематурей после литотрипсии, является отражением индивидуальной реактивности тромбоцитов у пациентов с уролитиазом.

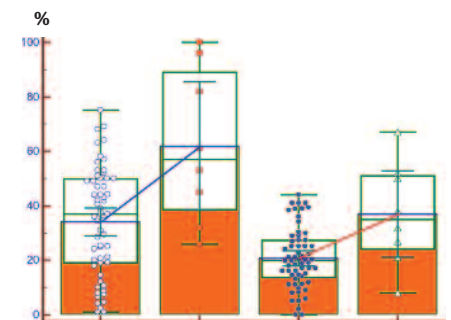


Рис. 1. Межгрупповые различия индуцированной агрегации тромбоцитов (%) после литотрипсии

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе отсутствует единая точка зрения относительно влияния локализации и размера конкрементов на развитие гематурии после ЛТ. Так, R. Kukreja и соавт. [4]



считают, что размер камня и инфекция МВП не оказывают существенного влияния на кровопотерю при проведении ЛТ. Противоположной точки зрения придерживаются Р.Е. Fuganti и соавт. [5], которые выделяют среди предикторов развития кровопотери после ЛТ размер ( $p=0,001$ ) и расположение конкремента ( $p=0,001$ ). О. Tanriverdi и соавт. [6] приводят убедительные доказательства того, что расположение камня в верхней части мочеточника сопровождается значительным увеличением частоты осложнений после ЛТ, в т.ч. гематурии. Проведенное нами исследование показало, что в течении 24 ч после ЛТ возможно развитие как микро-, так и макрогематурии. Тот факт, что выраженность гематурии коррелирует с воспалением (в частности, с лейкоцитозом), отражает наличие влияния лейкоцитов на функциональную активность тромбоцитов, вследствие секреции фактора активации тромбоцитов (ФАТ), активных форм кислорода, катепсина G, адгезивных молекул и др. [7].

Известно, что выраженность кровотечения зависит от состояния тромбоцитарного звена гемостаза. Это обосновывает проведение исследования функционального состояния тромбоцитов при уролитолизе с целью установления особенностей их регуляции после ЛТ. Очевидно, что от эффективности механизмов, обеспечивающих активацию тромбоцитов при снижении их ответа на агонисты (реализация компенсаторных реакций тромбоцитов), будет зависеть ограничение гематурии. В этом контексте имеет смысл апеллировать к наличию вторичной волны при регистрации агрегации тромбоцитов, связанной с секрецией АДФ из плотных гранул. Биологический смысл существования такой защитной реакции заключается в возможности амплификации внешнего сигнала [8]. Установлено, что при воздействии агонистов, прежде всего слабых (адреналина), развивается нестабиль-

ный ответ тромбоцитов, при котором не достигается их критической активации (выход на стационарное состояние) и тромбоцитарный агрегат распадается [9]. В физиологических условиях часто складывается ситуация когда уровень адреналина в крови кратковременно повышается и выступает в роли триггера активации тромбоцитов, однако при этом тромбогенез невозможен [10]. При патологических условиях (в т.ч. альтерации слизистой мочевыводящих путей) критическая активация тромбоцитов (необратимый ответ), во многом базируется на секреции содержимого плотных гранул, прежде всего АДФ, который обеспечивает переход функции тромбоцитов на новый стационарный уровень, известный как «плато кривой агрегации». По сути, АДФ, секретлируемый тромбоцитами, усиливает эффект их первичной стимуляции агонистом и инициирует тромбогенез у пациентов. Не менее интересной представляется гипотеза об усилении паракринного стимулирующего эффекта АДФ при повышении в циркулирующей крови адреналина. Данная гипотеза основана на известной сопряженности  $\alpha_2$ -адренорецепторов и пуриновых рецепторов тромбоцитов с Gi- белком сигнальных путей, реализующих повышение функциональной активности тромбоцитов [11].

В группе пациентов с макрогематурией после проведенной ЛТ выявлена гипoadренореактивность и нормореактивность в отношении АДФ, при этом выраженность индукции агрегации тромбоцитов *in vitro* обоими агонистами была выше, чем при микрогематурии. Несмотря на это, у пациентов с макрогематурией эффективного ограничения кровопотери в течение 24 ч часов после ЛТ не происходило. Вероятно, это связано со снижением ко-активации внутриклеточных сигнальных систем при низкой реактивности тромбоцитов на адреналин. Известно, что адреналин и

АДФ реализуют свое действие через общий сигнальный путь Gi – Akt, хотя при этом активируются различные рецепторы – соответственно  $\alpha_2$  – адренорецепторы и пуриновые рецепторы – P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>1</sub> [12]. Поэтому, взаимодействие этой пары агонистов может рассматриваться как механизм потенцирования функциональной активности тромбоцитов и ограничения гематурии. Что касается микрогематурии, то при прочих равных условиях (размер и локализация конкремента, наличие хронического воспаления) ограничение кровопотери – воспроизводится. Данный факт может рассматриваться как следствие компенсаторной реакции тромбоцитов, развивающейся под влиянием спектра биологически активных молекул (в т.ч. агонистов) после ЛТ, однако адреналин и АДФ в данном случае не являются ключевыми регуляторами тромбогенеза.

Таким образом, при наличии микро- и макрогематурии после ЛТ приходится сталкиваться с индивидуальной реактивностью организма и ее проявлением – чувствительностью рецепторов тромбоцитов к адреналину и АДФ. Последняя определяется не только геномной характеристикой мегакариобласта (полиморфизмом генов), но и может зависеть от модулирующего влияния патогенетических факторов хронического обструктивного пиелонефрита. Можно надеяться, что расширение знаний о молекулярных механизмах компенсаторной реакции тромбоцитов при развитии кровотечения позволит оптимизировать тактику управления гематурией при уролитолизе и после ЛТ.

## ВЫВОДЫ

Размер и локализация конкремента, активность воспалительного процесса и изменение индивидуальной реактивности тромбоцитов необходимо учитывать в анализе факторов, модулирующих выраженность гематурии при уролитолизе. ■

и после проведения литотрипсии, что позволит не только прогнозировать

степень гематурии, но и временно и эффективно проводить

медикаментозную коррекцию и профилактику кровопотери. ■

#### Резюме:

*Цель исследования* – установить зависимость гематурии при уролитолизе и после ЛТ от индивидуальной реактивности тромбоцитов.

*Материал и методы:* в исследование включено 67 пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом, которые поступили в урологическое отделение для проведения литотрипсии. Кавитационную контактно – фрезевую ультразвуковую литотрипсию проводили с помощью аппарата Karl Storz-Calculon. Для верификации степени гематурии подсчитывали количество тысяч эритроцитов в 1 мл мочи при исследовании по Нечипоренко. Оценку агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре Chrono-log (USA) с использованием адреналина и АДФ в концентрациях  $EC_{50}$ . Тромбоциты выделяли путем центрифугирования из цитратной периферической крови.

*Результаты:* через 24ч после ЛТ у 53 (79,1%) больных имела место микрогематурия – количество эритроцитов составило  $18,5 \pm 10,9 \times 10^3$  Эр/мл (95% ДИ 1,0 –  $58,5 \times 10^3$  Эр/мл). У 14 (20,9%) пациентов отмечена макрогематурия – количество эритроцитов в моче достигало  $250 \pm 64,8 \times 10^3$  Эр/мл (95% ДИ 142,5 –  $45 \times 10^3$  Эр/мл). Установлено, что размер и локализация конкремента, активность воспалительного процесса в мочевыводящих путях и изменение индивидуальной реактивности тромбоцитов влияют на выраженность гематурии при уролитолизе и после проведения литотрипсии. В случае развития микрогематурии после элиминации конкрементов определялась низкая реакция тромбоцитов на адреналин и АДФ. При макрогематурии адренореактивность ( $35 \pm 8,4\%$ ) в 1,8 раз превышала аналогичный показатель при микрогематурии ( $p=0,02$ ), тогда как на этапе предшествующем ЛТ различий в агрегации тромбоцитов при действии адреналина между двумя группами не обнаруживалось ( $p=0,37$ ). АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов до- и после литотрипсии характеризовалась как нормореактивная (соответственно  $52,5 \pm 6,1\%$  и  $57,0 \pm 12,5\%$ ) при наличии макрогематурии. Различный эффект агонистов на тромбоциты у пациентов при микро- и макрогематурии после литотрипсии, отражает индивидуальную реактивность организма. Взаимодействие адреналина и АДФ может рассматриваться как механизм стимуляции тромбоцитов и ограничения гематурии.

**Ключевые слова:** уролитолиз, гематурия, реактивность тромбоцитов.

**Key words:** urolithiasis, hematuria, platelet reactivity.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Singh RI, Singal RK. What is significant hematuria for the primary care physician? // Can J Urol. 2012. Vol. 1. P. 36-41.
- Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. // Am Fam Physician. 2013. Vol. 88. N 11. P. 747-754.
- Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Гнилорыбов А.М. Тромбоциты. Донецк, 2012, Новый мир. 324 с.
- Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. // J Endourol BJU Int. 2004. Vol. 18. N 8. P. 715-722.
- Fuganti PE, Pires S, Branco R, Porto J. Predictive factors for intraoperative complications in semirigid ureteroscopy: analysis of 1235 ballistic ureterolithotripsies. // Urology. 2008. Vol. 72. N 4. P. 770-774.
- Tanriverdi O, Silay MS, Kadhasanoglu M, Aydin M, Kendirci M, Miroglu C. Revisiting the predictive factors for intra-operative complications of rigid ureteroscopy: a 15-year experience. // Urol J. 2012. Vol. 9. N 2. P. 457-464.
- Berndt M, Metharom CP, Andrews RK. Primary haemostasis: newer insights. // Haemophilia. 2014. Vol. 20. N 4. P. 15-22.
- Golebiewska EM, Harper MT, Williams CM, Savage JS, Goggs R, Fischer von Mollard G, Poole AW. Regulates Platelet Dense Granule Secretion, Aggregation and Thrombus Stability. // J Biol Chem. 2014. Vol. 17. P. 602-615.
- Sagdilek E, Sebik O, Celebi G. Does the magnetic field of a magnetic stirrer in an optical aggregometer affect concurrent platelet aggregation? // Bioelectromagnetics. 2013. Vol. 34. N 5. P. 349-357.
- Hayes C, Kitahara S, Tcherniantchouk O. Decreased threshold of aggregation to low-dose epinephrine is evidence of platelet hyperaggregability in patients with thrombosis. // Hematol Rep. 2014. Vol. 26. N. 6. P. 532-536.
- Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н., Канана Н.Н., Твердохлеб Т.А. Пуриновые рецепторы и сопряженные внутриклеточные сигнальные системы в регуляции функции тромбоцит. // Кардиология. 2014. Т. 54. № 2. Стр. 56-62.
- Rivera J, Lozano ML, Navarro-Núñez L, Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. // Haematologica. 2009. Vol. 94. N. 5. P. 700-711.

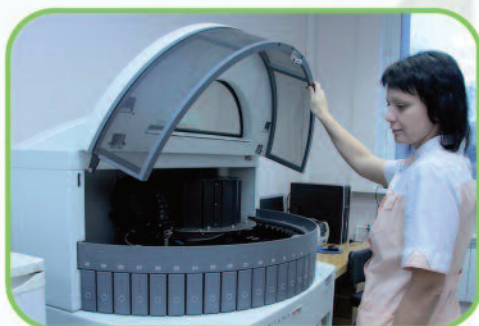


# Наши ВОЗМОЖНОСТИ

## Лаборатория патологической анатомии



Лаборатория патологической анатомии **более 20 лет** работает в области морфологической диагностики различных патологических процессов, в том числе и находящихся в области интересов урологии.



Широкие методические возможности лаборатории, включающие помимо светоптического различные современные методы диагностики, такие как иммуно-морфологическое и молекулярно-биологическое, позволяющие с большой степенью достоверности диагностировать различные варианты воспалительных, дисрегенераторных и онкологических процессов молочной железы, желудка, матки, яичников, заболеваний головы и шеи, кожи, мочевого пузыря, предстательной железы, уретры, полового члена, яичек и их придатков.



### Иммуногистохимические методы

Цель:

- дифференциальная диагностика **РПЖ, мочевого пузыря, почек** с другими предопухолевыми поражениями,
- выявление **нейроэндокринной дифференцировки рака**,
- обнаружение широкого спектра опухолей вплоть до **лимфопролиферативных поражений**.
- выявление редких опухолей - **карцином почки**, связанных с транслокацией X-хромосомы
- **семейные формы рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау).

### Методы молекулярно-генетических исследований

Цель:

- определение **генетической предрасположенности к мужскому бесплодию** - анализ микроделеций Y-хромосомы, анализ мутаций в гене CFTR, анализ длины CAG-повтора гена AR.
- выявление онкологических **синдромов, приводящих к развитию рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау, наследственной папиллярной карциномы 1-го типа, синдром Берта-Хогга-Дюба и т.д.).
- молекулярно-генетическая диагностика частых мутаций в гене KRAS, BRAF, EGFR при злокачественных опухолях других локализаций.

### Перспективы лаборатории

внедрение в практику ранней диагностики рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, дифференциальной диагностики хромофобного рака почки.



# Опыт медикаментозного лечения пациентов с мочекислотной формой мочекаменной болезни

The experience with the medicamentous treatment of patients with urate urolithiasis

O. V. Konstantinova,  
V. A. Shaderkina

Thirty-four patients with the urate urolithiasis were on the follow-up during 3-6 years: 16 women and 18 men, with age range 31-66 years. In 31 case urolithiasis was recurrent. Three patients were diagnosed with the diabetes mellitus. Function of the kidneys and liver was normal according to the biochemical investigations. The regular investigations included urinalysis, biochemistry of blood and urine, radiological investigations. Medicamentous treatment included allopurinol 0.1 g 3-4 times/day in case of hyperuricemia and / or hyperuricemia, and also blemaren – for urine alkalization. Length of the treatment cycle was 1 month for allopurinol and 1-2.5 months for blemaren. Efficacy was evaluated using two criteria – metabolic and clinical. It was shown that the overall metabolic activity of allopurinol (decrease of normalization of the serum uric acid concentration and 24-hour renal excretion of the uric acid) and blemaren (alkalization of urine) was 98.6%. Allopurinol did not affected the concentrations of other lithogenic substances. Crystalluria of uric acid and oxalates was absent in 100% cases on blemaren. In a subgroup of 12 patients receiving blemaren or combinations blemaren / allopurinol during 1.5-2.5 months aimed at litholysis of the uric acid non-infectious stones (size range 0.8x1.1 cm – 1.8x2.5 cm) have led to the full litholysis of the stones in 75% of patients and partial litholysis in 25% of patients.

**О.В. Константинова, В.А. Шадеркина**

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

**В** настоящее время в консервативном лечении больных мочекаменной болезнью наибольшие и неоспоримые успехи достигнуты при мочекислотной уролитиазе. Биохимическими основами медикаментозного лечения являются коррекция нарушения пуринового обмена и изменение кислотно-щелочного состояния мочи [1, 2, 3, 4]. Однако, по-прежнему, эта форма мочекаменной болезни остается одной из самых распространенных [5]. Наличие общих патогенетических звеньев с такими социально значимыми нарушениями и заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром свидетельствуют об актуальности исследований в этом направлении [6, 7, 8]. Пациенты с мочекислотными камнями имеют различия в метаболическом статусе, как в выраженности нарушений обмена мочевой кислоты, так и в степени ацидификации мочи [9]. Определение влияния лекарственных средств на состояние обмена веществ, приводящего к клиническим результатам, представляется важной задачей. В связи с вышеизложенным была проведена данная работа.

*Цель исследования* – определить метаболическую и клиническую эффективность медикаментозного лечения больных с мочекислотной формой мочекаменной болезни.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В течение 3-6 лет под амбулаторным наблюдением находилось 34

пациента с мочекислотной формой мочекаменной болезни: 16 женщин и 18 мужчин в возрасте 31-66 лет. Из них у 31 человека отмечен рецидивный уролитиаз. У трех больных был выявлен сахарный диабет. Функциональное состояние почек оценивалось по следующим биохимическим показателям: концентрация мочевины в сыворотке крови, уровень креатинина и клиренс эндогенного креатинина; функция печени: по показателям содержания общего белка в сыворотке крови, уровня общего билирубина и его фракций, активности трансаминаз в крови. У всех больных эти показатели были в норме.

На момент начала исследования камни в почках диагностированы у 21 пациента. В процессе динамического наблюдения всем больным проводили комплексное обследование, включавшее сбор анамнестических данных, общий и микробиологический анализы мочи, биохимическое исследование крови и мочи по показателям, отражающим функциональное состояние почек, печени, обмена литогенных веществ, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, обзорную урографию. По показаниям больным выполняли экскреторную урографию, компьютерную томографию, динамическую нефросцинтиграфию. Общий анализ мочи осуществляли общепринятым стандартным методом. Подавляющая часть биохимических тестов выполнялась с помощью наборов химреактивов и автоматического ана-

лизатора «Labsistem». Лечение пациентов осуществлялось систематически, в зависимости от их состояния, определяемого по данным выше указанных методов обследования.

Для лечения использовали препараты двух фармакологических групп: ингибитор ксантинооксидазы – аллопуринол и подщелачивающее мочу средство – блемарен, выпускаемое немецкой компанией «Esparma». Показанием к назначению аллопуринола являлась гиперурикемия и/или гиперурикурия. Препарат назначали по 100 мг 3-4 раза в сутки. Цитратную смесь применяли при наличии камня в почках, кристаллурии мочевой кислоты или оксалатов. Дозировку препарата каждому больному подбирали строго индивидуально и она варьировала от 6 до 18 г (2-6 таблеток) в сутки в 2-3 приема в зависимости от цели назначения блемарена. Критерием правильно подобранной дозы являлось значение рН мочи в диапазоне 6,2-6,8-7,2, который определяли с помощью индикаторных полосок и цветовой шкалы, прилагаемых к препарату. Длительность одного курса лечения аллопуринолом составляла 1 месяц, блемареном – от одного до 2,5 месяцев. Для литолиза мочекислых конкрементов рекомен-

довали поддерживать рН мочи в пределах 6,2- 6,8-7,2, в остальных случаях для лечения кристаллурии – в интервале 6,2-6,6-6,8. С целью растворения мочекислых камней при наличии гиперурикемии и/или гиперурикурии блемарен назначали в сочетании с ингибитором ксантинооксидазы – аллопуринолом в дозировке 100 мг 3-4 раза в сутки. Кроме медикаментозного воздействия лечение включало диетотерапию. Всем больным рекомендовали ограничивать употребление продуктов, содержащих животный белок и значительное количество пуринов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента [10]. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние на метаболический статус и эффективность аллопуринола как препарата, уменьшающего образование мочевой кислоты, оценивали по 11 биохимическим показателям (табл. 1).

Установлено, что при применении аллопуринола у всех больных

происходило снижение сывороточного содержания мочевой кислоты независимо от его исходного уровня и ее суточной почечной экскреции. Воздействия аллопуринола на показатели функционального состояния почек, печени, состояние углеводного обмена не отмечено. Также не обнаружено изменений в содержании в моче литогенных веществ: общего кальция, неорганических фосфатов, калия и натрия. Учитывая, что из 34 больных, которым был назначен аллопуринол, снижение или нормализация сывороточной концентрации и почечной суточной экскреции мочевой кислоты под влиянием препарата диагностировано у 33 (97,1%) пациентов, можно говорить о высокой эффективности аллопуринола. Однако необходимо отметить, что при непрерывном приеме препарата в течение двух месяцев у двух больных выявлено повышение сывороточной концентрации общего билирубина. После отмены препарата указанное нарушение исчезло.

Анализ влияния блемарена на кислотно-щелочное состояние мочи показал наличие подщелачивающего эффекта у всех 34 (100%) пациентов. В зависимости от принимаемой дозы препарата рН колебался от 6,1 до 7,3, в подавляющем большинстве случаев – от 6,2 до 7,0. Таким образом, общая метаболическая эффективность консервативного лечения составила 98,6%. Однако, изменения в метаболическом статусе не всегда ведут к клиническим проявлениям. В связи с этим была проведена оценка клинической эффективности медикаментозного воздействия блемарена. Результаты влияния блемарена на кристаллурию мочевой кислоты или оксалатов представлены в таблице 2.

Установлено, что при лечении блемареном в течение одного месяца 34 больных с кристаллурией мочевой кислоты ее исчезновение наблюдали у всех пациентов. Назначение препарата 19 пациентам с кристаллурией оксалатов привело к ликвидации кристаллов также у всех больных. Таким образом, клиническая эффективность блемарена в лечении

Таблица 1. Влияние аллопуринола на состояние обмена веществ у больных мочекислым уролитиазом

| Биохимические показатели: крови (ммоль/л) мочи (ммоль/сут.) | Среднее значение показателя |                    | Т-критерий   | Уровень значимости - p | Достоверность различий $p \leq 0,05$ |
|---|-----------------------------|--------------------|--------------|------------------------|--------------------------------------|
|   | До лечения                  | После лечения      |              |                        |                                      |
| Креатинин крови   | 0,115±0,004                 | 0,114±0,03         | 0,022        | 0,958                  | Не достоверно                        |
| Мочевина крови  | 7,51±0,69                   | 7,38±0,44          | 0,239        | 0,231                  | Не достоверно                        |
| Общий белок крови   | 74,2±1,8                    | 73,9±1,1           | 0,524        | 0,682                  | Не достоверно                        |
| Глюкоза крови   | 5,41±0,23                   | 5,48±0,19          | -0,248       | 0,218                  | Не достоверно                        |
| Общий билирубин крови                                       | 16,5±3,7                    | 16,6±4,5           | -0,659       | 0,977                  | Не достоверно                        |
| <b>Мочевая кислота в крови</b>                              | <b>0,421±0,026</b>          | <b>0,373±0,019</b> | <b>1,479</b> | <b>0,020</b>           | <b>Достоверно</b>                    |
| Калий мочи  | 51,8±5,7                    | 55,6±6,9           | -0,792       | 0,421                  | Не достоверно                        |
| Натрий мочи   | 203,5±14,1                  | 205,7±16,8         | -0,024       | 0,924                  | Не достоверно                        |
| Кальций мочи  | 5,41±0,28                   | 5,60±0,57          | -0,239       | 0,214                  | Не достоверно                        |
| Фосфор мочи   | 24,8±2,4                    | 25,2±4,6           | -0,781       | 0,529                  | Не достоверно                        |
| <b>Мочевая кислота мочи</b>                                 | <b>4,58±0,12</b>            | <b>4,18±0,30</b>   | <b>0,796</b> | <b>0,030</b>           | <b>Достоверно</b>                    |

Таблица 2. Эффективность блемарена в лечении кристаллурии у больных мочекислым уролитиазом

| Показание к назначению блемарена | Количество больных | Исчезновение кристаллурии (количество больных) | Эффективность (%) |
|----------------------------------|--------------------|--|-------------------|
| Кристаллы мочевой кислоты в моче | 34                 | 34   | 100               |
| Кристаллы оксалатов в моче       | 19                 | 19   | 100               |

кристаллурии составила 100%.

Было проанализирована литолитическая активность медикаментозного лечения в течение 1,5-2,5 месяца 12-ти больных с конкрементами, не осложненными инфекционно-воспалительным процессом, размеры которых варьировали от 0,8x1,1 см до 1,8-2,5 см (табл. 3).

Полное растворение камней отмечено у 9 из 12 пациентов. При этом колебания рН мочи находились, в основном, в диапазоне 6,4-7,1. Неполное растворение камней у трех больных может быть обусловлено тем, что значение рН мочи указанных пациен-

тов в подавляющем количестве измерений не превышало верхней границы интервала 6,2-6,5.

На основании полученных результатов можно сделать следующее заключение.

1. Аллопуринол и блемарен при лечении больных мочекислым уролитиазом обладают высокой метаболической эффективностью, составляющей 98,6% и проявляющейся снижением или нормализацией уровней гиперурикемии и/или гиперурикурии и подщелачиванием мочи, соответственно.

2. При нарушении обмена моче-

вой кислоты изменения в состоянии ее метаболизма при применении ингибитора ксантиноксидазы в течение одного месяца не сопровождаются изменением биохимических показателей функционального состояния почек, печени и обмена других литогенных веществ.

3. Эффективность блемарена в лечении кристаллурии мочевой кислоты или оксалатов у больных мочекислым уролитиазом, не осложненным инфекционно-воспалительным процессом, может достигать 100%.

4. Применение блемарена или блемарена в сочетании с аллопуринолом в течение 1,5-2,5 месяцев при мочекислых камнях размерами от 0,8x1,1 см до 1,8x2,5 см в отсутствие мочевой инфекции высокоэффективно: полный литолиз отмечен в 75% случаев, частичный – у 25% пациентов. ■

**Таблица 3. Литолитическая эффективность медикаментозного воздействия блемарена при мочекислым уролитиазом**

| Показание к назначению блемарена | Количество больных | Исчезновение кристаллурии (количество больных) | Эффективность (%) |
|----------------------------------|--------------------|--|-------------------|
| Кристаллы мочевой кислоты в моче | 34                 | 34   | 100               |
| Кристаллы оксалатов в моче       | 19                 | 19   | 100               |

#### Резюме:

Под амбулаторным наблюдением в течение 3-6 лет находилось 34 пациента с мочекислым уролитиазом: 16 женщин и 18 мужчин в возрасте 31-66 лет. Из них у 31 человека отмечен рецидивный уролитиаз. У трех больных был выявлен сахарный диабет. Функциональное состояние почек и печени (по биохимическим показателям) было в норме у всех больных. В процессе наблюдения проводили обследование, включавшее общий анализ мочи, биохимический анализ крови и мочи, методы лучевой диагностики. Больные получали медикаментозное лечение, включавшее аллопуринол по 0,1г 3-4 раза в сутки при наличии гиперурикемии и/или гиперурикурии, а также блемарен – для подщелачивания мочи. Длительность одного курса лечения аллопуринолом составляла 1 месяц, блемареном – 1-2,5 месяца. Эффективность медикаментозного воздействия оценивали по двум критериям: метаболическому и клиническому. Выявлено, что общая метаболическая эффективность аллопуринола (снижение или нормализация сывороточной концентрации и суточной почечной экскреции мочевой кислоты) и блемарена (подщелачивание мочи) – составляет 98,6%. На фоне приема аллопуринола не обнаружено изменений показателей других камнеобразующих веществ. Установлено, что под влиянием блемарена в 100% случаев исчезала кристаллурия мочевой кислоты и оксалатов. При назначении 12 пациентам блемарена или блемарена в сочетании с аллопуринолом в течение 1,5-2,5 месяцев для литолиза мочекислых камней, не осложненных мочевой инфекцией, имеющих размеры 0,8x1,1 см – 1,8x2,5 см, полное растворение камней наблюдали у 75% больных, частичный литолиз – у 25% пациентов.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, мочекислые камни, метаболические нарушения, медикаментозное лечение, Блемарен, Аллопуринол.

**Key words:** urolithiasis, uric acid stones, metabolic disorders, drug treatment, Blemaren, Allopurinol.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Prien EL. Studies in urolithiasis: III Physico-chemical principles in stone formation and prevention. // J Urol. 1955. Vol. 73. N4. P. 627-52.
- Чудновская М.В., Даренков А.Ф., Яненко Э.К. Методические рекомендации. Схемы лечения и профилактики мочекислового, кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза. М., 1992, 12 с.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М., Медицина, 1995, 176 с.
- Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N1. P. 21-30
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2015. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf). P. 71
- Аполихин О.И., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т.7. N 2. С. 117-....
- Borysewicz-Sańczyk H, Porowski T, Hryniewicz A. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children. // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012. Vol.18, N 2. P.53-57.
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. // Int J Urol. 2013. Vol. 20, N 2. P. 208-213.
- Константинова О.В., Яненко Э.К., Кульга Л.Г. Типы метаболических нарушений у больных мочекислым уролитиазом. // Сб. научных работ НИИ урологии МЗ РФ. М., 1999. Т. 10. С. 123-127.



# Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ  
№1  
В ГЕРМАНИИ\*\*



ОТПУСК  
БЕЗ  
РЕЦЕПТА

**БЛЕМАРЕН®**  
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные\*
- ✓ Оксалатные

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса



**esparma®**

\* При содержании оксалатов менее 25% \*\* По данным компании IMS за 2011 год

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71. [www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru) [www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение  
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

# Влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии

Effect of the phytocompound Canephron® N on the efficacy of the extracorporeal shock-wave lithotripsy

M.I. Davidov, A.M. Igoshev

**Aim of the study:** to investigate the effect of phytomedicine Canephron® N on the outcomes of the extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL).

**Materials and methods.** This study was prospective and included randomization. Overall, 642 patients were included with ESWL using "Dornier Compact Delta II". In the first group 320 patients received one day before the ESWL and 90 days thereafter Canephron® N 2 dragees 3 times pro day. In the second group 322 patients did not receive Canephron® N.

**Results.** In the first group 81.9% of patients were stone-free at day 5 after procedure (65.2% in control group), at day 90 – 93.1% of patients (78.3% in control group). In the second group complications arose in 17.1% of patients, including acute obstructive pyelonephritis (1.2%), steinstrasse in 2.2% and renal colic in 13.7% of patients. Mean hospitalization length was 9.8±0.8 days in the Group 2. In the Canephron® N group complications rate was 1.2% with mean hospitalization duration 6.0±0.5 days. The other putative effects of Canephron® N were increase in the dairy diuresis, stimulation of renal filtration, decrease in the severity of leukocyturia, bacteriuria and proteinuria, compared to the patients in group 2.

**Conclusions:** Canephron® N could ameliorate the withdrawal of the stone fragments, decrease the complication rate after ESWL and hospitalization length. It could also reduce the recurrence rate.

М.И. Давидов, А.М. Игошев

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

**М**очекаменная болезнь (МКБ) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний. По данным О.И. Аполихина и соавт. [1], в России число официально зарегистрированных новых больных МКБ составляет ежегодно почти 750 тыс. чел., а в США это заболевание встречается у 5,2% населения [2].

Внедрение в урологическую практику дистанционной ударно-волновой литотрипсии принципиально изменило подходы к лечению МКБ, позволив в большинстве случаев отказаться от открытого оперативного вмешательства. Однако, как справедливо отмечает Д.А. Бешлиев [3], дистанционная литотрипсия (ДЛТ) требует постоянного совершенствования. Важно не только разрушить конкремент в почке или мочеточнике, но и добиться скорейшего и неосложненного отхождения всех его фрагментов.

Разработав и внедрив сложнейшую аппаратуру для ДЛТ, урологи, чтобы снизить число осложнений и добиться быстрой и безболезненной элиминации фрагментов конкремента, обратились к старейшему методу лечения, известному с 27 века до н.э. – к фитотерапии. Однако к современной фитотерапии ныне предъявляются строгие требования. Это должны быть не БАДы, а полноценные лекарственные средства, приготовленные по новым технологиям, с доказанными в исследованиях эффективностью и безопасностью, с приме-

нением особых способов выращивания растений, сбора, переработки и производства, с многоступенчатым контролем качества. Таким препаратом нового поколения является Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия).

В состав этого препарата входят золототысячник (*Centaureum umbellatum*), любисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Активными веществами указанных растений являются фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталины, розмариновая кислота и флавоноиды. Препарат Канефрон® Н обладает выраженным антимикробным, антиадгезивным, противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим, сосудорасширяющим, нефропротекторным и антиоксидантным действием [4-6].

Важно, что к компонентам Канефрона® Н не развивается устойчивости микроорганизмов, в отличие от синтетических антибактериальных средств.

Каждый из перечисленных эффектов Канефрона® Н весьма ценен для больных МКБ, подвергающихся ДЛТ, которым необходима и защита почечной паренхимы от повреждающих действий ударных волн, и улучшение функции почки с усилением диуреза, и расширение мочеточника для быстрой элиминации фрагментов камня, и антимикробный и противовоспалительный эффекты с учетом почти постоянного наличия инфекции и воспаления при МКБ и обострения этих процессов после дробления камня и при отхождении его фрагментов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В урологической клинике ПГМУ на базе ГКБ №2 г. Перми в 2011-2013 гг. проведено проспективное рандомизированное исследование с целью изучения влияния растительного лекарственного препарата Канефрон® Н на результаты ДЛТ.

Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие.

Всем больным проведено комплексное клиническое обследование, включающее общие анализы крови и мочи, пробу Де Альмейда, биохимические исследования сыворотки крови с определением белка, глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты; пробу Реберга, коагулограмму, ЭКГ, посев мочи по методу Gould, обзорную и экскреторную урографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыводящих путей. По показаниям выполняли изотопную ренографию или динамическую нефросцинтиграфию, компьютерную томографию, уретеропиелоскопию, доплерографию сосудов почек и другие методы.

**Критерии включения:** больные с одиночными камнями лоханки, чашечки или мочеточника диаметром от 0,6 до 2,0 см.

**Критерии исключения:** беременность, нефункционирующая почка, обструкция в мочевыводящих путях ниже уровня камня, нарушения свертывающей системы крови, ожирение, острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, коралловидные или множественные камни почек, показания к дренированию почки катетером-стент или мочеточниковым катетером.

Всем больным ДЛТ проводилась на аппаратуре «Dornier Compact Delta II» с электромагнитным принципом генерации ударных волн, при наличии ультразвуковой и рентгеновской систем наведения. ДЛТ выполнялась без обезболивания, в щадящем режиме, при этом 76% импульсов проведено в низкоэнергетическом режиме.

Полная фрагментация камня до

размеров фрагментов менее 2-3 мм достигнута у 298 (93,13%) больных 1-й группы и у 300 (93,17%) пациентов 2-й группы ( $p>0,05$ ). Частичная дезинтеграция произошла у 19 (5,94%) больных 1-й группы и у 19 (5,90%) пациентов 2-й группы ( $p>0,05$ ).

По возрасту, полу, клиническому течению болезни, размерам и локализации камней, степени инфицирования мочевыводящих путей, методике выполнения ДЛТ и результатам фрагментации камня больные 1-й и 2-й групп не различались между собой (табл. 1).

После ДЛТ осуществляли наблюдение за больными, проводя все исследование в динамике. Сроки отхождения фрагментов конкрементов определяли по УЗИ (ежедневно или через день) и рентгенологически (по показаниям). После выписки из стационара за больным осуществлялось диспансерное наблюдение в поликлинике с контрольным обследованием через 3 месяца (т.е. после завершения курса лечения Канефроном® Н) и через 1 год (отдаленные результаты лечения).

Влияние Канефрона® Н на результаты ДЛТ оценено по следующим критериям:

- наличие полной элиминации фрагментов камня через 5 суток и 90 суток после ДЛТ;

- число больных с почечной ко-

ликой и «каменной дорожкой» в мочеточнике после ДЛТ;

- наличие инфекционно-воспалительных и других осложнений после ДЛТ;

- наличие послеоперационной лейкоцитурии и бактериурии;

- средний послеоперационный койко-день и средний срок реабилитации больных с восстановлением трудоспособности;

- наличие рецидива МКБ в течение 1 года после ДЛТ.

Статистическая обработка показателей проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При создании базы данных использовался редактор Microsoft Excel. Достоверность различий между показателями оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия в результатах, полученных для 2-х групп, признавались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 642 больных МКБ с камнями почек и мочеточников (из них 307 мужчин) в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст 43, 7 года), которым была выполнена ДЛТ. Больные методом случайных чисел были разделены в две группы. В 1-й (основной) группе 320 больных за сутки до ДЛТ и в течение 90 суток

Таблица 1. Исходная характеристика больных МКБ, параметры ДЛТ и эффект разрушения камня

| Показатели                                    | Основная группа (n=320) | Группа сравнения (n=322) | Уровень значимости, p |
|---|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Средний возраст больных, лет                  | 43,2±4,8                | 44,2±4,9                 | >0,05                 |
| Число мужчин                                  | 152(47,5%)              | 155(48,1%)               | >0,05                 |
| Локализация камней: лоханка                   | 133(41,6%)              | 135(41,9%)               | >0,05                 |
| чашечка                                       | 32(10%)                 | 30(9,4%)                 | >0,05                 |
| Верхняя треть мочеточника                     | 60(18,7%)               | 61(18,9%)                | >0,05                 |
| Средняя треть мочеточника                     | 48(15%)                 | 50(15,5%)                | >0,05                 |
| Нижняя треть мочеточника                      | 47(14,7%)               | 46(14,3%)                | >0,05                 |
| Размеры камня почки, см                       | 1,5±0,2                 | 1,5±0,3                  | >0,05                 |
| Размеры камня мочеточника, см                 | 0,75±0,1                | 0,73±0,1                 | >0,05                 |
| Боли в пояснице, число больных                | 320(100%)               | 322(100%)                | >0,05                 |
| Лейкоцитурия, число больных                   | 208(65%)                | 206(64%)                 | >0,05                 |
| Бактериурия, число больных                    | 131(40,9%)              | 127(39,4%)               | >0,05                 |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л           | 90±4                    | 88±4                     | >0,05                 |
| Клубочковая фильтрация, мл/мин                | 73,8±4,8                | 72±4,9                   | >0,05                 |
| Суточный диурез, мл                           | 1190±69                 | 1211±65                  | >0,05                 |
| pH мочи                                       | 5,7±0,5                 | 5,8±0,5                  | >0,05                 |
| Число сеансов ДЛТ на один камень              | 1,26±0,2                | 1,24±0,2                 | >0,05                 |
| Среднее число импульсов на камень почки       | 1419±140                | 1401±138                 | >0,05                 |
| Среднее число импульсов на камень мочеточника | 1682±170                | 1698±174                 | >0,05                 |
| Полная фрагментация камня, число больных      | 298(93,13%)             | 300(93,17%)              | >0,05                 |
| Частичная фрагментация камня, число больных   | 19(5,94%)               | 19(5,90%)                | >0,05                 |



после нее ежедневно получали препарат Канефрон® Н (Bionogica SE, Германия) в дозе по 2 драже 3 раза в сутки перорально.

У 322 пациентов 2-й (контрольной) группы проводилась ДЛТ со стандартной послеоперационной терапией (увеличение потребляемой жидкости, усиление двигательной активности, спазмолитики по показаниям).

Субъективно больные 1-й группы, получающие Канефрон® Н, в первые дни после ДЛТ чувствовали себя лучше, чем больные группы сравнения. Несмотря на одинаковый процент дезинтеграции камней во время ДЛТ в наблюдаемых группах (93,1%), сроки освобождения почек и мочевыводящих путей от раздробленных фрагментов значительно различались. В 1-й группе больных на фоне приема Канефрона® Н через пять суток после ДЛТ полное освобождение почек и мочевыводящих путей от фрагментов камней зафиксировано у 262 (81,9%) больных, а во 2-й группе – только у 210 (65,2%) больных. Разница между показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после ДЛТ (т.е. после завершения курса лечения Канефроном® Н) полное освобождение мочевыводящих путей от фрагментов камней наступило у 298 (93,1%) больных основной группы (т.е. у всех пациентов, у которых при ДЛТ удалось добиться полной дезинтеграции камня) и у 252 (78,3%) больных группы сравнения. При этом во 2-й группе элиминации фрагментов добивались с большими усилиями (дополнительные сеансы ДЛТ, установка в мочеточник катетера или стента, дополнительная контактная уретеролитотрипсия дорожки фрагментов и др.), а у 48 больных полностью дезинтегрированные путем ДЛТ фрагменты камней так и не отошли из мочевыводящих путей, в большинстве случаев в последующем став ядром нового камнеобразования.

В основной группе, благодаря применению Канефрона® Н, фрагменты камня отходили, как правило,

безболезненно; приступы почечной колики отмечены только у трех (0,9%) больных. В группе сравнения почечная колика отмечена у 44 (13,7%) пациентов ( $p < 0,01$ ). Это потребовало большого расхода наркотических и ненаркотических анальгетиков для купирования болевого приступа у больных группы сравнения.

«Каменная дорожка» в тазовом отделе мочеточника наблюдалась у 7 (2,2%) больных 2-й группы и отсутствовала у больных 1-й группы.

Острый пиелонефрит, обусловленный обструкцией тазового отдела мочеточника фрагментами камней, развился у четырех (1,2%) больных второй группы и лишь у одного (0,3%) пациента основной группы.

Общее количество осложнений в ближайшем (стационарном) периоде после ДЛТ составило только 1,2% в 1-й группе и 17,1% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Таким образом, благодаря применению Канефрона® Н, осложнения после ДЛТ удалось уменьшить на 15,9%, что является весьма существенным.

Все возникшие после ДЛТ осложнения купированы консервативно. Тем не менее, во 2-й группе больных, в связи с большой частотой «каменных дорожек» в мочеточнике, острого обструктивного пиелонефрита и почечных колик, потребовалось большое число дополнительных инвазивных вмешательств (катетеризации мочеточника и установка катетера-стента в мочеточник), что увеличило нагрузку на медперсонал и потребовало дополнительной эксплуатации дорогостоящей техники и оборудования.

Большое число ближайших осложнений ДЛТ во 2-й группе удлинит средним койко-день в этой группе больных. Он составил  $9,8 \pm 0,8$  и ока-

зался на 63,3% дольше, чем в 1-й группе ( $6,0 \pm 0,5$ ) ( $p < 0,05$ ).

Поскольку после выписки больных из стационара они сразу приступали к работе, средние сроки реабилитации пациентов и восстановления трудоспособности составили  $9,8 \pm 0,8$  суток во 2-й группе и  $6,0 \pm 0,5$  суток в 1-й группе.

Риск острого пиелонефрита после ДЛТ связан не только с возможной обструкцией мочеточника фрагментами разрушенного камня, но и с выходом микроорганизмов из глубоких слоев разрушенного конкремента в просвет мочевыводящих путей. Мы изучили динамику лейкоцитурии, среднего числа лейкоцитов в 1 мл мочи и динамику бактериурии до ДЛТ и в сроки 5 и 90 суток после ДЛТ (рис. 1-2, табл. 2).

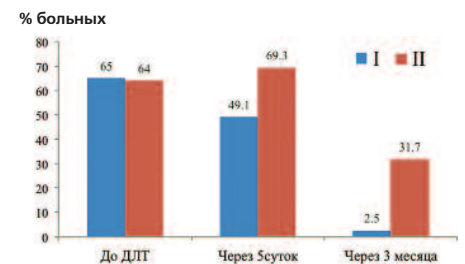


Рис. 1. Динамика лейкоцитурии у больных обеих групп до и после ДЛТ. I – 1-я группа больных, II – 2-я группа.

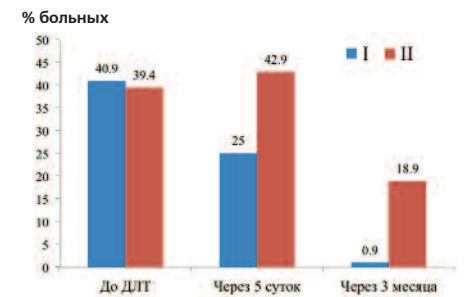


Рис. 2. Динамика бактериурии у больных обеих групп до и после ДЛТ. I – 1-я группа больных, II – 2-я группа.

Во 2-й группе, в которой больным не проводилась фитотерапия, через 5 суток после ДЛТ установлено увеличение числа больных с лейкоцитурией (223 чел.; 69,3%), по-вышение среднего числа лейкоцитов в 1 мл

Таблица 2. Динамика числа лейкоцитов в 1 мл мочи у больных 1-й и 2-й групп до и после ДЛТ

| Срок исследования        | Число лейкоцитов в 1 мл мочи |                 | Уровень значимости $p$ |
|--------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------|
|                          | 1-я группа                   | 2-я группа      |                        |
| До ДЛТ                   | $12820 \pm 450$              | $12090 \pm 360$ | $> 0,05$               |
| Через 5 суток после ДЛТ  | $5051 \pm 210$               | $14280 \pm 385$ | $< 0,01$               |
| Через 3 месяца после ДЛТ | $1998 \pm 125$               | $6088 \pm 290$  | $< 0,01$               |

мочи до  $14280 \pm 385$  и увеличение числа больных с бактериурией (138 чел.; 42,9%). Постепенная элиминация фрагментов камня, в том числе, инфицированных, и улучшение уродинамики способствовали уменьшению числа больных с лейкоцитурией и бактериурией, но даже через 3 месяца после ДЛТ в этой группе лейкоцитурия сохранялась у 102 (31,7%) больных, а бактериурия — у 61 (18,9%).

Иная картина была в основной группе больных, где уже через 5 суток после ДЛТ число больных с лейкоцитурией и бактериурией значительно уменьшилось и составило соответственно 49,1% и 25,0%, а число лейкоцитов в 1 мл мочи снизилось до  $5051 \pm 210$ . Полученные результаты обусловлены антимикробным и противовоспалительным эффектами Канефрона® Н, который получали данные больные. Через 90 суток у подавляющего большинства пациентов основной группы произошла санация мочевыводящих путей: бактериурия сохранилась лишь у 3 (0,9%) больных; лейкоцитурия — у 8 (2,5%), а среднее число лейкоцитов в 1 мл мочи нормализовалось.

Указанные выше положительные сдвиги, произошедшие под влиянием Канефрона® Н, явились не только профилактикой инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ и МКБ. Это, также, может препятствовать образованию новых конкрементов, т.е. снизить риск рецидивов МКБ.

Наряду с другими факторами быстрому отхождению фрагментов

камней у большинства больных основной группы способствовало значительное повышение у них суточного диуреза, который в среднем составил 143% от исходного уровня через 5 суток и 139,1% от исходного уровня к 90 суткам после ДЛТ. Это произошло под влиянием канефрона Н, обладающего сильным диуретическим эффектом (табл. 3). Суточный диурез у больных основной группы повысился более значительно ( $p < 0,01$ ), чем у больных контрольной группы, где использовалась рутинная водная нагрузка.

В исследовании было выявлено некоторое нефропротекторное действие канефрона Н. Любая ДЛТ приводит к минимальному стресс-ущибу почечной паренхимы [3]. Однако канефрон Н, обладающий нефропротекторным действием, несколько уменьшал неблагоприятное воздействие ударных волн на паренхиму почек.

Во 2-й группе через 5 суток после ДЛТ несколько снижалась клубочковая фильтрация, незначительно возрастало среднее содержание креатинина сыворотки крови, и практически у всех больных отмечена протеинурия. Изменения этих показателей у больных основной группы были менее выражены, а через 90 суток отмечено снижение уровня креатинина сыворотки крови, возрастание клубочковой фильтрации и значительное снижение числа больных с протеинурией по сравнению с исходным уровнем до ДЛТ (табл. 3).

Важно, что регулярный трехмесячный прием Канефрона® Н под-

держивал рН мочи в оптимальных пределах — от 6,2 до 6,5. При данных значениях рН создаются наиболее благоприятные условия для метафизики МКБ [4, 7].

Диспансерное наблюдение за больными показало, что при сроке наблюдения 1 год после ДЛТ рецидив камней почек и мочеточников в 1-й группе наблюдался лишь у 9 (2,8%) больных, а во 2-й группе был зафиксирован у 21 (6,5%) больных, т.е. отмечен в 2,3 раза чаще.

Канефрон® Н хорошо переносится. В основной группе ни у одного пациента признаков непереносимости, побочных эффектов и осложнений при приеме Канефрона® Н не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование дополняет и углубляет сведения о благоприятном действии Канефрона® Н на больных, подвергнутых ДЛТ. Так, А.В. Амосов и соавт. [7] отмечают, что к моменту выписки из стационара после ДЛТ полное отхождение фрагментов камня без проведения литокинетической терапии отмечается лишь у 28,1% больных. Назначение после ДЛТ Канефрона® Н приводило к значительной стимуляции литокинеза: в течение 5 суток после ДЛТ фрагменты камней почек отходили у 72,7% больных, верхней трети мочеточника — у 71,4%, нижней трети мочеточника — у 90%. По мнению указанных авторов [7], это обусловлено комплексным спазмолитическим и диуретическим действием препарата и его другими эффектами, в частности уменьшением отека слизистой мочеточника под влиянием противовоспалительного действия препарата.

А.И. Неймарк и И.В. Каблова [8] изучали содержание щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и других ферментов в моче и установили, что ДЛТ оказывает прямое повреждающее действие на канальцевый аппарат почки с повышением проницаемости клеточных мембран, что подтверждается резким повышением

Таблица 3. Показатели функции почек у больных обеих групп до и после ДЛТ (числитель — основная группа, знаменатель — группа сравнения)

| Показатели                          | До ДЛТ                              | Через 5 суток                       | Через 3 месяца                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Суточный диурез                     | $\frac{1190 \pm 69}{1211 \pm 65}$   | $\frac{1702 \pm 95}{1450 \pm 66}$   | $\frac{1655 \pm 80}{1395 \pm 76}$   |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | $\frac{90 \pm 4}{88 \pm 4}$         | $\frac{99 \pm 5}{114 \pm 9}$        | $\frac{80 \pm 4}{87 \pm 4}$         |
| Клубочковая фильтрация, мл/мин      | $\frac{73,8 \pm 4,8}{72,0 \pm 4,9}$ | $\frac{74,4 \pm 5,0}{67,1 \pm 6,2}$ | $\frac{82,0 \pm 4,8}{74,0 \pm 5,0}$ |
| Процент больных с протеинурией, %   | $\frac{65,0}{64,0}$                 | $\frac{65,9}{99,4}$                 | $\frac{7,8}{31,7}$                  |
| рН мочи                             | $\frac{5,7 \pm 0,5}{5,8 \pm 0,5}$   | $\frac{6,2 \pm 0,4}{5,9 \pm 0,6}$   | $\frac{6,5 \pm 0,4}{5,9 \pm 0,5}$   |

цаеактивности изучаемых ферментов в ближайшее время после ДЛТ. При проведении ДЛТ больным, которые получали Канефрон® Н, уровень ферментов повышался незначительно и в течение нескольких суток после ДЛТ приходил в норму, что доказывает нефропротекторное действие Канефрона® Н. Таким образом, назначение Канефрона® Н способствует защите почки от повреждающего действия ударных волн.

Ю.Г. Аляев и соавт. [4] придают большое значение антимикробному и противовоспалительному действию Канефрона® Н, назначаемому после ДЛТ. Благодаря Канефрону® Н, в основной группе больных после ДЛТ лейкоцитурия купировалась через 7 суток у 90% пациентов, в то время как в группе сравнения только у 42%. Назначение Канефрона® Н является профилактикой развития инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ, в

частности, острого пиелонефрита. С.Н. Калинина и соавт. [9] назначали Канефрон® Н до и после выполнения ДЛТ и отметили, что у больных основной группы за 60 суток происходило исчезновение лейкоцитурии у 82,6% больных и ликвидация бактериурии у большинства пациентов.

Ю.Г. Аляев и соавт. [4] изучали роль Канефрона® Н в метафилактике МКБ. Оказалось, что трехмесячная терапия этим препаратом после ДЛТ способствует снижению концентрации мочевой кислоты в крови и моче, снижению гиперкальциурии и нормализует рН мочи, поддерживая его на уровне 6,2-6,8, что препятствует выпадению кристаллов солей в осадок.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают эффективность препарата Канефрон® Н в лечении больных

МКБ в период и после проведения дистанционной литотрипсии. Происходит более быстрая и полная элиминация фрагментов разрушенного камня из мочевыводящих путей по сравнению с больными группы сравнения. Препарат снижает частоту возникновения почечной колики и риск формирования "каменной дорожки" в мочеточнике после ДЛТ. Канефрон® Н эффективен в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ, снижая степень лейкоцитурии и бактериурии. Уменьшается общее количество осложнений после ДЛТ, на 63,3% сокращаются сроки лечения. Трехмесячный прием Канефрона® Н играет положительную роль в метафилактике МКБ, в 2,3 раза сокращая число рецидивов камней почек и мочеточников. Препарат Канефрон® Н хорошо переносится больными и не имеет побочных эффектов. ■

### Резюме:

*Цель:* изучить влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

*Материалы и методы.* В проспективное, рандомизированное исследование было включено 642 больных мочекаменной болезнью, которым выполнена дистанционная литотрипсия (ДЛТ) на аппарате «Dornier Compact Delta II». Пациенты первой (основной) группы (320 чел.) за сутки до ДЛТ и в течение 90 суток после ДЛТ получали Канефрон® Н в дозе по 2 драже 3 раза в сутки. Пациентам второй (контрольной) группы (322 чел.) Канефрон® Н не назначался.

*Результаты.* В 1-й группе через 5 суток после ДЛТ полное освобождение почек и мочевыводящих путей от фрагментов камней достигнуто у 81, 9% больных (в контрольной группе у 65,2 %), через 90 суток – у 93,1% больных (в контрольной группе – у 78,3%). Во 2-й группе после ДЛТ осложнения развились у 17,1% больных, в том числе острый обструктивный пиелонефрит у 1,2%, «каменная дорожка» в мочеточнике у 2,2% и почечная колика – у 13,7% больных, койко-день составил 9,8±0,8. При назначении Канефрона® Н в 1-й группе больных число осложнений составило лишь 1,2%, а койко-день 6,0 ±0,5. Помимо этого, назначение Канефрона® Н способствовало более значительному повышению суточного диуреза, скорости клубочковой фильтрации, уменьшению лейкоцитурии, бактериурии и протеинурии по сравнению с больными 2-й группы. Через 1 год после ДЛТ у больных 1-й группы отмечено в 2,3 раза меньше число случаев рецидива МКБ по сравнению с пациентами 2-й группы.

*Выводы.* Канефрон® Н способствует более раннему и полному отхождению из мочевыводящих путей фрагментов разрушенных конкрементов, уменьшает число осложнений ДЛТ, сокращает сроки лечения больных и снижает количество рецидивов МКБ.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, камни почек и мочеточников, дистанционная литотрипсия, фитотерапия, Канефрон® Н.

**Key words:** urolithiasis, stones kidney and ureter, shock-wave lithotripsy, phytotherapy, Canefron® N.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Эпидемиология МКБ в различных регионах РФ по данным официальной статистики. // Саратов. науч. – мед. журн. 2011. № 7. С. 120-121.
2. Brenner ZZ, Winchester JE, Salman H, Bergman M. Nephrolithiasis: evaluation and management. // South Med J 2011. Vol. 104, № 2. P. 133-139.
3. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
4. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Саенко В.С., Дзеранов Н.К., Амосов А.В. Растительный препарат канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью. // Урология. 2012. № 6. С. 22-25.
5. Синякова Л.А. Современный взгляд на профилактику рецидивов инфекций нижних мочевыводящих путей. // Consilium Medicum. 2014. Т. 16, № 7. С. 47-50.
6. Перепанова Т.С., Хазан П.С. Растительный препарат канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей. // Врачебное сословие. 2005. № 4-5. С. 44-46.
7. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. // Урология. 2010. № 5. С. 65-71.
8. Неймарк А.И., Каблова И.В. Комплексное лечение больных нефролитиазом с использованием канефрона Н. // Урология. 2008. № 6. С. 11-14.
9. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Семенов В.А., Тиктинский Н.О., Мелконян А.В. Роль канефрона Н при лечении хронического пиелонефрита и профилактике его осложнений. // Урология. 2006. № 1. С. 22-25.





Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

# Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02



- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

Природа. Наука. Здоровье.



Любисток



Золототысячник



Розмарин

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

РЕКЛАМА



# Функциональные результаты коррекции гипоспадии на основании данных урофлоуметрии

## Functional results of hypospadias correction based on uroflowmetry findings

Y.E. Rudin, V.V. Romikh,  
T.N. Garmanova,  
D.V. Marukhnenko

**Introduction.** Many technical approaches are now widely used for surgical correction of hypospadias. The outcome measures are still not standardized. We investigate uroflowmetry as a method for efficacy control after surgical treatment.

**Materials and methods.** We have included 135 pediatric patients with hypospadias correction occurred in a period of 2012-2014 years. Patients were divided into three groups: 45 children operated on using TIP (tubularized incised plate urethroplasty) in 1st group, 35 children with GTIP operation (prepuccial graft TIP) in 2nd group, and 55 patients with Mathieu Onlay Island Flap approach which formed a third group. Functional results were evaluated using uroflowmetry.

**Results.** Preoperatively Qmax was  $15.9 \pm 5.2$  ml/sec, average micturition speed was  $7.7 \pm 2.5$  ml/sec, voiding volume was  $95 \pm 22.5$  ml. Preoperatively uroflowmetry curve was normal in 72 patients (67.4%), intermitting curve – in 20 patients (18.5%), and classic obstructive type of curve was visible in 15 patients (14.5%). Follow-up time points were 1, 3, 6 and 12 months post-op. At month 12 obstructive voiding was evident in 3 patients (20%) in 1st group, in 1 (9.1%) – in 2nd group, and in 2 (13.3%) – in third group.

**Conclusions.** Uroflowmetry parameters are changing after the hypospadias correction: one third of patients has deviations preoperatively; maximal decrease in Qmax is visible at month 1 after operation due to scarring. Therefore, using uroflowmetry for outcome control is reasonable only at least 2 months after the operation.

Ю.Э. Рудин, В.В. Ромих, Т.Н. Гарманова, Д.В. Марухненко  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Г**ипоспадия – одно из наиболее частых врожденных заболеваний, которое встречается у одного на 200-300 новорожденных [1-3] или же составляет 5,2-8,2 на 1000 новорожденных мальчиков [4-5]. Этот порок развития мочеиспускательного канала связан с нарушением внутриутробного развития уретральной трубки и вентральной части крайней плоти и с искривлением полового члена кзади [6]. У большей части пациентов с гипоспадией наружное отверстие уретры находится в венечной борозде, под венечной бороздой или на головке полового члена. При средних и тяжелых формах гипоспадии наружное отверстие находится на стволе полового члена, на мошонке или на промежности [7]. Чаще всего тяжелые формы гипоспадии сочетаются с нарушением развития внутренних половых органов, что обуславливает наличие признаков женского или мужского псевдогермафродитизма [8].

В настоящее время существует множество способов коррекции гипоспадии, но нет согласованности в оценке результатов лечения. Ранее мы писали о стандартизации оценки косметических результатов лечения с помощью разработанного нами опросника [9]. В данной работе мы оценивали функциональные результаты оперативной коррекции гипоспадии на основании данных урофлоуметрии (УФМ). В литературе описываются случаи функциональной инфравезикальной обструкции после коррекции гипоспадии. S. Vallasciani и соавт. описали три клинических случая функциональной обструкции в послеоперационном периоде, проявляющиеся снижением ско-

рости мочеиспускания при нормальных данных уретрографии и калибровки уретры под наркозом [10]. После выполнения повторной операции у пациентов отмечались нормальные параметры мочеиспускания. Авторы считают, что эти изменения обусловлены тем, что после операции эластичность неоуретры снижена и она не расширяется при прохождении мочи, тем самым становясь причиной «функциональной обструкции». Хотя, с точки зрения уродинамики, данный вид обструкции является сочетанием функциональной и механической.

*Цель работы* – оценка степени нарушения мочеиспускания у пациентов с гипоспадией на дооперационном этапе и в разные сроки после операции по данным УФМ, а также определение роли этого метода обследования в оценке функциональных результатов коррекции гипоспадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В результате анализа историй болезни больных детского уроandroлогического отделения НИИ урологии Минздрава России за период с февраля 2012 г. по февраль 2013 г., нами были отобраны 135 пациентов, оперированных по поводу гипоспадии.

**Критерий включения:** мальчики в возрасте от 10 месяцев до 17 лет с дистальной формой гипоспадии, требующей хирургической коррекции.

**Критерии исключения:** наличие у пациента проксимальной формы гипоспадии; возраст менее 10 месяцев.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от типа выполняемой уретропластики. В I группу вошли 45 детей, оперированных с ис-

пользованием методики ТПР (уретропластика тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой). II группу составили 35 детей, оперированных по методике GTTP (уретропластика с использованием тубуляризированной рассеченной уретральной площадки со вставкой свободного лоскута крайней плоти в зону рассечения). В III группу были включены 55 больных, в лечении которых были использованы методики накладного лоскута на сосудистой ножке (Mathieu и Onlay Island Flap). Возрастной состав пациентов в группах отражен в таблице 1.

Средний возраст детей с гипоспадиями в I группе составил  $3,76 \pm 1,36$  лет, во II группе –  $3,69 \pm 1,33$  лет, в III –  $4,89 \pm 2,1$  лет. Анализ ANOVA не выявил статистически значимых различий возрастных показателей между группами, что позволило нам сравнивать различные показатели у детей всех групп.

Пациенты, включенные в исследование, имели различные формы дистальной гипоспадии: головчатую, венечную, дистальностволовую и среднестволовую без деформации или с небольшим искривлением кавернозных тел (до  $30^\circ$ ). В I группе у 4,4% пациентов была головчатая форма гипоспадии, у 35,6% – венечная и у 60% – дистальностволовая и среднестволовая форма гипоспадии. Во II группе эти показатели составили 0%, 34,2% и 65,8% соответственно, в III – 1,8%, 38,1% и 60,1% соответственно. Проведя статистический анализ по методу  $\chi^2$ , мы не выявили статистически значимых различий по процентному составу формы гипоспадии между группами до операции.

Оценка уродинамических параметров в работе проводилась до и после операции методом УФМ. Для обследования применялось оборудование Laborie UROCAP II и MMS Family 2000.

Стандартную УФМ проводили по достижении нормального позыва к мо-

чеиспусканию. Как правило, специальной подготовки больного перед проведением УФМ не требовалось, за исключением разъяснения ребенку хода предстоящей процедуры. Больному предлагали опорожнить мочевой пузырь в воронку в привычном для него положении (стоя).

Обструктивный тип мочеиспускания указывал на нарушение опорожнения мочевого пузыря, не позволяя точно локализовать место предполагаемой дисфункции. Для того, чтобы получаемые при исследовании потока мочи результаты были достоверными, мы старались свести к минимуму психологический дискомфорт и предоставить пациента самому себе, путем создания в кабинете комфортной и обстановки. УФМ проводилась как первоочередное исследование, т.к. после инструментальных манипуляций на нижних мочевых путях измерение потока мочи может давать недостоверные результаты. Часто мы сталкивались с тем, что первая урофлоуграмма не соответствовала ожидаемой или имела артефакты, то есть не позволяла считать исследование достоверным. Поэтому перед проведением УФМ проводилась дополнительная беседа с ребенком и родителями для получения информации о характере позыва к мочеиспусканию (слабый, нормальный, сильный или его отсутствие), а также о соответствии объема выделенной мочи, качестве опорожнения мочевого пузыря (однофазное или прерывистое) и силе струи по сравнению с тем, которые наблюдаются в привычной домашней обстановке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

УФМ была выполнена 107 детям с гипоспадией, имеющим навыки пользования горшком. В течение дол-

го времени показания для выполнения операции у пациентов с дистальными формами гипоспадии оставались спорными и в основном включали в себя только коррекцию косметического дефекта. В дальнейшем показания к операции несколько изменились в связи с тем, что помимо косметического дефекта, у трети пациентов с дистальными формами гипоспадии выявляли нарушения мочеиспускания по обструктивному типу. Мы проанализировали данные УФМ пациентов до операции с целью оценки типа мочеиспускания, а также для того, чтобы иметь возможность сравнивать не только средние значения по группе, но изменения качества мочеиспускания у каждого конкретного пациента в послеоперационном периоде. Среднее значение максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{\max}$ ) в общей группе больных составило  $15,9 \pm 5,2$  мл/с, средняя скорость мочеиспускания ( $Q_{\text{ср}}$ ) –  $7,7 \pm 2,5$  мл/с, объем выделенной мочи –  $95 \pm 22,5$  мл. Мы проанализировали значение  $Q_{\max}$  в зависимости от возраста и объема мочевого пузыря и сравнили полученные данные с нормативными показателями, предложенными, соответственно, А.А. Ахунзяновым [8] и О.В. Староверовым и соавт. [11]. В группах детей до 4-летнего возраста сравнение с нормативами было достаточно условным в связи с тем, что у младших детей функциональный объема мочевого пузыря не достигает объема 150 мл (по формуле  $\text{объем} = 30 + 30n$ , где  $n$  – возраст в годах), необходимого для достоверной оценки параметра  $Q_{\max}$ . Данные УФМ оценивались в каждой группе в зависимости от вида операции и возрастного интервала. В результате анализа полученных данных статистически значимых различий по средней и максимальной скорости мочеиспускания и по объему выделенной мочи среди групп не выявлено ( $p=0,23$  между группами 1 и 2,  $p=0,45$  между группами 1 и 3,  $p=0,34$  между группами 2 и 3) (табл. 2).

Установлено, что у обследованных пациентов до операции отмечались нарушения таких показателей

Таблица 1. Возрастной состав пациентов с гипоспадией

| Возраст больных, лет | I группа (n=45) |            | II группа (n=35) |            | III группа (n=55) |            |
|----------------------|-----------------|------------|------------------|------------|-------------------|------------|
|                      | Абс.            | %          | Абс.             | %          | Абс.              | %          |
| 10 мес.-3 года       | 21              | 44,5       | 13               | 36,7       | 15                | 28         |
| 3-6 лет              | 13              | 29         | 9                | 26,5       | 18                | 33         |
| 6-10 лет             | 1               | 2,1        | 4                | 12,2       | 8                 | 15         |
| 10 лет и старше      | 10              | 23,4       | 9                | 24,6       | 14                | 24         |
| <b>Всего</b>         | <b>45</b>       | <b>100</b> | <b>35</b>        | <b>100</b> | <b>55</b>         | <b>100</b> |



УФМ, как  $Q_{\max}$  и  $Q_{\text{ср}}$  (табл. 2-4). Однако наибольшее отклонение от возрастной нормы мы отметили у пациентов старшего возраста (>10 лет). Вероятно, это связано с тем, что большая часть детей в данной группе были неоднократно оперированы ранее, и имеющиеся изменения связаны с рубцовыми процессами вследствие этих операций. Кроме того, дети с дистальной гипоспадией старшего возраста обращаются за помощью чаще именно в связи с нарушениями мочеиспускания.

Таким образом, мы подтвердили данные о том, что нарушения мочеиспускания по обструктивному типу отмечается в среднем у трети пациентов с дистальными формами гипоспадии.

Также был проведен анализ форм кривой УФМ. До операции у 72 (67%) пациентов была нормальная урофлоуметрическая кривая – в виде колокола (рис. 1), у 20 (18,5%) пациентов – интермиттирующая кривая или по типу «стакатто» (рис. 2), что свидетельствовало о прерывистом, дискоординированном мочеиспускании. В основном такая форма кривой отмечалась у па-

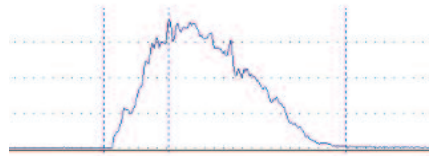


Рис. 1. Кривая УФМ в виде «колокола»

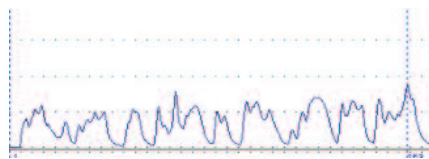


Рис. 2. Обструктивная прерывистая кривая УФМ – «стакатто»

циентов младшего возраста (до 3 лет). У 15 пациентов был классический обструктивный тип кривой (рис. 3). Таким образом, можно отметить тенденцию к «обструктивному» мочеиспусканию у детей с дистальной формой гипоспадии.

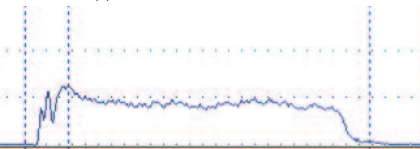


Рис. 3. Обструктивная кривая УФМ – «плато»

Были проанализированы параметры мочеиспускания –  $Q_{\max}$  и  $Q_{\text{ср}}$  в зависимости от объема выделенной мочи. Выявлено некоторое снижение обоих показателей (табл. 5).

Предоперационный анализ дан-

Таблица 2. Средние дооперационные уродинамические показатели в группах

| Группы больных | $Q_{\max}$ , мл/с | $Q_{\text{ср}}$ , мл/с | V мочи, мл |
|----------------|-------------------|------------------------|------------|
| I группа       | 12,3±2,3          | 7,1±3,6                | 94,4±24,5  |
| II группа      | 15,6±5,2          | 7,9±3,2                | 95,6±23,1  |
| III группа     | 16,2±4,3          | 8,2±4,2                | 105,2±25,6 |

Таблица 3. Средние дооперационные значения максимальной и средней скорости мочеиспускания в зависимости от возраста пациентов

| Возраст больных, лет | $Q_{\max}$ , мл/с | $Q_{\text{ср}}$ , мл/с |
|----------------------|-------------------|------------------------|
| 10 мес.-3 года       | 8,2±3,1           | 4,8±2,8                |
| 3-6 лет              | 11,8±4,1          | 7,8±3,2                |
| 7-10 лет             | 13,8±5,2          | 8,2±2,9                |
| Старше 10 лет        | 16,1±5,6          | 11,1±4,8               |

Таблица 4. Распределение больных (до операции) по возрасту и максимальной скорости мочеиспускания

| Возраст больных, лет | $Q_{\max}$ , мл/с |      | $Q_{\max}$ , ниже нормы |      |
|----------------------|-------------------|------|-------------------------|------|
|                      | Абс.              | %    | Абс.                    | %    |
| 10мес.-3года         | 17                | 81   | 4                       | 19   |
| 3-6 лет              | 29                | 72,5 | 11                      | 27,5 |
| 7-10 лет             | 9                 | 69,2 | 4                       | 31,8 |
| Старше 10 лет        | 25                | 75,8 | 8                       | 34,2 |

Таблица 5. Параметры мочеиспускания (максимальная и средняя скорость) в зависимости от объема выделенной мочи (до операции)

| Объем выделенной мочи, мл | $Q_{\max}$ , мл/с | $Q_{\text{ср}}$ , мл/с |
|---------------------------|-------------------|------------------------|
| До 70                     | 8,9±2,3           | 5,1±2,1                |
| 70-150                    | 13,1±3,6          | 8,4±3,1                |
| 150-250                   | 18,4±5,6          | 11,2±4,5               |

Таблица 6. Количество выполненной урофлоуметрии по группам в различные сроки после операции

| Сроки проведения УФМ            | I группа, чел. | II группа, чел. | III группа, чел. | Всего, чел. |
|---------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-------------|
| Через 1 месяц после операции    | 32             | 21              | 28               | 81          |
| Через 6 месяцев после операции  | 30             | 19              | 27               | 76          |
| Через 12 месяцев после операции | 15             | 11              | 15               | 41          |

ных УФМ выявил, что у части пациентов с дистальными формами гипоспадии отмечалось нарушение мочеиспускания по обструктивному типу, что подтверждается данными литературы [1, 2].

В качестве контроля результата лечения (отсутствие функциональной обструкции) и возможного раннего предиктора возникновения обструктивных осложнений в послеоперационном периоде мы использовали данные УФМ, несмотря на спорность правомочности применения этого показателя по данным литературы [10]. Для оценки параметров УФМ нами использовались нормативы, предложенные А.А. Ахунзяновым в 1994 году [8]. В начале выполнения работы мы пытались выполнять УФМ в раннем послеоперационном периоде сразу после удаления катетера. Большая разнородность результатов и их несоответствие при последующих измерениях привели нас к заключению о неинформативности этого метода в раннем послеоперационном периоде, потому УФМ проводилась через 1, 6 и 12 месяцев после операции. Через один месяц после операции был исследован 81 пациент, через 6 месяцев – 76, через 12 месяцев – 41 в связи с тем, что не все пациенты приходили на повторное обследование (табл. 6).

Мы сравнили значение среднего показателя  $Q_{\max}$  в каждой группе с нормальными показателями, а также динамику показателей у каждого ребенка. С точки зрения уродинамики операция по коррекции гипоспадии направлена на восстановление нормального мочеиспускания у детей с исходно обструктивным типом мочеиспускания или сохранение исходно нормального мочеиспускания. Снижение  $Q_{\max}$  после операции свидетельствует о персистенции препятствия току мочи либо о возникновении нового препятствия. Проведя анализ данных УФМ в динамике мы установили, что через один месяц после операции  $Q_{\max}$  была ниже возрастной нормы у 12 (26,7%) детей I группы, у 4-х (11,4%) детей II группы и у трех (10,7%) пациентов III группы (рис. 4). Важно отметить, что у 8 из 12 пациентов I группы со сниженной  $Q_{\max}$  были послеоперационные

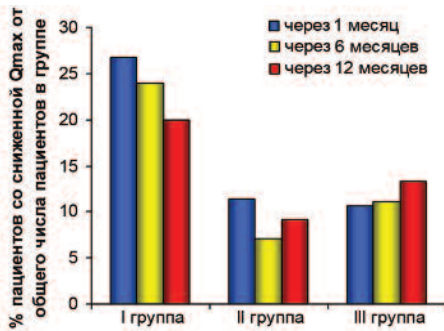


Рис. 4. Количество пациентов (%) со сниженной максимальной скоростью потока мочи в каждой группе через 1, 6 и 12 месяцев соответственно

осложнения и в дальнейшем эти пациенты были исключены из анализа динамики УФМ. У 17 (90%) пациентов со сниженной  $Q_{max}$  кривая мочеиспускания имела форму «плато», тогда как у большей части пациентов с нормальными показателями мочеиспускания кривая имела вид колокола.

Через 6 месяцев УФМ удалось провести у 30 пациентов первой группы, 19 – второй и 27 – третьей. Признаки снижения  $Q_{max}$  были отмечены у 23,3%, 10,5% и 11,1% пациентов I, II и III групп соответственно. Статистически значимые различия были подтверждены между значением  $Q_{max}$  через 6 месяцев у больных I и III

группы ( $p=0,0023$ ) и у пациентов I и II группы ( $p=0,0012$ ).

Через 12 месяцев в I группе нормальная скорость мочеиспускания была отмечена у 12 (80%) пациентов, обструктивное мочеиспускание выявлено у трех (20%) пациентов, нормальная кривая в виде колокола отмечена у 13 (86,6%) детей, у двух детей кривая имела форму плато. У всех пациентов, за исключением одного с кривой мочеиспускания в виде колокола,  $Q_{max}$  соответствовала норме. У детей с  $Q_{max}$  ниже нормы, кривая мочеиспускания имела форму плато, у них же диагностирован асимптоматический меатостеноз. Во II группе через 12 месяцев нормальная скорость мочеиспускания была отмечена у 10 (90,9%) пациентов, обструктивное мочеиспускание – у одного (9,1%) больного, форма кривой мочеиспускания у всех пациентов была в виде колокола. В III группе у 13 пациентов через 12 месяцев после операции была нормальная скорость мочеиспускания, тогда как у двух (13,3%) – сохранялось снижение скорости, но показатели были ближе к норме, чем через 6 месяцев после операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На дооперационном этапе мы установили, что у трети пациентов с гипоспадией отмечается снижение  $Q_{max}$ . Проведенное контрольное УФМ – обследование у пациентов после оперативного лечения гипоспадии показало наличие нарушений мочеиспускания в виде инфравезикальной обструкции. Прогрессирование этих нарушений становится причиной возникновения осложнений после операции в виде свищей, стеноза уретры. Следовательно, пациентам после коррекции гипоспадии целесообразно проводить оценку УФМ в динамике для раннего выявления обструктивных нарушений и при значительной их выраженности – коррекции. Показатели УФМ у пациентов после хирургического лечения гипоспадии изменяются с течением времени. Максимальное снижение скорости мочеиспускания отмечается через 1 месяц после операции, когда процесс рубцевания наиболее выражен. Использовать данные УФМ для оценки качества мочеиспускания наиболее целесообразно не ранее, чем через 2 месяца после операции. ■

## Резюме:

**Введение.** В настоящее время существует множество хирургических методик коррекции врожденного порока полового члена – гипоспадии. Однако, недостаточно данных о том, по каким показателям следует оценивать функциональные результаты данных операций. В своей работе мы провели сравнительную оценку результатов в различные сроки после операций на основании данных урофлоуметрии (УФМ).

**Материалы и методы.** В исследовании вошли 135 детей, которым в период с февраля 2012г. по февраль 2014г. были выполнены различные оперативные вмешательства по коррекции гипоспадии. Пациенты были разделены на три группы. I группу составили 45 детей, оперированных с использованием методики ТПР (уретропластика тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой), II группу – 35 детей, которым была выполнена операция ГТПР (уретропластика тубуляризированной рассеченной площадкой с имплантацией свободного лоскута крайней плоти), III – 55 больных, которым была выполнена операция Mathieu и Onlay Island Flap. Функциональные результаты оценивали на основании данных УФМ.

**Результаты.** При анализе результатов обследования пациентов на дооперационном этапе было выявлено, что максимальная скорость мочеиспускания составила  $15,9 \pm 5,2$  мл/с, средняя скорость мочеиспускания –  $7,7 \pm 2,5$  мл/с, объем выделенной мочи  $95 \pm 22,5$  мл. До операции у 72 (67,4%) пациентов была нормальная УФМ- кривая в виде колокола, у 20 (18,5%) пациентов – прерывистая кривая или кривая по типу «стакатто», у 15 пациентов (14,5%) – классический обструктивный тип кривой. После операции больные были обследованы в сроки через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Через 12 месяцев после операции в первой группе обструктивное мочеиспускание сохранилось у 3 (20%) пациентов, во второй группе – у 1 (9,1%), в третьей группе – у 2 (13,3%) больных.

**Выводы.** Данные УФМ у пациентов после коррекции гипоспадии изменяются с течением времени: до операции у трети пациентов отмечается снижение скорости мочеиспускания; максимальное снижение отмечается через 1 месяц после операции, когда процесс рубцевания наиболее выражен. Поэтому использовать данные УФМ для оценки качества мочеиспускания после коррекции гипоспадии наиболее целесообразно не ранее, чем через 2 месяца после операции.

**Ключевые слова:** гипоспадия, лечение, функциональные результаты, урофлоуметрия, объем мочеиспускания, обструкция.

**Key words:** hypospadias, treatment, functional results, uroflowmetry, voided volume, obstruction.

## ЛИТЕРАТУРА

- Baskin LS. Hypospadias: a critical analysis of cosmetic outcomes using photography. // BJU Int. 2001. Vol. 87. P. 534-539.
- Sweet RA, Schrott HG, Kurland R. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. // Mayo Clin Proc. 1974. Vol. 49, N 1. P. 52-58.
- Возианов А.Ф., Льюлюк А.В. Атлас – руководство по урологии: В 3 т. – Днепрпетровск: Днепр-VAL, 2001. Т.1. 692 с.
- Москалева Н.Г., Рудин Ю.Э., Яровой С.К. Лечение гипоспадии у детей. // Врач. 2013. N 1. С. 8-12.
- Марченко А.С. Клиническое значение экспрессии коллагенов уретры при гипоспадии у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 116 с.
- Асадов С.К. Совершенствование методов лечения гипоспадии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душамбе, 2006. 21 с.
- Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия. Национальное руководство. М., 2009. С. 648-659.
- Ахунзянов А.А. Хирургия врожденных обструктивных заболеваний органов мочевого пузыря у детей: Дис. ... док. мед. наук. Казань, 1994. 132с.
- Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Марухненко Д.В. Сравнительная оценка косметических результатов операции пластики уретры по Snodgrass и Mathieu с применением опросников у пациентов с гипоспадией. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 3. С. 96-99.
- Vallasciani S, Berrettini A, Manzoni G. Urethral obstruction without stenosis: a cautionary tale following tip repair. // Abstract at 23 Congress of ESPU. Zurich, 2012. P. 9-8.
- Староверов О.В., Вишневский Е.Л., Продеус П.П., Казачков С.А. Урофлоуметрия в диагностике обструкции уретры при гипоспадии у детей. // Детская хирургия. 1999. N 3. С. 4-6.

# Роль эндопиелотомии в практике детских урологов при коррекции сужений лоханочно-мочеточникового сегмента

## Role of endopyelotomy for ureteropelvic junction obstruction in pediatric practice

*Y.E. Rudin, L.D. Arustamov,  
D.V. Marukhnenko, G.V. Lagutin*

**Introduction.** The efficacy of antegrade laser endopyelotomy (ALM) for ureteropelvic junction (UPJ) obstruction (UPJO) in pediatric patients is yet not defined.

**Materials and methods.** Percutaneous ALM was performed in 36 pediatric patients with mean age of 6.3 years (range 2-17 years) in a period of 2008-2014 years. All patients were earlier operated on using open (32) or laparoscopic (4) UPJO correction. Dilatation of the renal system, decrease in renal function and chronic pyelonephritis were the common indications for ALM. Renal stones 0.6 up to 12 mm were concurrent in 14 patients (38.9%). Mean stricture length was 0.75 cm (range 0.2-1.0 cm). Nephroscopes with different diameters were used (9.5Ch, 15Ch, 22Ch and 22Ch). Upper pole calix was accessed. Holmium laser was used for longitudinal stricture transection across all layers. Laser or contact lithotripsy (LithoClast Master) was used to disintegrate the stones. Stent 5-7 Ch and nephrostomy tube were leaved at the end of the procedure. Residuals stones were cleared using ESWL.

**Results.** Mean operation time was 51.6 min (42-84 min). No complications were evident. Mean stay in hospital was 3.4 days. Late outcomes (follow-up range from 6 months up to 5 years) showed good results in 30 patients (83.3%), which all had the strictures shorter than 8 mm. Six patients (16.7%) with extended strictures failed to achieve the stability and were operated on later using laparoscopic UPJO correction with good overall results.

**Conclusions.** Percutaneous ALM is effective in patients with short recurrent strictures of UPJ (5-8 mm) with preserved renal function and highly effective in case of ligature nephrolithiasis. Contraindication would be a primary inborn hydronephrosis and crossing vessels. Patients with extended strictures (>10 mm) and obliterations with substantial decrease in renal functions demonstrate poor outcomes after ALM.

*Ю.Э. Рудин, Л.Д. Арустамов, Д.В. Марухненко, Г.В. Лагутин  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России*



открытая расчленяющая пиелопластика по методике Андерсон-Хайнса, описанная в 1949г., является золотым стандартом лечения стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) у детей и взрослых больных. Эффективность данного вида операции по мнению разных авторов составляет 90 – 98% [1, 2, 3].

В настоящее время огромное внимание уделяется малоинвазивным технологиям в детской урологии. Эндовидеохирургические методы лечения обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента, такие как лапароскопическая и робот-ассистированная пиелопластика, продемонстрировали показатели эффективности, эквивалентные открытой операции [4, 5, 6, 7].

Определенное место в лечении стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента занимают анте- и ретроградная эндопиелотомия, баллонная дилатация или Acucise-катетеры. Технику рассечения стриктуры ЛМС холодным ножом через дилатированный кожный нефростомический ход предложили J.Wickam и M. Kellet в 1983 году [8]. Данные эндоскопические методики имеют определенную популярность. Так, у взрослых больных ретроградная уретероскопия позволяет осуществить доступ к зоне стриктуры без повреждения кожных покровов и почечной паренхимы. В детской практике метод имеет ограничения из-за малого диаметра мочеточника. Чрескожный нефростомиче-

ский доступ позволяет провести эндопиелотомию у детей даже младшего возраста и осуществить быстрое удаление конкремента у пациентов с крупными камнями почек [9, 10]. Осложнения, которые могут возникнуть при использовании данного метода, связаны с выполнением чрескожного доступа к почке (инфекция и кровотечение), рассечением мочеточника (травма мочеточника с формированием стриктуры, некроз, отрыв и кровотечение) и встречаются с частотой от 1 до 25,7% [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Баллонная дилатация и применение Acucise-катетера более просты по технике выполнения, чем эндоскопическое рассечение стриктуры ЛМС, при использовании тех же принципов [7, 18, 19, 20].

Все описанные эндоскопические процедуры очень привлекательны из-за малой продолжительности оперативного вмешательства и короткого срока пребывания пациента в стационаре по сравнению с открытой пиелопластикой.

Однако отдаленные результаты лечения выявили более низкую эффективность эндоскопических методик в сравнении с открытой и эндовидеохирургической пиелопластикой Андерсона-Хайнса [20,21]. Основная причина неудач – неправильный подбор больных, попытка использования эндопиелотомии как универсального метода лечения стриктур ЛМС. До сих пор нет четко сформулированных показаний к применению данного метода и абсолютных противопоказаний к его при-



менению. Повторные стриктуры чаще образовывались при очень больших размерах почечной лоханки, при высоком отхождении мочеточника, наличии добавочного сосуда, проходящего через зону стриктуры. Но основными причинами неудач по данным различных авторов были протяженный периуретеральный фиброз, малый диаметр мочеточника для проведения эндопиелотомического стента и протяженный (больше 2 см) стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента [16, 22, 23].

У взрослых эндопиелотомия в качестве первичной процедуры значительно менее эффективна, чем открытая и лапароскопическая пиелопластика [24, 25]. Подобные результаты были зарегистрированы и у детей, однако таких сообщений очень мало, и основаны они на небольшом количестве пациентов, с коротким периодом наблюдений [26, 27, 28]. Эндопиелотомия, как вторичная процедура после неудачных пиелопластик, продемонстрировала результаты сопоставимые с повторной пиелопластикой у пациентов детского возраста [28, 29, 30, 31, 32, 33]. Тем не менее, сохраняются разногласия относительно того, является ли эндопиелотомия альтернативным методом лечения стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента из-за ограниченного числа случаев заболевания и коротким периодом наблюдений [31, 34].

Особую группу больных детского возраста составляют пациенты с мочекаменной болезнью, в том числе с лигатурным нефролитиазом, на фоне минимальной обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента. В данной ситуации необходимо позаботиться о малой инвазивности операций без ущерба для результата лечения, а открытая хирургия должна рассматриваться как последняя линия оперативного вмешательства [35].

Цель исследования – определить эффективность и безопасность чрескожной антеградной эндопиелотомии в лечении рецидивных

стриктур ЛМС в детской практике и определить показания и противопоказания к использованию эндопиелотомии перкутаным доступом у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2008 по 2014 гг. перкутанная эндопиелотомия выполнена 36 пациентам в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 6,3 года): 20 мальчикам и 16 девочкам. Эндопиелотомия с этапом нефролитотрипсии выполнена 14 больным, остальным пациентам эндопиелотомия выполнялась как самостоятельная операция. Мы не применяли данный метод у первичных больных с гидронефрозом, поскольку не считаем его идеальным для этой группы пациентов. Показанием к операции были короткие стриктуры мочеточника от 2 мм до 10 мм или фиброзные изменения (по типу “шпоры”) пиелоуретерального сегмента после ранее выполненной пластики ЛМС (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных в группе

| ПОКАЗАТЕЛИ                            | Чел., %    |
|---------------------------------------|------------|
| Девочки                               | 16 (44,4%) |
| Мальчики                              | 20 (55,6%) |
| Метод оперативного лечения:           |            |
| лапароскопическая пластика ЛМС        | 4 (11,1%)  |
| открытая пластика ЛМС                 | 32 (88,9%) |
| Протяженность стриктур (мм)           | 7,5 (2-12) |
| ≤ 8 мм                                | 30 (83,3%) |
| > 8 мм                                | 6 (16,7%)  |
| Камни почек                           | 7 (19,4%)  |
| Лигатурные камни                      | 7 (19,4%)  |
| Атаки острого пиелонефрита в анамнезе | 5 (13,9%)  |
| Снижение функции почек                | 36 (100%)  |

## ОПЕРАТИВНАЯ ТЕХНИКА

Все вмешательства проходили в условиях рентгеноперационной под эндотрахеальным наркозом. Каждое оперативное вмешательство начиналось с ретроградной уретеропиелографии под контролем рентгентелескопии, целью которой было определение проходимости верхних мочевых путей, выявление локализации и протяженности стриктуры мочеточника, а так же установки мочеточни-

кового катетера (рис. 1). Мочевой пузырь дренировался уретральным катетером и пациент укладывался в положение на животе для создания чрескожного доступа.



Рис. 1. Пациентка Н. 12 лет. Ретроградная уретеропиелография выполненная перед этапом перкутанной нефролитотрипсии с эндопиелотомией. Подтвержден диагноз: стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента слева. Лигатурные камни зоны ЛМС (ранее оперирована в 2003 г. – открытая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента слева)

Под комбинированным контролем ультразвука и рентгентелескопии, по стандартной методике, производилась пункция чашечно-лоханочной системы. Доступ осуществлялся через чашечку, обеспечивающую наиболее удобный подход к зоне лоханочно-мочеточникового сегмента, устанавливался тубус нефроскопа для оперативного вмешательства. Для дезинтеграции и удаления камней почки, в случае их выявления, применялся гольмиевый лазер (600 μm), либо пневматическая или ультразвуковая литотрипсия аппаратом EMS LithoClast Master® в зависимости от размера используемого доступа. Выявленные лигатуры в просвете лоханки и мочеточника (чаще монофиламентная нить (PDS 5/0) (рис. 2)) удалялись при помощи щипчиков,



Рис. 2. Пациентка Н. 12 лет. Удаленные из области лоханочно-мочеточникового сегмента фрагменты лигатуры и лигатурных конкрементов

либо лазера в режиме “абляция”. После этапа “санации” полостей почки переходили к этапу эндопиелотомии.

После осмотра пиелoureтерального сегмента производили рассечение зоны стриктуры ЛМС гольмиевым лазером (волокно 230  $\mu\text{m}$ ), по латеральной стороне сегмента, продольными разрезами через все слои до периуретеральной жировой клетчатки. Для улучшения визуализации и ориентировки использовались два металлических проводника, установленных через зону стриктуры в ретроградном и антеградном направлениях. Это, по нашему мнению, позволяет контролировать глубину абляции рубцовых тканей в ходе моделирования мочеточника. По достижении необходимого просвета выполнялась установка мочеточникового стента в антеградном направлении. Точность установки контролировалась рентгеноскопией. По завершении вмешательства почка дренировалась нефростомическим дренажем. Продолжительность операции варьировала от 42 до 82 мин (в среднем 51,6 минуты). Интраоперационно осложнений отмечено не было. В послеоперационном периоде отмечались следующие осложнения: макрогематурия у одного (2,8%) пациента и гипертермия до 38,0° С также у одного (2,8%). Данные осложнения не требовали проведения дополнительных вмешательств.

На следующие сутки после операции удалялся уретральный катетер, с помощью обзорной рентгенографии контролировалось правильное расположение мочеточникового стента, наличие резидуальных камней, расположение нефростомического дренажа. При отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений на 2-4 сутки после вмешательства всем пациентам выполнялось удаление нефростомы. Период госпитализации колебался от

2 до 7 суток (в среднем 3-4 дня). Пациенты выписывались из стационара с мочеточниковым стентом, установленным на срок от 4 до 6 недель. После удаления стента эффективность вмешательства оценивалась через 1, 3, 6 и 12 месяцев по данным УЗИ почек, обзорной и экскреторной урографии, динамической нефросцинтиграфии, лабораторных исследований мочи и крови.

У 14 (38,9 %) из 36 больных, которым выполнена нефролитотрипсия были выявлены камни почек размерами от 0,6 до 1,2 см. В зависимости от возраста ребенка и размеров камней, а так же строения ЧЛС применялись нефроскопы различных диаметров: универсальный детский нефроскоп 9,5 Ch, мини-нефроскоп 15 Ch, стандартные нефроскопы с тубусами 22, 24 Ch. Для лечения резидуальных камней применялась дистанционная литотрипсия.

**Таблица 2. Отдаленные показатели эффективности эндопиелотомии, %**

|  |      |
|--|------|
| Эффективность эндопиелотомии в общей группе            | 83,3 |
| Эффективность эндопиелотомии при стриктуре $\leq 8$ мм | 100  |
| Эффективность эндопиелотомии при стриктуре $> 8$ мм    | 50   |
| Полное удаление конкрементов                           | 100  |
| Атаки острого пиелонефрита                             | 2,8  |
| Сохраняющаяся дилатация ЧЛС                            | 43,8 |
| Улучшение функции почки                                | 36   |

Отдаленные результаты эндопиелотомии прослежены в сроки от 6 мес. до 6 лет. Хорошие результаты лечения наблюдали у 30 (83,3%) больных, особенно у пациентов с короткими стриктурами до 8 мм (табл. 2), когда были строго соблюдены показания к данному методу. У 6 (16,7 %) пациентов с протяженной стриктурой ЛМС эффект достигнут не был и потребовалась повторная лапароскопическая пластика ЛМС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа результатов лечения установлено, что эндопиелотомия имеет ряд важных преимуществ: малая травматичность вмешательства, быстрое восстановление физической активности, более короткий период госпитализации. Показатели эффективности эндопиелотомии приближаются к открытым операциям при строгом соблюдении показаний к данному вмешательству. Эндопиелотомия наиболее успешна при повторных операциях после выполнения открытой или лапароскопической пластики ЛМС, когда имеется стриктура, протяженностью не более 8 мм, при наличии изгиба анастомоза в виде «шпоры» или в случае, когда зона анастомоза заполнена грануляционной тканью. Метод чрезвычайно эффективен при лигатурном нефролитиазе с незначительно нарушенным пассажем мочи в зоне ЛМС. Радикальное лечение при данной патологии возможно только после удаления всех лигатур в области анастомоза, в просвете лоханки и мочеточника. Крупные камни почки могут быть также эффективно разрушены при использовании сочетания эндопиелотомии и перкутанной нефролитотрипсии.

Противопоказаниями для использования данного метода, по нашему мнению, является первичный врожденный гидронефроз с протяженной сегментарной дисплазией стенки мочеточника; наличие пересекающего сосуда нарушающего эвакуацию мочи из лоханки; гидрокаликоз, не сопровождающийся нарушением оттока мочи в зоне ЛМС. Метод не будет эффективен при протяженных стриктурах или облитерациях мочеточника более 10 мм у детей с выраженными рубцовыми процессами в периуретеральной клетчатке и в области лоханки. Значительное снижение функции почки (более 75-80%) так же уменьшает число хороших результатов лечения стриктур ЛМС с использованием эндопиелотомии. ■

**Ключевые слова:** стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента, дети, эндопиелотомия, техника операции, отдаленные результаты.

**Key words:** ureteropelvic junction obstruction, children, endopyelotomy, surgical technique, long-term results.

**Резюме:**

**Введение.** В детской практике эффективность антеградной лазерной эндопиелотомии для лечения рецидивных стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) не определена.

**Материалы и методы.** За период 2008-2014 гг. проведена перкутанная антеградная лазерная эндопиелотомия 36 больным с рецидивной стриктурой ЛМС в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 6,3 года). Все пациенты в анамнезе имели открытую (32) либо лапароскопическую (4) пластику зоны ЛМС. Сохранялась дилатация чашечно-лоханочной системы, снижение функции почки, атаки пиелонефрита. У 14 (38,9 %) больных были выявлены камни почек размерами от 0,6 до 1,2 см. Протяженность стриктур ЛМС была от 0,2 до 1,0 см (в среднем 0,75 см). Применялись нефроскопы различных диаметров: 9,5Ch, 15 Ch, 22 или 24 Ch. Доступ осуществлялся через чашечки верхней половины почки. Зону стриктуры рассекали гольмиевым лазером продольными разрезами через все слои. Камни разрушали лазером или контактной литотрипсией LithoClast Master с установкой стента 5 – 7Ch на 4- 8 недель и нефростомы. Для лечения резидуальных камней применялась дистанционная литотрипсия.

**Результаты.** Продолжительность операции варьировала от 42 до 82 минут (в среднем 51,6 минуты). Мы не наблюдали осложнений (перфорация органов, кровотечение, требующее трансфузии крови). Средний койко-день составил 3,4 дня. Отдаленные результаты эндопиелотомии (6мес.-5лет) показали хорошие результаты лечения 30 (83,3%) больных, имеющих стриктуры ЛМС до 8 мм. У 6 (16,7%) пациентов с протяженной стриктурой эффект достигнут не был и потребовалась повторная лапароскопическая пластика ЛМС, с хорошим отдаленным результатом.

**Заключение.** Перкутанная эндопиелотомия эффективна у больных с непротяженными рецидивными стриктурами ЛМС (до 5-8 мм) и сохранной функцией почки. Метод чрезвычайно эффективен при лигатурном нефролитиазе.

Противопоказаниями для использования данного метода, по нашему мнению, являются первичный врожденный гидронефроз; наличие пересекающего сосуда; протяженные стриктуры или облитерации мочеточника более 10 мм. Значительное снижение функции почки уменьшает число хороших результатов лечения стриктур ЛМС с использованием эндопиелотомии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Salem YH, Majd M, Rushton HG, Belman AB. Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. // J Urol. 1995. Vol. 154, N 5. P. 1889-1893.
2. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter; a case diagnosed pre-operatively and treated successfully by a plastic operation. // Br J Urol. 1949. Vol. 21. P. 209-214.
3. Troxel S, Das S, Helfer E, Nugyen M. Laparoscopy versus dorsal lumbotomy for ureteropelvic junction obstruction repair. // J Urol. 2006. Vol. 176, N 3. P. 1073-1076.
4. Sweeney DD, Ost MC, Schneck FX, Docimo SG. Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011. Vol. 21, N 3. P. 261-265.
5. Piaggio LA, Franc-Guimond J, Noh PH, Wehry M, Figueroa TE, Barthold J, Gonzalez R. Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty for primary repair of ureteropelvic junction obstruction in infants and children: comparison with open surgery. // J Urol. 2007. Vol. 178, N 4, Pt. 2. P. 1579-1583.
6. Tan HL. Laparoscopic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty in children. // J Urol. 1999. Vol. 162, N 3, Pt. 2. P. 1045-1047.
7. Lam PN, Wong C, Mulholland TL, Campbell JB, Kropp BP. Pediatric laparoscopic pyeloplasty: 4 year experience. // J Endourol. 2007. Vol. 21, N 12. P. 1467-1471.
8. Wickham JEA, Kellet MJ. Percutaneous pyelolysis. // Eur Urol. 1983. Vol. 9, N 2. P. 122-124.
9. Kadir S, White RI, Jr, Engel R. Balloon dilatation of a ureteropelvic junction obstruction. // Radiology. 1982. Vol. 143, N 1. P. 263-264.
10. Inglis JA, Tolley DA. Ureteroscopic pyelolysis for pelvic ureteric junction obstruction. // Br J Urol. 1986. Vol. 58, N 3. P. 250-252.
11. Nadler RB, Rao GS, Pearle MS, Nakada SY, Clayman RV. Acucise endopyelotomy: Assessment of long-term durability. // J Urol. 1996. Vol. 156, N 3. P. 1094-1097.
12. Knudsen BE, Cook AJ, Watterson JD, Beiko DT, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Percutaneous antegrade endopyelotomy: longterm results from one institution. // Urology. 2004. Vol. 63, N 2. P. 230-234.
13. Motola JA, Badlani GH, Smith AD. Results of 212 consecutive endopyelotomies: An 8-years follow-up. // J Urol. 1993. Vol. 149, N 3. P. 453-456.
14. Khan AM, Holman E, Pa'sztor I, To'th C. Endopyelotomy: experience with 320 cases. // J Endourol. 1997. Vol. 11, N 4. P. 243-246.
15. Ponsky LE, Stroom SB. Retrograde endopyelotomy: A comparative study of hot-wire balloon and ureteroscopic laser. // J Endourol. 2006. Vol. 20, N 10. P. 823-826.
16. Biyani CS, Minhas S, el Cast J, Almond DJ, Cooksey G, Hetherington JW. The role of acucise endopyelotomy in the treatment of ureteropelvic junction obstruction. // Eur Urol. 2002. Vol. 41, N 3. P. 305-310.
17. Webber RJ, Pandian SS, McClinton S, Hussey J. Retrograde balloon dilatation for pelviureteric junction obstruction: Long-term follow-up. // J Endourol. 1997. Vol. 11, N 4. P. 239-242.
18. Ooster PJ, Geertsen U, Nielsen HV. Ureteropelvic junction obstruction and ureteral stricture treated by simple high-pressure balloon dilatation. // J Endourol. 1998. Vol. 12, N5. P. 429-431.
19. Nadler RB, Rao GS, Pearle MS, Nakada SY, Clayman RV. Acucise endopyelotomy: Assessment of long-term durability. // J Urol. 1996. Vol. 156, N 3. P. 1094-1097.
20. Shalhav AL, Giusti G, Elbahnasy AM, Hoenig DM, McDougall EM, Smith DS, Maxwell KL, Clayman RV. Adult endopyelotomy: Impact of etiology and antegrade versus retrograde approach on outcome. // J Urol. 1998. Vol. 160, N 3, Pt. 1. P. 685-689.
21. Dimarco DS, Gettman MT, McGee SM, Chow GK, Leroy AJ, Slezak J, Patterson DE, Segura JW. Long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. // J Endourol. 2006. Vol. 20, N 10. P. 707-712.
22. Motola JA, Badlani GH, Smith AD. Results of 212 consecutive endopyelotomies: An 8-years follow-up. // J Urol. 1993. Vol. 149, N 3. P. 453-456.
23. Mendez-Torres FR, Urena R, Thomas R. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. Urol Clin North Am 2004;31:99-106.
24. Desai MM, Desai MR, Gill IS. Endopyeloplasty versus endopyelotomy versus laparoscopic pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction. // Urology. 2004. Vol. 64, N 1. P. 16-21.
25. Gallo F, Schenone M, Giberti C. Ureteropelvic junction obstruction: which is the best treatment today? // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009. Vol. 19, N 5. P. 657-662.
26. Tan HL, Najmaldin A, Webb DR. Endopyelotomy for pelvi-ureteric junction obstruction in children. // Eur Urol. 1993. Vol. 24? N 1. P. 84-88.
27. Schenkman EM, Tarry WF. Comparison of percutaneous endopyelotomy with open pyeloplasty for pediatric ureteropelvic junction obstruction. // J Urol. 1998. Vol. 159, N 3. P. 1013-1015.
28. Figenschau RS, Clayman RV, Colberg JW, Coplen DE, Soble JJ, Manley CB. Pediatric endopyelotomy: the Washington University experience. // J Urol. 1996. Vol. 156, N 6. P. 2025-2030.
29. Faerber GJ, Ritchey ML, Bloom DA. Percutaneous endopyelotomy in infants and young children after failed open pyeloplasty. // J Urol. 1995. Vol. 154, N 4. P. 1495-1497.
30. Capolicchio G, Homsy YL, Houle AM, Brzezinski A, Stein L, Elhilali MM. Long-term results of percutaneous endopyelotomy in the treatment of children with failed open pyeloplasty. // J Urol. 1997. Vol. 158, N 4. P. 1534-1537.
31. Braga LH, Lorenzo AJ, Skeldon S, Dave S, Bagli DJ, Khoury AE, Pippi Salle JL, Farhat WA. Failed pyeloplasty in children: comparative analysis of retrograde endopyelotomy versus redo pyeloplasty. // J Urol. 2007. Vol. 178, N 6. P. 2571-2575.
32. Veenboer PW, Chrzan R, Dik P, Klijn AJ, de Jong TP. Secondary endoscopic pyelotomy in children with failed pyeloplasty. // Urology. 2011. Vol. 77, N 6. P. 1450-1454.
33. Docimo SG, Kavoussi LR. The role of endourological techniques in the treatment of the pediatric ureteropelvic junction. // J Urol. 1997. Vol. 158, N 4. P. 1538.
34. Thomas JC, DeMarco RT, Donohoe JM, Adams MC, Pope JC 4th, Brock JW 3rd. Management of the failed pyeloplasty: a contemporary review. // J Urol. 2005. Vol. 174, N 6. P. 2363-2366.
35. Tiselius HG, Ackerman D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on Urolithiasis. In: Frohneberg D, Hedlund PO, Lobel B, Mandressi A, Parsons K, Rioja Sans LA, Sofras F, editor. // EAU Guidelines. 2001.



# Особенности лечебно-диагностической тактики у новорожденных с «синдромом острой мошонки»

## Diagnosics and treatment peculiarities in newborns with acute scrotum syndrome

I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov, M.M. Vorchalov

We present our experiences with the pathology of the spermatic cord: 39 newborns and children of the 1st life month with acute scrotum syndrome in last 12 years. We have analyzed the efficacy of diagnostics, surgical treatment, the causes of the unsatisfactory results and possible solutions. We discuss the characteristic signs of the testicular torsion in the newborn age, the difficulties of the diagnosis and consequent treatment. The diagnostic standard is sonography with dopplerography, the same as in the elder patients. Differential diagnosis of torsion and thrombosis of the spermatic cord veins is complicated due to the possible misinterpretation: the blood flow is weak, the vessels are small. Therefore the constellation of clinical signs and sonography in shortest time would be decisive, sonography itself should not be considered as the "gold" standard. The peculiarities of the testicular torsion itself and causes for the poorer outcomes are analyzed. To date the organ-sparing interventions are carried out only in approximately 22%. Spermatic cord veins' thrombosis is analyzed with regard to the causes; prophylaxis is discussed. The former should be concerned as the transitory neonatal disturbances of the hemostasis, which should be an aim for prophylactic and treatment manipulations. Otherwise it would lead to the irreversible damage to the testis.

**И.С. Шорманов<sup>1</sup>, Д.Н. Щедров<sup>2</sup>, М.М. Ворчалов**  
<sup>1</sup>ГБОУ ЯО Ярославский Государственный Медицинский Университет,  
<sup>2</sup>ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»



Острые заболевания органов мошонки включают в себя: заворот, травма и ущемление яичка, заворот гидатид яичка и придатка, орхит и эпидидимит мошонки. Они относятся к числу распространенных и встречаются у детей различных возрастных групп. Известно, что существует два пика встречаемости данной нозологической группы – первый год жизни, а так же пре- и пубертатный период, этому способствуют определенные анатомические и физиологические предпосылки.

В неонатальном периоде у новорожденных наиболее трудно своевременно диагностировать синдром острой мошонки за счет сложности интерпретации клинической картины и не всегда достаточной информативности инструментальных методов обследования, что часто приводит к запаздыванию хирургического вмешательства и существенному ущербу репродуктивной функции в последующем. Значительно влияют на течение острых заболеваний мошонки и анатофизиологические особенности неонатального периода – четкое разделение оболочек яичка, относительная выраженность и гипертонус m. cremaster, обуславливающие значительную подвижность гонады, незаращение влагалищного отростка у 70-90% мальчиков, транзиторные особенности реологических свойств крови [1].

Заворот яичка и тромбоз сосудов семенного канатика, связанный с прекращением кровотока в сосу-

дах семенного канатика, являются наиболее грозными, а зачастую фатальными для органа заболеваниями. Усложняет диагностику данной категории заболеваний у новорожденных и относительно редкая их частота – не более 0,7-1,2% всех случаев синдрома острой мошонки. Редко авторы описывают более десятка наблюдений [2,3], а ряд заболеваний – тромбоз семенного канатика, сдавление яичка грыжей описываются как казуистические ситуации [4]. Все это приводит к утяжелению прогноза в отношении сохранности гонады и фертильности в последующем по сравнению с детьми старшего возраста [5]. Так по данным E.V. Yerkes, подавляющее большинство случаев синдрома острой мошонки у новорожденных – до 90-100% – приводит к утрате гонады [6].

Таким образом, улучшение результатов лечения острых заболеваний мошонки и сохранение репродуктивного потенциала в неонатальном периоде являются актуальной задачей детских урологов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике Областной Детской Клинической Больницы г. Ярославля на протяжении 12 лет мы наблюдали 38 новорожденных больных с синдромом острой мошонки, что составило 0,6 % от всех больных с синдромом острого заболевания яичка (ОЗЯ) и 0,7 % – среди всех новорожденных с хирургической патологией. Среди них дети первых

суток жизни составили большинство (22 ребенка). Структура ОЗЯ была представлена следующими заболеваниями: заворот яичка, тромбоз сосудов семенного канатика, травма органов мошонки, воспалительные заболевания (орхоэпидидимит), сдавление яичка ущемленной грыжей, вторичное гематоцеле на фоне гемоперитонеума (табл. 1).

Дети переводились в специализированное отделение из родильных домов области (n=26), перинатального центра (n=6), доставлялись бригадой СМП из дома (n=6). При переводе из учреждений первичного звена все больные осматривались неонатологом, акушером, проводилось УЗИ органов мошонки. В большинстве случаев срок начала заболевания отметить точно не удавалось в силу отсутствия активных жалоб и выраженности клиники, время начала заболевания определялось относительно (период между осмотрами), отправной точкой считалось время последнего осмотра.

Все результаты проведенного исследования были обработаны статистически с помощью компьютерных программ «Excel», «Biostat». Проводилось вычисление средних арифметических, «t-критерий» Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заворот яичка отмечен у 14 пациентов. Во всех случаях начало заболевания условно отнесено к первым часам жизни или интранатальному периоду, т.к. грань между

пре- и постнатальным заворотом отчетливо определить очень затруднительно. Срок до поступления в специализированный стационар колебался от 12 часов до 6 суток ( $25,3 \pm 11,4$  часа). Все мальчики были направлены из медицинских учреждений сразу после осмотра неонатолога. Только в одном случае при направлении в специализированный стационар был установлен диагноз заворота яичка, остальные дети поступали с подозрением на некроз яичка, орхит, ущемленную грыжу, гидроцеле и т.д. Часто нозологическая форма не уточнялась и больные направлялись с обобщающим диагнозом «синдром острой мошонки». В одном наблюдении констатирован двухсторонний заворот яичка.

Следует отметить отсутствие характерной клинической картины. Время начала заболевания было определено с точностью до нескольких часов (период между осмотрами), выраженный отек оболочек мошонки, наступающий очень быстро у новорожденных, не позволял детально оценить местную симптоматику и уточнить диагноз. Так, типичные симптомы – острое начало, выраженный болевой синдром, подтягивание яичка, иррадиация болевого синдрома и т.д. не поддавались оценке. Клиническая картина становилась явной при возникновении неспецифических симптомов уже выраженных воспалительных изменений мошонки. Таким образом, клинические изменения не всегда позволяют выявить заворот яичка среди других нозологических форм. Ультразвуковое исследование с доплерографией (УЗДГ) проведено всем больным. Было констати-

ровано отсутствие кровотока в яичке, заподозрены его некротические изменения. Вместе с тем у 10 из 14 пациентов отсутствовали или были сомнительны типичные ультразвуковые симптомы заворота – извитость семенного канатика, поперечное положение яичка, подтянутость яичка, прекращение кровотока в месте странгуляции семенного канатика.

Трудности диагностики и меньшие возможности дополнительных методов (УЗИ, УЗДГ) позволили установить истинный диагноз на уровне направляющих учреждений только в 7,2% случаев, а при поступлении на специализированный этап – только у 78,5% пациентов, что меньше аналогичных показателей в старшем возрасте.

Все пациенты были оперированы в экстренном порядке по стабилизации физиологических неонатальных состояний, срок от поступления на специализированный этап помощи до операции составлял  $4,1 \pm 0,8$  часа. Принятую рядом авторов тактику выполнения операции в течение первых 24 часов или позже считаем несостоятельной применительно к новорожденным, т.к. срок заболевания у этой категории больных определяется очень относительно со значительным разбросом по времени [7]. Сроки заболевания и трудности диагностики не оставляли возможности проведения закрытой мануальной деторсии с целью уменьшения степени заворота и уменьшения степени ишемии в предоперационном периоде. Заворот колебался от  $360^\circ$  до  $1440^\circ$  ( $525 \pm 49^\circ$ ), что несколько больше, чем в старшей возрастной группе ( $440 \pm 31^\circ$ ). В 11 случаях констатирован некроз гонады, что вынудило выполнить орхэктомия, в трех наблюдениях (срок заболевания 17, 22 и 25 часов) при отсутствии кровотока по данным УЗДГ жизнеспособность клинически была оценена как сомнительная. Яички сохранены, при последующем наблюдении в динамике отмечен кровоток в паренхиме, ■

Таблица 1. Нозологические формы ОЗЯ у новорожденных

| Нозологическая форма                         | Кол-во больных (n=38) | %    |
|--|-----------------------|------|
| Заворот яичка                                | 14                    | 35,9 |
| Тромбоз сосудов семенного канатика           | 5                     | 12,8 |
| Орхоэпидидимит                               | 10                    | 25,6 |
| Травма органов мошонки                       | 6                     | 15,4 |
| Сдавление яичка грыжей                       | 2                     | 5,1  |
| Вторичное гематоцеле на фоне гемоперитонеума | 1                     | 2,5  |

перфузия частично восстановлена.

Во всех случаях мы проводили фиксацию контралатерального яичка по оригинальной методике (приоритетная справка № 2013116240) с учетом тяжести исходов заболевания и высокой частоты потери органа. В старшем возрасте при отсутствии клинических предпосылок считали возможным воздержаться от профилактической операции на контралатеральной стороне.

Таким образом, обращает на себя внимание фатальная в большинстве случаев длительность заболевания, оставляющая мало шансов на сохранение яичка и трудность установки точного диагноза до операции.

Вместе с тем УЗИ с УЗДГ, являющееся золотым стандартом диагностики заболеваний мошонки показывают относительно низкую эффективность и значительное количество гипердиагностических случаев вследствие трудности эхолокации сосудов очень малого диаметра и наличия низкоскоростного кровотока не позволяющего его отчетливо зафиксировать [3, 8]. Одной из причин низкой информативности исследования является гидрофильность тканей новорожденного, в том числе и тестикулярной, что приводит к ее отеку, сдавлению сосудов и функциональному прекращению кровотока, оставляя по мере декомпрессии возможности для его восстановления.

Анатомо-физиологические особенности раннего возраста и особенности оценки позволили вы-



Рис. 1. Двусторонний тромбоз сосудов семенного канатика

явить некоторые особенности заворота яичка в периоде новорожденности, что явно видно в сравнении с аналогичными показателями в старшей возрастной группе (табл. 2). Детально о детях старшего возраста в данной публикации мы не говорим, т.к. это выходит за рамки ее тематики. Так, помимо больших сложностей диагностики, обращают на себя внимание следующие особенности диагностики и хирургического лечения заворота яичка у новорожденных детей:

- бóльшая продолжительность дооперационного периода в стационаре, обусловленная необходимостью более обширной подготовки пациента;
- отсутствие возможности мануальной деторсии в связи со значительными сроками заболевания и выраженными воспалительными изменениями мягких тканей;
- бóльшая степень заворота, связанная с большей подвижностью яичка и оболочек мошонки;
- бóльшая частота органосохраняющих операций, обусловленная всеми ранее обозначенными причинами.

Таблица 2. Сравнительный анализ особенностей диагностики и лечения заворота яичек у детей в неонатальном периоде и старших возрастных группах

| Критерий                                       | Новорожденные   | Дети старшего возраста* |
|--|-----------------|-------------------------|
| Правильный диагноз на догоспитальном этапе     | 7,2%            | 35%                     |
| Правильный диагноз на специализированном этапе | 78,5%           | 95,8%                   |
| Срок заболевания до поступления                | 25,3 ± 1,2 часа | 19,7 ± 2,2 часа         |
| Срок от поступления до операции                | 4,1 ± 0,8 часа  | 2,2 ± 0,3 часа          |
| Возможность мануальной деторсии                | нет             | 7%                      |
| Средняя степень заворота                       | 525 ± 49°       | 440 ± 31°               |
| Частота орхэктомии                             | 78,6%           | 42,4%                   |

Для всех значений  $p < 0,05$ .

\* Детально старшую возрастную группу мы не рассматриваем, так как она выходит за рамки данной работы, приводя лишь сравнительные значения.

Тромбоз сосудов семенного канатика имел место у 5 пациентов. Больные были госпитализированы в первые сутки жизни, в одном наблюдении отмечен казуистический случай двухстороннего тромбоза сосудов (рис. 1). Во всех наблюдениях диагноз некроза яичка был поставлен по результатам УЗИ и УЗДГ до операции, однако в операционную детей брали с подозрением на заворот яичка с некрозом, сам тромбоз не был диагностирован и являлся интраоперационной находкой.

При проведении УЗИ у больных ни в одном случае не были отмечены извитость семенного канатика и прерывистость кровотока в нем. Последний не фиксировался уже на уровне внутреннего пахового кольца. Обращает внимание тот факт, что у 4-х детей из 5-ти имела место истинная гипертрофическая полицитемия различной степени, обусловленная различными причинами. Уровень гематокрита составлял в среднем  $78 \pm 11\%$ , что позволяло трактовать данную ситуацию как проявление синдрома полицитемии новорожденных [9]. У одного пациента изменения реологии крови сочеталось с компрессией мошонки в родах (тазовое предлежание).

Возраст установления диагноза составил  $23,4 \pm 1,2$  часа, что связано с концентрацией внимания персонала на транзиторных состояниях новорожденного и сглаженности клинической картины в раннем неонатальном возрасте. У 4-х мальчиков установлению диагноза предшествовали вторичные воспалительные изменения мошонки, возникающие в этом возрасте достаточно быстро. Предоперационный период у данной категории пациентов осложнялся необходимостью проведения изволемиической гемоделиции, откладывающей операцию в среднем еще на 5 часов. Во всех случаях выполнена орхофуникулэктомия ввиду некроза яичка, что указывает на пренатальный характер тромбоза, не оставлявший



шансов на сохранение гонады. Вместе с тем предположить истинный диагноз в данной группе пациентов возможно на основании сопоставления анамнеза, клинических (гиперволемическая полицитемия), ультразвуковых (прекращение перфузии яичка в сочетании с отсутствием характерных УЗИ-симптомов заворота яичка) и лабораторных (признаки полицитемии) данных. Фатальность заболевания, исключая при развитии тромбоза органосохраняющую операцию, позволяет выполнить вмешательство несколько отсрочено после соответствующей подготовки, коррекции фоновых и транзиторных неонатальных состояний. Считаем, что гонады необходимо рассматривать как один из органов-мишеней при синдроме полицитемии новорожденных и следует УЗИ органов мошонки включать в ультразвуковой скрининг наряду с УЗИ брюшной полости, органов мочевыделительной системы и головного мозга (нейросонография).

Такое положение позволит повысить настороженность в отношении тромбоза сосудов семенного канатика и позволит выявлять осложнение в более ранние сроки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа литературы и собственного материала, считаем, что диагностика и лечение патологии семенного канатика в периоде новорожденности, приводящей к потере органа и снижению репродуктивного потенциала, является серьезной проблемой. Наиболее доступным и информативным методом диагностики при «синдроме острой мошонки» у новорожденных, как и в старшем возрасте, является ультразвуковое исследование с доплерографией. Однако отмечаются значительно большее количество ошибок при дифференциальной диагностике заворота яичка и тромбоза сосудов семенного канатика. Это связано с трудностями оценки

кровотока в страдающем органе ввиду низкоскоростного его характера и малого диаметра сосудов, что вызывает необходимость ориентироваться на данные клиники и ультразвукового исследования, а не принимать УЗДГ как золотой стандарт диагностики. Только использование в комплексе УЗИ и УЗДГ с ориентацией на данные клинической картины позволяет существенно повысить точность диагностики.

Течение заворота яичка у новорожденных более неблагоприятно, чем у детей старшей возрастной группы, в связи с анатомо-физиологическими особенностями периода новорожденности, необходимости коррекции транзиторных состояний, организационных сложностей.

При тромбозе сосудов семенного канатика ургентная картина развивается на фоне системных транзиторных нарушений, поэтому их своевременная коррекция является профилактикой осложнений со стороны репродуктивных органов. ■

### Резюме:

Представлен 12-ти летний опыт лечения патологии семенного канатика на значительном клиническом материале (39 новорожденных и детей первого месяца жизни с синдромом острой мошонки). Проанализированы эффективность методов диагностики, хирургическая тактика, причины неудовлетворительных результатов и пути их профилактики. Показаны характерные особенности заворота яичка в раннем возрасте, трудности диагностики и лечения обсуждаемой патологии.

Оптимальным методом диагностики, как и в старшем возрасте, остается ультразвуковое исследование с доплерографией. Большое количество ошибок метода, относящиеся к дифференциальному диагнозу заворота яичка и тромбоза сосудов семенного канатика, связаны с оценкой кровотока в страдающем органе в связи с низкоскоростным его характером и малым диаметром сосудов, что вызывает необходимость ориентироваться на косвенные данные клинической картины и УЗИ, а не принимать УЗДГ как «золотой стандарт» диагностики. Проанализированы особенности заворота яичка в указанной возрастной группе и причины худших исходов лечения. На сегодняшний день только сочетанное применение УЗИ, УЗДГ, оценка клинической картины в максимально сжатые сроки может верно определить тактику ведения и позволит повысить шансы на сохранение гонады. На сегодняшний день эффективность лечения заворота яичка у новорожденных остается низкой, органосохраняющие операции составляют не более 22%. Проанализированы причины тромбоза сосудов семенного канатика и пути их профилактики. Доказано, что тромбоз сосудов семенного канатика в большинстве случаев следует рассматривать как проявление транзиторных неонатальных изменений гемостаза и реологии крови и только их профилактика и своевременная коррекция позволят избежать данного фатального для гонады состояния.

**Ключевые слова:** острые заболевания мошонки, заворот яичка, тромбоз семенного канатика, новорожденные, лечение, профилактика.

**Key words:** acute scrotum disease, testicular torsion, thrombosis spermatic cord, newborns, treatment, prophylaxis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Синдром острой мошонки у новорожденных. // Медицинские новости. 2007. N 2. С.21-25.
2. Nandi B, Murphy FL. Neonatal testicular torsion: a systematic literature review. // *Pediatr Surg Int*. 2011. Vol. 27, N 10. P.1037-1040.
3. Щедров Д.Н., Луговкин А.В., Поляков П.Н. Ультразвуковые и доплерографические изменения семенного канатика при завороте яичка у детей. // *Электронный журнал Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011. Т. 1, N 4. С. 162-163. URL: www.rejr.ru
4. Zerlin JM, DiPietro MA, Grignon A, Shea D. Testicular infarction in the newborn: ultrasound findings. // *Pediatr Radiol*. 1990. - Vol.20, N 5. P.329-330.
5. John CM, Kooner G, Mathew DE, Ahmed S, Kenny SE. Neonatal testicular torsion – a lost cause. // *Acta Paediatr*. 2008. Vol. 97, N 4. P.502-504.
6. Yerkes EB, Robertson FM, Gitlin J, Kaefer M, Cain MP, Rink RC. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? // *J Urol*. 2005. Vol.174, N 4, Pt. 2., P.1579-1582.
7. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. // *Ann Surg*. 1984. Vol. 200, N 5. P.664-673
8. Клиническая андрология [Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Кохмаира, Т. Харгрива]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011, 800 с.
9. Hopewell B, Steiner LA, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ, Gallagher PG. Partial exchange transfusion for polycythemia hyperviscosity syndrome. // *Am J Perinatol*. 2011. Vol. 28, N 7. P. 557-564

# К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

## Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections

T.S. Perepanova, E.M. Volkova

Many young women and also postmenopausal women have to deal with recurrent lower urinary tract infection (RLUTI), which is defined as 3 or more episodes of infection in 1 year or 2 or more episodes during 6 months. Approximately 20-30% of women develop recurrence after first event of acute cystitis. Treatment of female patients with RLUTI is a complicated issue. Despite the recommendations to the optimization of behavior, usage of the non-antimicrobial and antibacterial substances, the recurrence rate stays commonly high. This warrants the revision of pathogenesis of RLUTI, using the modern data from immunology, molecular biology and genetics area. It was shown, that 68% of recurrence cases are associated with *E. coli*, which is identical to the original strain, and these recurrences with detection of the same strain could occur up to 1 year after the initial event. Although the superficial epithelial cells of the bladder with their layer of glycosaminoglycans represent a reliable barrier for bacterial colonization, in certain circumstances uropathogenic *E. coli* (UPEC) could fasten onto the surface of epitheliocytes and then invade into these, forming the intracellular bacterial inclusions – the zones of bacterial persistence and starting point for RLUTI.

In this review we describe the mechanisms of UPEC persistence in urothelial cells, host reactions on the invasion of infectious agent and although possible modifications of these interactions using certain strains of UPEC. The question of the predisposition to the development of urinary tract infection is also thoroughly discussed.

Т.С. Перепанова, Е.М. Волкова

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

**Н**еосложненная инфекция нижних мочевых путей (НИНМП) является бактериальной инфекцией, в основном встречающейся у здоровых во всех других отношениях женщин. Наиболее частым возбудителем НИНМП (80%) являются уропатогенные штаммы *Escherichia coli* (UPEC) [1]. Типичные симптомы НИНМП включают частое мочеиспускание (поллакиурию), боли и рези при мочеиспускании небольшими порциями (дизурия), императивные позывы и микро- (макро-) гематурию.

Актуальность проблемы лечения НИНМП связана не только с широкой распространенностью этого заболевания, но и склонностью к рецидивирующему течению и переходу заболевания в хроническую форму [2].

Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает два обострения цистита в течение 6 месяцев или три обострения – в течение года [3]. Известно, что 50% женщин хотя бы один раз в жизни испытали приступ острого цистита и 20-30% из них в дальнейшем страдают от рецидивирующего цистита [4].

Рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей (РИНМП) значительно увеличивает заболеваемость, финансовые затраты на лечение, снижает качество жизни у пациенток и представляет трудности в ведении этих пациенток для врача.

## ПАТОГЕНЕЗ

В классическом понимании патогенеза РИНМП считалось, что

почти все эпизоды РИНМП являются восходящей реинфекцией новым или тем же самым микроорганизмом из ректального резервуара [5, 6].

Одни и те же штаммы UPEC определялись в фекальных пробах и в моче женщин с РИНМП [7]. Более того, у женщин, страдающих от РИНМП, находили более частую колонизацию влагалища *E. coli*, по сравнению с женщинами, у которых никогда не было ИМП [8]. Однако, наличие уропатогенов в кишечнике или во влагалище не ассоциировалось с повышенным риском рецидива ИМП [9, 10]. Более того, большей процент РИНМП вызывался тем же штаммом UPEC, который был изолирован при начальном, первичном эпизоде цистита. Известно, что до 68% РИНМП вызывается *E. coli*, которая идентична оригинальному штамму и один и тот же штамм может выявляться в течение одного года после начальной инфекции [11, 12]. Это не являлось следствием эндемичного распространения штаммов UPEC в популяции населения того или иного региона, так как большинство острых эпизодов ИМП в этих регионах вызывались различными штаммами UPEC [7, 11-14].

Эти данные дают основания предполагать, что какие-то другие дополнительные факторы могут способствовать рецидиву инфекции мочевых путей.

Многие авторы указывают, что у пациенток с коротким промежутком времени между рецидивами цистита, особенно, если они вызы-

вались тем же штаммом возбудителя, возможно, имеется очаг персистенции бактерий в мочевых путях вследствие нарушения оттока мочи. Таким пациенткам проводили тщательное радиологическое и урологическое обследование для выявления причин РИМП, так как показано, что коррекция выявленной аномалии влияет на результат лечения [15-18]. Культуральные анализы биоптатов мочевого пузыря у женщин с РИНМП после антимикробной терапии показали, что у 8 из 33 (24%) пациентов были выделены положительные культуры при биопсии, несмотря на стерильную мочу [9, 19].

В последние годы дискутируется альтернативный путь патогенеза РИМП.

В течение десятилетий уропатогенную кишечную палочку считали строго экстраклеточным патогеном. Недавно на модели цистита у мышей был представлен новый взгляд на роль *E.coli* в патогенезе ИМП. Авторы выявили наличие внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) в пузырном эпителии [20-23].

Мочевые пути защищены от инфекции путем быстрого и достаточно эффективного врожденного иммунного ответа, который очищает от инфекции, сохраняя тканевой гомеостаз. Интактные поверхностные пограничные клетки мочевого пузыря представляют грозный барьер для бактериальной колонизации. После попадания в мочевой пузырь *UPEC* для развития инфекционного процесса микроорганизмы должны адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток. Для этого *UPEC* экспрессирует факторы вирулентности пили 1 типа 1 (поверхностно адгезивными органеллами), которые являются решающими для колонизации эпителиальной поверхности мочевого пузыря [23]. При условии, что адгезированные микроорганизмы располагаются экстраклетулярно, мочевыводящие пути имеют возможность быстро очищаться от

них, т.к. слизистая оболочка мочевого пузыря обладает врожденным иммунитетом. Хемокиновые рецепторы распознают патоген-ассоциированные микробные соединения, передают сигнал TLR-4-рецепторам, которые вызывают усиленную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к рекрутированию нейтрофилов из крови, и уничтожению возбудителей [24].

Однако, последние данные свидетельствуют, что *UPEC* вторгается в эпителиальные клетки мочевого пузыря путем связывания с мембранным белком уроплакином, который может служить как рецептор для *UPEC* посредством адгезина пили 1 типа FimH [25-29]. По данным многих авторов через 12 часов после инфицирования мышей фактически все выжившие бактерии располагались внутриклеточно [21, 22, 30, 31].

Как только *UPEC* попадают в эпителиальные клетки они могут реплицироваться, формируя большие бактериальные включения [31]. *UPEC* может персистировать в слизистой оболочке мочевого пузыря при отсутствии бактериурии, таким образом, бактериологический статус мочи не обязательно отражает состояние ткани мочевого пузыря [22, 32, 33].

Однако, прикрепление и инвазия *UPEC* в эпителиальные клетки мочевого пузыря запускает значительный ответ хозяина, включающий эксфолиацию поверхностных клеток и продукцию цитокинов. Когда слизистые барьеры мочевого пузыря нарушены *E.coli* может колонизировать нижележащие переходные клетки и формировать «неподвижные внутриклеточные резервуары – QIRs», которые резистентны и к врожденному (т.е. эксфолиации), и адаптивному иммунитету хозяина.

Эксфолиация является эффективной мерой эрадикации многих клеточно-ассоциированных бактерий из мочевого пузыря. Однако потеря поверхностных эпителиальных клеток открывает подлежащие клетки эпителия. Чтобы пережить эксфо-

лиацию и внедриться в подлежащий уротелий, *UPEC* может покидать инфицированные клетки хозяина до завершения эпителиального отшелушивания, обеспечивая персистенцию микроорганизмов. Индуцирование эксфолиации в мочевом пузыре с интактной линией поверхностных фасетных клеток ведет к иницированию программы эпителиальной дифференцировки. В мочевом пузыре, где бактериальные QIRs закрепились в нижележащих переходных клетках, волны клеточной дифференцировки и разделения вследствие эксфолиации поверхностных клеток, могут вести к активации QIRs. Как только инфицированные переходные клетки дифференцируются в поверхностные фасетные клетки, они становятся источниками «рассеивания» инфекции. Поверхностные фасетные клетки могут предоставлять необходимое внутриклеточное окружение для поддержки активной бактериальной репликации и таким образом способствовать формированию новых внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) [20, 34, 35].

В дополнение к поверхностному фасетному эпителиальному барьеру инвазирующие бактерии также сталкиваются с химическим барьером – комплексом сети протеогликанов/глюкозаминогликанов (ГАГ-линия), которая действует как фактор антимикробной адгезии [26, 34-38].

Даже у здоровых молодых женщин с вероятно неизменным эпителием защитные свойства ГАГ-линии мочевого пузыря могут варьировать в течение нормального менструального цикла [39]. Нормальные физиологические изменения в уровне ГАГ-слоя могут делать мочевой пузырь более уязвимым для инвазии бактерий в определенное время. Если инфицирование *UPEC* произошло при поврежденной эпителиальной ГАГ-линии или при неадекватном ГАГ-барьере, *UPEC* может колонизировать подлежащие клетки, переходный эпителий и персистировать до тех пор, пока соответствующие



стимулы эксфолиации не индуцируют рецидив. Более того, определенные штаммы *UPEC* могут содержать факторы вирулентности, которые позволяют бактериям пенетрировать в переходные клетки и формировать *QIRs*. Наличие и сочетание этих факторов вирулентности определяет штаммы *UPEC*: *papA*, *papC*, (кодирует *P*-пили), *sfa/focDE* (*S* и *Dra* фимбрии), *afa/draBC* (афимбриальный адгезин), *iutA* (Сидерофор аэробактин) и *kpsMTII* (*тип II* капсулы) [38, 39]. Установление *QIRs* в подлежащем переходном эпителии может свидетельствовать о повышенной вероятности рецидива, который может проявиться клинически, несмотря на проводимую антимикробную терапию [40].

В моделях на мышах наблюдали разные стадии цикла созревания ВБС. В течение первых трех часов после инфицирования одна бактерия вторгается в уротелий и реплицирует, формируя ранние ВБС в виде скопления клеток в форме палочек, прутьев, в свободно организованных колониях. Следующая стадия развития ВБС наступает через 6-8 часов после инфицирования, когда ВБС трансформируется в плотно упакованную группу кокковых бактерий. Примерно через 16 часов после инфицирования, бактерии дифференцируются в клетки в форме палочек (филаментные) и начинают открепляться от ВБС. Эти бактерии могут выходить из поверхностных эпителиальных клеток и начинать формирование нового цикла ВБС или удаляются из организма хозяина при мочеиспускании [21].

В соответствии с этими данными слизистая мочевого пузыря может представлять собой место хронической бактериальной колонизации *UPEC* вслед за острым эпизодом инфекции, т.е. способствовать патогенезу рецидивирующей ИМП [33].

Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждают несколько клинических работ, демонстрирующих наличие

ВБС и филаментных бактерий в моче женщин и детей, страдающих ИМП [20-23,41-44]. Возможно у женщин с симптоматической ИМП, при отсутствии бактериурии (уретральный синдром, интерстициальный цистит) возникает такая же ситуация [45].

Таким образом, патогенез рецидивирующей ИМП более сложен, чем полагали ранее. Ясно, что начальный эпизод цистита является следствием миграции *UPEC* из кишечника в мочевые пути. Однако, следующие эпизоды рецидивов ИМП могут быть обусловлены как новым поступлением *UPEC* из кишечника в мочевой пузырь, так и появлением кишечной палочки из покоящихся в стенке мочевого пузыря клеток. Если рецидивирующая ИМП вызывается бактериями, персистирующими в стенке мочевого пузыря, это может быть предпосылкой для обсуждения новых методов диагностики и лечения рецидивирующей ИМП.

### ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИМП

Чувствительность к инфекции мочевыводящих путей чрезвычайно варьирует в зависимости от патогена, уровня воздействия и индивидуальных особенностей макроорганизма. Генетические детерминанты чувствительности к ИМП определяют вероятность ее развития при наличии социальных и поведенческих факторов риска, структурных и/или функциональных аномалий, а также таких факторов, как установка катетера, наличие инородных тел в мочевых путях и т.д. [46].

Чувствительность к ИМП также управляется соотношением рецепторов клеток человека для бактериальных адгезинов и антиадгезивных растворимых молекул [47].

Известны гены, контролирующие врожденный иммунный ответ (ВИО) на инфекцию. Истощение врожденного иммунного ответа ведет к развитию асимптоматической

бактериурии (АСБ), тогда как «преувеличенный» дисрегулируемый ответ вызывает развитие заболевания. Более того, имеются данные, указывающие на то, что развитие у пациентов острого пиелонефрита, острого цистита или АСБ связано с различными генами и молекулярными путями ответа [48, 49].

Бактерии могут влиять на реализацию механизмов врожденного иммунного ответа в мочевыводящих путях человека. Штаммы, вызывающие АСБ, модулируют экспрессию генов человека путем супрессии РНК-полимеразы. Как результат взаимной адаптивной стратегии, бактерии приспособляются к индивидуальному хозяину. В зависимости от штамма *UPEC* модифицирует экспрессию более чем 500 генов, кодирующих такие важные для иммунитета медиаторы, как хемокины, рецепторы клеток воспаления (в том числе толл-подобные рецепторы), интерфероны, факторы роста и антибактериальные пептиды [51-53]. По данным В. Ragnarsdóttir и соавт. низкая экспрессия толл-подобного рецептора 4 (*TLR4*) уменьшает риск симптоматической инфекции: у детей с АСБ экспрессия *TLR4* оказалась ниже, чем у детей контрольной группы или у больных пиелонефритом [54].

Важную роль в антимикробной защите играет местный (мукозальный) иммунитет. Понятие местного (мукозального) иммунитета в настоящее время включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, в кооперации с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия. При дефектном мукозальном иммунитете и длительной бактериальной нагрузкой развивается состояние АСБ при отсутствии цитокиновой и нейтрофильной реакции [55-58].

Реакция слизистых оболочек мочевых путей на внедрение инфекционного агента реализуется по-

средством специальных рецепторов, которые распознают молекулярные структуры, общие для целых групп инфекционных возбудителей [59-62]. Первыми открытыми рецепторами врожденного иммунитета были, так называемые, *Toll*-подобные рецепторы, позднее были идентифицированы другие семейства рецепторов – *NOD-like* и *RIG-like*, каждые из которых выполняют свою роль в распознавании «предназначенных им» патогенных факторов. Рецепторы врожденного иммунитета расположены на поверхности или внутри клеток уротелия, а также на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Последние играют роль посредников между врожденным и адаптивным иммунитетом [63-66].

Противомикробные пептиды, к которым относятся дефензины, кателицидины и гистатины, являются медиаторами врожденного иммунного ответа, и именно от степени их экспрессии зависит напряженность ответа на внедрение бактериального агента [67,68].  $\beta$ -дефенсин делится на  $\beta$ -дефенсин 1 и 2 (или *Hbd1* и *HbD2* соответственно) и вырабатывается эпителиальными клетками урогенитального тракта. *Hbd 1* вырабатывается конститутивно и обеспечивает его базальный фон, в отличие от *HbD 2*, который вырабатывается в ответ на воспаление и/или инфекцию. Этот ответ регулируется взаимодействием между фимбриями кишечной палочки и рецепторного комплекса *TLR4* клеток хозяина [38, 69].

Противомикробные пептиды обладают прямым бактерицидным действием – повышают проницаемость мембраны микроорганизмов, устраняют их барьерную функцию и приводят к осмотическому разрушению клеток. Противомикробные пептиды не угнетают функции им-

мунной системы, а обладают различными иммуномодулирующими эффектами, например, свойством стимулировать активность естественных киллерных (*NK*) клеток.

Отмечено многократное увеличение экспрессии гена *Hbd-1* при остром пиелонефрите по сравнению с контрольной, здоровой группой. Кроме того, отмечена более высокая экспрессия гена в клетках слизистой мочевого пузыря в ответ на инфицирование уропатогенной кишечной палочкой. В. Becknell и соавт. в экспериментальных исследованиях продемонстрировали, что более высокая восприимчивость к уропатогенной кишечной палочке с развитием острого и/или хронического цистита отмечена у самок мышей со сниженной клеточной экспрессией дефензина *Hbd-1* [70].

Наряду с антибиотическими свойствами, противомикробные пептиды оказывают влияние и на собственные клетки организма. В низких концентрациях некоторые из них вызывают хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, незрелых дендритных клеток, дегрануляцию тучных клеток, усиливают фагоцитоз, активируют систему комплемента, что обеспечивает эффективность врожденного иммунитета [71, 72].

Прямое противомикробное действие катионных пептидов заслуживает отдельного внимания. Противомикробные пептиды по праву называются естественными эндогенными антибиотиками. Они взаимодействуют с мембраной бактериальной клетки за счет собственного положительного заряда [67, 73, 74, 75]. Между противомикробными пептидами и цитокинами существуют особые взаимодействия. Они способны индуцировать синтез друг друга. Действие противомикробных пептидов на клетки иммунной системы

часто опосредуют хемокиновые рецепторы. Противомикробные пептиды по принципу обратной связи активируют синтез *IL-1*, *FNO- $\alpha$* , простагландинов и других медиаторов воспаления макрофагами. *FNO- $\alpha$* , продуцируемый стимулированными макрофагами, индуцирует выработку противомикробных пептидов кератиноцитами.

Функции разных типов дефензинов различны.  $\alpha$ -дефенсины – важные медиаторы системных иммунных реакций, а  $\beta$ -дефенсины более важны для процессов, протекающих в слизистых оболочках [76, 77].

О состоянии колонизационной резистентности слизистых мочевых путей можно судить по тканевому уровню *TLR*, цитокинов и иммуноглобулинов (*Ig*), что имеет диагностическое и прогностическое значение и даже позволяет судить об эрадикации патогена. Доказано, что у больных с рецидивирующими инфекциями нижних МП имеются изменения местного иммунного ответа в виде нарушения отдельных функций нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, бактерицидная функция), снижения активности *IL-2* и уровня *IL-8* в моче, способствующего миграции нейтрофилов в просвет мочевого пузыря, а также секреторного *IgA*, который блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам [78, 79].

Таким образом, данные о механизмах формирования и условиях реализации патогенного потенциала возбудителей, их этиологической роли в развитии воспалительных заболеваний и состояния факторов местного мукозального иммунитета, свидетельствуют о необходимости новых исследований, что позволит улучшить диагностику и лечение рецидивирующей инфекции мочевых путей. ■

**Ключевые слова:** рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей, патогенез, уропатогенная кишечная палочка, местный иммунитет слизистой оболочки мочевого пузыря.

**Key words:** lower urinary tract recurrent infection, pathogenesis, uropathogenic *E. coli*, local immunity of the mucous membrane of the bladder.

**Резюме:**

Большое количество молодых женщин, а также женщин в постменопаузе, часто страдает от рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП), определяемой как  $\geq 3$  эпизода инфекции в течение года или  $\geq 2$  эпизода за 6 месяцев. Примерно 20-30% женщин после первого цистита испытывают рецидивы инфекции. Лечение пациенток с РИНМП представляет значительные трудности. Несмотря на следование рекомендациям по оптимизации поведенческой терапии, применение неантимикробной и антибактериальной терапии, уровень рецидивов инфекции остается высоким. Это заставляет пересматривать патогенез РИНМП, используя современные методы исследований в области иммунологии, молекулярной биологии и генетики. Показано, что до 68% РИНМП вызывается *E. coli*, которая идентична оригинальному штамму, и рецидивы с выделением одного и того же штамма могут возникать до 1 года после начальной инфекции. Хотя поверхностные эпителиальные клетки мочевого пузыря с комплексом гликозаминогликанов представляют собой серьезный барьер для бактериальной колонизации, при определенных условиях уропатогенная кишечная палочка (UPEC) может адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток, а затем внедряться в них, формируя большие внутриклеточные бактериальные включения – очаги персистенции возбудителей и развития РИНМП.

В обзоре описаны механизмы, способствующие персистенции UPEC в уротелиальных клетках, реакции организма-хозяина на внедрение инфекционного агента, а также возможности модификации этой реакции определенными штаммами UPEC. Подробно обсужден вопрос о механизмах различной предрасположенности к развитию инфекции мочевых путей.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. // *J Dis Mon.* 2003. Vol.49, N 2. P. 71-82
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. // *Am J Med.* 2002. Vol. 113, Suppl. 1. P. 5-13
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M., Köves B, Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections. 2015. //URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. // *Infect Dis Clin North Am.* 2014. Vol. 28. P. 1-13.
- Fowler JE Jr. Urinary tract infections in women. // *Urol Clin North Am.* 1986. Vol.13, N 2. P. 673-683.
- Stamey TA. Recurrent urinary tract infections in female patients: an overview of management and treatment. // *Rev Infect Dis.* 1987. Vol. 9, N 12. P. 195-210
- Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. // *J Infect Dis.* 1995. Vol.172, N 2. P.440-445.
- Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. // *J Urol.* 1975. Vol. 113, N 2. P. 214-217
- Russo TA, Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, Roberts PL, Stamm WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. // *J Infect Dis.* 1995. Vol.171, N 3. P. 717-720.
- Schlager TA, Hendley JO, Lohr JA, Whittam TS. Effect of periurethral colonization on the risk of urinary tract infection in healthy girls after their first urinary tract infection. // *Pediatr Infect Dis J.* 1993. Vol.12, N 12. P. 988-993.
- Ikäheimo R1, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Mäkelä PH. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. // *Clin Infect Dis.* 1996. Vol. 22, N 1. P. 91-99.
- Brauner A, Jacobson SH, Kuhn I. Urinary *Escherichia coli* causing recurrent infections a prospective follow-up of biochemical phenotypes. // *Clin Nephrol.* 1992. Vol. 38, N 6. P. 318-323.
- Kärkkäinen UM, Ikäheimo R, Katila ML, Siitonen A. Recurrence of urinary tract infections in adult patients with community-acquired pyelonephritis caused by *E.coli*: a 1-year follow-up. // *Scand J Infect Dis.* 2000. Vol. 32, N 5. P. 495-499.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF. Risk factors for second urinary tract infection among college women. // *Am J Epidemiol.* 2000. Vol.151, N 12. P. 1194-1205.
- Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infections in women. Pathogenesis and management. // *Postgrad Med.* 1987. Vol. 81, N 3. P. 51-58.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. МИА. М., 2012. С. 41-98.
- Доброхотова Ю.Н., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А., Серова Л.Г. Микробиоценоз генитального тракта женщины. ГЭОТАР-Медиа. М., 2014. 80 с.
- Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта. [Под ред. Домейка М., Савичева А.М., Соколовский Е.]. СПб.: Издательство
- Н-Л, 2012. 288 с.
- Elliott SJ, Srinivas S, Albert MJ, Alam K, Robins-Browne RM, Gunzburg ST, Mee BJ, Chang BJ. Characterization of the roles of hemolysin and other toxins in enteropathy caused by alpha-hemolytic *Escherichia coli* linked to human diarrhea. // *Infect Immun.* 1998. Vol. 66, N 5. P. 2040-2051.
- Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. // *Proc Natl Acad Sci.* 2006. Vol.103, N 38. P. 14170-14175
- Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser R, Hultgren S. Intracellular Bacterial Biofilm-Like Pods in Urinary Tract Infections. // *Science.* 2003. Vol. 301, N 5629. P. 105-107.
- Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a Persistent *Escherichia coli* Reservoir during the Acute Phase of a Bladder Infection. // *Infect Immun.* 2001. Vol. 69, N 7. P. 4572-4579
- Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, Hultgren SJ. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. // *Proc Natl. Acad Sci USA.* 2004. Vol.101, N5. P. 1333-1338.
- Playfair John H.L., Bancroft G.J. *Infection and Immunity.* 2013. 4th ed. 381 p.
- Mysorekar IU, Mulvey MA, Hultgren SJ, Gordon JI. Molecular regulation of urothelial renewal and host defenses during infection with uropathogenic *Escherichia coli*. // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 9. P. 7412-7419.
- Kern MB, Struve C, Blom J, Frimodt-Moller N, Krogfelt KA. Intracellular persistence of *Escherichia coli* in urinary bladders from mecillinam-treated mice. // *J Antimicrob Chemother.* 2005. Vol. 55, N 3. P. 383-386.
- Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996. Vol. 93, N 18. P. 9630-9635.
- Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, Hultgren SJ. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. // *Science.* 1999. Vol. 282, N 5403. P. 1494-1497.
- Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. // *EMBO J.* 2000. Vol.19, N 12. P. 2803-2812.
- Schilling JD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic *Escherichia coli*. // *Infect Immun.* 2002. Vol. 70, N 12. P. 7042-7049.
- Duncan MJ, Li G, Shin JS, Carson JL, Abraham SN. Bacterial penetration of bladder epithelium through lipid rafts. // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 18. P. 18944-18951.
- Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, Duncan JL. Role of type 1 pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. // *Infect Immun.* 1985. Vol. 50, N 2. P. 370-377.
- Joel D. Schilling, Scott J. Hultgren. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*. // *Int J Antimicrob Agents.* 2002. Vol. 19, N 6. P. 457-460.



34. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. // *J Urol*. 1990. Vol. 143, N 1. P. 139-142.
35. Tzan CJ, Berg JR, Lewis SA. Modification of epithelial permeability by cationic polypeptides. // *Am J Physiol*. 1993. Vol. 265, N 6. P. 1637-1647.
36. Parsons CL, Stauffer CW, Schmidt JD. Reversible inactivation of bladder surface glycosaminoglycan antibacterial activity by protamine sulfate. // *Infect Immun*. 1988. Vol. 56, N 5. P. 1341-1343.
37. Maroco MV, Pereira SD, Sampaio FJ, Cardoso LE. Urinary glycosaminoglycan excretion during the menstrual cycle in normal young women. // *J Urol*. 2005. Vol. 173, N 5. P. 1789-1792.
38. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. // *Nat Rev Urol*. 2010. Vol. 7, N 8. P. 430-441.
39. Johnson JR, Kuskowski MA, Owens K, Gajewski A, Winokur PL. Phylogenetic origin and virulence genotype in relation to resistance to fluoroquinolones and/or extended-spectrum cephalosporins and cephamycins among *Escherichia coli* isolates from animals and humans. // *J Infect Dis*. 2003. Vol. 188, N 5. P. 759-768.
40. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, Vignoli R. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. // *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59, N 11. P. 158-164.
41. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. // *PLoS Med*. 2007. Vol. 4, N 12. P. 329.
42. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Vignoli R. Detection of intracellular bacterial communities in a child with *Escherichia coli* recurrent urinary tract infections. // *Pathog Dis*. 2013. Vol. 68, N 3. P. 78-81.
43. Elliott TS, Reed L, Slack RC, Bishop MC. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. // *J Infect*. 1985. Vol. 11, N 3. P. 191-199.
44. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM, Stamm WE, Palermo JJ, Gordon JI, Hultgren SJ. *Escherichia coli* from urine of female patients with urinary tract infections is competent for intracellular bacterial community formation. // *Infect Immun*. 2007. Vol. 75, N 1. P. 52-60.
45. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. // *Rev Infect Dis*. 1991. Vol. 13, N 1. P. 77-84.
46. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. // *Curr Opin Infect Dis*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 88-96.
47. Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, Jodal U, Leffler H, Edén CS. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. // *N Engl J Med*. 1983. Vol. 308, N 20. P. 1189-1192.
48. Leffler H, Svanborg-Eden C. Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. // *FEMS Microbiol Lett*. 1980. Is. 8. P. 127-134.
49. Lutay N, Ambite I, Grönberg Hernandez J, Rydström G, Ragnarsdóttir B, Puthia M, Nadeem A, Zhang J, Storm P, Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 6. P. 2366-2379.
50. Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, Grönberg-Hernandez J, Ragnarsdóttir B, Hecker M, Ron EZ, Daniel R, Gottschalk G, Hacker J, Svanborg C, Dobrindt U. Host imprints on bacterial genomes—rapid, divergent evolution in individual patients. // *PLoS Path*. 2010. Vol. 6, N 8. e1001078.
51. Godaly G, Bergsten G, Hang L, Fischer H, Frendeus B, Lundstedt AC, Samuelsson M, Samuelsson P, Svanborg C. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. // *J Leuk Biol*. 2001. Vol. 69, N 6. P. 899-906.
52. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, Jakobsen L, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human  $\beta$ -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. // *Infect Immun*. 2014. Vol. 82, N 4. P. 1572-1578.
53. Morrison G, Kilanowski F, Davidson D, Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. // *Infect Immun*. 2002. Vol. 70, N 6. P. 3053-3060.
54. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. // *J Infect Dis*. 2007. Vol. 196, N 3. P. 475-484.
55. Yadav M, Zhang J, Fischer H, Huang W, Lutay N, Cirl C, Lum J, Miethke T, Svanborg C. Inhibition of TIR domain signaling by TcpC: MyD88-dependent and independent effects on *Escherichia coli* virulence. // *PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6, N 9. e1001120.
56. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific tlr4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. // *Eur J Immunol*. 2006. Vol. 36, N 2. P. 267-277.
57. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Медицина. 1978. 224 с.
58. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. Vol. 54, N 9. P. 4006-4008.
59. Ковальчук Л. В., Хорева М. В., Варивода А. С., Кондратенко И. В., Грачева Л. А., Константинова Е. В., Бологов А. А., Юдин А. А. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов человека. // *Иммунология*. 2008. Т. 29, N 4. С. 223-227.
60. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, Ghosh S. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. // *Science*. 2004. Vol. 303, N 5663. P. 1522-1526.
61. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. // *Cell*. 2006. Vol. 124, N 4. P. 783-801.
62. Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, Yang L, Wei L. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 12. e14223.
63. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П., Чурносов М.И., Карпов П.А., Самборская Н.И. Toll-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2012. N 1. С. 19-26.
64. Хорева М.В. Комплексный анализ системы Toll-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 22 с.
65. Akira S, Hoshino K. Myeloid differentiation factor 88-dependent and independent pathways in toll-like receptor signaling. // *J Infect Dis*. 2003. Vol. 187, N 2. P. 356-363.
66. Schmidhammer S, Ramoner R, Höltl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. // *Urology*. 2002. Vol. 60, N 3. P. 521-526.
67. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: М., 2010. 49 с.
68. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. М., Время. 2002. 349 с.
69. Перепанова Т.С., Ганковская Л.В., Свитич О.А. Состояние врожденного иммунитета слизистой оболочки при хроническом бактериальном цистите у женщин. // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8, N 2. С. 291-292.
70. Becknell B, Spencer JD, Carpenter AR, Chen X, Singh A, Ploeger S, Kline J, Ellsworth P, Li B, Proksch E, Schwaderer AL, Hains DS, Justice SS, McHugh KM. Expression and antimicrobial function of beta-defensin 1 in the lower urinary tract. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 10. e77714.
71. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины мультифункциональные катионные пептиды человека. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. N 2. С. 31-40.
72. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? // *Nat Rev Microbiol*. 2005. Vol. 3, N 3. P. 238-250.
73. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Альфа-дефензины антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. // *Иммунология*. 2008. Т. 29, N 5. С. 317-320.
74. А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин. Роль микробиоценозов и врожденного иммунитета в мукозальных защитных реакциях и развитии воспаления. // *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика*. 2013. Т. 17, N 1-3. С. 3-11.
75. Гординская Н.А., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П. Роль рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе ожоговой болезни. // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. N 6. С. 11-16.
76. Гвоздева Ю.В. Изучение антимикробного действия комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
77. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н. Опыт клинического применения комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов. // *Аллергология и иммунология*. 2004. Т. 5, N 1. С. 43.
78. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов. // *Вестник РАМН*. 2006. N 1. С. 3-5.
79. Зверев В.В., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А. Микробиология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях: учебное пособие. Для системы послевузовского профессионального образования врачей. Астрахань-Москва. 2011. 80 с.

# Молниеносная гангрена мошонки – гангрена Фурнье. Лучевая диагностика (обзор литературы)

**The fulminant gangrene of the scrotum (Fournier's gangrene). Radiology (literature review)**

*A. V. Prokhorov*

The fulminant gangrene of the scrotum or Fournier's gangrene (FG) is a rare form of necrotizing fasciitis of soft tissues of the anogenital region, characterized by a rapid course and high mortality. In this review the possibility of different radiological methods, the indications for their use in FG are discussed in detail. Comparative analysis of the diagnostic value of different radiological methods and their place in the diagnostic algorithm of this disease are considered. Radiological methods are used in diagnostically uncertain cases, to clarify the causes for the FG, in planning surgical intervention and evaluation of treatment effectiveness FG.

At the present time of radiological methods of examination in FG used conventional radiography (CR), ultrasound (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). CT is the method of choice in diagnosing FG. CT allows to quickly and with high reliability to diagnose FG, determines the cause, extent of spread of the disease and the extent of surgical intervention. Diagnostic capabilities of MRI with FG comparable with the diagnostic capabilities of CT. However, the duration of the study and somatically heavy contingent of patients limit the use of MRI in this disease. CR and US are the primary method of imaging FG and are used when CT and MRI is unavailable or contraindicated. They can be useful for use in intensive care and positive results urgently to start therapeutic measures. In the absence of radiation exposure US is particularly indicated for pediatric patients. With differential diagnostic purpose ultrasound may also be recommended for exclusion acute inguinal-scrotal region, simulating the FG.

**А. В. Прохоров**

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

**М**олниеносная гангрена мошонки или гангрена Фурнье (ГФ), названная так в честь французского дерматовенеролога Ж.А. Fournier (1883 г.), является одной из редких форм инфекционного некротизирующего фасциита, которая преимущественно поражает наружные половые органы и промежность; клинически характеризуется внезапным началом, стремительно прогрессирующим септическим течением и высокой летальностью [1-5]. Несмотря на успехи современной антибактериальной терапии, летальность при ГФ варьирует от 24% до 88%, составляя в среднем 35 – 40% [6, 7].

ГФ относится к острым хирургическим заболеваниям, в связи с чем она требует проведения неотложных диагностических и лечебных мероприятий [4, 5, 8-10]. Благоприятный прогноз при ГФ, прежде всего, зависит от ранней диагностики и своевременного хирургического вмешательства: ревизии пораженных мягких тканей и некрэктомии [11-13]. Срочное хирургическое лечение ГФ в первые сутки заболевания сопровождается относительно низкой летальностью, составляющей 12%; задержка в операции увеличивает летальность, в среднем, на 12% в каждые последующие сутки заболевания, достигая к 6-м суткам 80% [14].

Согласно последним литературным данным, применение лучевых методов визуализации, особенно в клинически неясных и

спорных случаях, помогает уточнить диагноз, объем поражения мягких тканей аногенитальной области и источник заболевания в 95 – 97% случаев, что позволяет не только выбрать адекватную тактику лечения, но и тем самым – уменьшить количество летальных исходов [4, 5, 15, 16]. Благодаря широкому использованию средств лучевой визуализации ГФ в подавляющем большинстве случаев перестала быть «врачебной загадкой» или «нозологией с неустановленной этиологией» [1, 2, 4].

Цель предпринятого исследования состояла в изучении возможностей современных и традиционных лучевых методов исследования и их роли в диагностике ГФ.

## **ПОКАЗАНИЯ К ЛУЧЕВЫМ МЕТОДАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГАНГРЕНЕ ФУРЬЕ**

В радиологической литературе лучевым методам исследования, применяемым для диагностики ГФ, адресовано сравнительно небольшое количество работ (порядка 30-ти публикаций, большая часть из которых относится к концу XX-го и началу XXI-го столетий). Среди них обзорных аналитических работ, в которых детально обсуждаются возможности лучевых методов исследования при ГФ и показания к их применению, всего лишь две: они представлены D.K. Rajan и K.A. Scharer [16] и R.B. Levenson и соавт.[15]. Кроме того, во многих современных руководствах по хи-

рургии, урологии и радиологии, а также клинических статьях вопросы, связанные с лучевой диагностикой ГФ, как правило, подробно не освещаются или даже не рассматриваются вовсе. Данную ситуацию можно объяснить двумя причинами. Во-первых, пациенты с ГФ обычно поступают в хирургические стационары довольно поздно: в среднем, на 6-е – 8-е сутки заболевания, то есть в развернутой стадии болезни [4, 10, 11]. В таких случаях ввиду яркой клинической картины диагностика ГФ, как правило, не представляет затруднений; лечебные мероприятия обычно осуществляются сразу же при поступлении больного в стационар без применения каких-либо лучевых методов визуализации [4, 10]. Во-вторых, необходимо принять во внимание редкость заболевания, что не позволяет подробно изучить информативность и сравнительную эффективность различных лучевых методов визуализации при ГФ на большом клиническом материале [1, 3].

Углубленное знакомство с клиническими особенностями заболевания показывает, что возможности клиничко-лабораторных методов диагностики при ГФ существенно ограничены. Независимо от стадии заболевания, почти в каждом конкретном случае ГФ имеются показания для применения лучевых ме-

тодов визуализации с диагностической или дифференциальной целью. Например, в ранней стадии заболевания, при которой ГФ нередко проявляется неспецифической клиничко-лабораторной картиной, симулируя различные кожные, венерологические, хирургические, урологические и инфекционные заболевания [15-17]. В развернутой стадии заболевания, при которой кожно-некротические изменения мягких тканей аногенитальной зоны, выявленные клиническими методами, как правило, не соответствуют некротическим изменениям глублежащих тканей, определяемым лучевыми и патоморфологическими методами, и обычно значительно меньше их по площади и объему (так называемый клинический симптом «айсберга») [2, 4, 10]. Помимо этого, более чем в половине случаев ГФ при клиническом обследовании источник заболевания остается неясным и для уточнения причины ГФ (входных ворот) требуется дополнительное применение методов лучевой визуализации [1, 4, 7, 15, 16]. Становится очевидным, что более частое использование лучевых методов исследования на дооперационном этапе могло бы значительно улучшить диагностику ГФ и выбрать правильную лечебную тактику [15, 16, 18].

Согласно современным представлениям лучевые методы иссле-

дования необходимы для диагностики ГФ во всех случаях, за исключением редких случаев заболевания в ранней (неосложненной) стадии (при установленных входных воротах и объеме поражения мягких тканей, достаточных для выработки адекватной лечебной тактики) [15, 19 – 21]. Лучевые методы исследования абсолютно показаны в следующих случаях: 1) в клинически неясных и спорных ситуациях с дифференциально-диагностической целью; 2) при клинически установленном диагнозе ГФ – для объективизации (документации) гнойно-некротических изменений мягких тканей и определения причины (источника) заболевания; 3) при уточнении границ распространения ГФ (масштаба поражения), что крайне важно для планирования предстоящего хирургического вмешательства; 4) в осложненном послеоперационном периоде с целью выявления резидуальных или рецидивных гнойно-некротических изменений мягких тканей, требующих повторного хирургического вмешательства (рис. 1) [1-7, 15, 16, 21].

Среди лучевых методов визуализации в настоящее время при ГФ применяются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), традиционная рентгенография (РГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) (рис. 2). ■



Рис. 1. Показания к лучевым методам исследования при ГФ



Рис.2. Классификация лучевых методов исследования при ГФ



## ОБЗОР МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

### 1. Компьютерная томография.

КТ имеет широкий спектр возможностей и преимуществ перед другими методами визуализации при ГФ [15, 16, 18 – 41]. Она позволяет быстро осуществить панорамное исследование половых органов, мягких тканей передней брюшной стенки, промежности и нижних конечностей, органов брюшной полости и забрюшинного пространства; оценить такие структуры как сосуды, мышцы, жир, кости и связки одновременно [15, 22, 35]. В отличие от других лучевых методов исследования (кроме МРТ), КТ способна обнаружить ничтожно малые скопления свободного газа и жидкости практически любой локализации [16, 23, 34, 35, 37].

КТ позволяет установить причины (входные ворота) ГФ, например такие частые, как периаанальный абсцесс, свищ прямой кишки; выявить различные инфекционно-воспалительные и травматические факторы внутрибрюшной или забрюшинной локализации, приводящие к ГФ [24 – 26]. В случаях ГФ, вызванных перфорацией толстой кишки, применение КТ с усилением помогает уточнить локализацию зоны перфорации, наличие свободного газа и жидкости в брюшной полости или в забрюшинном пространстве [27, 34].

КТ с высокой точностью позволяет определить масштаб гнойно-некротического поражения мягких тканей, захватывающий нескольких анатомических регионов одновременно, что очень важно при планировании хирургического вмешательства [4, 8, 10, 17, 26, 32 – 35]. При этом степень некротических изменений подкожной жировой клетчатки и фасций, выявленные при КТ, хорошо коррелируют с границами поражения мягких тканей на операции и при патоморфологическом исследовании [20, 34].

КТ позволяет быстро и надежно оценить эффективность про-

водимой терапии и в связи с этим активно применяется в ближайшем послеоперационном периоде с целью выявления резидуальных или вновь сформированных (при прогрессировании заболевания) гнойных затеков, требующих повторного дренирования [33, 35]. В этой связи представляют интерес данные M. Becker и соавт., которые были получены при проведении КТ в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с ГФ и некротизирующим фасциитом другой локализации [24]. У 11 (80%) из 14 больных при КТ были выявлены глубокие межмышечные и межфасциальные гнойные скопления в малом тазу, которые не обнаруживались при физикальном, ультразвуковом и рутинном рентгенологическом исследованиях. После проведения КТ у 9 (82%) из них была предпринята повторная операция (вскрытие и дренирование гнойников), полностью подтвердившая данные КТ [24].

Общая КТ семиотика ГФ включает отечно-воспалительные и некротические изменения мягких тканей аногенитальной зоны в виде утолщения кожи, подкожной клетчатки, поверхностных и глубоких фасциальных структур, скопление жидкости и газа в мягких тканях, стратификацию подкожной жировой клетчатки (в виде симптома «матового стекла») вокруг зоны некроза [15, 16, 21, 23, 33, 35]. В ранней стадии для ГФ характерны отек наружных половых органов и скопления газа в стенке и перегородке мошонки (рис. 3) [29, 30, 34]. Эмфи-

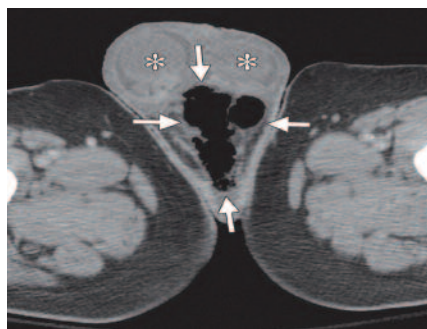


Рис. 3. КТ с усилением при ГФ. Газ в мягких тканях мошонки (стрелки – газ, астериксы – яички) (фотография из работы Avery L.L. и Scheinfeld M.H. (2013) [19])

зема мягких тканей аногенитальной зоны является патогномоничным признаком ранней стадии ГФ и обнаруживается при КТ почти в 100% случаев [18, 27, 34]. Образующийся газ распространяется вдоль фасций: от мошонки и промежности к паховой области, на бедра и брюшную стенку. Однако в более поздних стадиях заболевания подкожная эмфизема может отсутствовать [35].

Среди КТ признаков ГФ можно выделить перманентные и транзиторные [18, 21, 23, 33, 35]. К перманентным КТ симптомам ГФ относятся диффузное утолщение и инфильтрация кожи (дерматит), подкожной клетчатки (целлюлит); диффузное усиление и/или утолщение поверхностной и глубокой фасций (фасциит); утолщение мышц (миозит); межмышечные и межфасциальные скопления жидкости и газа [18, 33]. Некротические ткани, обнаруженные при КТ с усилением, являются дополнительным абсолютным подтверждением некротизирующего фасциита при ГФ [38, 40, 41]. Следует учитывать, что два других упомянутых выше КТ признака (асимметричное утолщение и повышение плотности мягких тканей и фасций, наличие межфасциальных жидкостных скоплений) являются неспецифичными для ГФ и встречаются также при гнойном миозите другой этиологии [15, 18, 40, 43]. Однако при этом, как при ГФ, так и при гнойном миозите, результаты КТ не влияют на тактику лечения, так как в обоих случаях, согласно принципам гнойной хирургии, показано неотложное хирургическое вмешательство [41]. Транзиторные КТ признаки ГФ включают реактивный выпот в различных анатомических полостях (в перикарде, плевральных синусах, средостении), что наблюдается при генерализации септического процесса [16, 40].

Диагностическая ценность КТ была подробно изучена N. Zacharias и соавт. у 67 пациентов с инфекционным некротизирующим фасциитом различной локализации,

включая пациентов с ГФ [38]. КТ осуществлялась на 16-ти и 64-срезовых томографах с внутривенным усилением и толщиной среза 1,25 мм и 0,625 мм, соответственно; при шаге спирали томографа – 2,5 мм. 58 (87%) больных из них были прооперированы. На операции некротизирующий фасциит был выявлен у 25 (43%) пациентов, у остальных – обнаружены различные воспалительные неструктивные заболевания мягких тканей. Согласно данным этих авторов, КТ признаки ГФ включали: 1) зоны воспаления и ишемии мягких тканей (выявлены у 100% больных); 2) некроз мышц (у 100%); 3) эмфизему мягких тканей и межфасциальный выпот (у 36% и в 28%, соответственно). Чувствительность КТ при ГФ составила 100%, специфичность – 81%, положительная предсказательная ценность теста – 76%, отрицательная предсказательная ценность теста – 100%. Ложные результаты КТ наблюдались у 5 (19%) больных гнойным миозитом промежности. Авторы пришли к выводу, что диагностическая ценность КТ при ГФ высокая и не зависит от типа томографа (16-ти или 64-срезового). Положительные результаты КТ с большой долей вероятностью указывают на наличие ГФ, а отрицательные результаты КТ надежно исключают это заболевание. При этом обращает внимание, что у пациентов с ложноположительными результатами КТ и у пациентов с ложноотрицательными результатами различия в клинико-лабораторной картине и стадии ГФ выявлены не были [38].

Таким образом, высокие диагностические возможности в сочетании с быстротой получения информации позволяют большинству авторов считать КТ методом выбора для диагностики ГФ и определения лечебной тактики [1, 4, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 21, 25, 27, 32, 42-44]. В отношении очередности применения КТ по отношению к хирургической операции в литературе нет единого мнения. Одни авторы считают не-

обходимым применение КТ на предоперационном этапе сразу при поступлении пациента с ГФ в стационар с целью определения масштаба поражения мягких тканей и объема предстоящей операции [4, 8, 10, 11, 27, 32]. Другие авторы, при поступлении пациента с ГФ в стационар, сначала выполняют неотложное хирургическое вмешательство, а КТ применяют по показаниям в послеоперационном периоде: при осложненном его течении с целью выявления резидуальных гнойных затеков или рецидивных гнойно-некротических изменений мягких тканей, требующих повторного вмешательства [25, 42].

В последнее время появились единичные публикации об успешном совместном (фузионном) применении позитронно-эмиссионной томографии и КТ (F-ФДГ ПЭТ / КТ) для ранней диагностики ГФ [27, 34]. При этом было отмечено повышенное накопление изотопа F-18 флюорододексоглюкозы (F18-ФДГ) в очагах воспалительной инфильтрации мягких тканей малого таза и промежности и скопление газа еще до появления клинических признаков ГФ. Данная фузионная методика является многообещающей и находится на этапе освоения; предполагается, что с ее помощью можно будет точно локализовать зоны воспалительных и некротических изменений мягких тканей уже в ранней стадии заболевания [34].

## 2. Магнитно-резонансная томография. Диагностические воз-

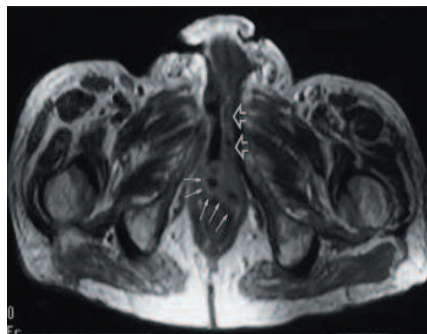


Рис. 4. МРТ с гадолинием (T1ВИ SE) при ГФ. Абсцесс промежности (маленькие стрелки), переходящий на луковицу полового члена (открытые стрелки) (фотография из работы Kikuth R. и соавт. (2001) [51])

возможности МРТ при ГФ изучены в меньшей степени, чем КТ и они сопоставимы с диагностическими возможностями КТ (рис. 4) [7, 43, 45-51]. Специфическими МРТ признаками ГФ являются: 1) утолщение поверхностных фасций аногенитальной зоны  $\geq 3$  мм, низкая интенсивность сигнала на T1 – взвешенных изображениях и высокая интенсивность сигнала на T2 – взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жира (фасциит); 2) отсутствие контрастирования фасций на T1 – взвешенных изображениях при внутривенном введении препаратов гадолиния-DTPA (абсолютный признак некроза фасций); 3) утолщение подкожной клетчатки на T2-взвешенных изображениях, повышение контрастности подкожной клетчатки и поверхностной фасции (целлюлит) [43, 45, 47, 50, 51]. К дополнительным МРТ критериям некротизирующего фасциита при ГФ относят вовлечение глубокой фасции промежности (утолщение и повышение контрастности глубокой фасции на фоне внутривенного контрастирования), межфасциальные скопления жидкости [47, 49, 51].

Считается, что при поражении подкожной клетчатки и поверхностной фасции целлюлит и некротизирующий фасциит при ГФ могут быть дифференцированы при помощи МРТ с высокой точностью [43, 45]. Однако, при вовлечении в процесс глубоких фасций промежности возможна гипердиагностика ГФ, так как только одно контрастное усиление глубокой фасции промежности при МРТ не позволяет надежно дифференцировать деструктивную и неструктивную формы фасциита. В подобных случаях рекомендуется данные МРТ сопоставлять с клинико-лабораторной картиной заболевания. Это позволит избежать гипердиагностики ГФ и, как следствие, неоправданных операций [46, 48, 50, 51].

Ряд авторов полагает, что МРТ является оптимальным методом

для диагностики ГФ, благодаря ее способности выявлять тонкие различия в контрастности мягких тканей [45 – 48, 50]. Некоторые авторы считают, что диагностические возможности МРТ при ГФ даже превышают возможности КТ. Например, S. Raz Maya и соавт. полагают, что поражение глубокой фасции промежности при ГФ за счет накопления жидкости и реактивной гиперемии лучше отображается при МРТ, чем при КТ [7]. A. Yoneda и соавт. приводят интересное наблюдение 57-летнего пациента с ГФ, у которого при КТ были обнаружены абсцесс и свободный газ в мягких тканях правой ягодичной области, что было подтверждено в дальнейшем при операции. Однако после операции в первые сутки состояние пациента внезапно ухудшилось вследствие развития септического шока. Дополнительное применение МРТ (через сутки после КТ) выявило наличие выраженного глубокого некротизирующего фасциита правого бедра, очевидно, вовремя нераспознанного при предшествующей КТ. Повторное эксплоративное вмешательство подтвердило результаты МРТ. Авторы не без основания полагают, что при ГФ применение МРТ является более предпочтительным, чем КТ [43]. По данным M.R. Schmidt и соавт., полученных с учетом указанных выше диагностических МРТ критериев ГФ и при использовании среднепольного томографа мощностью 1,5 Тесла, чувствительность, специфичность и точность МРТ при ГФ составили 100%, 86% и 94%, соответственно [49]. По обобщенным данным литературы последних лет, специфичность МРТ при ГФ варьирует в диапазоне от 50% до 85% и составляет в среднем 68% [43, 45, 47].

Однако, несмотря на высокие диагностические возможности, применение МРТ при ГФ, в настоящее время, ограничено двумя факторами [43]. Во-первых, при дифференциации ГФ, банальных форм целлюлита и дерматомиозита при помощи МРТ наблюдается высокий процент

ложноположительных результатов, что может привести к неоправданному хирургическому вмешательству с диагностической целью [37, 43]. Во-вторых, применение МРТ ограничено большой продолжительностью исследования и невысокой доступностью метода [37, 48, 50, 51]. Именно длительность процедуры или времязатратность, превышающая таковую при современной мультислайсовой КТ в десятки и даже в сотни раз, является серьезным ограничением для широкого клинического использования МРТ в диагностике ГФ. Данный факт становится более понятным, если учесть соматически тяжелый контингент пациентов с ГФ и быструю прогрессию заболевания, измеряемую в часовом формате. Поэтому в настоящее время МРТ применяется у ограниченного контингента пациентов с ГФ: мобильных и психически адекватных пациентов, со стабильной гемодинамикой, способных перенести данное исследование [48-51].

**3. Рентгенография.** Возможности традиционной РГ в диагностике ГФ значительно ограничены. РГ позволяет выявить выраженный отек наружных половых органов, определить инородное тело, спровоцировавшее начало заболевания; диагностировать подкожную эмфизему мошонки и промежности в сроки, незначительно (в течение нескольких часов) опережающие появления подкожной крепитации при физикальном исследовании (рис. 5) [15, 16]. Высокая эффективность РГ в диагностике подкожной эмфиземы, относи-

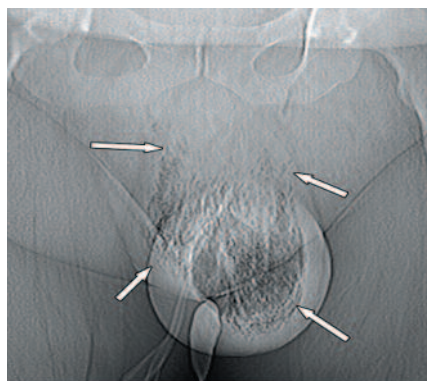


Рис. 5. Рентгенография при ГФ. Газ в мягких тканях мошонки (стрелки) (фотография из работы Levenson R.B. и соавт. (2008) [15])

тельно возможностей клинического метода, была отмечена многими авторами [1-7, 15, 16, 52]. В ретроспективном обзоре 26 пациентов с ГФ J.R. Fisher и соавт. отметили, что при РГ эмфизема мягких тканей аногенитальной зоны была выявлена у 19 (73%) пациентов, в то время как при физикальном исследовании – лишь у 5 (19%) [52]. При этом РГ позволила лишь приблизительно оценить границы подкожной эмфиземы при распространении ее в паховые области, на переднюю брюшную стенку, нижние конечности и в забрюшинное пространство [15, 16, 52].

Многие авторы полагают, что при диагностике ГФ традиционная РГ обладает низкой чувствительностью и специфичностью [15, 16, 52]. По сводным данным, в развернутой стадии ГФ РГ позволяет выявить свободный газ в пораженных мягких тканях наружных половых органов и промежности в 57 – 90% случаев (в среднем в 65% случаев) [1, 4, 16, 52]. РГ не способна обнаружить наличие свободного газа в первые сутки заболевания, а также по ходу глубоких фасциальных структур, что является существенным недостатком этого метода [10, 15, 16, 21, 28, 52]. Поэтому в настоящее время РГ относится к методам первичной визуализации при ГФ; она применяется, когда другие высокоинформативные методы, такие как КТ и МРТ, противопоказаны или недоступны [15, 16, 52].

**4. Ультразвуковое исследование.** Диагностические возможности УЗИ при ГФ изучены в незначительном количестве публикаций [15, 16, 17, 53-55]. При ГФ УЗИ способно выявить утолщение и отек мягких тканей мошонки и промежности; глубокие внутритканевые скопления жидкости, недоступные пальпации; свободный газ в стенке мошонки в виде множественных дискретных гиперэхогенных артефактов реверберации (рис. 6) [17, 53-55]. Свободный газ в стенке мошонки визуализируется при УЗИ еще до появления признаков крепитации, обнаруживаемых при физикальном ис-



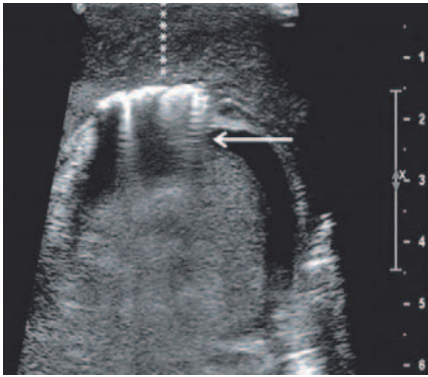


Рис. 6. УЗИ при ГФ. Утолщение и газ в стенке мошонки (стрелка – газ, астериксы – утолщение стенки мошонки) (фотография из работы Gupta N. и соавт. (2014) [39])

следовании [1, 16, 54, 55]. При этом УЗИ позволяет различить наличие газа в стенке мошонки при ГФ и присутствие газа в просвете или в стенке кишки при осложненной пахово-мошоночной грыже, что важно при дифференциации этих заболеваний, имеющих в ранней стадии схожую клиническую картину [55]. УЗИ, также как РГ, позволяет приблизительно оценить границы подкожной эмфиземы при ее распространении на промежность, тазовую клетчатку, на паховую область, бедра и переднюю брюшную стенку [15, 16].

При УЗ доплеровском картировании кровотока по скорости или энергии у пациентов с ГФ дополнительно выявляется гиперваскуляризация стенки мошонки, которая в норме сосудистые сигналы не обнаруживает [17, 51]. Размеры и эхотекстура яичек при ГФ обычно не изменяются, что объясняется раздельным кровоснабжением яичек и стенки мошонки [5, 10, 21, 28]. По данным УЗИ у пациентов с ГФ нередко обнаруживается одно- или двустороннее реактивное гидроцеле небольших размеров, что впрочем, не имеет большого клинического значения [17, 53].

M.G. Begley и соавт. показали, что утолщение мягких тканей промежности, задних отделов мошонки, перианальной области лучше выявляется при УЗИ в декубитальном положении – на боку с приведенными к животу ногами [53]. Авторы рекомендуют эту укладку для клинического применения у пациентов с ГФ.

При сравнительной оценке диагностических возможностей УЗИ и

РГ у пациентов с ГФ УЗИ значительно превосходит РГ. УЗИ в отличие от РГ позволяет определить локализацию внутритканевой эмфиземы; провести дифференциацию ГФ с другими схожими острыми заболеваниями пахово-мошоночной области (например, с острым эпидидимоорхитом, острым заворотом яичка, ущемленной пахово-мошоночной грыжей); оценить мягкотканую структуру наружных и внутренних половых органов, промежности, живота, таза и нижних конечностей [11, 15, 16, 19, 53].

В диагностике подкожной эмфиземы УЗИ по чувствительности не уступает КТ и МРТ [1, 15, 16, 51, 53]. С.Н. Butcher и соавт. в эксперименте на аутопсийном материале показали высокую информативность УЗИ в обнаружении внутритканевой эмфиземы при использовании линейных датчиков высокого разрешения 6 – 13 МГц, имеющих максимальный диапазон сканирования по глубине до 4-х см. Чувствительность УЗИ в выявлении эмфиземы мягких тканей, по данным авторов, составила 100%, специфичность – 87,5% [54].

Специфическими недостатками УЗИ являются высокая операторозависимость, необходимость прямого контакта УЗ датчика с раневой поверхностью и давления на пораженные мягкие ткани, что плохо переносится пациентами; ограниченное диапазона сканирования, не позволяющее оценить глубоко лежащие мягкие ткани аноректальной области и малого таза, особенно у тучных пациентов [11, 15-17].

УЗИ, также как и РГ, относится к методам первичной визуализации ГФ и обычно применяется совместно с РГ, когда КТ или МРТ противопоказаны или недоступны [1, 10, 16, 53, 55]. В последнее время УЗИ отводится роль «прикроватного» метода диагностики ГФ (bedside sonography) у соматически тяжелых пациентов, находящихся в блоке интенсивной терапии [15, 16, 55]. При этом позитивные результаты УЗИ в отношении ГФ позволяют незамедлительно на-

чать проведение целенаправленных терапевтических мероприятий непосредственно в реанимационном отделении и, тем самым, благоприятно повлиять на исход заболевания. Отсутствие лучевой нагрузки делает УЗИ методом выбора у пациентов детского возраста [17, 53, 55]. Тем не менее, некоторые авторы советуют критически относиться к негативным результатам УЗИ при клиническом подозрении на ГФ и рекомендуют в любом случае, независимо от результатов УЗИ, выполнять КТ или МРТ (если такая возможность имеется) или эксплоративное хирургическое вмешательство с интраоперационной биопсией мягких тканей для надежной верификации диагноза [1-3, 7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лучевые методы исследования показаны во всех случаях ГФ, за исключением редких неосложненных случаев ГФ с установленными причинами заболевания и масштабом поражения мягких тканей. Возможности лучевых методов исследования при ГФ находятся в стадии изучения. Диагностический алгоритм применения лучевых методов визуализации при ГФ остается неразработанным.

По мнению большинства авторов, методом выбора в диагностике ГФ является КТ, которая позволяет с высокой степенью надежности диагностировать заболевание, установить причину и масштаб распространения ГФ, определить объем оперативного вмешательства. КТ незаменима для контроля эффективности лечения: в послеоперационном периоде она позволяет выявить гнойные затеки, требующие повторного дренирования.

Помимо высоких диагностических возможностей, КТ имеет важное преимущество перед другими методами визуализации в скорости получения диагностической информации. Учитывая соматически тяжелый контингент пациентов и продолжительность исследования, этот фактор имеет большое значение для

Таблица 1. Основные характеристики лучевых методов исследования при ГФ

| Метод | Диагностические характеристики  | Диагностические возможности  | Назначение   | Основные недостатки метода   |
|-------|---|--|--|--|
| КТ    | Высокие чувствительность и специфичность, быстродествие               | Уточнение причины ГФ и объема поражения, оценка эффективности лечения    | Метод выбора   | Лучевая нагрузка, при использовании рентгеноконтрастных средств у больных ГФ возможны непереносимость и высокий риск развития почечной недостаточности |
| МРТ   | Высокие чувствительность и специфичность, отсутствие лучевой нагрузки | Уточнение причины ГФ и объема поражения, оценка эффективности лечения    | Метод выбора (при невозможности КТ)  | Большая продолжительность исследования   |
| УЗИ   | Высокие чувствительность и специфичность, отсутствие лучевой нагрузки | Выявление свободного газа и выпота в мягких тканях мошонки и промежности | Метод выбора у детей, в палатах интенсивной терапии, при дифференциальной диагностики ГФ с острыми заболеваниями органов мошонки | Операторозависимость, малоэффективно у тучных пациентов, при открытых ранах и глуболежащих поражениях мягких тканей                                    |
| РГ    | Низкие чувствительность и специфичность                               | Выявление подкожной эмфиземы мошонки и промежности                       | Вспомогательный метод (при невозможности КТ, МРТ, УЗИ)   | Лучевая нагрузка, малоэффективна в ранней стадии ГФ и при эмфиземе глуболежащих мягких тканей  |

Таблица 2. Информативность лучевых методов исследования при ГФ

| Диагностические характеристики метода | КТ [38] | МРТ [43, 45, 49] | УЗИ [54] | РГ [1, 4, 16, 52] |
|---------------------------------------|---------|------------------|----------|-------------------|
| Чувствительность (Se), %              | 100     | 100              | 100      | 57 - 90           |
| Специфичность (Sp), %                 | 81      | 50-86            | 87,5     | 50                |



Рис. 7. Основные лучевые симптомы ГФ

благоприятного исхода заболевания. Именно продолжительность исследования ограничивает применение МРТ в тех случаях, когда имеется выбор в диагностических средствах.

Возможности МРТ при диагностике ГФ изучены в меньшей степени, чем КТ, но они сопоставимы с диагностическими возможностями КТ, и по данным некоторых авторов даже превосходят их.

РГ и УЗИ относятся к методам первичной визуализации при ГФ и применяются, когда КТ и МРТ недоступны или противопоказаны. РГ и УЗИ могут быть полезны для использования в палатах интенсивной терапии и при положительных результатах позволяют безотлагательно начать лечебные мероприятия. В связи с отсутствием лучевой нагрузки УЗИ особенно показано пациентам детского возраста. С дифференциально-диагностической целью УЗИ может быть также рекомендовано для исключения острых заболеваний пахово-мошоночной области, симулирующих ГФ (таб. 1).

Сравнительная информативность лучевых методов визуализации изучена в единичных публикациях (табл. 2). При выявлении подкожной эмфиземы наружных половых органов, промежности и передней брюшной стенки информативность всех лучевых методов сопоставима друг с другом. Однако, в диагностике свободного газа и жидкости в глубоких тканях промежности в брюшной полости, забрюшинном пространстве и в малом тазу УЗИ и РГ значительно уступают КТ и МРТ.

Лучевая семиотика ГФ состоит из 4 основных признаков, среди которых внутритканевая эмфизема является патогномичным лучевым симптомом ГФ (рис. 7). Важно помнить, что негативные результаты лучевых методов исследования при наличии клиничко-лабораторной картины ГФ, не исключают заболевания и не служат поводом для отказа от эксплоративной хирургической операции с диагностической и лечебной целью. Применение лучевых методов визуализации при ГФ ни в коем случае не должно задерживать выполнения срочного хирургического вмешательства. ■

**Ключевые слова:** гангрена Фурнье, рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

**Key words:** Fournier's gangrene, conventional radiography, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging.

**Резюме:**

Молниеносная гангрена мошонки или гангрена Фурнье (ГФ) является редкой формой некротизирующего фасциита мягких тканей аногенитальной области; характеризуется стремительным течением и высокой летальностью. В представленном обзоре литературы подробно рассматриваются возможности лучевых методов исследования при ГФ, показания к их применению. Проводится сравнительный анализ диагностической ценности различных лучевых методов исследования и их место в диагностическом алгоритме данного заболевания.

Лучевые методы исследования показаны в клинически неясных случаях с дифференциально-диагностической целью, для уточнения причины ГФ, при планировании объема хирургического вмешательства и при оценке эффективности лечения ГФ. В настоящее время из лучевых методов исследования при ГФ применяются рентгенография (РГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ является методом выбора в диагностике ГФ. Она позволяет быстро и надежно диагностировать заболевание, определить причину, границы распространения ГФ, уточнить объем оперативного вмешательства. Диагностические возможности МРТ при ГФ сопоставимы с возможностями КТ. Однако длительность исследования и соматически отягощенный контингент пациентов ограничивают применение МРТ. РГ и УЗИ относятся к методам первичной визуализации и применяются при ГФ, когда КТ и МРТ недоступны или противопоказаны. РГ и УЗИ могут быть полезны для использования в палатах интенсивной терапии для диагностики ГФ и при положительных результатах позволяют безотлагательно начать лечебные мероприятия. В связи с отсутствием лучевой нагрузки УЗИ предпочтительно применять при ГФ у пациентов детского возраста. С дифференциально-диагностической целью УЗИ показано для исключения острых заболеваний пахово-мошоночной области, симулирующих ГФ.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. // *Frontiers in surgery*. 2014. Vol. 1, N 36. P. 1 – 10.
- Sartelli M, Malangoni MA, May AK, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. // *World J Emerg Surg*. 2014. Vol. 9, N 57. P. 2 – 18.
- Sadasivan J, Maroju NK, Balasubramanian A. Necrotizing fasciitis. // *Indian J Plast Surg*. 2013. Vol. 46, N 3. P. 472 – 478.
- Altaras S, Katusin D, Crnica S, Papeš D, Rajković Z, Arslani N. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients. // *Urol Int*. 2012. Vol. 88, N 3. P. 289 – 293.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. М.: Медицина, 1985. с. 320
- Al Shukry S, Ommen J. Necrotizing fasciitis – report of 10 cases and review of recent literature. // *J Med. Life*. 2013. Vol. 6, N 2. P. 189 – 194.
- Paz Maya S, Dualde Beltran D, Lemercier P, Leiva-Salinas C. Necrotizing fasciitis: an urgent diagnosis. // *Skeletal Radiol*. 2014. Vol. 43, N 5. P. 577 – 589.
- Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб., 1999. 464 с.
- Урология: Национальное руководство [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. 1024 с.
- Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений. // *Хирургия*. 2014. N 4. С. 34 – 39.
- Furgitt JB, Puckett ML, Quigley MM, Kerr SM. Necrotizing fasciitis. // *RadioGraphics*. 2004. Vol. 24, N 5. P. 1472 – 1476.
- Gonzalez SB, Vilanova JC, Battle XT, Bierry G, Compostela S. Imaging findings of soft tissue infections. // *ESSR 2013*. Poster No.: P-0018. DOI-Link: <http://dx.doi.org/10.1594/essr2013/P-0018>.
- Puvanendran R, Huey JCM, Pusapathy S. Necrotizing fasciitis. // *Canadian Family Physician*. 2009. Vol. 55, N 10. P. 981 – 987.
- Stamenkovic I, Lew D. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis – the use of frozen-section biopsy. // *N Engl J Med*. 1984. Vol. 310. P. 1689 – 1693.
- Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. // *Radiographics*. 2008. Vol. 28, N 2. P. 519 – 528.
- Rajan DK, Schärer KA. Radiology of Fournier's gangrene. // *Am J Roentgenol*. 1998. Vol. 170, N 1. P. 163 – 168.
- Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в детской андрологии и гинекологии (учебное пособие). М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. 152 с.
- Amendola MA, Casillas J, Joseph R, Antun R, Galindez O. Fournier's gangrene: CT findings. // *Abdom Imaging*. 1994. Vol. 19, N 5. P. 471 – 474.
- Avery LL, Scheinfeld MH. Imaging of penile and scrotal emergencies. // *Radiographics*. 2013. Vol. 33, N 3. P. 721 – 740.
- Garcelan Trigo JA Tello Moreno M, Talavera Martinez L, A. Bedmar Perez, Rabaza Espigares M J, Romero Manjon MI. Gangrena de Fournier, evaluación de luso de pruebas de diagnosticopor la imagen en unaserie de 9 casos. // *Presentación Electrónica Educativa. SERAM 2014 / S-0025*. <http://dx.doi.org/10.1594/seram2014/S-0025>.
- Chadny AA, Baker KS, Gould ES, Gupta R. Necrotizing fasciitis and its mimics: what radiologists need to know. // *AJR Am J Roentgenol*. 2015. Vol. 204, N 1. P. 128 – 139.
- Ash L, Hale J. CT findings of perforated rectal carcinoma presenting as Fournier's gangrene in the emergency department. // *Emerg Radiol*. 2005. Vol. 11, N 5. P. 295 – 297.
- Bernaldo de Quirós JM, Argüelles Riera Y, Portela Carril M, Ruiz Fontán J, Pazos Riveiro A. Fournier's gangrene: computerized tomography findings. // *Arch Esp Urol*. 1997. Vol. 50, N 3. P. 294 – 296.
- Becker M, Zbären P, Hermans R, Becker CD, Marchal F, Kurt AM, Marré S, Rüfenacht DA, Terrier F. Necrotizing fasciitis of the head and neck: role of CT in diagnosis and management. // *Radiology*. 1997. Vol. 202, N 2. P. 471 – 476.
- Cullen IM, Larkin JO, Moore M, Fitzgerald E, O'Riordain M, Rogers E. Fournier's gangrene-findings on computed tomography. // *Scientific World Journal*. 2007. Vol. 12, N 7. P. 1839 – 1841.
- Jean-Charles N, Sadler MA. Necrotizing perineal fasciitis in two paraplegic nursing-home residents: CT imaging findings. // *Abdom Imaging*. 2001. Vol. 26, N 4. P. 443 – 446.
- Hsu CT, Kao PF, Huang CC, Huang HH, Lee JK. FDG PET/CT images demonstrating Fournier gangrene with bilateral pelvic muscle extension in a patient with recurrent rectosigmoid cancer. // *Clin Nucl Med*. 2014. Vol. 39, N 1. P. 52 – 53.
- Hosseinzadeh K, Heller MT, Houshmand G. Imaging of the female perineum in adults. // *Radiographics*. 2012. Vol. 32, N 4. P. 129 – 168.
- Lang EK, Hanano A, Rudman E, Macchia RJ. Computerized tomography of Fournier's gangrene. // *J Urol*. 2010. Vol. 183, N 2. P. 740.
- Michel F, Fauchery A, Belhadj M, Couailler JE, Martin-Champetier R. The contribution of imagery in the diagnosis of Fournier's gangrene. // *Prog Urol*. 1997. Vol. 7, N 3. P. 471 – 475.
- Piedra T, Ruiz E, González FJ, Armaiz J, Lastra P, López-Rasines G. Fournier's gangrene: a radiologic emergency. // *Abdom Imaging*. 2006. Vol. 31, N 4. P. 500 – 502.
- Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. // *Surgeon*. 2013. Vol. 11, N 4. P. 222 – 232.
- Sherman J, Soliday M, Paraiso E, Becker J, Mydlo JH. Early CT findings of Fournier's gangrene in a healthy male. // *Clin Imaging*. 1998. Vol. 22, N 6. P. 425 – 427.
- Surucu E, Canda AE, Kaya GC, Tuna B, Sengoz T, Yorukoglu K, Terzi C. F-18 fluorodeoxyglucose PET in Fournier gangrene. // *Clin Nucl Med*. 2010. Vol. 35, N 8. P. 625 – 627.
- Villanueva Rincón JM, Pérez Nevado A, Vicente Catalán L, Marcos Sánchez F, Arbol Linde F, Milanés Nivia B. CT in Fournier's gangrene. // *Arch Esp Urol*. 1998. Vol. 5, N 9. P. 873 – 880.
- Wysoki MG, Santora TA, Shan RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. // *Radiology*. 1997. Vol. 203, N 3. P. 859 – 863.
- Yagüe Romeo D, Angulo Hervás E, Bernal Lafuente C, Marcuello Peña MT, Mayayo Sinués E, Sarría Octavio de Toledo L. Fournier's gangrene in a 44-year-old woman: CT scan findings. // *Arch Esp Urol*. 2009. Vol. 62, N 6. P. 483 – 485.
- Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, Alam HB, de Moya M, King DR, Novelline RA. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. // *Arch Surg*. 2010. Vol. 145, N 5. P. 452 – 455.
- Gupta N, Zinn KM, Bansal I, Weinstein R. Fournier's gangrene: ultrasound or computed tomography? // *Med Ultrason*. 2014. Vol. 16, N 4. P. 389 – 390.
- Mulcahy H, Richardson ML. Imaging of necrotizing fasciitis: self-assessment module. // *AJR Am J Roentgenol*. 2010. Vol. 195, N 6 (suppl.). P. S66 – S69.
- Schulze M, Overkamp D, Joanovicu S, Horger M. CT-bildgebung der nekrotisierenden fasziitis. // *Fortschr Röntgenstr*. 2008. V. 180, N 7. P. 587 – 590.
- D'Arena G, Pietrantonio G, Buccino E, Pacifico G, Musto P. Fournier's gangrene complicating hematologic malignancies: a case report and review of literature. // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013. Vol. 5, N 1. E2013067.
- Yoneda A, Fujita F, Tokai H, Ito Y, Haraguchi M, Tajima Y, Kanematsu T. MRI can determine the adequate area for debridement in the case of Fournier's gangrene. // *Int Surg*. 2010. Vol. 95, N 1. P. 76 – 79.
- Roje Z, Roje Z, Matić D, Librenjak D, Dokuzović S, Varvodić J. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosis and management with the case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. // *World J Emerg Surg*. 2011. Vol. 6, N 46. P. 2 – 17
- Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. // *Eur J Radiol*. 2000. Vol. 36, N 3. P. 139 – 143.
- Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, Conway WF, Del Schutte H Jr, Byrne TK. Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. // *J Am Coll Surg*. 1998. Vol. 187, N 4. P. 416 – 421.
- Gravson DE, Abbott RM, Levy AD, Sherman PM. Emphysematous infections of the abdomen and pelvis: a pictorial review. // *Radiographics*. 2002. Vol. 22. P. 543 – 561.
- Hopkins KL, Bergman G. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of musculoskeletal infectious processes. // *Skeletal Radiol*. 1995. Vol. 24, N 5. P. 325 – 330.
- Schmidt MR, Kossman T, Duwell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. // *Am J Roentgenol*. 1998. Vol. 170, N 3. P. 615 – 620.
- Twaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, Mammen K. Fournier's gangrene and its emergency management. // *Potgrad Med J*. 2006. Vol. 82, N 970. P. 516 – 519.
- Kirkuth R, Adams S, Kirchner J, Pastor J, Simon S, Liermann D. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of Fournier's gangrene. // *Eur Radiol*. 2001. Vol. 11, N 2. P. 787 – 790.
- Fisher JR, Conway MJ, Takeshita RT, Sandoval MR. Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas. // *JAMA*. 1979. Vol. 241, N 8. P. 803 – 806.
- Begley MG, Hawker TH, Robertson CN, Bock SN, Wei JB, Lotze MT. Fournier's gangrene: diagnosis with scrotal US // *Radiology*. 1988. Vol. 169, N 2. P. 387 – 389.
- Butcher CH, Dooley RW, Levitov AB. Detection of subcutaneous and intramuscular air with sonography: a sensitive and specific modality. // *J Ultrasound Med*. 2011. Vol. 30, N 6. P. 791 – 795.
- Morrison D, Blaiwas M, Lyon M. Emergency diagnosis of Fournier's gangrene with bedside ultrasound. // *Am J Emerg Med*. 2005. Vol. 23, N 4. P. 544 – 547.



# Потенциальные биомаркеры гиперактивности детрузора в комплексной диагностике нарушений мочеиспускания у пациентов с рассеянным склерозом

Putative biomarkers of the detrusor overactivity in the diagnostics of the voiding dysfunction in patients with multiple sclerosis

*I. V. Bazhenov, E. S. Filippova, V. V. Bazarnyi, S. V. Sazonov, L. I. Volkova, L. N. Zaytseva, A. A. Mostovikh, V. S. Potapov*

The aim of the study was the estimation of practical benefit for the assessment of putative biomarkers of the detrusor overactivity (DO) in the blood and urine of patients together with other diagnostic modalities. Twenty patients with voiding dysfunction in age 28 to 60 years were included in the study. Control group consisted of 20 healthy patients (age 20-72 years). In every patient the following biomarkers were measured quantitatively in the blood and urine: nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor, VEGF), cortisol, granulocyte colony-stimulating factor (GCSF). Sonography of urinary tract with estimation of residual volume, urodynamics and urethrocytostcopy with a forceps biopsy of bladder wall were although carried out. Histological and immune-histochemical investigation of bioplates (including NGFR mouse-derived monoclonal antibodies) was performed. Increased levels of NGF, VEGF and GCSF in urine, and NGF, BDNF and GCSF in blood were detected in patients with multiple sclerosis (MS), compared to control group. There was no correlation between the levels of biomarkers in blood and in urine and severity of voiding dysfunction or urodynamic findings. NGFR was overexpressed in urothelium of patients with MS. It was shown for a first time, that urinary GCSF could be a biomarker of neurogenic detrusor overactivity.

*И.В. Баженов<sup>1,2</sup>, Е.С. Филиппова<sup>1,2</sup>, В.В. Базарный<sup>1,2</sup>, С.В. Сазонов<sup>1</sup>, Л.И. Волкова<sup>1,2</sup>, Л.Н. Зайцева<sup>1,2</sup>, А.А. Мостовых<sup>1</sup>, В.С. Потанов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург,

<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

**Р**ассеянный склероз – одно из тяжелых, инвалидизирующих заболеваний центральной нервной системы, являющийся сложной комплексной медико-социальной проблемой. Развиваясь у людей в возрасте от 20 до 45 лет рассеянный склероз (РС) может быстро привести к потере трудоспособности. В настоящее время в мире около 3 миллионов больных рассеянным склерозом. В России заболеваемость рассеянным склерозом составляет от 30 до 100 случаев на 100 000 населения [1, 2].

Дисфункция нижних мочевых путей встречается по данным разных авторов у 50-96% больных РС [3, 4]. Наиболее распространенными симптомами заболевания являются: учащенное мочеиспускание (32-99%), наличие императивных позывов (32-85%) и ургентное недержание мочи (19-80%) [3, 4, 5]. Реже встречаются затрудненное мочеиспускание и хроническая задержка мочи (2-20%) [4, 5].

Традиционно для диагностики нарушений мочеиспускания у неврологических больных используется комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов пациентам с нейрогенной дисфунк-

цией нижних мочевых путей уродинамическое исследование должно выполняться 1 раз в два года при отсутствии гиперактивности детрузора и 1 раз в год при наличии гиперактивности или сниженной COMPLAINTности мочевого пузыря. Учитывая инвазивность, а также малую доступность комплексного уродинамического исследования в рутинной клинической практике, поиск биологических маркеров нейрогенного мочевого пузыря является актуальной задачей. Возможно, новые биомаркеры позволят судить о тяжести состояния, прогнозировать течение заболевания и правильно подобрать оптимальную схему лечения.

Цель исследования – определить практическую значимость количественного определения потенциальных биологических маркеров гиперактивности детрузора в крови и моче пациентов, используя комплексный подход к диагностике нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 20 больных рассеянным склерозом (16 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 28 до 60 лет (43,35±9,21), предъявляв-

ших жалобы на проблемы с мочеиспусканием. Контрольную группу составили 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин) в возрасте 20-72 лет ( $38,35 \pm 17,19$ ), находящихся в клинике урологии СОКБ №1 по поводу заболеваний, не сопровождавшихся гиперактивностью детрузора мочевого пузыря или детрузорно-сфинктерной диссинергией (кисты почек, мочекаменная болезнь, хронический цистит и др.)

**Критериями исключения** для пациентов с рассеянным склерозом были: тяжесть основного заболевания, затрудняющая проведение комплексного уродинамического исследования и цистоскопии, отказ пациента от выполнения инвазивных вмешательств, наличие гиперплазии предстательной железы или стриктуры уретры у мужчин. В контрольную группу не вошли пациенты с признаками инфравезикальной обструкции, лейкоцитурией и клиническими симптомами воспаления нижних мочевых путей.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на проведение диагностических манипуляций, забор крови и мочи для исследования. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ СО СОКБ№1 (протокол заседания №106 от 03.03.2014 г.).

Пациентам основной и контрольной групп предлагалось заполнить анкеты-опросники (опросник для оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря, опросник SF-36), в течение 3-х суток вести дневник мочеиспусканий. Всем пациентам выполнялось лабораторное обследование, УЗ-исследование мочевых путей с определением объема остаточной мочи, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), уретроцистоскопия с щипковой биопсией мочевого пузыря.

Проводились общеклинические анализы крови и мочи, а также количественное определение в крови

и моче методом иммуноферментного анализа фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), кортизола, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony stimulating factor, GCSF).

КУДИ осуществлялось с использованием уродинамической системы Triton (Laborie medical technologies) в соответствии с требованиями Международного общества по удержанию мочи [6] и включало в себя ретроградную водную цистометрию медленного наполнения (25 мл/мин.) в положении сидя, исследование «давление – поток», профилометрию уретры, электромиографию мышц тазового дна.

Биоптаты слизистой мочевого пузыря заливали в парафин и исследовали ступенчатыми срезами с окраской гематоксилин-эозином. Помимо гистологического, выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование препаратов на наличие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов (NGFR).

ИГХ исследование выполняли на автоматическом иммунопейптере «VentanaBenchMarkGX» с использованием мышиных моноклональных антител к NGFR (клон MRQ-21, CellMarque, США), а также системы визуализации VentanaUltraViewUniversalDABDetectionKit (США). Время инкубации с антителами, при использовании смягченного режима демаскировки антигена, составило 16 минут при 37°C. После окончания программы окрашивания дегидратированные препараты заключались под покровные стекла и исследовались на микроскопе «ZeissImagerM» (Германия). Положительным контролем окрашивания NGFR являлись миоэпителиальные клетки протоков молочной железы, отрицательным –

отсутствие экспрессии NGFR на других структурах. Внутри гистологического среза стенки мочевого пузыря внутренним положительным контролем NGFR являлись нервные волокна в собственной пластинке слизистой оболочки. Оценка уровня экспрессии иммуногистохимического окрашивания проводилась с использованием балльной системы. При этом отсутствие экспрессии оценивалось как – 0 баллов, слабая экспрессия – 1 балл, умеренная экспрессия – 2 балла, сильная экспрессия – 3 балла. Экспрессию NGFR оценивали отдельно в структурах собственной пластинки слизистой мочевого пузыря, базальных и супрабазальных слоях, а также в поверхностных слоях уротелия.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS 14.0 for Windows. Оценка статистической значимости различий проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения тесноты связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмана [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 20 больных РС 17 (85%) предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание и наличие императивных позывов, сопровождающихся у 15 (75%) ургентным недержанием мочи. Восемь (40%) пациентов отмечали недержание мочи не только на фоне сильного позыва, но также при кашле и физической нагрузке. У 9 (45%) больных ургентное недержание мочи сочеталось с затрудненным мочеиспусканием, трех (15%) пациентов беспокоила только странгурия. У одной пациентки наличие императивных позывов и учащенное мочеиспускание сопровождалось постоянным дискомфортом в уретре и мочевом пузыре.

Данные анализа дневников мочеиспусканий пациентов с

рассеянным склерозом приведены в таблице 1.

Пациенты с рассеянным склерозом имели достоверно большую частоту дневных и ночных мочеиспусканий и меньший объем мочи за одно мочеиспускание.

У 30% пациентов нарушения со стороны нижних мочевых путей появились одновременно с другими симптомами рассеянного склероза,

у 5% предшествовали первым проявлениям заболевания. Среднее время возникновения симптомов нижних мочевых путей от момента установления диагноза РС составляло  $4,0 \pm 4,2$  года.

У всех больных РС, имевших симптомы ургентности, наличие гиперактивности детрузора было подтверждено в ходе комплексного уродинамического исследования.

Таблица 1. Результаты анализа дневников мочеиспусканий пациентов основной и контрольной групп

| Показатели                                    | Пациенты с РС        | Контрольная группа |
|---|----------------------|--------------------|
| Минимальный объем мочи за мочеиспускание, мл  | $73,68 \pm 37,15^*$  | $125 \pm 27,39$    |
| Максимальный объем мочи за мочеиспускание, мл | $270,52 \pm 97,03^*$ | $491 \pm 115,66$   |
| Средний объем мочи за мочеиспускание, мл      | $157,37 \pm 55,26^*$ | $308,33 \pm 50,7$  |
| Среднее количество мочеиспусканий за день     | $11,53 \pm 5,6^*$    | $6,7 \pm 0,81$     |
| Среднее количество мочеиспусканий за ночь     | $2,00 \pm 1,61^*$    | $0,17 \pm 0,41$    |

Данные представлены в виде:  $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ ,  $p < 0,05$

Таблица 2. Данные комплексного уродинамического исследования пациентов с рассеянным склерозом

| Показатели  | Min | Max | Mean   | St. Error |
|---|-----|-----|--------|-----------|
| Первый позыв на мочеиспускание, мл  | 15  | 250 | 86,21  | 14,66     |
| Нормальный позыв на мочеиспускание, мл                                      | 40  | 340 | 124,60 | 16,61     |
| Сильный позыв на мочеиспускание, мл   | 60  | 500 | 178,25 | 26,99     |
| Максимальная цистометрическая емкость, мл                                   | 70  | 500 | 232,89 | 30,37     |
| Объем мочевого пузыря при первом эпизоде гиперактивности, мл                | 20  | 500 | 117,52 | 27,94     |
| Давление детрузора при гиперактивности, $\text{cm H}_2\text{O}$             | 3   | 28  | 9,94   | 1,78      |
| Максимальное давление детрузора в фазу опорожнения, $\text{cm H}_2\text{O}$ | 2   | 42  | 12,26  | 2,24      |
| Давление детрузора при максимальном потоке мочи, $\text{cm H}_2\text{O}$    | 2   | 39  | 10,22  | 2,37      |
| Максимальная скорость потока мочи, мл/с                                     | 3   | 30  | 13,89  | 1,72      |

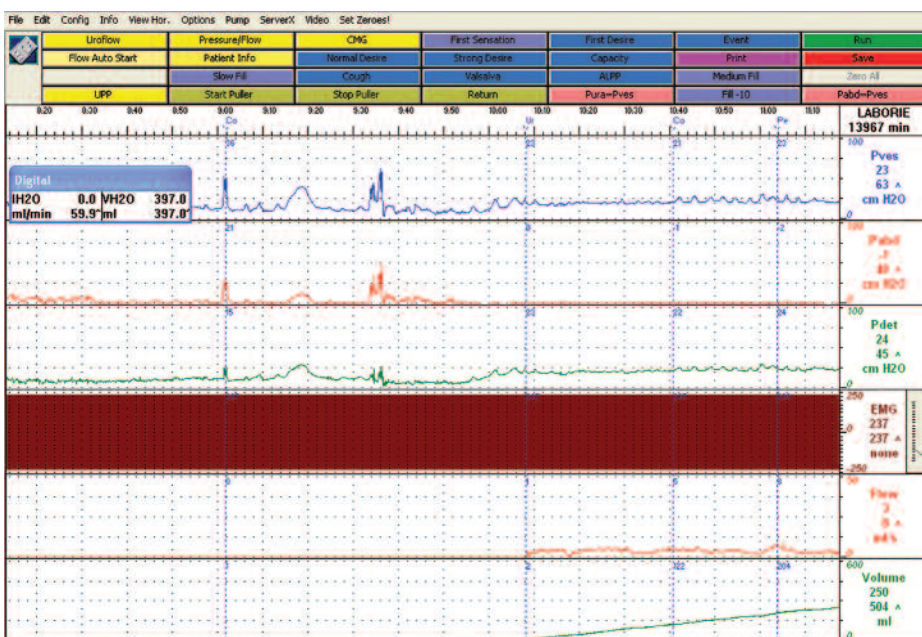


Рис.1. Цистометрия наполнения пациентки с рассеянным склерозом (женщина, 42 года). На графике представлен эпизод гиперактивности детрузора с ургентным недержанием мочи

Результаты КУДИ представлены в таблице 2.

Функциональная емкость мочевого пузыря (МП) у пациентов с рассеянным склерозом была снижена до  $233 \pm 30$  мл. При этом спонтанное непроизвольное сокращение МП у некоторых пациентов начиналось уже при наполнении МП до 20 мл. Средний объем МП при возникновении эпизода гиперактивности составлял  $117 \pm 28$  мл. В 88% случаев эпизоды гиперактивности приводили к ургентному недержанию мочи (рис. 1).

Из 13 пациентов, предъявлявших жалобы на затрудненное мочеиспускание, у 10 (50% от общего числа больных РС) человек при исследовании «давление-поток» и электромиографии мышц тазового дна была диагностирована детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) (рис. 2). У трех пациентов объем остаточной мочи на фоне функциональной обструкции достигал 200-250 мл и ДСД сочеталась с гипотонией мочевого пузыря.

Количественная оценка содержания в крови и моче пациентов нейротрофинов показала, что уровень фактора роста нервов в моче и крови пациентов с РС выше, чем в контрольной группе (табл. 3). Нейротрофический фактор головного мозга оказался менее показательным маркером нейрогенного поражения нижних мочевых путей: его уровень в моче в двух группах не отличался, в крови был несколько выше для больных РС. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста и гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора в моче пациентов с нейрогенным мочевым пузырем превышало уровень в контрольной группе.

Показатели этих маркеров в сыворотке крови пациентов, а также содержание кортизола в крови и моче в двух группах существенно не отличались. Полученные различия при оценке с помощью непараметрических тестов оказались статистически незначимы.



Эндоскопическая картина слизистой МП у пациентов с рассеянным склерозом не имела существенных отличий от контрольной группы, за исключением пациентов с ДСД и большим объемом остаточной мочи. У этих больных обращала на себя внимание трабекулярность слизистой оболочки стенки МП. У пациентки, предъявлявшей жалобы на дискомфорт в уретре и МП, при цистоскопии были выявлены признаки шеечного цистита.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой МП в 90% случаев показало наличие признаков хронического воспаления минимальной активности.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов слизистой МП уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов во всех слоях уротелия у больных с рассеянным склерозом был выше, чем в контрольной группе (рис. 3-5). Результаты анализа данных ИГХ представлены в таблице 4.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Роль нейротрофинов в качестве потенциальных биомаркеров гиперактивного мочевого пузыря активно изучается в последние годы [8, 9]. Повышенный уровень NGF и BDNF отмечается в моче и крови пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и имеет тенденцию к снижению на фоне лечения антимукарбиновыми препаратами или ботулотоксином [9, 10]. В исследовании A. Giannantoni и соавт. было показано, что инъекции ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря уменьшают уровень NGF в тканях и усиливают экспрессию рецепторов к NGF [11].

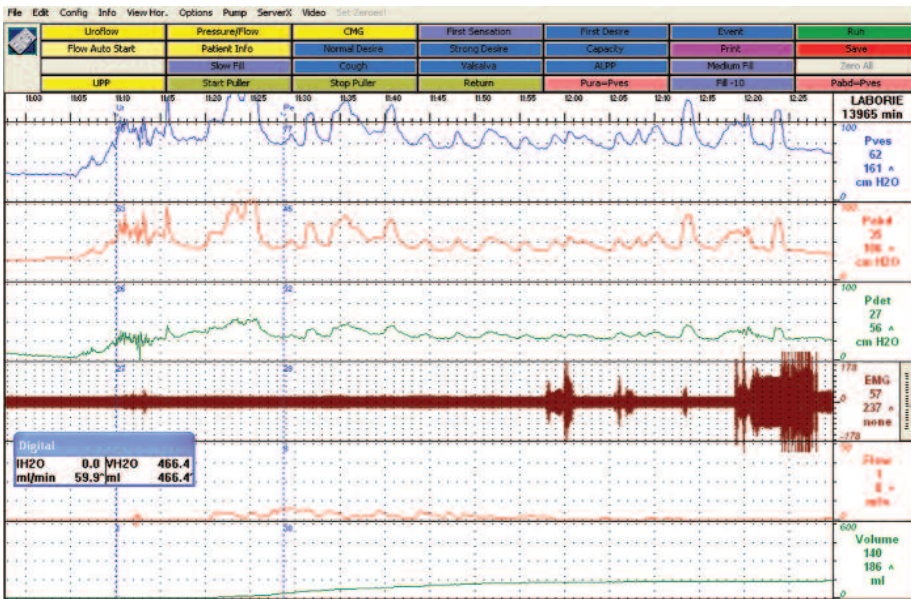


Рис.2. Исследование «Давление-поток» у пациента с рассеянным склерозом (мужчина, 36 лет): картина детрузорно-сфинктерной диссинергии

Таблица 3. Потенциальные биомаркеры нейрогенного мочевого пузыря в моче и крови пациентов основной и контрольной групп

| Показатели  | Группа         |                   |
|-------------|----------------|-------------------|
|             | PC (моль/л)    | Контроль (моль/л) |
| NGF, моча   | 21.0±6.7       | 8.9±1.8           |
| NGF, кровь  | 79.3±22.0      | 26.8±9.5          |
| BDNF, моча  | 37.0±11.5      | 41.4±9.3          |
| BDNF, кровь | 11383.3±1085.4 | 8495.4±768.9      |
| VEGF, моча  | 45.5±6.8       | 35.6±4.1          |
| VEGF, кровь | 1.2±0.5        | 1.2±0.4           |
| GCSF, моча  | 33.03±13.45    | 19.2±10.0         |
| GCSF, кровь | 10.64±5.9      | 9.8±6.02          |

NGF-фактор роста нервов, BDNF-нейротрофический фактор головного мозга, VEGF- васкулоэндотелиальный фактор роста, GCSF-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Таблица 4. Уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов (NGFR) в слизистой оболочке мочевого пузыря

| Группа                          | Уровень экспрессии NGFR в слоях слизистой оболочки мочевого пузыря (балл) |  |                                 |
|---------------------------------|---|--|---------------------------------|
|                                 | Поверхностные слои уротелия   | Базальные и супрабазальные слои уротелия | Собственная пластинка слизистой |
| Контрольная группа              | 0±0   | 0,44±0,24                                | 1,78±0,15                       |
| Пациенты с рассеянным склерозом | 0,17±0,09   | 1,24±0,26                                | 2,23±0,11                       |

В каждом случае отсутствие экспрессии оценивалось как - 0 баллов, слабая экспрессия – 1 балл, умеренная экспрессия – 2 балла, сильная экспрессия – 3 балла

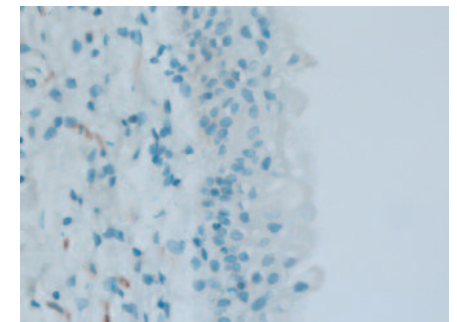


Рис. 3. Отсутствие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов в базальных слоях уротелия пациентки контрольной группы (микрофотография ИГХ препарата). 400 x

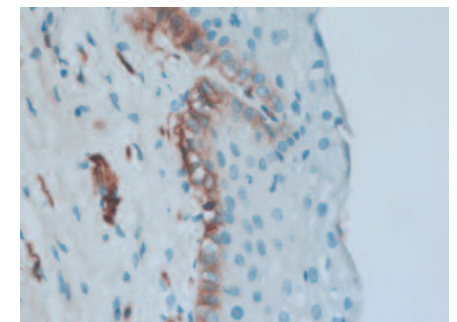


Рис. 4. Наличие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов в базальных слоях уротелия пациента с рассеянным склерозом (микрофотография ИГХ препарата). 400 x

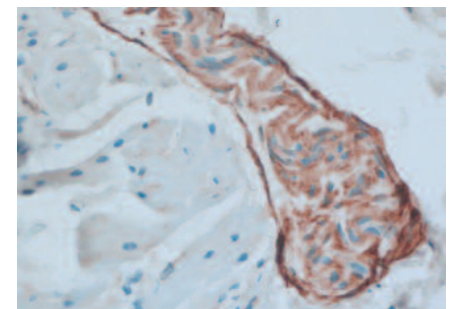


Рис. 5. Экспрессия рецепторов к фактору роста нервов в нервном волокне собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря. 400 x

Имеются и противоположные результаты. Так L.A. Birder и соавт., исследовав концентрацию NGF непосредственно в биоптатах слизистой мочевого пузыря у женщин с гиперактивностью детрузора и без нее, не нашли существенных различий [12].

Нам не встретились работы, посвященные исследованию нейротрофинов в качестве маркеров нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с РС.

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, в основе которого лежат сложные иммунопатологические механизмы, приводящие к нейродегенеративному повреждению с гибелью аксонов. Параллельно с демиелинизацией при РС наблюдаются и процессы регенерации, в частности, восстановление миелина. Предполагается, что макрофагами, микроглией или другими клетками синтезируются нейротрофины, влияющие на процесс пролиферации и дифференцировки олигодендроцитов и, следовательно, процесс ремиелинизации [13]. Наиболее изученным из семейства нейротрофинов является фактор роста нервов. NGF влияет на рост аксонов и поддержание синаптических связей в нейронах головного и спинного мозга, клеток спинных ганглиев и постганглионарных вегетативных нейронов. Кроме того, фактор роста нервов может быть вовлечен в нейроиммунные взаимодействия и внутритканевое воспаление [14].

В литературе имеются лишь единичные сообщения об изучении уровня сывороточного NGF при РС. Показано как значительное повышение содержания NGF в спинномозговой жидкости больных РС при обострении заболевания в сравнении с заметным снижением при ремиссии [15], так и его отсутствие [16]. Демонстрировано образование аутоантител к фактору роста нервов у пациентов с РС [17].

Повышенный уровень нейротрофинов в сыворотке крови и моче пациентов с РС может быть обуслов-

лен системным патологическим процессом, протекающим в нервной системе. Однако наличие большого числа рецепторов к NGF в слизистой мочевого пузыря указывает на вовлеченность нейротрофинов в патогенез симптомов нижних мочевых путей при РС.

Рецептор фактора роста нервов или рецептор p75 (P75NTR) является низкоаффинным рецептором нейротрофинов (NGF, BDNF, NT3, NT4), а также играет важную роль в регуловке активности других нейротрофинных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC). Рецепторы под воздействием нейротрофинов способствуют пролиферации, дифференциации и выживанию клетки. В присутствии NGF этот рецептор способен как запускать запрограммированную клеточную гибель, так и защищать клетки от апоптоза [18]. Высокий уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов, обнаруженный в уротелии пациентов с рассеянным склерозом, может обеспечивать реализацию таких тканевых эффектов NGF как модуляция ответа уротелия на воспаление, регуляция пролиферации и NGF-опосредованная индукция апоптоза.

При анализе данных не было выявлено корреляции между уровнем нейротрофинов и выраженностью симптомов со стороны нижних мочевых путей, в том числе, наличием ургентного недержания мочи. Уровень биомаркеров также не коррелировал с цистометрическими параметрами – минимальным объемом мочевого пузыря, при котором возникает гиперактивность детрузора, и давлением детрузора в момент непроизвольного сокращения.

Кроме того, уровни BDNF и NGF не были взаимосвязаны между собой. Однако отмечена статистически значимая корреляция между BDNF и GCSF в моче пациентов с рассеянным склерозом (коэффициент корреляции Спирмена=0,347,  $p<0,05$ ). Гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор является главным гемопоэтическим фактором

роста, регулирующим гранулоцитопоез, и широко применяется в медицине при лечении нейтропений различной этиологии. В нервной системе GCSF участвует в стимуляции нейрогенеза, оказывает противовоспалительное действие и подавляет апоптоз. В исследовании G. Ghoniem и соавт. было показано повышенное содержание GCSF в моче пациентов с гиперактивным мочевым пузырем наряду с другими воспалительными цитокинами [19].

Выявленное в ходе исследования повышение уровня NGF, VEGF и GCSF в моче, а также выраженная экспрессия рецепторов к NGF в уротелии пациентов с рассеянным склерозом и симптомами нижних мочевых путей указывают не только на процессы де- и ремиелинизации в стенке мочевого пузыря, но и на наличие воспалительной реакции слизистой. Присутствие воспалительных изменений в слизистой оболочке было подтверждено в ходе гистологического исследования биоптатов. Выявленные закономерности приближают нас к пониманию патогенеза нейрогенного мочевого пузыря.

## ВЫВОДЫ

Биологические маркеры нейрогенного мочевого пузыря, такие как NGF, BDNF, VEGF и GCSF, имеют хорошие предпосылки для применения в клинической практике, но на сегодняшний день не могут заменить комплексное уродинамическое исследование в диагностике нейрогенных расстройств мочеиспускания.

У пациентов с рассеянным склерозом GCSF мочи впервые представлен в качестве маркера нейрогенной гиперактивности детрузора. Требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить его практическую значимость и возможности клинического использования.

NGF и его рецепторы в стенке мочевого пузыря могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии нейрогенных расстройств мочеиспускания. ■

**Резюме:**

Целью работы была оценка практической значимости определения потенциальных биологических маркеров гиперактивности детрузора в крови и моче пациентов, используя комплексный подход к диагностике нейрогенных нарушений мочеиспускания.

В исследование вошло 20 больных рассеянным склерозом (РС) в возрасте от 28 до 60 лет, имеющих симптомы нижних мочевых путей. Контрольную группу составили 20 пациентов в возрасте 20-72 лет. Всем пациентам выполнялось количественное определение в крови и моче фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), кортизола, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony stimulating factor, GCSF). Проводили ультразвуковое исследование мочевых путей с определением объема остаточной мочи, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), уретроцистоскопию с щипковой биопсией мочевого пузыря. Полученные биоптаты исследовали гистологическим и иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител к NGFR. В моче больных РС обнаружены более высокие, чем в контрольной группе, уровни NGF, VEGF и GCSF, в сыворотке крови – NGF, BDNF и GCSF. Корреляции между концентрацией биомаркеров в моче и крови пациентов с нейрогенным мочевым пузырем и степенью выраженности клинических проявлений РС, а также данными КУДИ не было. С помощью ИГХ-исследования был доказан более высокий уровень экспрессии NGFR в клетках уротелия пациентов с нейрогенным мочевым пузырем по сравнению с контрольной группой. GCSF мочи впервые представлен в качестве маркера нейрогенной гиперактивности детрузора.

**Ключевые слова:** *нейрогенный мочевой пузырь, фактор роста нервов, нейротрофический фактор головного мозга, васкулоэндотелиальный фактор роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, маркеры гиперактивности детрузора, рассеянный склероз.*

**Key words:** *neurogenic bladder, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), markers detrusor overactivity, multiple sclerosis.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011. 528 с.
2. Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медпресс, 2010. 267 с.
3. Мазо Е.Б., Завалишин И.А., Кривобородов Г.Г., Шварц П.Г. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение. // Неврологический журнал. 2002. № 4. С. 4-7.
4. Corcos J. A urological challenge: Voiding dysfunction in multiple sclerosis. // Can Urol Assoc J. 2013. Vol. 7, N.9-10. P.181-182.
5. Adli Oel Y, Corcos J. Botulinum neurotoxin-A treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. // Can Urol Assoc J. 2014. Vol. 8, N.1-2. P.61-67.
6. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P. International Continence Society Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. // Neurourol Urodyn. 2002. Vol 21, N 3. P. 261-274.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 480 с.
8. Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, Dasgupta P, Fowler CJ. Fowler Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? // BJU Int. 2013. Vol.111, N 3. P. 372-380.
9. Fry CH, Sahai A, Vahabi B, Kanai AJ, Birder LA. What is the role for biomarkers for lower urinary tract disorders? ICI-RS 2013. // Neurourol Urodyn. 2014. Vol. 33, N 5. P. 602-605.
10. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. // J Formos Med Assoc. 2010. Vol. 109, N. 12. P. 862-878.
11. Giannantoni A, Conte A, Farfariello V, Proietti S, Vianello A, Nardicchi V, Santoni G, Amantini C. Onabotulinumtoxin-A intradetrusorial injections modulate bladder expression of NGF, TrkA, p75 and TRPV1 in patients with detrusor overactivity. // Pharmacol Res. 2013. Vol. 68, N. 1. P. 118-124.
12. Birder LA, Wolf-Johnston A, Griffiths D, Resnick NM. Role of urothelial nerve growth factor in human bladder function. // Neurourol Urodyn. 2007. Vol. 26. P. 405-409.
13. Acosta CM, Cortes C, MacPhee H, Namaka MP. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair. // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013. Vol. 12, N. 8. P. 1242-1256.
14. Vaidyanathan S, Krishnan KR, Mansour P, Soni BM, McDicken I. p75 nerve growth factor receptor in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder: an immunohistochemical study. // Spinal Cord. 1998. Vol. 36, N. 8. P. 541-547.
15. Laudiero LB, Aloe L, Levi-Montalcini R, Buttinelli C, Schilter D, Gillessen S, Otten U. Multiple sclerosis patients express increased levels of beta-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. // Neurosci Lett. 1992. Vol. 147, N.1. P. 9-12.
16. Massaro AR, Soranzo C, Bigon E, Battiston S, Morandi A, Carnevale A, Callegaro L. Nerve growth factor (NGF) in cerebrospinal fluid (CSF) from patients with various neurological disorders. // Ital J Neurol Sci. 1994. Vol.15, N. 2. P. 105-108.
17. Переседова А.В. Свободнорадикальные реакции и аутоантитела к фактору роста нервов при рассеянном склерозе: автореф. дисс...канд. мед. наук. М. 1999. 27 с.
18. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? // Rev Urol. 2010. Vol. 12. P. 69-77.
19. Ghoniem G, Faruqui N, Elmissiry M, Mahdy A, Abdelwahab H, Oommen M, Abdel-Mageed AB. Differential profile analysis of urinary cytokines in patients with overactive bladder. // Int Urogynecol J. 2011. Vol. 22, N. 8. P. 953-961.



# Оценка социальной дезадаптации и выраженности депрессивных расстройств у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и после ботулинотерапии

The evaluation of the social disadaptation and depression severity in patients with neurogenic urinary bladder dysfunction before and after botulinum toxin therapy

A. V. Sivkov, V. V. Romikh,  
A. V. Zakharchenko, V. V. Pantelev,  
L. Y. Borisenko, M. V. Panteleva

Anxiety, depression and other psychological problems occur often as complications of somatic diseases, including the neurogenic dysfunction of the urinary bladder (NDUB), which appears as the urgency, often together with the urgent urinary incontinence (UUI).

Lower urinary tract dysfunction, related to the neurological diseases/neural damage (neurological infections, spinal disorders, trauma, cerebrovascular problems, etc.) is one of the frequent reasons for the consultation by neurourologist.

The aim of our study was to evaluate the changes in the psychological and emotional state of the patients, which were treated using the injection of the botulinum toxin (BT) in the urinary bladder due to NDUB and urgency.

Fifty-four patients with urodynamically confirmed NDUB were included in the study. All patients were evaluated two month before and two month after the treatment, including the bladder diary, urodynamics, neuropsychological testing and consultation by neurologist. NDUB in form of urgency with or without UUI presents with the prominent urodynamic disturbances and decrease in the life quality, psychoemotional problems and depression. BT injection in the bladder wall is the effective method of detrusor overactivity correction, which could improve not only the urodynamical parameters, but also the severity of the anxiety and depression.

**А.В. Сивков<sup>1</sup>, В.В. Ромих<sup>1</sup>, А.В. Захарченко<sup>1</sup>, В.В. Пантелеев<sup>1</sup>, Л.Ю. Борисенко<sup>1</sup>, М.В. Пантелеева<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

**Т**ревожные состояния, депрессии и другие психологические расстройства различной выраженности часто являются осложнением соматических заболеваний, в том числе и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП), проявляющейся ургентным учащенным мочеиспусканием, особенно в сочетании с императивным недержанием мочи (НМ). При отсутствии неврологического нарушения такое сочетание симптомов принято определять как «гиперактивный мочевой пузырь» (ГМП). Распространенность НДМП достаточно высока, и, согласно исследованиям, проведенным в 2001 году, наблюдается у 3 – 43% взрослого населения [1].

Дисфункция нижних мочевых путей, связанная с неврологическими заболеваниями/повреждениями (нейроинфекции, заболевания межпозвоночных дисков, последствия травм, нарушений мозгового кровообращения и т.п.) – одна из наиболее частых причин обращений к нейроурологам. При анализе исследований по распространенности данного нарушения становится очевидным, что частота встречаемости НДМП с императивной симптоматикой увеличивается с возрастом. Ургентное учащенное мочеиспускание чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин. Оно вызывает значительные психоэмо-

циональные расстройства примерно у половины пациентов [2]. При НДМП существенно снижается не только качество жизни, но и социальная адаптация человека. Пациенты с симптомами учащенного императивного мочеиспускания отмечают эмоциональный и физический дискомфорт, связанный с необходимостью использования дополнительных средств личной гигиены, частого посещения туалета, невозможностью адекватно выполнять свои профессиональные и социальные задачи, что в большинстве случаев приводит к развитию различных неврологических и психологических нарушений, особенно у жителей крупных мегаполисов.

В настоящее время появились работы о распространенности депрессии различного генеза у пациентов с НДМП. Исследователи делают вывод, что депрессия у пациентов с НДМП возникает в 11,4% по сравнению с 3,6% у лиц без симптомов императивного и учащенного мочеиспускания, уровень безработицы составляет 42,0% среди лиц, имеющих данные симптомы, 33,6% – среди лиц без симптомов императивного и учащенного мочеиспускания, а снижение качества сексуальной жизни – 15,4%, против 2,8% в контрольной группе [3]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что НДМП – это заболевание, значительно снижающее качество

жизни именно за счет социальной дезадаптации пациентов, которая приводит к появлению психоэмоциональных нарушений/депрессивных расстройств, а они, в свою очередь, усиливают дезадаптацию и снижают качество жизни (замкнутый круг).

Снижение качества жизни и депрессивные нарушения у пациентов с императивной симптоматикой связаны не только с течением основного заболевания (грыжи, протрузии межпозвонковых дисков, последствия острого нарушения мозгового кровообращения и т.д.), но и прежде всего с симптомами учащенного ургентного мочеиспускания. Так, пытаясь вести социально активную жизнь, люди постоянно думают о непредсказуемом позыве к мочеиспусканию, возникновении возможного недержания мочи, необходимости предохранять себя от недержания и скрывать уже возникший эпизод, использовать средства «урологической защиты» (памперсы, прокладки) и многое другое. Очевидно, что на фоне подобных обстоятельств снижается уровень как физического, так и социального функционирования.

Большое число людей с симптомами императивного мочеиспускания, особенно сочетающихся с НМ, несмотря на ряд негативных влияний, описанных выше, в течение длительного времени не обращаются за медицинской помощью. Пациенты применяют поведенческие методики: принудительное мочеиспускание «по часам», ограничение питьевого режима с целью максимально «разгрузить мочевой пузырь», становятся привязанными к местам расположения туалетов, тем самым в течение длительного времени поддерживая низкий уровень качества жизни и вызывая прогрессию депрессивных состояний [4]. Чаще всего пациенты аргументируют отказ от обращения к врачу стеснением, считая данную проблему слишком интимной, уверенностью в отсутствии эффективного лечения, учитывая ранний негатив-

ный опыт и, наконец, принятием своего состояния как должного, связанного со старением, полом, наследственностью [5].

В практике лечения НДМП существуют три основных направления:

- немедикаментозное (тренировка мочевого пузыря, электростимуляция, нейромодуляция и т.д.);
- медикаментозное лечение, которое в настоящий момент получило наибольшее распространение в связи со своей доступностью, возможностью длительного применения и достаточно высокой эффективностью;
- использование малоинвазивных методик – ботулинотерапия, которая в последнее время получила бурное развитие.

Хирургическое лечение (аугментация, миоэктомия и пр.) в настоящий момент применяется редко и только по особым показаниям [6, 7].

Несмотря на все плюсы М-холиноблокаторов, многие авторы отмечают их недостаточную эффективность при длительном применении или отказ от лечения, вызванный побочными эффектами, такими как запор, сухость во рту и прочее. По данным некоторых исследований, побочные эффекты отмечены у 74% в группе наблюдения [8]. Многие пациенты отмечают неудобства, связанные с необходимостью постоянного приема таблеток, что также часто приводит к отказу от терапии. Однако, несмотря на вышеперечисленные недостатки медикаментозного лечения, в целом, качество жизни больных на фоне приема препаратов значительно улучшается, а у пациентов с императивным НМ частота эпизодов НМ уменьшается на 52-55% [9, 10].

Пациентам, у которых не отмечено положительного эффекта немедикаментозного и медикаментозного методов лечения, имеющим какие-либо противопоказания или побочные эффекты, может быть предложено введение ботулиниче-

ского токсина типа А (БТА) в стенку мочевого пузыря [11]. По результатам многих исследований БТА эффективен не только при нейрогенной детрузорной гиперактивности (ГД), что является основной причиной учащенного ургентного мочеиспускания у пациентов с НДМП, но и при идиопатическом ГМП [12, 13].

После введения БТА у пациентов отмечается частичное или полное устранение симптомов императивного НМ и снижение частоты императивных позывов, что приводит к повышению качества жизни и социальной адаптации [16]. При нейрогенной ГД вводят в среднем 200 Ед БТА. Эффект проведенной терапии наблюдается на 7-й – 10-й день и сохраняется 6-12 месяцев [14, 15]. У пациентов с идиопатическим ГМП, рефрактерным к М-холинолитической терапии, введение БТА в 82% случаев устраняет императивное НМ [17, 18].

В исследовании, проведенном в 2004 году А. Reitz и соавт., 200 пациентам с нейрогенной ГД был введен БТА. У 191(95,5%) отмечен положительный эффект, что подтверждено уродинамическим исследованием: максимальная цистометрическая емкость (Maximal Cystometric Capacity – MCC) увеличилась с 272 до 420 мл (+54,4%), максимальное детрузорное давление при наполнении (pdetmax) снизилось с 61 до 30 см H<sub>2</sub>O (-51%). При этом 132 из 180 (73,3%) больных с ургентным недержанием мочи отметили полное удержание мочи, 45 из 163 (27,6%) – полностью отказались от антимускариновой терапии, а 118 (72,4%) – значительно уменьшили дозу этих препаратов после введения БТА [19].

С учетом огромного воздействия императивной симптоматики на психоэмоциональное здоровье пациентов, влияние лечения именно на эти факторы очень важно для оценки качества самого метода. В настоящее время недостаточно исследований, описывающих динамику показателей психического

и социального статусов пациента с симптомами учащенного мочеиспускания до и после ботулинотерапии.

В 2010 году исследование, в котором приняли участие 14 пациентов с поллакиурией более 14 раз, высокими баллами по визуальной аналоговой шкале, шкале боли и депрессии, выявило, что после введения БТА (200 Ед) существенно улучшились показатели указанных шкал, повысился уровень психологического состояния и, следовательно, возросла социальная адаптация [20].

Множество эпидемиологических исследований подтверждают высокую распространенность НДМП [21]. Огромное число людей трудоспособного возраста с симптомами учащенного ургентного мочеиспускания оказываются дезадаптированными в социальном и психологическом плане. Оценка эффективности новых и перспективных методов лечения, таких как ботулинотерапия, должна основываться как на объективных данных, прежде всего показателях уродинамики, так и на динамике психоэмоционального состояния, как главного фактора качества жизни.

*Цель исследования:* изучить изменения психоэмоционального статуса пациентов, получивших лечение в объеме введения БТА в стенку мочевого пузыря по поводу НДМП, проявляющейся учащенным ургентным мочеиспусканием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 пациента с НДМП (учащенное мочеиспускание с императивными позывами с и без императивного НМ), наблюдавшихся в НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина в 2013 – 2014 годах. У всех пациентов наличие нейрогенной ГД было подтверждено уродинамически. Группу составили 15 мужчин и 39 женщин в возрасте от 38 до 73 лет (средний возраст  $59,5 \pm 1,6$  года).

### *Критерии включения:*

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие императивных позывов и поллакиурии (по дневникам мочеиспусканий);
- уродинамически подтвержденная ГД;
- отсутствие сопутствующих тяжелых соматических состояний.

### *Критерии исключения:*

- выраженный пролапс органов таза;
- психические расстройства, требующие наблюдения врача-психиатра;
- нарушение функции почек;
- инфравезикальная обструкция;
- онкологические заболевания;
- острые воспалительные заболевания;
- беременность и период лактации.

*Пациенты были разделены на 2 группы:*

Группу I составили пациенты с нейрогенной ГД без императивного НМ.

Группу II – пациенты с нейрогенной ГД и императивным НМ.

Всем пациентам проведено специальное обследование до и через два месяца после лечения, включавшее:

- оценку дневников регистрации мочеиспусканий;
- комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ) в объеме урофлоуметрии и цистометрии наполнения / опорожнения;
- нейропсихологическое тестирование;
- консультацию врача – невролога.

Изменение частоты микций и эпизодов НМ оценивали по дневникам регистрации мочеиспусканий. Критериями по результатам КУДИ были выбраны: максимальная цистометрическая емкость в мл – Maximal Cystometric Capacity – (МСС) и максимальная амплитуда сокращений детрузора при наполнении – pdetmax (см H<sub>2</sub>O).

Нейропсихологическое тестирование состояло из госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS), неспецифического опросника качества жизни SF-36, шкалы восприятия состояния мочевого пузыря (PPBC).

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (HADS) – состоит из 14 вопросов, где суммарный балл от 0 до 7 принят за норму, от 8 до 10 определяет наличие субклинической депрессии, а 11 и выше – клинически выраженную депрессию.

Неспецифический опросник качества жизни SF-36 носит сравнительный характер и состоит из 8 доменов: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), телесная боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность/энергичность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Шкала восприятия состояния мочевого пузыря (PPBC), состоит из 6 утверждений, оценивающих степень беспокойства от 1 до 6 баллов:

1. состояние моего мочевого пузыря не создает для меня никаких проблем;
2. состояние моего мочевого пузыря создает для меня некоторые, очень небольшие проблемы;
3. состояние моего мочевого пузыря создает для меня некоторые небольшие проблемы;
4. состояние моего мочевого



пузыря создает для меня некоторые умеренные проблемы;

5. состояние моего мочевого пузыря создает для меня некоторые серьезные проблемы;

6. состояние моего мочевого пузыря создает для меня много серьезных проблем.

Этап лечения состоял в выполнении всем пациентам уретроцистоскопии, с введением 200 Ед БТА, разведенных в 0,9% физиологическом растворе. Инъекции были выполнены через цистоскоп гибкой иглой в мышечный слой мочевого пузыря.

При статистической обработке данных использовали программы Statistica 10 и Microsoft Excel 2010 с применением непараметрических методов оценки уровня достоверности для малых групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе дневников мочеиспускания до лечения у 42 пациентов не отмечено НМ, а у 12 (22,2%) – отмечено императивное НМ, что послужило основой для разделения пациентов на 2 группы: 42 и 12 пациентов, соответственно.

Средняя частота мочеиспусканий в сутки до лечения у пациентов I группы составила  $13,9 \pm 0,7$  (от 9 до

23), а в группе II –  $17,92 \pm 0,93$  (12-23). Через 2 месяца после введения БТА число мочеиспусканий пациентов I группы достоверно снизилось до  $8,4 \pm 0,35$  (5-12) раз ( $p < 0,001$ ), а у пациентов II группы – до  $11,25 \pm 0,98$  (7-18) раз в сутки ( $p < 0,005$ ).

По результатам лечения, ни у одного из пациентов II группы не отмечено симптомов императивного НМ. Исходя из данных устного опроса выявлено, что лишь 4 (18,2%) пациента из 12 с императивным НМ продолжали придерживаться принудительного ритма мочеиспускания, аргументируя посещение туалета привычкой и сохраняющимся страхом возникновения НМ в общественных местах.

По данным КУДИ у всех пациентов до лечения была выявлена ГД: в группе I показатель  $p_{detmax}$ , в среднем, составил  $19,5 \pm 0,9$  см  $H_2O$  (13-37), а в группе II –  $34,0 \pm 0,7$  см  $H_2O$  (30-37). У больных I и II групп среднее значение МСС было равно  $137,1 \pm 5,6$  мл (81-221) и  $118,5 \pm 6,4$  мл (87-154) соответственно. После введения БТА МСС пациентов I группы достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилась, в среднем, до  $231,8 \pm 8,5$  мл (180-361 мл), а во II группе – до  $186,8 \pm 3,8$  мл (118-280 мл), тогда как средний показатель  $P_{detmax}$  до-

стоверно ( $p < 0,001$ ) снизился до  $7,6 \pm 0,8$  см  $H_2O$  (2-18) и до  $14,1 \pm 1,21$  см  $H_2O$  (7-21) соответственно (табл. 1 и 2).

При анализе данных шкалы восприятия состояния мочевого пузыря (РРВС) до ботулинотерапии ни один пациент обеих групп не определил состояние своего мочевого пузыря, соответственно вопросам №1 и №2. В группе I 20 (47,6%) человек отметили, что «мочевой пузырь приносит им много серьезных проблем» (ответ №6), 6 (14,3%) человек дали ответ №5, 12 (28,6%) – ответ №4 и 4 (9,5%) пациента определили состояние как «некоторые небольшие проблемы» (ответ №3). После введения БТА 28 (66,7%) пациентов ответили, что мочевой пузырь приносит им некоторые очень небольшие проблемы (ответ №2), 8 (19,0%) человек дали ответ №4, а 6 (14,3%) человек – ответ №3.

Исходно в группе II, ответы распределились следующим образом: № 6 – 6 (50%) человек, № 5 – 4 (33,3%) человека, № 4 – один (8,3%) и № 3 – один (8,3%) человек. После ботулинотерапии, 8 (66,6%) пациентов ответили, что мочевой пузырь приносит им некоторые умеренные проблемы (ответ №4), два (16,7%) пациента дали ответ №5, а два (16,7%) пациента – ответ №2.

Таким образом, данные шкалы восприятия состояния мочевого пузыря, полученные после ботулинотерапии, у всех пациентов подтвердили улучшение уровня субъективной оценки пациентами своего состояния, обусловленное уменьшением проблем из-за нарушенного мочеиспускания.

До лечения, при оценке показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS, у всех пациентов обеих групп выявлены признаки тревоги и депрессии. В группе I: 45,2% (n=19) имели субклинически выраженные признаки тревоги и депрессии (8-10 баллов), а 54,8% (23) – клинически выраженные (15-32 балла). В группе II

Таблица 1. Изменение уродинамических показателей и выраженности поллакиурии до и после введения БТА в группе I (n=42)

| Показатель                   |                   | до БТА          | после БТА       | %      | p      |
|------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|--------|--------|
| Число мочеиспусканий в сутки | среднее           | $13,9 \pm 0,7$  | $8,4 \pm 0,35$  | - 39,6 | <0,001 |
|                              | диапазон значений | 9 - 23          | 5 - 12          |        |        |
| МСС, мл                      | среднее           | $137,1 \pm 5,6$ | $231,8 \pm 8,5$ | + 69,1 | <0,001 |
|                              | диапазон значений | 81 - 221        | 180 - 361       |        |        |
| $p_{det.max}$ , см $H_2O$    | среднее           | $19,5 \pm 0,9$  | $7,6 \pm 0,8$   | - 61,0 | <0,001 |
|                              | диапазон значений | 13 - 37         | 2 - 18          |        |        |

Таблица 2. Изменение уродинамических показателей и выраженности поллакиурии до и после введения БТА в группе II (n=12)

| Показатель                   |                   | до БТА          | после БТА        | %      | p      |
|------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------|--------|
| Число мочеиспусканий в сутки | среднее           | $17,9 \pm 0,9$  | $11,25 \pm 0,98$ | - 37,2 | <0,005 |
|                              | диапазон значений | 12 - 23         | 7 - 18           |        |        |
| МСС, мл                      | среднее           | $118,5 \pm 6,4$ | $186,8 \pm 3,8$  | + 57,6 | <0,001 |
|                              | диапазон значений | 87 - 154        | 118 - 280        |        |        |
| $p_{det.max}$ , см $H_2O$    | среднее           | $34,0 \pm 0,7$  | $14,1 \pm 1,2$   | -41,4  | <0,005 |
|                              | диапазон значений | 30 - 37         | 7 - 21           |        |        |

у всех пациентов был отмечен высокий уровень тревоги и депрессии (15-32 балла).

После ботулинотерапии у пациентов группы I клинически выраженных признаков тревоги и депрессии не зарегистрировано, субклинические (8-10 баллов) – наблюдали у 8 (18,3%) человек. В группе II признаки субклинической депрессии (8-10 баллов) зарегистрированы только у 12,4% (одна женщина, двое



Рис. 1. Динамика выраженности признаков тревоги и депрессии в группе I

мужчин). Согласно результатам устной беседы, пациенты связывают отсутствие депрессии с возможностью дольше оставаться сухими и, как следствие, вести социально-активный образ жизни, без страха возникновения эпизодов НМ (рис. 1, 2).

При обработке результатов опросника SF-36 у пациентов группы I до введения БТА было выявлено: снижение баллов по домену "ФФ" до



Рис. 2. Динамика выраженности признаков тревоги и депрессии в группе II

Таблица 3. Динамика показателей шкалы SF-36 до и после ботулинотерапии у пациентов I группы

| Домен  | до БТА     | после БТА  | p      |
|--|------------|------------|--------|
| Физическое функционирование                                      | 76,17±1,6  | 90,17±1,08 | <0,005 |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием    | 69,5±1,9   | 89,38±1,6  | <0,05  |
| Интенсивность боли   | 94,23±0,81 | 97,98±0,45 | >0,05  |
| Общее здоровье   | 76,17±1,6  | 88,33±1,8  | <0,05  |
| Энергичность   | 83,38±2,38 | 88,43±1,89 | >0,05  |
| Социальное функционирование                                      | 72,48±2,15 | 81,62±1,9  | <0,05  |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 65,73±1,99 | 86,9±2,26  | <0,001 |
| Психическое здоровье   | 70,88±2,26 | 89,12±1,66 | <0,05  |

Таблица 4. Динамика показателей шкалы SF-36 до и после ботулинотерапии у пациентов II группы

| Домен  | до БТА     | после БТА  | p      |
|--|------------|------------|--------|
| Физическое функционирование                                      | 60,92±1,27 | 85,17±1,39 | <0,001 |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием    | 55,5±2,57  | 90,25±0,94 | <0,001 |
| Интенсивность боли   | 89,08±1,66 | 95,33±0,74 | >0,05  |
| Общее здоровье   | 71,5±1,82  | 83,83±1,64 | >0,05  |
| Энергичность   | 75,0±1,8   | 89,0±1,02  | <0,05  |
| Социальное функционирование                                      | 69,58±1,87 | 94,25±0,73 | <0,001 |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 65,33±1,52 | 86,5±1,38  | <0,001 |
| Психическое здоровье   | 58,5±1,36  | 79,75±1,65 | <0,001 |

76,17±1,6 домену "РФФ" – до 69,5±1,9. В свою очередь домен "Б" у пациентов без НМ показал умеренное снижение и составил 94,23±0,81. Многие пациенты считали свою болезнь достаточно тяжелой, а варианты ее лечения малоэффективными, что согласно домену "ОЗ" соответствовало 76,17±1,6, а согласно домену "Э" – 83,38±2,38. Домен "СФ" составил 72,48±2,15. Низкие показатели выявлены и по результатам анализа остальных доменов, в частности балл домена "РЭФ" составил всего 65,73±1,99, что пациенты трактовали как необходимость траты более длительного времени на выполнение прежней обычной домашней работы и на дополнительные гигиенические процедуры. Максимальное снижение показателей отмечено в домене "ПЗ" (средний балл 70,88±2,26), заключающееся, со слов пациентов, в постоянном плохом настроении, постоянном пребывании в тревожном состоянии, связанном с необходимостью быть рядом с туалетом, возможным срывом запланированной деятельности из-за резко возникающего позыва к мочеиспусканию.

Через 2 месяца после введения БТА балл по доменам SF-36 у всех пациентов значительно увеличился: по домену "ФФ" – до 90,17±1,08 (+18,4%), по домену "РФФ" – до 89,38±1,6 (+28,6%), домен "Б" у пациентов первой группы восстановился практически до 100 баллов и составил 97,98±0,45 (+4%), домен "ОЗ" – 88,33±1,8 (+16,1), домен "Э" – 88,43±1,89 (+6,1%), показатели по домену "СФ" повысились до 81,62±1,9 (+12,6%), балл по домену "РЭФ" – до 86,9±2,26 (+32,2%), шкала показателей "ПЗ" – до 89,12±1,66 баллов (+25,7%). Динамика показателей SF-36 наглядно представлена в таблице №3.

У пациентов с императивным НМ (группа II) исходные баллы по доменам опросника SF-36 фиксировались на более низком уровне по сравнению с группой I. После ботулинотерапии отмечен выраженный прирост баллов: "ФФ" с 60,92±1,27 до 85,17±1,39 (+39,8%), "РФФ" с

55,5±2,57 до 90,25±0,94 (+62,6%), домен "Б" с 89,08±1,66 до 95,33±0,74 (+7%), "ОЗ" с 71,5±1,82 до 83,83±1,64 (+17,2%), "Э" с 75,0±1,8 до 89,0±1,02 (+18,7%), домен "СФ" с 69,58±1,87 до 94,25±0,73 (+35,5%), домен РЭФ с 65,33±1,52 до 86,5±1,38 (+32,4), домен "ПЗ" с 58,5±1,36 до 79,75±1,65 (+36,3%). У группы пациентов с императивным НМ после ботулинотерапии отмечается умеренно выраженное снижение баллов по шкале "ПЗ", что говорит о возможно продолжающейся депрессии и тревожном состоянии и требует наблюдения в динамике (табл. 4).

Таким образом, в обеих группах, динамика SF-36 показателей опросника на фоне ботулинотерапии продемонстрировала достоверную положительную динамику по большинству доменов, отражающих физическое и психоэмоциональное состояние пациентов и улучшение качества жизни в целом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе литературных данных определено, что в ряде проведенных исследований оценивалось качество жизни пациентов с НДМП до и после ботулинотерапии. Однако данных о комплексном психоневрологическом обследовании, включавшем набор шкал для изучения эмоционального, психического, психологического, социального и физического здоровья, в доступных источниках не найдено.

По данным нашего исследования, у пациентов с НДМП, проявляющейся императивным учащенным мочеиспусканием с наличием или без НМ, в обеих исследуемых группах выявлены существенные потери в качестве жизни пациентов и их психоэмоциональном статусе, обусловленные проблемами с мочеиспусканием, объективно подтвер-

жденными уродинамическим исследованием.

Результаты КУДИ продемонстрировали достоверное улучшение ключевых уродинамических параметров после ботулинотерапии у пациентов обеих групп. Значительно снизилась частота мочеиспусканий на фоне увеличения максимальной цистометрической емкости, у больных группы II исчезли эпизоды ургентного недержания мочи.

Оценка исходного качества жизни по шкале SF-36 в обеих группах выявила значительное снижение показателей энергичности/жизнеспособности, социального функционирования и психического здоровья, что в свою очередь определяет снижение/уменьшение проявления тревоги и депрессии. Таким образом, нейропсихологическая составляющая клинической картины НДМП с нейрогенной ГД обусловлена степенью уродинамических нарушений и проявляется не только симптомами со стороны НМП, но и тревоги и депрессии. Более чем у 50% пациентов с императивным мочеиспусканием и у всех – с НМ, зарегистрирован высокий уровень тревоги и депрессии. Характерно, что у пациентов с императивным НМ отмечается высокий уровень тревоги и депрессии и низкое качество жизни.

Несмотря на исходную высокую степень уродинамических изменений, особенно у пациентов с императивным НМ, ботулинотерапия привела к достоверному улучшению качества жизни пациентов обеих групп на фоне снижения уровней тревоги и депрессии. Наибольшую положительную динамику по шкале SF-36 у пациентов I группы наблюдали в доменах ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (+28,6%), ролевого функционирования, об-

условленного эмоциональным состоянием (+32,2%) и психического здоровья (+25,7%). У пациентов II группы максимальное улучшение было достигнуто в доменах ролевого функционирования, обусловленного-го физическим состоянием (+62,6%), физического функционирования (+39,8%) и психического здоровья (+36,3%). Все это еще раз подтвердило зависимость качества жизни от эмоционального состояния пациента, непосредственно связанного с его физическим здоровьем.

Настоящее исследование продемонстрировало, что использование шкал SF-36 и HADS информативно у пациентов с НДМП для детальной оценки качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов, так как освещает все стороны социальной жизни, включая психическое здоровье. Данные инструменты могут найти применение при организации будущих клинических исследований у пациентов с нарушениями мочеиспускания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, проявляющаяся учащенным ургентным мочеиспусканием с и без НМ, характеризуется выраженными уродинамическими нарушениями, значительным снижением качества жизни, психоэмоциональными расстройствами и депрессией. Введение БТА в стенку мочевого пузыря является эффективным методом лечения гиперактивности детрузора, позволяющим достоверно улучшить не только объективные уродинамические показатели, но и добиться значительного снижения уровней тревоги и депрессии, и соответственно, существенно повысить качество жизни. ■

**Ключевые слова:** нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ботулинотерапия, комбинированное уродинамическое исследование, гиперактивный мочевой пузырь, депрессия, качество жизни.

**Key words:** neurogenic bladder dysfunction, Botulinum therapy, combined urodynamic study, overactive bladder, depression, quality of life.



**Резюме:**

Тревожные состояния, депрессии и другие психологические расстройства часто являются осложнением соматических заболеваний, в том числе и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП), проявляющейся ургентным учащенным мочеиспусканием, особенно в сочетании с императивным недержанием мочи (НМ).

Дисфункция нижних мочевых путей, связанная с неврологическими заболеваниями/повреждениями (нейроинфекции, заболевания межпозвоночных дисков, последствия травм, нарушений мозгового кровообращения и т.п.) – одна из наиболее частых причин обращений к нейроурологам.

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение изменений психоэмоционального статуса пациентов, получивших лечение в объеме введения БТА в стенку мочевого пузыря по поводу НДМП, проявляющейся учащенным ургентным мочеиспусканием.

В исследовании принимало участие 54 пациента с НДМП, подтвержденного уродинамически. Всем пациентам проведено специальное обследование до и через два месяца после лечения, включавшее оценку дневников регистрации мочеиспусканий; комплексное уродинамическое исследование; нейропсихологическое тестирование; консультацию врача – невролога.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, проявляющаяся учащенным ургентным мочеиспусканием с и без НМ, характеризуется выраженными уродинамическими нарушениями, значительным снижением качества жизни, психоэмоциональными расстройствами и депрессией. Введение БТА в стенку мочевого пузыря является эффективным методом лечения гиперактивности детрузора, позволяющим достоверно улучшить не только объективные уродинамические показатели, но и добиться значительного снижения у пациентов уровней тревоги и депрессии.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. // *BJU Int.* 2001. Vol. 87, P. 760–766.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. // *Eur Urol.* 2006. Vol. 50, N 13. P. 6–14.
- Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional wellbeing in men and women: results from the EPIC study. // *BJU Int.* 2008. Vol. 101, N 13. P. 88–95.
- Dallosso HM, Matthews RJ, McGrother CW, Donaldson MM, Shaw C, Leicestershire MRC incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with the onset of overactive bladder: a longitudinal study in men. // *Public Health Nutr.* 2004. Vol. 7, N 7. P.885–891.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, Tubaro A, Chapple CR, Wein AJ; The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. // *BJU Int.* 2009. Vol. 103, Suppl. 3. P.12–23.
- Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. // *Br J Pharmacology.* 2006. Vol.147. P.80–87.
- Chappie C. The contemporary pharmacological management of overactive bladder. // *BJOG.* 2006 Dec. Vol. 113, N 2. P.19 – 28.
- Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, Tanagho EA. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. // *World J Urol.* 1998. Vol. 16, N 1. P.48-61.
- Couillard DR, Webster GD. Detrusor instability. // *Urol Clin North Am.*, 1995. Vol. 22, N 3. P. 593 – 612.
- Chappie CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. // *Eur Urol.* 2006. Vol. 49. P.651 – 659.
- Ghei M, Maraj BH, Miller R. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity a randomized double-blind, placebo-controlled crossover. // *J Urol.* 2005. Vol. 174. P.1873–1877.
- Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patient with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. // *Eur Urol.* 2005. Vol. 47. P.653–659.
- Smith C.P., Somogyi G.T., Chancellor MB, Appell RA. A case for botulinum toxin-A in idiopathic bladder overactivity. // *Curr. Urol. Rep.* 2004. Vol. 5, N 6. P.432–436.
- Anderson K., Appell R., Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence // In “Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence” [P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein eds.]. UK. 2005. P. 809–854.
- Knuepfer S, Juenemann KP. Experience with botulinum toxin type A in the treatment of neuro-genic detrusor overactivity in clinical practice. // *Adv Urol.* 2014. Vol. 6, N1. P.34–42.
- Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. // *J Urol.* 2005. Vol. 174, N 1. P. 196–200.
- Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics // *J Urol.* 2006. Vol. 176, N 1. P. 177–185.
- Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря. // *Consilium medicum.* 2002. N 7. С. 348-356.
- Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdörfer H, Göcking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. // *Eur Urol.* 2004. Vol. 45, N 4. P. 510-515.
- Giannantoni A, Cagini R, Del Zingaro M, Proietti S, Quartesan R, Porena M, Piselli M. Drug Deliv. Botulinum A toxin intravesical injections for painful bladder syndrome: impact upon pain, psychological functioning and Quality of Life. // *Curr Drug Deliv.* 2010. Vol. 7, N 5. P. 442-446.
- Ромих В.В., Сивков А.В. Принципы клинической оценки гиперактивного мочевого пузыря. // *Consilium Medicum.* 2005. N 7. С. 569-574.



# Оперативное лечение ятрогенных стриктур и облитераций нижней трети мочеточника у женщин

## Surgical treatment of iatrogenic strictures and obliterations in the pelvic ureter in women

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

Actuality of this study is related to the frequent injuries of the pelvic ureter during the obstetrics and gynecological operations and to the absence of the algorithms for surgical treatment in this case.

**Materials and methods.** One hundred thirty-seven women with iatrogenic stricture or obliteration of the pelvic ureter were included in this study. Median age was 49 years (range 24-73). The problem was at the right side in 70 patients (51.1%) and at the left side in 65 patients (47.4%) with two sides affected in 2 women (1.5%). Ureter stricture was present in 113 (82.5%) women, obliteration – in 24 women (17.5%).

**Results.** The following interventions were carried out: endoureterotomy – 4 cases (2.9%), ureteroureterostomy – 10 cases (7.3%), ureterocystostomy and reimplantation of the ureter using Politano-Leadbetter technique – 14 cases (10.2%), Boari ureterocystoplasty – 107 women (78.1%), and nephrectomy due to function loss – in 2 cases (1.5%). Median follow-up was 60 months (range 12-118 months). All cases were recurrence-free with improve in renal function according to the dynamic renal scintigraphy.

**Conclusions.** Early diagnostic of ureteral injury, drainage of upper tract, extensive surgical experience and proper selection of technique concerning the individual features are crucial for good outcomes.

О.Б. Лоран<sup>1</sup>, А.В. Серегин<sup>1,2</sup>, З.А. Довлатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Городская клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

**Т**равмы органов мочеполовой системы, приводящие зачастую к развитию стриктур или облитераций мочеточников у женщин, в основном, носят ятрогенный характер.

Среди них ведущее место занимают гинекологические оперативные вмешательства [1-4]. Так, по данным Z. Dobrowolski и соавт. [1], из 452 повреждений мочеточников 75% составляли ятрогенные травмы, из которых 73% пришлось на гинекологические процедуры. При этом было отмечено, что наиболее часто ранению подвергается нижняя треть мочеточника (74%). Согласно оценке этих авторов, частота травмы мочеточников при гинекологических операциях составляет 1,6 на 1000 случаев. Кроме того, подобные повреждения достаточно часто могут быть вызваны колоректальными (прежде всего, вмешательствами на прямой и сигмовидной кишках) и урологическими (в основном, эндоскопическими процедурами) операциями. Ятрогенная травма мочеточника может произойти в результате различных механизмов: перевязки или перегиба, разрушения вследствие клипирования, частичного или полного пересечения, термической травмы или ишемии из-за деваскуляризации [5-7]. О последствиях ятрогенного повреждения мочеточников можно судить по данным систематического обзора С. De Cicco и соавт. [8], со-

гласно которому в 26,9% случаев исходом такой травмы стали стриктуры мочеточников или мочеполовые свищи.

Единственным эффективным методом лечения стриктур или облитераций мочеточника является хирургическая коррекция. К основным методам оперативного лечения стриктур мочеточника относят следующие виды вмешательств: баллонная дилатация; эндоуретеротомия; стентирование мочеточника; уретероуретероанастомоз; уретероцистоанастомоз; трансуретероуретероанастомоз; мобилизация почки; уретеропиелоанастомоз; уретерокаликаноанастомоз; замещение мочеточника кишечником; аутотрансплантация почки [9,10]. Однако, несмотря на большое количество методов оперативного лечения посттравматических стриктур и облитераций мочеточника, в настоящее время отмечается отсутствие единых подходов к выработке лечебно-диагностической тактики в отношении пациентов данной категории. Это обстоятельство наряду с достаточно высокой частотой встречаемости травматического повреждения дистального отдела мочеточника в акушерско-гинекологической практике обусловили актуальность настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 137 женщин с ятрогенной стриктурой



или облитерацией нижней трети мочеточника, которым на базе 41 урологического отделения городской клинической больницы им. С.П. Боткина г. Москвы в период с 2004 по 2014 годы проведены различные варианты оперативного лечения. Возраст пациенток варьировал от 24 до 73 лет, а его медиана составила 49 лет. При этом стриктура (облитерация) мочеточника была локализована справа у 70 (51,1%) женщин, слева – у 65 (47,4%) и с обеих сторон – у 2 (1,5%) женщин.

Все стриктуры были обусловлены травмой мочеточника вследствие гинекологической или акушерской операции (табл. 1).

Сроки после перенесенных акушерско-гинекологических операций составили от 3 до 24 месяцев (медиана – 6 месяцев). 86 (62,8%) пациенток поступили на лечение с различными вариантами дренирования верхних мочевыводящих путей на стороне повреждения мочеточника: нефростомией – 47 пациенток, внутренним мочеточниковым стентом – 39 женщин. При этом сроки дренирования верхних мочевыводящих путей составили от 2 до 24 месяцев с момента травмы.

Обследование пациенток перед оперативным вмешательством вклю-

чало оценку жалоб, изучение анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные методы исследования (общеклинические анализы, клиренс-тесты, посевы мочи), УЗИ почек и мочевого пузыря (в том числе с фармакологической пробой), обзорную и экскреторную урографию, динамическую реносцинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию, в ряде случаев антеградную и ретроградную уретеропиелографию.

В результате исследования анамнеза заболевания было выявлено, что у 65 (47,4%) пациенток диагноз был установлен в первые две недели с момента повреждения мочеточника, у 29 (21,2%) – в течение двух месяцев, а у 43 (31,4%) – в более поздние сроки.

Согласно результатам общего анализа мочи лейкоцитурия выявлена у 51 (37,2%) женщины. При бактериологическом исследовании мочи бактериурия ( $10^5$  КОЕ/мл и более) обнаружена в 42 (30,7%) случаях. Указанным пациенткам перед выполнением оперативного вмешательства проводили курс антибактериального лечения в соответствии с выявленной чувствительностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

У всех пациенток без дрениро-

вания верхних мочевыводящих путей на момент поступления имели место различные нарушения уродинамики. По данным УЗИ паренхима почки на стороне поврежденного мочеточника имела толщину в диапазоне от 3 мм до 23 мм (медиана – 18 мм). Концентрация сывороточной мочевины составляла 4,2-13,8 ммоль/л (медиана – 7,2 ммоль/л), креатинина – 58-170 мкмоль/л (медиана – 96,8 мкмоль/л). По данным динамической нефросцинтиграфии дефицит функции почки на стороне поврежденного мочеточника составлял 0-100% (медиана – 24%), контрлатеральной почки – 0-10% (медиана – 4%).

По результатам рентгенологических методов обследования стриктура нижней трети мочеточника различной протяженности диагностирована у 113 (82,5%) женщин, облитерация – у 24 (17,5%). В случаях выявления стриктуры нижней трети мочеточника ее протяженность составляла от 0,3 см до 7 см (медиана – 5 см). Распределение пациенток в зависимости от протяженности стриктуры нижней трети мочеточника представлено в таблице 2.

При облитерации нижней трети мочеточника по данным антеградной и ретроградной уретерографии протяженность облитерированного участка варьировала от 2 см до 6 см (медиана – 4 см).

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовали программу «Statistica v. 17.0» («StatSoft», США). При этом количественные данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25%;Q75%].

Таблица 1. Частота встречаемости стриктур (облитерации) нижней трети мочеточника у пациенток в зависимости от типа акушерско-гинекологических операций

| Операция                       | Абсолютное число (чел.) | Относительная частота (%) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Абдоминальная гистерэктомия    | 45                      | 32,8%                     |
| Вагинальная гистерэктомия      | 9                       | 6,6%                      |
| Надвлагалищная ампутация матки | 50                      | 36,5%                     |
| Сальпингоовариозэктомия        | 19                      | 13,9%                     |
| Кесарево сечение               | 14                      | 10,2%                     |
| <b>Итого</b>                   | <b>137</b>              | <b>100%</b>               |

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от протяженности стриктуры нижней трети мочеточника

| Протяженность стриктуры, см | Абсолютное число (чел.) | Относительная частота (%) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| ≤ 0,5                       | 4                       | 3,5                       |
| 0,6-1,0                     | 6                       | 5,3                       |
| 1,1-2,0                     | 10                      | 8,8                       |
| 2,1-3,0                     | 14                      | 12,4                      |
| 3,1-4,0                     | 38                      | 33,6                      |
| 4,1-7,0                     | 41                      | 36,3                      |
| <b>Итого</b>                | <b>113</b>              | <b>100</b>                |

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У представленной когорты пациенток со стриктурой (облитерацией) нижней трети мочеточника выполнены следующие виды

оперативных вмешательств: эндоуретеротомия – у 4 (2,9%) пациентов, уретроуретроанастомоз – у 10 (7,3%), уретероцистоанастомоз с реимплантацией мочеточника в мочевой пузырь по методике Политано-Лиадбеттера – у 14 (10,2%), уретроцистопластика по Воаги – у 107 (78,1%) и нефрэктомия в связи с гибелью паренхимы почки – у 2 (1,5%).

Показаниями для эндоуретеротомии служили стриктуры нижней трети мочеточника протяженностью ≤ 5 мм. Уретроуретроанастомоз выполняли при стриктуре

нижней трети мочеточника протяженностью от 6 до 30 мм, расположенной вне околопузырной зоны мочеточника, т.е. на расстоянии более 5 см от места впадения мочеточника в мочевой пузырь. Уретероцистоанастомоз с реимплантацией мочеточника в мочевой пузырь по методике Политано-Лиадбеттера с использованием трансабдоминального доступа применяли при стриктуре нижней трети мочеточника протяженностью менее 20 мм, расположенной наиболее дистально – в интрамуральном или

юкставезикальном отделах мочеточника, т.е. на расстоянии 5 см и менее от места впадения мочеточника в мочевой пузырь. Показаниями для уретроцистопластики по Воаги служили стриктуры (облитерации) нижней трети мочеточника протяженностью более 30 мм.

Периоперационные результаты при этих вмешательствах представлены в таблице 3, в которой приведены только данные операций по коррекции стриктуры (облитерации) мочеточника без показателей двух случаев нефрэктомии. Хотя результаты всех видов оперативного лечения представлены вместе в одной таблице, сравнение между ними не проводили, так как эти методики были использованы при различных показаниях, что исключало корректность их сопоставления.

Структура осложнений после операций у пациенток со стриктурой нижней трети мочеточника, которые наблюдались в период госпитального лечения, продемонстрирована в таблице 4.

Сроки послеоперационного наблюдения пациенток составляли от 12 до 118 месяцев при медиане 60 месяцев. Первоначальную оценку отдаленных результатов операций проводили через 12 месяцев после вмешательства, в дальнейшем – 1 раз в год. Методы обследования включали лабораторные исследования, УЗИ почек, обзорную и внутривенную урографию, компьютерную томографию и динамическую нефросцинтиграфию.

Динамика показателей функционального состояния почки на стороне пораженного мочеточника по данным лабораторного и радиоизотопного исследований до и после операции отражена в таблице 5. Так как эти изменения при всех вариантах оперативного лечения носили однотипный характер, приведены указанные данные по всей выборке больных.

При отдаленном катамнестическом наблюдении (более года) после операции статистически значимых изменений показателей, до-

Таблица 3. Периоперационные результаты лечения пациенток со стриктурой (облитерацией) нижней трети мочеточника

| Показатель   | Эндоуретеротомия (n=4) | Уретро-уретроанастомоз конец-в-конец (n=10) | Уретеро-цистоанастомоз по Политано-Лиадбеттеру (n=14) | Уретеро-цистоанастомоз по Политано-Лиадбеттеру (n=14) |
|--|------------------------|---|---|---|
|  | Me [Q25%;Q75%]         |   |   |   |
| Продолжительность операции, мин                      | 10 [8; 15]             | 98 [90; 110]                                | 110 [100; 120]  | 115 [105; 125]  |
| Объем интраоперационной кровопотери, мл              | 0                      | 100 [80; 120]                               | 120 [100; 150]  | 130 [100; 150]  |
| Срок дренирования мочевого пузыря, сутки             | 1 [1; 1]               | 4 [4; 5]                                    | 5 [4; 5]  | 5 [4; 5]  |
| Срок послеоперационного госпитального лечения, сутки | 1 [1; 1]               | 10 [9; 11]                                  | 11 [10; 12]   | 11 [10; 12]   |
| <b>Абсолютное число (относительная частота)</b>      |                        |   |   |   |
| Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений | 0                      | 0   | 1 (7,1%)  | 7 (6,5%)  |

Таблица 4. Структура интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений

| Вид осложнения  | Абсолютное число осложнений (относительная частота)  |                                      |
|---|--|--------------------------------------|
|   | Уретероцистоанастомоз по Политано-Лиадбеттеру (n=14) | Уретроцистопластика по Воаги (n=107) |
| Нагноение послеоперационной раны                        | 0  | 1 (0,9%)                             |
| Подкожная гематома                                      | 0  | 1 (0,9%)                             |
| Послеоперационная лихорадка, инфекция мочеполовых путей | 1 (7,1%)   | 5 (4,7%)                             |

Таблица 5. Показатели функции почки на стороне пораженного мочеточника до и после оперативного лечения

| Показатель   | Медиана значения до операции | Медиана значения через 12 месяцев после операции | p      |
|--|------------------------------|--|--------|
| <b>Лабораторные параметры</b>                                  |                              |  |        |
| Уровень сывороточного креатинина, мкмоль/л                     | 96,8                         | 92,4   | > 0,05 |
| Уровень сывороточной мочевины, ммоль/л                         | 7,2                          | 6,8  | > 0,05 |
| <b>Параметры динамической нефросцинтиграфии</b>                |                              |  |        |
| Дефицит функции почки, %                                       | 24                           | 12   | < 0,05 |
| Относительный вклад почки, %                                   | 33                           | 46   | < 0,05 |
| Период максимального накопления радиофармпрепарата (Tmax), мин | 13,2                         | 7,5  | < 0,05 |
| Период полувыведения радиофармпрепарата (T1/2), мин            | –                            | 14,5   | < 0,05 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин                        | 70                           | 88   | < 0,05 |

стигнутых через 12 месяцев после лечения, не отмечено.

Рецидива стриктуры (облитерации) мочеточника не было выявлено ни в одном случае за все время послеоперационного наблюдения.

Таким образом, оперативное лечение, примененное до развития необратимых изменений в почечной ткани, позволяет сохранить и с течением времени улучшить функциональные возможности почки на стороне поврежденного мочеточника. Поэтому важное значение имеют своевременная диагностика травмы мочеточника и проведение адекватного дренирования верхних

мочевыводящих путей, что существенно повышает вероятность успеха последующего реконструктивно-пластического оперативного вмешательства. Наши данные согласуются с выводами других подобных исследований [11-14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие рецидива стриктуры (облитерации) мочеточника и положительная динамика функции почки подтверждают эффективность выбранной нами тактики оперативного лечения в зависимости от клинической ситуации у данной ка-

тегории пациенток. Безусловно, для достижения таких показателей неотъемлемыми условиями являются ранняя диагностика повреждений мочеточника и обеспечение полноценного дренирования верхних мочевыводящих путей перед выполнением восстановительной операции, а также достаточный хирургический опыт медицинского учреждения в данной области. Наша клиника имеет большой опыт тазовой хирургии у женщин, что наряду с другими вышеуказанными факторами способствует достижению высоких результатов лечения этих сложных нозологических форм. ■

### Резюме:

**Актуальность.** Частое повреждение тазового отдела мочеточника при акушерско-гинекологических операциях и отсутствие единых подходов к тактике оперативного лечения данного осложнения обусловили актуальность настоящего исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включено 137 женщин с ятрогенной стриктурой или облитерацией нижней трети мочеточника. Возраст пациенток варьировал от 24 до 73 лет (медиана – 49 лет). При этом стриктура (облитерация) мочеточника была локализована справа у 70 (51,1%) женщин, слева – у 65 (47,4%) женщин и с обеих сторон – у 2 (1,5%) женщин. Стриктура мочеточника имела место у 113 (82,5%) женщин, облитерация – у 24 (17,5%).

**Результаты.** Выполнены следующие виды оперативных вмешательств: эндоуретеротомия – у 4 (2,9%) пациенток, уретроуретроанастомоз – у 10 (7,3%), уретероцистоанастомоз с реимплантацией мочеточника в мочевой пузырь по методике Политано-Лидбеттера – у 14 (10,2%), уретроцистопластика по Воаги – у 107 (78,1%) и нефрэктомия в связи с гибелью паренхимы почки – у 2 (1,5%). Сроки послеоперационного наблюдения составили 12-118 месяцев (медиана – 60 месяцев). За время наблюдения рецидива стриктуры (облитерации) мочеточника не установлено, отмечено достоверное улучшение функции почки на стороне поврежденного мочеточника по данным динамической нефросцинтиграфии.

**Заключение.** Ранняя диагностика повреждений мочеточника, обеспечение полноценного дренирования верхних мочевых путей, большой хирургический опыт и строгое соблюдение показаний к выбору метода оперативного лечения в зависимости от клинической ситуации являются залогом успеха лечения данной категории пациенток.

**Ключевые слова:** стриктура мочеточника, облитерация мочеточника, нижняя треть мочеточника, ятрогенное повреждение мочеточника.

**Key words:** ureteral stricture, ureter obliteration, pelvic ureter, iatrogenic ureteral injuries.

### ЛИТЕРАТУРА

- Dobrowolski Z, Kusonowicz J, Drewniak T, Habrat W, Lipczyński W, Jakubik P, Węglarz W. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. // *BJU Int.* 2002. Vol. 89, N 7. P. 748-751.
- Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic // *Urol Clin North Am.* 2006. Vol. 33, N 1. P. 55-66.
- Visco AG, Taber KH, Weidner AC, Barber MD, Myers ER. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. // *Obstet Gynecol.* 2001. Vol. 97, N 5, Pt. 1. P. 685-692.
- Лебедев М.А. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений мочевыводящих путей и их осложнений: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 186 с.
- Brandes S, Coburn M, Armenakas N, McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. // *BJU Int.* 2004. Vol. 94, N 3. P. 277-289.
- Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009. Vol. 20, N 6. P. 689-693.
- Delacroix SE Jr, Winters JC. Urinary tract injuries: recognition and management // *Clin Colon Rectal Surg.* 2010. Vol. 23, N 2. P. 104-112.
- De Cicco C, Ret Dávalos ML, Van Cleynenbreugel B, Verguts J, Koninckx PR. Iatrogenic ureteral lesions and repair: a review for gynecologists. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2007. Vol. 14, N 4. P. 428-435.
- Breyer B.N., Kane C.J. Ureteral stricture treatment & management // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/442469-treatment#a1128> (Дата обращения: 15.03.2015 г.).
- Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. // *Ther Adv Urol.* 2014. Vol. 6, N 3. P. 115-124.
- Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Аюпов Г.Н., Руденко В.И., Иноятов Ж.Ш., Сорокин Н.И. Эндоскопические методы диагностики и лечения ятрогенных повреждений мочеточников и мочеточничково-влагалищных свищей. // *Медицинский вестник Башкортостана.* 2011. Том 6, № 2. С. 231-234.
- Hove LD, Bock J, Christoffersen JK, Andreasson B. Analysis of 136 ureteral injuries in gynecological and obstetrical surgery from completed insurance claims. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010. Vol. 89, N 1. P. 82-86.
- Esparaz AM, Pearl JA, Herts BR, LeBlanc J, Kapoor B. Iatrogenic urinary tract injuries: etiology, diagnosis, and management. // *Semin Intervent Radiol.* 2015. Vol. 32, N 2. P. 195-208.
- Popoola AA, Ezeoke GG, Olarinoye A. Urological complications from obstetrics & gynaecological procedures in Ilorin, Nigeria – case series. // *J West Afr Coll Surg.* 2013. Vol. 3, N 4. P. 99-109.



# Экстракорпоральная резекция врожденной единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены с ортотопической реплантацией сосудов почки при раке почки

Extracorporeal resection of solitary kidney with trombectomy from the vena cava inferior with orthotopic replantation of the vessels in patient with renal cancer

A.A. Gritskovich, S.S. Pyanikin, M.S. Makrushin, M.A. Zakharova, Z.A. Adyrkhaev, A.V. Kozhanova, Y.A. Stepanova, A.E. Zotikov, A.A. Teplov

Renal function should be maximally preserved during the renal surgery being a critical parameter for the length of the patients' life. We describe a clinical case of the patient, 38 years old, with the renal cancer of the solitary kidney (right side) complicated with the invasion of the vena cava inferior (VCI). According to the method, developed in our institution, patient was operated on using the partial nephrectomy ex vivo with the pharmacologic and cold ischemia and the simultant trombectomy from the VCI and orthotopic replantation of the renal vessels. This new method allows for the extracorporeal resection of the renal tumors with reconstruction of the vessels and collection system of any complexity grade and duration including the microsurgery technique.

**А.А. Грицкевич<sup>1</sup>, С.С. Пьяникин<sup>1</sup>, М.С. Макрушин<sup>1</sup>, М.А. Захарова<sup>2</sup>, З.А. Адырхаев<sup>1</sup>, А.В. Кожанова<sup>1</sup>, Ю.А. Степанова<sup>1</sup>, А.Е. Зотиков<sup>1</sup>, А.А. Теплов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ России Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр им. П.А. Герцена» МЗ России Москва

Злокачественные новообразования почки (ЗНП) в 2013 году составили 3,9% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 10 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНП в РФ в 2013 году составило 11 442 человек. Прирост заболеваемости за 10 лет был равен 41%, стандартизированный показатель заболеваемости – 9,39 на 100 000 человек [1, 2].

Рак врожденной единственной почки встречается крайне редко. Частота аплазии почки по данным аутопсий составляет 1 на 1100. Ультразвуковое скрининговое исследование 280 000 детей школьного возраста выявило подобную частоту встречаемости 1 на 1200 (0,083%) [3, 4].

Стандартом хирургического лечения рака почки долгое время считалась радикальная нефрэктомия (РНЭ). Однако у больных, перенесших РНЭ, в большем проценте случаев, по сравнению с резекцией почки, развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [5-7].

Анализируя результаты лечения более 1 миллиона пациентов в

США, A.S. Go и соавт. установили, что значительное снижение функции почек ассоциируется с увеличением заболеваемости ССЗ и смертности от них, а также с повышением частоты госпитализаций по разным причинам [8]. Исторически считалось, что, поскольку большинство доноров почки на протяжении длительного времени после удаления органа чувствуют себя хорошо, то нефрэктомия у пациентов опасности также не представляет. Современные взгляды это представление более не разделяют. Данные, полученные Р. Koenig, показывают, что у больных почечно-клеточным раком (ПКР) вероятность развития ХПН больше, чем у здоровых доноров [9]. Кроме того, J. McKiernan продемонстрировал развитие ХПН у трети больных ПКР еще до лечения [10]. Несмотря на значительные успехи в заместительной терапии почечной недостаточности (ЗТПН) с использованием таких методов как диализ или трансплантация, ЗТПН остается значимой причиной появления других заболеваний и смертности от них. У пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, смертность от ССЗ в 10-30 раз выше, чем в общей популяции [11]. При анализе смертности от инфаркта миокарда R.N. Foley и соавт. отметили, что общая выживаемость пациентов на диализе значительно меньше, чем у пациентов без ХПН или даже при на-

личии сопутствующих болезней [12]. Согласно базе данных США по заболеваниям почек (USRDS) смертность у больных на диализе составляет 22% в первые два года после начала его применения и 15% во время последующих трех лет. М. Россо и соавт. показали, что в стационарном лечении нуждаются более 50% больных, находящихся на хроническом диализе. Несмотря на стационарное лечение около 20% больных погибают [13]. При этом необходимо отметить высокую стоимость диализа: только в США выделяется около 70000\$ в год на одного пациента [14].

Трансплантация почки является жизненно важной для некоторых пациентов, но и она сопряжена с рисками. Согласно современным рекомендациям трансплантацию почки в случае ПКР можно проводить через 2 года безрецидивного периода [15]. Это вынуждает пациентов ждать, получая диализ не менее двух лет. Кроме того, недостаточное количество аллогенных трансплантатов может привести к увеличению периода ожидания трансплантации и сроков проведения гемодиализа. При этом, несмотря на очевидные достижения в трансплантации, от 20 до 33% трансплантатов функционируют не более 5 лет [11, 16]. Согласно результатам некоторых исследований 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет только 75% [13, 16]. Поскольку в этих исследованиях эффективность диализа и трансплантации изучалась в группе пациентов с множеством сопутствующих заболеваний, резуль-

таты ЗТПН в группе пациентов с ПКР без серьезной сопутствующей патологии могут отличаться. Тем не менее, осложнения длительной заместительной терапии являются очевидными.

Следует обсудить отдельную, сложную группу больных с опухолями единственной почки больших размеров, являющихся потенциально резектабельными. Для таких пациентов выполнение резекции почки является единственно возможным методом сохранения почечной функции и возможность избежать перевода в ренопривное состояние. Зачастую таким больным отказывают в выполнении оперативных вмешательств. Однако выявление опухоли единственной или единственно функционирующей почки не должно быть причиной отказа от оперативного лечения, так как только активная хирургическая тактика у этой категории больных позволяет добиться продления их жизни, а в ряде случаев – излечения. Выполнение таким пациентам экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) с последующей ее аутотрансплантацией является наиболее перспективным, а порой и единственно возможным методом лечения.

**Представляем клиническое наблюдение органосохраняющего оперативного лечения ex vivo почечно-клеточного рака врожденной единственной почки с интралюминальной инвазией (подпеченочная форма).**

Больной К., 38 лет, госпитализирован в урологическую клинику Ин-

ститута хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на постоянный вечерний субфебрилитет. Обследовался по месту жительства по поводу лихорадки неясного генеза в течение трех месяцев. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) впервые в жизни была выявлена аномалия развития мочевыводящей системы: единственная правая почка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ диагностировано объемное образование единственной правой почки, размерами 65x70x68 мм, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу до 97 ед. Н. У больного выявлена интралюминальная опухолевая инвазия в нижнюю полую вену (НПВ): в ее просвете, начиная от уровня устья почечной вены, определяются тромботические массы с четкими контурами, протяженностью до 50 мм, распространяющиеся антеградно, занимающие большую часть просвета вены. Окрашиваемый просвет вены определялся диаметром 4,0 – 6,0 мм. Верхушка тромба лоцировалась в 10 мм от устьев печеночных вен. По данным МСКТ грудной клетки выявлены мелкие метастазы в обоих легких, числом 8, размерами от 2 мм (самый крупный 15 мм). Других отдаленных метастазов не выявлено (рис. 1, 2). Установлен диагноз: Аномалия развития мочевыводящей системы (АРМС). Рак единственной правой почки IV ст., сТ3вNхМ1[PUL]. Опухолевый тромб (подпеченочная форма). ■

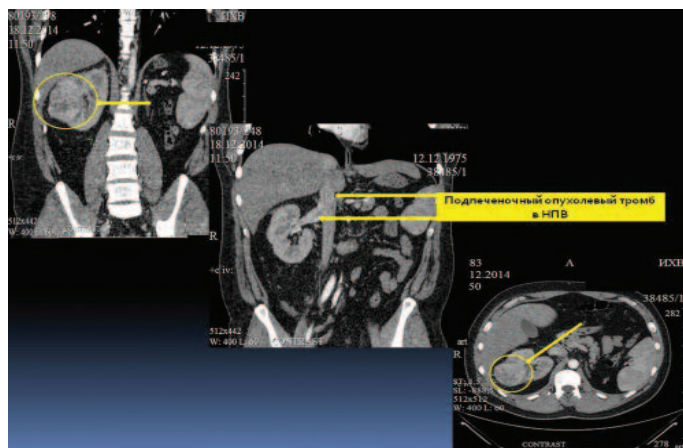


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек. Стрелками указана локализация опухоли и опухолевого тромба в нижней полой вене.

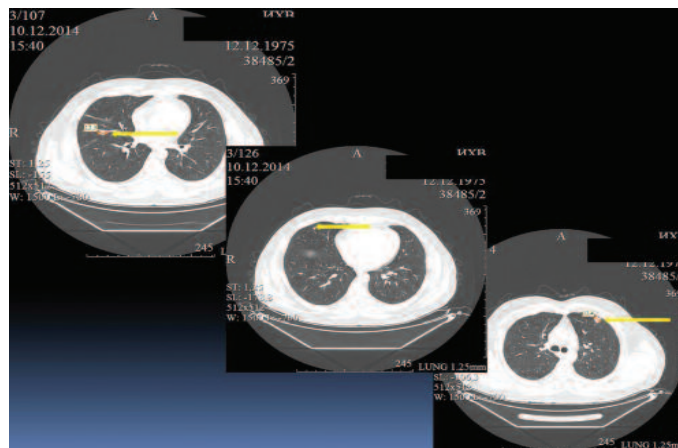


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки. Стрелками указаны легочные метастатические очаги.



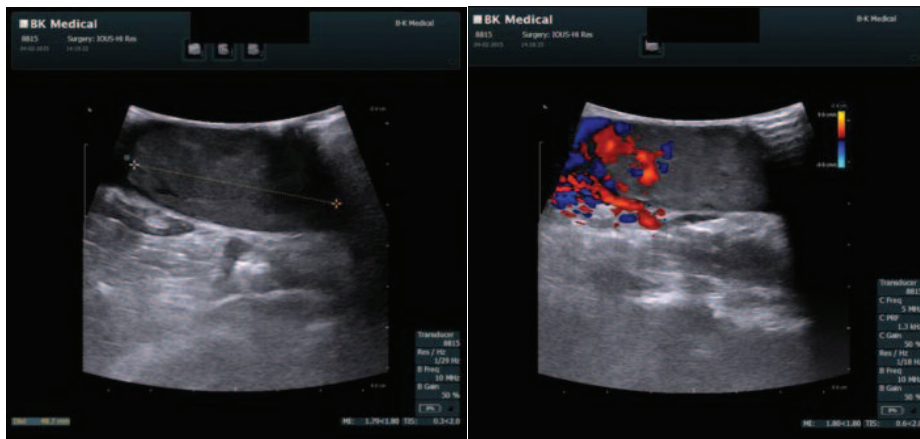


Рис. 3. Интраоперационная доплерография нижней полой вены с опухолевым тромбом

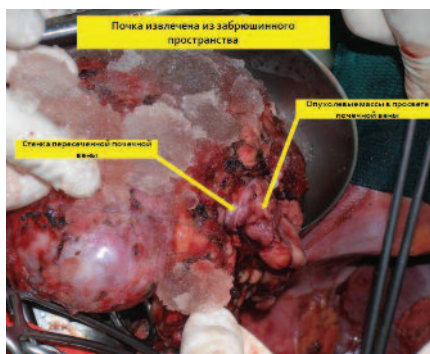


Рис. 4. Почка ex vivo. Стрелками изображена почечная вена с опухолевыми тромботическими массами.

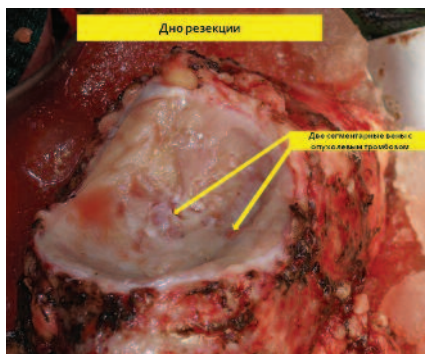


Рис. 5. Почка ex vivo после резекции. Стрелками указаны сегментарные почечные вены с интраоперационными опухолевыми массами

В случае реализации паллиативного оперативного пособия больной будет отнесен к группе хорошего прогноза по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) с последующей таргетной терапией. Учитывая немногочисленность и размер легочных метастазов, удовлетворительное соматическое состояние больного было решено выполнить резекцию единственной правой почки ex vivo с тромбэктомией по разработанной в

Институте хирургии собственной методике экстракорпоральной резекции (рис. 3, 4).

04.02.15г. пациенту выполнено оперативное вмешательство: резекция единственной правой почки ex vivo в условиях фармако-холодовой ишемии раствором Кустодиол без пересечения мочеточника с одномоментной тромбэктомией из НПВ, резекцией НПВ с ортотопической реплантацией почечных сосудов, аорто-кавальной лимфа-

денэктомией и установкой внутреннего стента.

Интраоперационно: имеется одна почечная артерия до 6 мм в диаметре, одна почечная вена диаметром до 25 мм. При интраоперационном доплерографическом исследовании подтверждены данные МСКТ.

Верхушка опухолевого тромба находилась в 10 мм от устьев печеночных вен. Пересечена почечная артерия в области устья. Наложены сосудистые зажимы на стенку НПВ ниже устьев печеночных вен в инфраренальном отделе. Выполнена венотомия НПВ по линии устья с выкройкой «капюшона» из стенки НПВ в дистальном направлении. Опухолевый тромб выведен в рану. На образовавшийся дефект в НПВ наложены сосудистые зажимы. Сняты сосудистые зажимы с сосудистой изоляции НПВ. Почка сразу же извлечена из забрюшинного пространства в лоток с ледяной крошкой для налаживания перфузии охлажденным раствором Кустодиола через почечную артерию. Восстановлена целостность НПВ. Завершена перфузия 700 мл раствора Кустодиола. Выполнена резекция опухоли почки в пределах здоровых тканей с отступом 2 мм от края резекции. Со стороны пересеченной почечной вены извлечен опухолевый тромб до уровня сегментарных вен. В дне резекции паренхимы почки визуализируется две пересеченные сегментарные вены до 3x3 мм с опухолевыми массами. Интрапаренхиматозная часть изме-

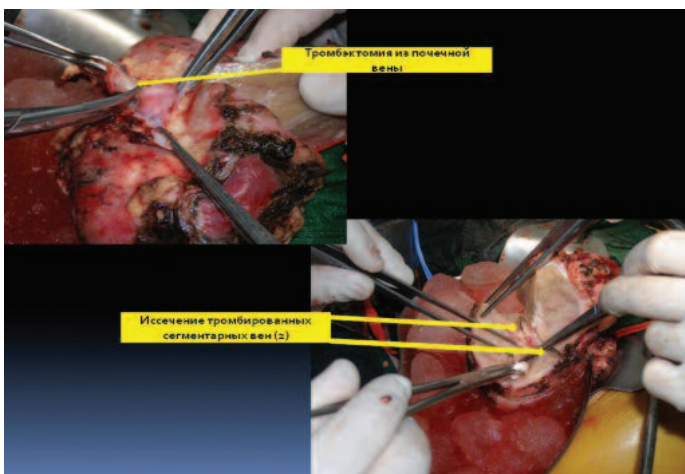


Рис. 6. Почка ex vivo после резекции. Стрелками показана тромбэктомия из почечной вены и резекция сегментарных вен

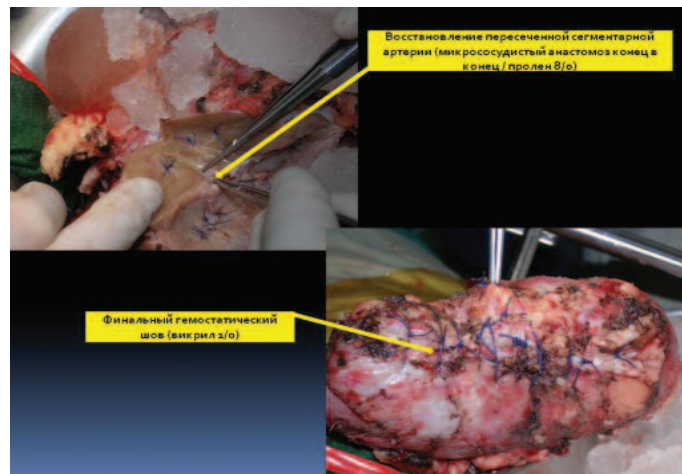


Рис. 7. Почка ex vivo после резекции. Стрелками указан микрососудистый анастомоз пересеченной сегментарной вены и финальный гемостатический шов



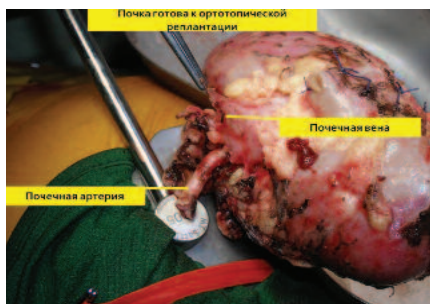


Рис. 8. Почка после восстановительного этапа резекции готова для перемещения в ортотопическую позицию



Рис. 9. Почка после пуска кровотока (удовлетворительная перфузия). Стрелками указаны зоны артерио-аортального и вено-венозного анастомозов почечных сосудов



Рис. 10. Макроскопические препараты после резекции почки и регионарной лимфаденэктомии

ненных сегментарных вен иссечена остро и отправлена на морфологическое исследование. Зияющие сосуды, дефекты в собирательной системе дна резекции почки ушиты (рис. 5-7). Полость ЧЛС дренирована стентом 7 Ch. Пересеченная нижнесегаментарная почечная артерия восстановлена непрерывным микро-сосудистым проленовым швом 8\0. Паренхима почки ушиты узловыми викриловыми швами 1\0. Произведено формирование аорто-артериального (на 2 см дистальнее истинного устья почечной артерии и почечной вены),

каваренального сосудистого анастомозов (пролен 5\0). После пуска кровотока перфузия почки по данным доплерографии удовлетворительная (рис. 8, 9). Гемостаз надежный. Время тепловой ишемии составило 4 минуты. Время фармако-холодовой ишемии составило 2 часа 23 минуты. На всем протяжении оперативного пособия проводилась холодная ишемия органа ледяной крошкой с термометрией (6 литров замороженного физиологического раствора). Продолжительность операции была 8 ч 35 мин. Кровопотеря составила 700 мл (рис. 10).

В первые сутки после операции у больного отмечалось незначительное повышение уровня креатинина крови до 177 ммоль/л и снижение уровня гемоглобина до 93 г/л, незначительный метаболический ацидоз. Наблюдалась транзиторная анурия. В таблице 1 приведена динамика уровня креатинина, мочевины и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

На 2-е сутки в отделении ОРИТ у больного сохранялось состояние анурии, которое было расценено как ОПН RIFLE-F. При доплерографии отмечена проходимость сосудистых анастомозов. На 3-и сутки после операции отмечен рост азотистых шлаков, снижение СКФ. Всего проведено 3 сеанса гемодиализа. Фаза восстановления диуреза началась с третьих суток. На 5-е сутки послеоперационного периода пациент переведен в профильное отделение. На 10-е сутки после операции по данным УЗИ почка размерами 157 x 80 мм, отчетливо прослеживается кортико-медуллярная дифференцировка, паренхиматозный слой достаточно выражен – 26,0 мм, ЧЛС не расширена, сохранен внутриорганный кровоток. На 11-е сутки после операции пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

По данным гистологического исследования материала, полученного в ходе оперативного вмешательства, диагностирован низкодифференцированный светлоклеточный ПКР (Grade 4 по Fuhrman) с размерами опухолевого узла 7,5x6x5 см с массивными некрозами (около 25% площади всех срезов) и выраженной воспалительной инфильтрацией, участками веретенноклеточного строения, фокусами сосудистой инвазии в структуре и наличием опухолевого тромба в почечной и НПВ, без метастазов в региональные лимфатические узлы. Статус краев резекции – негативный. Патоморфологический диагноз: рак единственной правой почки pT3v pN0(0/6) cM1; M 8310/3, Grade 4; R0; Pn0; L0, V1. ИП Ki67 – около 55%.

Через 8 недель после операции пациенту была назначена таргетная терапия: бевацизумаб в дозе 10 мг\кг внутривенно 1 раз в 14 дней + интерферон альфа-2а в дозе 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю. Через 6 месяцев после операции при контрольном обследовании у больного не выявлены признаки местного и системного прогрессирования (стабилизация метастатического процесса в легких).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Сохранение почки при распространении опухолевого процесса в почечную и тем более в нижнюю полую вену – весьма сложная и далеко не всегда выполнимая задача. В мировой литературе описано не более 20 наблюдений использования органосохраняющей техники у этих пациентов. Эти случаи в большей степени являются казуистическими, нежели отражают какую-либо сложившуюся хирургическую стратегию. Основными показаниями для выполнения органосохраняющего лечения у подобных больных является наличие опухоли единственной или единственно функционирующей почки. При этом перед врачом и пациентом стоит непростой выбор: радикальная нефрэктомия с последующим хроническим диализом, [5]

Таблица 1. Динамика уровня сывороточного креатина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

| Дата                | 03.02. | 04.02. | 05.02. | 06.02. | 07.02. | 08.02. | 09.02. | 10.02. | 13.02. |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Креатинин, мкмоль/л | 112    | 177    | 291    | 386    | 457    | 330    | 160    | 160    | 161    |
| Мочевина, ммоль/л   | 3,54   | 5,9    | 8,6    | 11,6   | 12,1   | 27,2   | 20,8   | 19,8   | 8,1    |
| СКФ, мл/мин         | 71     | 30     | 21     | 15     | 12     | 18     | 20     | 22     | 25     |

либо менее радикальная, но органосохраняющая операция, позволяющая избежать ренопривного состояния.

В мировой литературе мы обнаружили четыре отчета, которые посвящены проблеме лечения этих больных. Первое исследование было проведено в 1990 году группой авторов из Кливленда во главе с K.W. Angermeier и A.C. Novick. Авторами были оценены результаты органосохраняющих операций 10 пациентов с ПКР и сосудистой инвазией. Билатеральное опухолевое поражение имело место у 6 больных, опухоль единственной почки – у 4-х. Все случаи имели локализованный характер и опухоли были удалены в пределах здоровых тканей. Однако нужно учитывать один немаловажный факт – в 4-х наблюдениях отмечалась всего лишь микроскопическая венозная инвазия, в остальных 6 случаях опухоль достигала притоков или основного ствола почечной вены. У трех больных выявлена инвазия опухоли в паранефральную клетчатку. Анализ онкологических результатов показал, что 40% больных погибли от прогрессирования процесса, в среднем, через 35,5 мес. Пять пациентов оставались живыми без очевидной прогрессии заболевания при наблюдении от 5 до 88 мес. (в среднем 28,4 мес.). У 3-х из 4-х умерших имел место локальный рецидив ПКР. Авторы заключают, что органосохраняющая операция является технически возможной у пациентов с венозным распространением опухоли, однако риск рецидива у них высок [17].

В 1999 году R.S. Pruthi и соавт. опубликовали сообщение о больной с раком единственной правой почки, которой была выполнена резекция верхнего полюса почки и удаление опухолевого тромба, распространяющегося в подпеченочный отдел НПВ. За период наблюдения, который составил больше года, у больной не было выявлено признаков рецидива заболевания [18].

M.K. Tollefson и соавт. в 2005 году также продемонстрировали результаты органосохраняющего хирургиче-

ского лечения пациента с опухолью единственной почки и неопластическим подпеченочным тромбозом. Решение о проведении этой операции было принято на основе данных МСКТ, выявившей добавочную почечную вену [19].

Анализ результатов лечения 13 больных с опухолью единственной почки в стадии рТЗв, находившихся на лечении в клинике Mayo, представлен в 2005 году S. Sengupta и соавт. [20]. Резекции почки успешно выполнены у 7 больных, один больной умер во время операции от тромбоэмболии легочной артерии. Остальным 5 пациентам произведена радикальная нефрэктомия, у двух из них сначала была выполнена резекция почки. Причинами выполнения в дальнейшем нефрэктомии послужили кровотечение, большие размеры внутривенного образования, а также малые размеры остающейся части органа и инвазия опухоли в венозную стенку. Рассматривая спектр органосохраняющих вмешательств, необходимо отметить, что в 4-х случаях операции проводились *in situ*, тогда как в трех наблюдениях *ex vivo* с аутотрансплантацией почки. В 11 случаях опухолевая инвазия ограничивалась почечной веной. В двух случаях опухоль распространялась в подпеченочный отдел НПВ. У трех пациентов отмечались серьезные осложнения после резекции почки: мочевицистит, эвентерация, гемоперитонеум, необходимость установки кава-фильтра из-за легочной эмболии и интимэктомия артерии аутотрансплантата. В двух случаях возник острый тубулярный некроз, потребовавший несколько сеансов гемодиализа. Четверо больных умерли от прогрессирования заболевания в среднем через 9,5 мес. (всем пациентам были выполнены органосохраняющие операции), еще 4 погибли по причинам не связанным с наличием опухоли почки. Пять больных живы при медиане наблюдения 25 мес. (8-204 мес.). При этом у одного из них имеется прогрессирование заболевания.

До сих пор сложным остается вопрос о приоритете лечебной тактики у

подобных больных: органосохраняющая или органосохраняющая операция? По данным мировой литературы в большинстве случаев проводится нефрэктомия, которая рассматривается как стандарт лечения. Это обосновывается следующим: во-первых, резекция опухоли с тромбэктомией – более длительная и сложная операция, чем нефрэктомия; во-вторых, она значительно чаще сопровождается осложнениями (15-30%); в-третьих, онкологические результаты нефрэктомии с последующим гемодиализом оказались прогностически лучше [21, 22].

Хотя большая часть локальных рецидивов и смертей, связанных с ПКР наблюдалась в группе органосохраняющих операций, в настоящее время делать выводы еще преждевременно, т.к. количество больных небольшое, а резекция почки зачастую использовалась у больных с регионарными и отдаленными метастазами или стадией Т2-Т3. До сих пор остается открытым вопрос – насколько нефрэктомия продлевает жизнь по сравнению с органосохраняющей операцией. S. Sengupta и соавт. считают оба метода эквивалентными по эффективности [20]. Нельзя забывать и о проблемах, связанных с хроническим гемодиализом, включающих осложнения, низкое качество жизни пациентов и высокую смертность [23, 24]. С уверенностью можно констатировать только одно – органосохраняющая хирургия может успешно использоваться для лечения пациентов с опухолью единственной почки и неопластическим тромбозом. Показания к данному хирургическому пособию еще предстоит разработать.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описан редкий клинический случай пациента с диагнозом: АРМС. Рак единственной правой почки IV стадии, рТЗвN0M1[PUL], интралюминальная инвазия (подпеченочная форма). Пациенту успешно выполнено органосохраняющее оперативное пособие с морфо-

логически подтвержденным местным радикальным эффектом. Использовался метод резекции почки *ex vivo*, разработанный в урологической клинике Института хирургии им. А.В. Вишневского. Данный слу-

чай демонстрирует широкие возможности сложной техники оперативного пособия: экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопи-

ческой реплантацией почечных сосудов при ПКР, что позволяет избежать ренопривного состояния как в процессе ожидания трансплантации почки, так и в процессе таргетной терапии. ■

#### Резюме:

Одним из наиболее важных достижений последнего десятилетия явилось понимание того, что почечная недостаточность может оказывать влияние на продолжительность жизни и, как следствие, признание необходимости максимального сохранения почечной функции. Хотя проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих органосохраняющее лечение и нефрэктомия в лечении почечно-клеточного рака (ПКР), проведено не было, многочисленные ретроспективные данные свидетельствуют о критической важности сохранения функционирующей паренхимы почки. В статье описывается клиническое наблюдение пациента К., 38 лет, с ПКР единственной правой почки и опухолевой инвазией в нижнюю полую вену (НПВ). По методике, разработанной в Институте хирургии, пациенту была выполнена резекция единственной правой почки *ex vivo* в условиях фармако-холодовой ишемии с одномоментной тромбэктомией из нижней полой вены с ортотопической реплантацией почечных сосудов. Метод резекции почки *ex vivo* позволяет выполнять резекционный этап с реконструкцией внутривисцеральных сосудов и собирательной системы почки любой сложности и длительности, с привлечением микрохирургической техники.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная резекция, резекция почки *ex vivo*, опухолевый тромб, Кустодиол, почечно-клеточный рак.

**Key words:** extracorporeal resection, kidney resection *ex vivo*, thrombus, Kustodiol, renal cell carcinoma.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015. С. 9-15.
- Широкоград В.И., Махсон А.Н., Ядыкова О.А. Состояние онкоурологической помощи в Москве, онкоурология. 2013. №4. С.11.
- Duroshow LW, Abeshouse BS. Congenital unilateral solitary kidney report of 37 cases and a review of the literature. // Urol Surv. 1961. Vol. 11. P. 219.
- Sheih C P, Hung C S. Cystic dilatations within the pelvis in patients with ipsilateral renal agenesis or dysplasia. // J Urol. 1990. Vol. 144 (2 Pt 1). P. 324-327.
- Bratslavsky G, Boris RS. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. // Malign Tumours 2010. Vol. 1. P. 5-14.
- Gill I. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. // Urol Clin. 2000. Vol. 27. P. 707-719.
- Клиническая онкоурология. [Под редакцией профессора Б.П. Матвеева] 2011. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». С.76-77.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. // N Engl J Med. 2004. Vol. 351. P. 1296.
- Koenig P, Gill IS, Kamoi K, Aron M, Haber G, Singh AB, Weight CJ, Desai MM, Kaouk JH, Goldfarb DA, Poggio ED. Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. // Jour Urol. 2008. Vol. 179. P. 170.
- McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. // Urol. 2002. Vol. 59. P. 816.
- System U. S. R. D.: Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), and US Department of Health and Human Services (DHHS). // 2007
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. // Am J Kidney Dis. 1998. Vol. 32. P. 112.
- Rocco M, Frankenfield DL, Hopson SK, McClellan WM. Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. // Ann Intern Med. 2006. Vol. 145. P. 512.
- Neil N, Guest S, Wong L, Inglese G, Bhattacharyya SK, Gehr T. The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. // Clin Ther. 2009. Vol. 31. P. 880.
- Kasike BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. // 2001. Am J Transplant. 2001. 1 Suppl 2. P. 3.
- Lin SJ. The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival. // Clin Transplant. 2006. Vol. 20. P. 245.
- Angermeier KW, Novick AC, Strem SB, Montie JE. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. // Journal of Urology. 1990. Vol. 144, N 6. P. 1352-1355.
- Pruthi RS, Angell SK, Brooks JD, Gill H. Partial nephrectomy and caval thrombectomy for renal cell carcinoma in a solitary kidney with an accessory renal vein. // BJU Int. 1999. Vol. 83. P.142-143.
- Tollefson MK, Kawashima A, Blute ML. In situ partial nephrectomy and tumor thrombectomy for renal cell carcinoma with level 11 vena cava extension in a solitary kidney. // Urology. 2005. Vol. 66, N 4. P.882.
- Sengupta Sh, Zinke H, Leibovich BC and Blute ML. Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series. // BJU Int. 2005. Vol. 96. P. 54-57.
- Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME and Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 130-134.
- Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. // J Urol. 1994. Vol. 151. P. 1177-1180.
- Thomas N. Measurement of quality of life for elderly people on dialysis. // Br J Nurs. 1992. Vol. 1. P. 284-285.
- Okechukwu CN, Lopes AA, Stack AG. Impact of years of dialysis therapy on mortality risk and the characteristics of longer term dialysis survivors. // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39. P. 533-538.



# Гигантская липосаркома почки

## Gigant renal liposarcoma

S.V. Shkodkin, Y.N. Shevtsov,  
Y.B. Idashkin, A.V. Lyubushkin,  
A.S. Parichuk

The effect of chemoradiotherapy, targeted and immunotherapy to primary kidney tumor is virtually absent, therefore, the surgical approach is the main treatment for these patients. Surgery of "large" tumors of kidney associated with a number of technical problems. This may be due to disruption of the anatomy due to the dislocation of adjacent organs, vascular invasion and the development of collateral circulation, involvement in the process of tumor of the liver, pancreas, spleen. Nephrectomy in these patients requires resection of adjacent organs, thrombectomy, and vascular reconstruction. There is no common position on the indications for prosthetics department abdominal inferior vena cava and the materials used. The article shows the clinical observation of the patient with a tumor of the right kidney weight of 17.1 kg. Ultrasonography and helical computed tomography performed before surgery revealed no vascular problems. On operation was diagnosed circular compression of the renal department of the inferior vena cava.

The patients underwent nephrectomy with resection and prosthetic department renal inferior vena cava. Venous ischemia for 40 minutes did not result in an ischemic damage of the contralateral kidney. Morphologically, the tumor presented as a liposarcoma.

Within 2 years the patient has no disease progression. An ultrasound and spiral computed tomography revealed a satisfactory function of the vascular prosthesis.

In view of the objective reasons "large" kidney tumor change habitual anatomy that requires careful analysis on the preoperative stage.

Prosthetics inferior vena cava provides good functional results and should be used in these patients.

**С.В. Шкодкин<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Шевцов<sup>1</sup>, Ю.Б. Идашкин<sup>1</sup>,  
А.В. Любушкин<sup>2</sup>, А.С. Паричук<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России,

<sup>3</sup> ОГКУЗ особого типа Белгородское областное патологоанатомическое бюро



Отсутствие эффекта от химиолучевой, таргетной и иммунотерапии на первичную опухоль почки определяет приоритет хирургического подхода для лечения этой категории пациентов [1, 2]. Несомненно, повсеместное применение таких лучевых методов визуализации как ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) увеличило выявляемость опухолей почки небольших размеров, что в свою очередь позволяет выполнять органосохраняющие вмешательства [2-4]. В урологическом сообществе не прошли проверки модели скрининга рака почки и, являясь зачастую бессимптомным, местнораспространенный рак почки продолжает выявляться в 15-26% случаев [1, 2, 5, 6].

Хирургия «больших» опухолей почки сопряжена с рядом технических трудностей, а именно: нарушение анатомии вследствие дислокации прилежащих органов, сосудистая инвазия и развитие коллатерального кровотока, вовлечение в опухолевый процесс печени, поджелудочной железы, селезенки [5,7,8]. Нефрэктомия у таких пациентов требует выполнения резекции смежных органов, тромбэктомии и сосудистой реконструкции. В литературе отсутствует единая позиция по вопросам показаний к протези-

рованию абдоминального отдела нижней полой вены и используемому материалу [7-10].

Представляем клиническое наблюдение: пациентка З., 62 лет, госпитализирована с жалобами на увеличение живота, потерю веса, слабость, которые прогрессируют в течение 1,5 лет. В анамнезе инфаркт миокарда три года назад, страдает гипертонической болезнью. Объективно пониженного питания, вес 71 кг, индекс массы тела – 27,7. Живот увеличен за счет ограниченно подвижного опухолевидного образования 55х30 см, располагающегося от мечевидного отростка до лона (рис. 1а). Печень, селезенка и отделы ЖКТ не пальпировались, перистальтика выслушивалась в левом мезогастринии. На передней брюшной стенке определялись расширенные вены – голова медузы (caput Medusae) (рис. 1а), отмечались отеки голеней. Показатели гемограммы не выходили за границы референтных значений; отмечен рост трансаминаз и щелочной фосфатазы, микрогематурия (до 10 эритроцитов в п/з). При ультразвуковом исследовании все отделы брюшной полости были заняты описанной опухолью, правая почка не дифференцировалась, печень визуализировалась фрагментарно, отсутствовала четкая граница с печенью, признаков венозной инвазии не выявлено. По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) с болюсным усилением в ангиографическом режиме данная

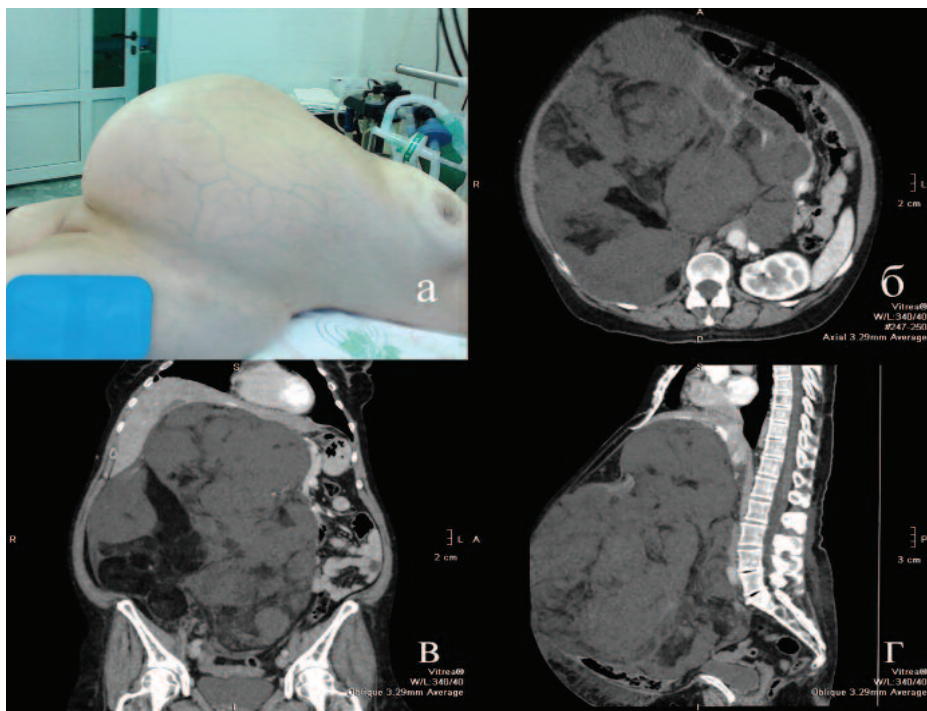


Рис.1. Пациентка перед операцией, визуализируется подкожная венозная сеть (а), дооперационная СКТ (б-г)

опухоль исходила из правой почки, инвазировала в сегменты SVI и SVII печени, нижняя полая вена дислоцирована влево от срединной линии, проходима (рис. 1 б-г). По результатам СКТ грудной клетки и МРТ мозга у больной не выявлено диссеминированного опухолевого процесса.

По поводу гигантской опухоли правой почки T4N0M0, стадия IV, пациентка была оперирована. Из тотальной срединной лапаротомии (рис. 2а) мобилизованы верхний и нижний полюса (рис. 2б), передняя и задняя по-

верхности опухоли, ободочная и 12-перстная кишка смещены (рис. 2в), инвазия в печень отсутствовала, почечная артерия перевязана по задней поверхности. При манипуляциях в области ворот почки отмечен аномальный ход венозных сосудов, развилось кровотечение, потребовавшее форсированного наложения венозных зажимов и удаления опухоли. Удалена опухоль 17,1 кг. При ревизии операционной раны выявлен дефект 10 см ренального отдела нижней полой вены. Проксимальный и дистальный ее концы и левая почечная вена перевязаны.

При осмотре макропрепарата отмечено, что указанные вены уходят в опухоль, просвет полностью комплемирован. При перевязке коротких печеночных и поясничных вен мобилизованы 5 см нижней полой и 3 см левой почечной вены, лигатуры сняты. Вена протезирована сосудистым протезом «Vas-cutek Gelsoft» диаметром 22 мм, анастомозы прошиты проленом 30 (рис. 2 г). Время венозной ишемии составило 40 минут. В послеоперационном периоде не отмечено нарушений функции почек, уровень креатинина составил 79,5 мкмоль/л, мочевины – 4,95 моль/л.

Морфологически опухоль представляла собой липосаркому, вторичного поражения лимфатических узлов выявлено не было (рис. 3 а-г).

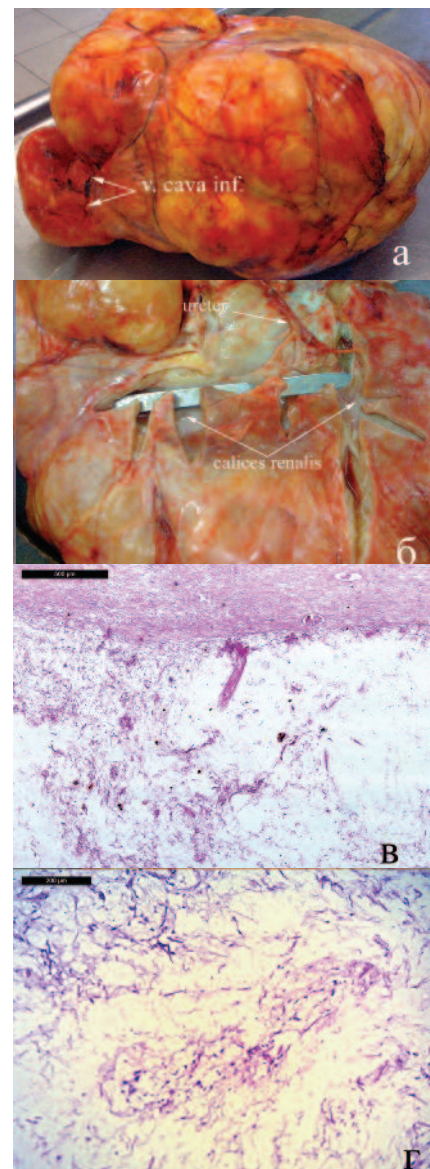


Рис. 3. Макро- (а,б) и микроскопический (в,г) вид опухоли. Окраска гематоксилин и эозин

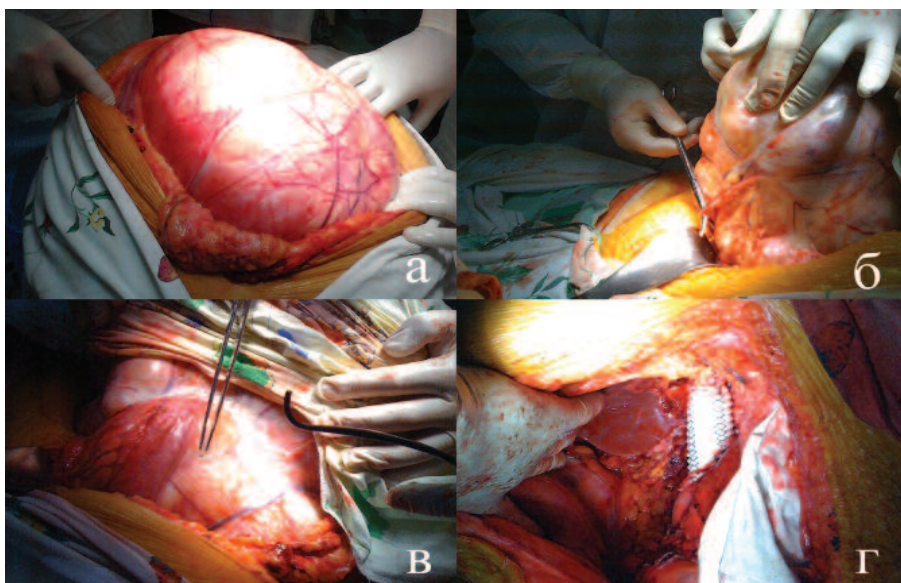


Рис. 2 а-г. Этапы нефрэктомии (пояснения в тексте)



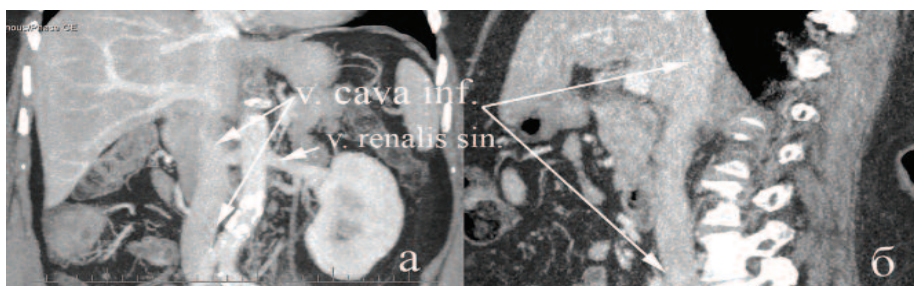


Рис. 4. СКТ (а,б) брюшной полости пациентки через 2 года после операции

Пациентка, находясь под наблюдением онколога, получила 2 курса адъювантной лучевой терапии СОД 64 Грей.

Последний осмотр через 2 года после операции не выявил тромбоза сосудистого протеза, локального и системного рецидива как по данным ультразвукового исследования, так и спиральной компьютерной томографии (рис. 4 а, б). Пациентка прибавила в весе, и весит 85 кг, индекс массы тела – 33,2, отклонений в гемограмме и по биохимическим показателям не выявлено. Пациентка социально адаптирована, продолжает трудовую деятельность.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На дооперационном этапе мы предполагали, что основные хирургические проблемы будут связаны с аномальными и добавочными венозными магистральями, поэтому уделили большое значение ультразвуковой и рентгеновской анатомии, исключив тромбоз. Ретроспективно анализируя данные УЗИ и спиральной компьютерной томографии, приходится констатировать, что за нижнюю полую вену была принята дилатированная непарная вена, при этом ввиду полной компрессии опухолью

кровоток по нижней полой вене отсутствовал. Целесообразность протезирования в данном случае дискуссионна т.к. развитая коллатеральная сеть предупредила развитие канальцевого некроза при 40 минутной венозной ишемии. К позитивной стороне протезирования стоит отнести купирование клинических признаков синдрома нижней полой вены. У больной отсутствовали расширенная венозная сеть на передней брюшной стенке, варикоз вен нижних конечностей и отечный синдром.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В виду объективных причин «большие» опухоли почки изменяют привычную анатомию, что требует детального анализа на предоперационном этапе. Протезирование нижней полой вены, обеспечивает хорошие функциональные результаты. ■

## Резюме:

Эффект от химиолучевой, таргетной и иммунотерапии на первичную опухоль почки практически отсутствует, поэтому хирургический подход является основным в лечении этих пациентов. Хирургия «больших» опухолей почки сопряжена с рядом технических проблем. Это может быть связано с нарушением анатомии вследствие дислокации прилежащих органов, сосудистой инвазии и развития коллатерального кровотока, вовлечения в опухолевый процесс печени, поджелудочной железы, селезенки. Нефрэктомия у таких пациентов требует выполнения резекции смежных органов, тромбэктомии и сосудистой реконструкции. Отсутствует единая позиция по вопросам показаний к протезированию абдоминального отдела нижней полой вены и используемому материалу.

В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с опухолью правой почки весом 17,1 кг. Ультразвуковое исследование и спиральная компьютерная томография, выполненные до операции, не выявили сосудистых проблем. На операции диагностирована циркулярная компрессия ренального отдела нижней полой вены. Больной выполнена нефрэктомия с резекцией и протезированием ренального отдела нижней полой вены. Венозная ишемия в течение 40 минут не привела к ишемическому повреждению контрлатеральной почки. Морфологически опухоль представляла липосаркому. В течение 2 лет послеоперационного наблюдения у пациентки отсутствует прогрессия заболевания. Проведенные ультразвуковое исследование и спиральная компьютерная томография выявили удовлетворительную функцию сосудистого протеза.

В виду объективных причин «большие» опухоли почки изменяют привычную анатомию, что требует детального анализа на предоперационном этапе. Протезирование нижней полой вены обеспечивает хорошие функциональные результаты.

**Ключевые слова:** рак почки, карцинома почек, радикальная нефрэктомия, протезирование нижней полой вены.

**Key words:** cancer of the kidney, renal cell carcinoma, radical nephrectomy, prosthesis inferior vena cava.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Онкоурология (национальное руководство). [Под редакцией В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова]. М., Геотар-Медиа, 2012. 674 с.
2. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Воробьев Н.В. Опухоли почечной паренхимы Клиническая онкоурология [Под ред. Б.П. Матвеева]. М., 2011. С. 11-236.
3. Ghandour RA, Danzig MR, McKiernan JM. Renal cell carcinoma: risks and benefits of nephron-sparing surgery for T1 tumors. // Adv Chronic Kidney Dis. 2015. Vol. 22, N 4. P. 258-265.
4. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, Rogers C, Touijer KA, Van Poppel H, Thompson RH. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. // Eur Urol. 2015. Vol. 68, N 1. P. 61-74.
5. Psutka SP, Boorjian SA, Thompson RH, Schmit GD, Schmitz JJ, Bower TC, Stewart SB, Lohse CM, Chevillie JC, Leibovich BC. Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumor thrombus. // BJU Int. 2015. Vol. 116, N 3. P. 388-396.
6. Calero A, Armstrong PA. Renal cell carcinoma accompanied by venous invasion and inferior vena cava thrombus: classification and operative strategies for the vascular surgeon. // Semin Vasc Surg. 2013. Vol. 26, N 4. P. 219-225.
7. Li G, Zhang Z, Xie D, Ye N, Yu D. Surgical resection of recurrent inferior vena cava tumor following radical nephrectomy for renal cell carcinoma. // Oncol Lett. 2015. Vol. 10, N 1. P. 111-114.
8. Chen X, Li S, Xu Z, Wang K, Fu D, Liu Q, Wang X, Wu B. Clinical and oncological outcomes in chinese patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. // World J Surg Oncol. 2015. Vol. Feb 4;13:14.
9. Martínez-Salamanca JI, Linares E, González J, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, Ciancio G, Daneshmand S, Evans CP, Gontero P, Haferkamp A, Hohenfellner M, Huang WC, Koppie TM, Master VA, Matloob R, McKiernan JM, Mlynarczyk CM, Montorsi F, Nguyen HG, Novara G, Pahernik S, Palou J, Pruthi RS, Ramaswamy K, Faba OR, Russo P, Shariat SF, Spahn M, Terrone C, Tilki D, Vergho D, Wallen EM, Xylinas E, Zigeuner R, Libertino JA. Lessons learned from the International renal cell carcinoma-venous thrombus consortium (IRCC-VTC). // Curr Urol Rep. 2014. Vol. 15, N 5. P. 404.
10. Wachtel H, Gupta M, Bartlett EK, Jackson BM, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL, Roses RE. Outcomes after resection of leiomyosarcomas of the inferior vena cava: a pooled data analysis of 377 cases. // Surg Oncol. 2015. Vol. 24, N 1. P. 21-27.



## К юбилею Дибирдады Пазлуевича Гаджиева

**В** этом году исполнилось 60 лет Гаджиеву Дибирдаде Пазлуевичу, главному врачу ведущего урологического учреждения Республики Дагестан - Республиканского урологического центра.

Дибирдада Пазлуевич родился в высокогорном селении Ахалчи Хунзахского района Дагестанской АССР и с юношеских лет посвятил свою жизнь медицине. После окончания 8 класса он в 1971 году поступил в Буйнакское медицинское училище, после которого служил в рядах Советской армии в должности фельдшера медико-санитарного батальона.

В 1977 году Дибирдада Пазлуевич стал студентом Дагестанского медицинского института. С этого времени увлечение любимым делом приобрело еще более выраженный размах. Он с первого курса стал принимать самое активное участие в работе студенческого научного общества. И на ранних порах среди научных интересов Дибирдады Пазлуевича большое место стала занимать урологическая тематика. В эти годы он занимался экспериментальными работами по урологии на кафедре оперативной хирургии с топографической анатомией под руководством профессора Махачева Малика Османовича. По результатам своих исследований Дибирдада Пазлуевич выступал с докладами на межвузовских научно-студенческих конференциях Советского Союза. Самоотверженная работа на научном поприще и колоссальная работоспособность молодого ученого привели к соответствующему результату и признанию в научных кругах. В 1981 году он был отмечен «Золотой медалью» за лучшую научную работу среди студентов медицинских вузов СССР.

Д.П. Гаджиев, будучи студентом, помимо активной научной деятельности, занимался также общественной деятельностью и с 1980 по 1984 годы



работал секретарем комитета ВЛКСМ Дагестанского медицинского института. Активная жизненная позиция, увлеченность научной работой и безупречная учеба Дибирдады Пазлуевича стали основой того, что он был направлен на учебу в клиническую ординатуру по урологии при вышеуказанном вузе. После ее окончания он был назначен на должность врача-уролога Республиканской клинической больницы. Благодаря сильным профессиональным качествам Д.П. Гаджиев в 1991 году был переведен на должность заведующего урологическим отделением данной больницы.

В 1996 году произошло знаменательное событие – приказом Минздрава Республики Дагестан было создано профильное урологическое республиканское головное учреждение - Республиканский урологический центр. С момента основания по настоящее время Д.П. Гаджиев является бессменным его руководителем. На этой должности полностью раскрылся многогранный талант опытного врача-организатора, мудрого клинициста и пытливого ученого Дибирдады Пазлуевича. За период работы Д.П. Гаджиева в должности главного врача Республиканский урологический центр стал крупнейшим научно-практическим центром на Северном Кавказе. Он одним из первых в Северо-Кавказском регионе внедрил современные эндоурологические малоинвазивные ме-

тоды лечения ДГПЖ, стриктуры уретры, папиллярных опухолей мочевого пузыря, мочекаменной болезни и других урологических заболеваний.

В 2001 году Д.П. Гаджиев защитил кандидатскую диссертацию «Патогенетические основы ранней профилактики острой почечной недостаточности при наружных тонко-кишечных свищах» под руководством профессоров М.Г. Арбулиева и А.М. Шахназарова.

В настоящее время Д.П. Гаджиев является врачом высшей категории и активно оперирующим хирургом. Ежегодно он выполняет более 200 самых сложных открытых и малоинвазивных оперативных вмешательств.

За многолетний и плодотворный труд Д.П. Гаджиеву присвоено почетное звание Заслуженного врача Республики Дагестан.

По сей день Д.П. Гаджиев успешно сочетает организаторскую и клиническую работу с научной и образовательной деятельностью на кафедре урологии Дагестанской медицинской академии, базой которой является возглавляемое Дибирдадой Пазлуевичем учреждение.

Д.П. Гаджиев - автор 241 научных работ, 5 монографий и 11 учебно-методических пособий. Кроме того, он является автором патентов: «Устройство, отделяющее аденоматозные узлы от уретры», «Способ лечения гнойного пиелонефрита», «Способ лечения при острых воспалительных заболеваниях яичка у мужчин».

Женат. Имеет троих детей. ■

*Коллектив НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, редакция журнала «Экспериментальная и клиническая урология», сотрудники Минздрава Республики Дагестан и Республиканского урологического центра сердечно поздравляют Дибирдаду Пазлуевича и желают ему крепкого здоровья и дальнейших профессиональных успехов.*

# Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: [ecuro@yandex.ru](mailto:ecuro@yandex.ru).

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

**Резюме** печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

**Текст.** Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

## СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

### ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

## ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

### Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

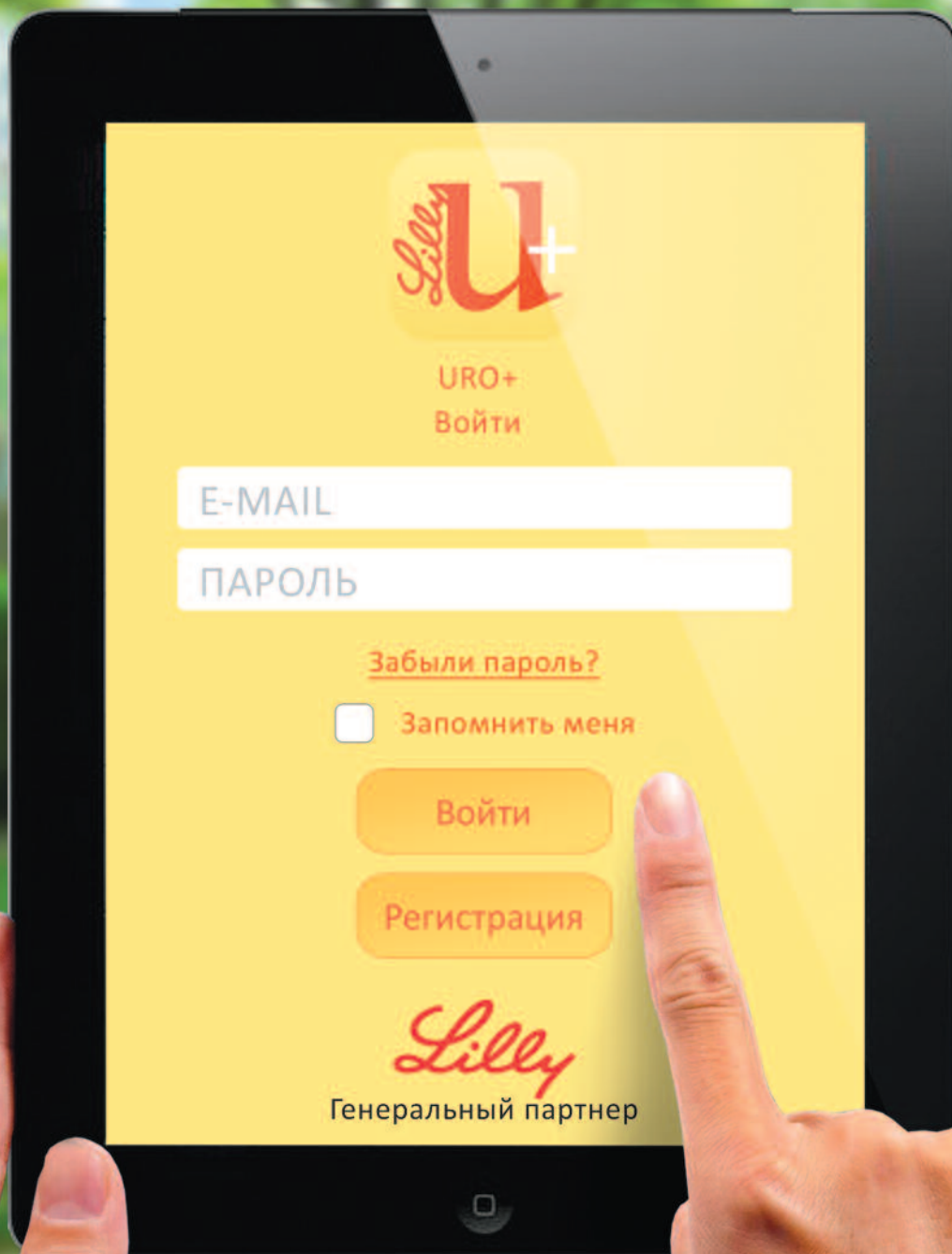
Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.





## Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*







**Где господствует дух науки, там творится великое и малыми средствами.**

**(Н.И. Пирогов)**



**Москва 2015**  
**www.ecuro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК (№2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 №22/49)

