



Предварительные результаты многоцентрового исследования РПЖ «Новохоперск»

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией, почечной коликой, острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах г. Москва

Маркеры *GSTN*^{№1}, *RAR* β ² и *RASSF1A* в диагностике РПЖ

Алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№4 2016

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

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

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

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев, А.В. Сивков, М.И. Катибов, О.В. Золотухин, И.А. Шадеркин, Д.А. Рошин, А.В. Корякин, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, Н.В. Полуказаква, В.Н. Спесивцев, В.В. Кудактин

Предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования рака предстательной железы «Новохоперск»..... 4

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

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы..... 10

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

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москва..... 18

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

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах г. Москвы..... 26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, С.А. Голованов, В.В. Дроздьева, Л.В. Кудрявцева, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко

Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания..... 32

ОНКОУРОЛОГИЯ

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, О.В. Меринова, С.Е. Северин, М.В. Савватеева, Е.М. Кузнецова, А.А. Раевская, А.Д. Каприн

Маркеры *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A* в диагностике рака предстательной железы: результаты исследования..... 38

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, А.А. Трудов, Э.З. Рабинович

Лечение остеопороза у мужчин..... 44

В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев, Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь

Компьютерные системы поддержки принятия решений в диагностике рака предстательной железы..... 52

Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Садченко, Д.Ю. Пушкарь

Гистологические особенности рака предстательной железы.... 56

М.И. Васильченко, Р.Р. Погосян, М.В. Забелин, И.В. Семенякин, А.С. Самойлов, В.П. Сергеев, П.С. Кызласов

Отдаленные функциональные результаты при различных вариантах гетеротопической илеоцистопластики..... 59

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev, A.V. Sivkov, M.I. Katibov, O.V. Zolotuhin, I.A. Shaderkin, D.A. Roschin, A.V. Koryakin, D.A. Voytko, M.Yu. Prosyannikov, N.V. Polukazakova, V.N. Spesivtsev, V.V. Kudakhtin

Preliminary results of multicenter population study of prostate cancer «Novokhoporsk» 4

V.A. Malkhasyan, V.Y. Ivanov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, Y.A. Kupriyanov, V.I. Redkovich, V.A. Ingay, S.V. Tsiganov, I.E. Mamaev, I.A. Lasskiy, I.M. Sapozhnikov, P.I. Otvetchikov, I.N. Zinukhov A.F., S.I. Suleimanov, L.M. Gumin, P.I. Motin, T.B. Takhirzade, P.I. Rasner, S.V. Kotov, M.B. Zingerenko, V.V. Tedeev, R.N. Trushkin, I.V. Semenyakin, N.K. Gadjiev, D.Y. Pushkar

Analysis of specialized medical care to patients with gross hematuria in Moscow urological hospitals 10

V.A. Malkhasyan, V.Y. Ivanov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, Y.A. Kupriyanov, V.I. Redkovich, V.A. Ingay, S.V. Tsiganov, I.E. Mamaev, I.A. Lasskiy, I.M. Sapozhnikov, P.I. Otvetchikov, I.N. Zinukhov A.F., S.I. Suleimanov, L.M. Gumin, P.I. Motin, T.B. Takhirzade, P.I. Rasner, S.V. Kotov, M.B. Zingerenko, V.V. Tedeev, R.N. Trushkin, I.V. Semenyakin, N.K. Gadjiev, D.Y. Pushkar

Analysis of specialized medical care to patients with renal colic in Moscow urological hospitals 18

V.A. Malkhasyan, V.Y. Ivanov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, Y.A. Kupriyanov, V.I. Redkovich, V.A. Ingay, S.V. Tsiganov, I.E. Mamaev, I.A. Lasskiy, I.M. Sapozhnikov, P.I. Otvetchikov, I.N. Zinukhov A.F., S.I. Suleimanov, L.M. Gumin, P.I. Motin, T.B. Takhirzade, P.I. Rasner, S.V. Kotov, M.B. Zingerenko, V.V. Tedeev, R.N. Trushkin, I.V. Semenyakin, N.K. Gadjiev, D.Y. Pushkar

Analysis of specialized medical care to patients with acute obstructive pyelonephritis in Moscow urological hospitals..... 26

EXPERIMENTAL UROLOGY

V.I. Kirpatovskiy, O.S. Chochuev, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolova, A.V. Kazachenko

Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders. 32

ONCOUROLOGY

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, O.V. Merinova, S.E. Severin, M.V. Savvateeva, E.M. Kuznetsova, A.A. Raevskaya, A.D. Kaprin

Markers for prostate cancer diagnostics: *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A*. Results of the study..... 38

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, A.A. Trudov, E.Z. Rabinovich

Osteoporosis treatment of men 44

V.G. Nikitaev, A.N. Pronichev, E.A. Prilepskaya, M.V. Kovyлина, D.Yu. Pushkar

Computer decision support systems for the diagnosis of prostate cancer 52

E.A. Prilepskaya, M.V. Kovyлина, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.V. Sadchenko, D.Y. Pushkar

Histological features of prostate cancer 56

M.I. Vasilchenko, R.R. Pogosyan, M.V. Zabelin, I.V. Semenyakin, A.S. Samoylov, V.P. Sergeev, P.S. Kyzlasov

Long-term results in different types of heterotopic ileocystoplastik..... 59

П.И.Раснер, А.А.Демин, Д.Ю.Пушкарь
 Достоверность унилатерального/унифокального поражения предстательной железы по результатам стандартной 12-точечной биопсии.....66

АНДРОЛОГИЯ

Л.В. Осадчук, Н.Н. Кузнецова, М.А. Клещев, А.В. Осадчук
 Исследование показателей сперматогенеза и гормонального статуса у молодых мужчин западной Сибири.....74

А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, Е.Н. Ашанина, Н.Ю. Игловиков, А.В. Кукушкин, Н.П. Кушниренко, П.А. Бабкин, А.М. Гулько, А.И. Матич, Е.Г. Карпусченко
 Современное представление о возрастном андрогенном дефиците.....80

М.В. Шамин, П.С. Кызласов, Е.В. Помешкин, Б.А. Неймарк, Р.Р. Погосян, В.П. Сергеев, М.В. Забелин
 Возможности комбинированного лечения для сохранения сексуальной функции пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу локализованного рака предстательной железы.....86

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Кульчавеня, Т.В. Алексеева, М.В. Лукьянова, А.В. Осадчий, С.Ю. Шевченко
 Урогенитальный туберкулез – новый взгляд на проблему.....92

Т.С. Перепанова, С.А. Голованов, Д.С. Меринов, Л.Д. Арустамов, У.А. Раджабов
 Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии.....96

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, К.С. Погодина
 Диагностика и лечение больных с поликистозом почек и инфицированными кистами.....100

М.Н. Шатохин, И.М. Холименко, А.И. Конопля, О.И. Братчиков, В.П. Гаврилюк, А.В. Краснов, М.Ю. Маврин
 Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей при серозном и гнойном пиелонефрите.....104

НЕФРОЛОГИЯ

С.В. Арзуманов, А.Е. Митиш, С.К. Яровой, В.Ю. Уфимцева, А.К. Грамотнев
 Применение антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации органов при хронической почечной недостаточности.....111

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.И. Давидов, А.О. Гернер, О.Е. Никонова
 Алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря.....116

Т.Н. Гарманова, И.А. Шадеркин, А.А. Цой
 Дистанционный мониторинг пациента после эндоскопической коррекции устья правого мочеточника.....122

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Д.К. Алиев, Ю.Э. Чекериди
 Комплексное этапное лечение порока полового члена у мальчиков с эпispადией и экстропией мочевого пузыря.....128

ЮБИЛЕИ

К 60-летию со дня рождения Усупбаева Акылбек Чолпонкуловича.....136

P.I. Rasner, A.A. Demin, D.Yu. Pushkar
 The reliability of unifocal/unilateral lesions of the prostate according to the results of 12-core biopsy.....66

ANDROLOGY

L.V. Osadchuk, N.N. Kuznetsova, M.A. Kleshev, A.V. Osadchuk
 Study of spermatogenesis and hormonal status in young males from Eastern Siberia.....74

A.Yu. Shestaev, V.V. Protoschak, E.N. Ashanina, N.Yu. Iglovikov, A.V. Kukushkin, N.P. Kushnirenko, P.A. Babkin, A.M. Gulko, A.I. Matich, E.G. Karpuschenko
 Modern concept of age-related androgen deficiency.....80

M.V. Shamin, P.S. Kyzlasov, E.V. Pomeskin, B.A. Neymark, R.R. Pogosyan, V.P. Sergeev, M.V. Zabelin
 Possibilities of combined treatment aimed at preservation of sexual function in patients after radical prostatectomy due to localized prostate cancer.....86

URINARY TRACT INFECTION

E.V. Kulchavenya, T.V. Alekseeva, M.V. Chernova, A.V. Osadchiy, S.Yu. Shevchenko
 Urogenital tuberculosis – new view on the problem.....92

T.S. Perepanova, S.A. Golovanov, D.S. Merinov, L.D. Arustamov, U.A. Radzhabov
 Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy.....96

R.N.Trushkin, A.E. Lubennikov, K.S. Pogodina
 Diagnostics and treatment of patients with renal polycystosis and cyst infections.....100

M.N. Shatokhin, I.M. Kholimenko, A.I. Konoplya, O.I. Bratchikov, V.P. Gavrioliuk, A.V. Krasnov, M.Y. Mavrin
 Mathematical evaluation of diagnostic informativity of laboratory values in serous and purulent pyelonephritis.....104

NEPHROLOGY

S.V. Arzumanov, A.E. Mitish, S.K. Yarovoy, V.Yu. Ufimtseva, A.K. Gramotnev
 Application of antibodies to human lymphocytes for prevention of acute rejection after organ transplantation in patients with chronic kidney failure.....111

CLINICAL CASE

M.I. Davidov, A.O. Gerner, O.E. Nikonova
 An algorithm for diagnostics and treatment of intraperitoneal rupture of the bladder.....116

T.N. Garmanova, I.A. Shaderkin, A.A. Tsoy
 Remote monitoring of the patient after endoscopic correction of the ostium urethrae dextrum.....122

PEDIATRIC UROLOGY

Yu. E. Rudin, D.V. Marukhnenko, D.K. Aliev, Yu. E. Chekeridi
 Complex Suquential treatment of penile malformation in boys with epispadias and bladder exstrophy.....128

ANNIVERSARIES

To the 60th anniversary of Usupbaev Akylbek Cholponkulovich.....136

Предварительные результаты многоцентрового популяционного исследование рака предстательной железы «Новохоперск»

О.И. Аполихин¹, Б.Я. Алексеев², А.В. Сивков¹, М.И. Катибов¹, О.В. Золотухин³, И.А. Шадеркин¹, Д.А. Роцин¹, А.В. Корякин¹, Д.А. Войтко¹, М.Ю. Просянников¹, Н.В. Полуказакова³, В.Н. Спесивцев⁴, В.В. Кудактин⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИРЦ МЗ России, Россия, г. Москва

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Россия, г. Москва

³ БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница №1, Россия, г. Воронеж

⁴ БУЗ ВО Новохоперская районная больница, Россия, Воронежская область, Новохоперский район, г. Новохоперск

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Катибов М.И. – д.м.н. главный научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Katibov M. I. – Dr. Sc, chief researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Шадеркин И.А. – заведующий отделом развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Shaderkin I.A. – head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Роцин Д.А. – к.м.н. заведующий отделом онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Roshin D.A. – PhD, head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Корякин А.В. – научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Koryakin A.V. – researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Просянников М.Ю. – к.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Prosiannikov M.Yu. – PhD, head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Voitko D.A. – PhD, researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача Воронежской областной больницы №1, главный уролог Воронежской области.

Zolotuhin O.V. – PhD, Deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region.

Полуказакова Н.В. – заведующая отделением клинико-диагностической лаборатории перинатального центра врача Воронежской областной больницы №1

Polukazova N. V. – Department head of the diagnostic laboratory of the perinatal center physician of the Voronezh regional hospital №1

Спесивцев В.Н. – к.м.н., главный врач Новохоперской центральной районной больницы

Spesivtsev V.N. – PhD, Novokhoperskiy chief physician of the Central district hospital

Кудактин В.В. – заведующий урологическим отделением Новохоперской центральной районной больницы

Kudakhtin V.V. – head of the urology Department Novokhopersk Central district hospital

Рак предстательной железы (РПЖ) является глобальной проблемой современной онкоурологии. Это заболевание характеризуется широким распространением, ежегодно выявляется более 400 тысяч новых случаев РПЖ, при этом около 200 тысяч больных умирают, отмечается высокий темп прироста заболеваемости (3%) [1-4].

Однако на сегодняшний момент отсутствует четкое понимание необходимости проведения тотального скрининга РПЖ, так как у этого подхода существуют как сторонники, так и противники.

Выводы наиболее часто цитируемых исследований PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) и ERSPC

(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) противоречат друг другу [5].

Расхождения полученных результатов исследований по скринингу РПЖ обусловлены различными методологическими подходами к проведению скрининга: формированием выборки обследуемых лиц, выбором возраста мужчин для начала скрининга, определением порогового значения уровня простатоспецифического антигена (ПСА), периодичностью проведения повторных исследований, совместным с тестом ПСА использованием дополнительного метода (например, пальцевого ректального исследования) и т.д. Однако при любом варианте проведения скрининговых программ неперенным сопутствующим

фактором остается гипердиагностика РПЖ и избыточное лечение заболевания с высокими затратами на их осуществление.

В России уже проводился ряд программ раннего выявления РПЖ. Одним из примеров можно назвать Московское исследование, проводимое с 2002 по 2009 год [6,7]. Основным недостатком этой программы явилось проведение исследования по принципу «обращаемости», а не «активного выявления пациентов», поэтому вне поля зрения докторов остались мужчины, не обращавшиеся за медицинской помощью.

В 2013 году группой исследователей из НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина произведено моделирование веро-

ятных последствий тотального скрининга РПЖ в Российской Федерации путем экстраполяции данных ERSPC. В данной работе авторы показали, что после внедрения программы тотального популяционного скрининга мужчин 50-75 лет, в результате гипердиагностики и гиперлечения РПЖ существенно возрастет нагрузка на все звенья медицинской службы и увеличится объем финансовых затрат [8].

С учетом опыта проведения международных и российских скрининговых программ РПЖ было принято решение провести собственную пилотную программу по ранней диагностике заболеваний предстательной железы (ПЖ) – мультицентровое, популяционное исследование «Новохоперск», которое стартовало в 2013 году. Участники исследования: НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Erasmus MC (Медицинский центр университета, Роттердам, Нидерланды), Департамент здравоохранения Воронежской области, МБУЗ «Новохоперская ЦРБ», БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. Программа проводилась в Новохоперском районе Воронежской области.

Основная цель работы – активное выявление лиц с заболеваниями предстательной железы в популяции мужчин в возрасте старше 45 лет.

Задачами исследования являлись:

1. Оценка распространенности РПЖ в мужской популяции Новохоперского района Воронежской области;
2. Оценка структуры выявленных РПЖ по стадиям и возрасту;
3. Определение диагностической значимости теста ПСА при скрининге РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Новохоперский район расположен на востоке Воронежской области в 202 километрах от областного центра. Численность мужчин возрастной

группы старше 20 лет – 5621, из них возрастная группа 45-65 лет составила 4500 мужчин (табл. 1).

Таблица 1. Возрастное распределение мужчин в Новохоперском районе Воронежской области (2014-2016гг.)

Возраст (лет)	Численность
До 50	1512
50-59	2383
60-69	1613
70-79	81
80 и старше	32
Всего	5621

В перечень обязательных включались следующие исследования:

1. Анкетирование (IPSS);
2. Антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии);
3. Определение уровня простатспецифического антигена на оборудовании с использованием тест системы Beckman Coulter;
4. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
5. Урофлоуметрия (УФМ);
6. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ;
7. Биопсия ПЖ (стандартная из 14 точек) с морфологическим исследованием ткани предстательной железы (при выявлении ПСА выше 4 нг/мл);
8. Стадирование выявленных случаев РПЖ;
 - магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза.
 - остеосцинтиграфия (при уровне ПСА ≥ 20 нг/мл).
9. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки (по показаниям).

Полученная в ходе исследования информация протоколировалась на бумажном и электронном носителях.

Уникальность проводимого многоцентрового исследования заключалась в участии не только научных медицинских центров, расположенных на территории Российской Федерации, но и за ее пределами. Для обеспечения передачи данных на базе консультативного

портала «Nethealth.ru» был использован протокол передачи на основе HTTPS шифрования. Кроме того, серверы для хранения информации, а также администрирование осуществлялось на территории Российской Федерации (рис.1).

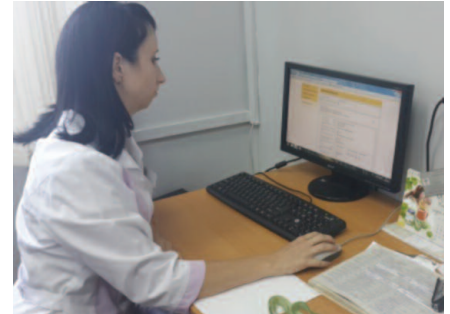


Рис. 1. Заполнение информационной базы на консультативном портале Nethealth.ru

Исследование проводилось поэтапно. На первом этапе проводилось анкетирование при помощи опросника IPSS, измерение рост-весовых показателей, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование, а также ТРУЗИ, ПЖ.

При выявлении суммы баллов по шкале IPSS выше 8 проводилась урофлоуметрия. Непосредственно в группу исследования для выявления РПЖ включались пациенты с уровнем ПСА выше 4 нг/мл. Данный показатель был отобран как общепринятый. При превышении данного показателя пациенты направлялись на трансректальную биопсию ПЖ под ультразвуковым наведением из 12 точек по схеме, представленной на рисунке 2. ■

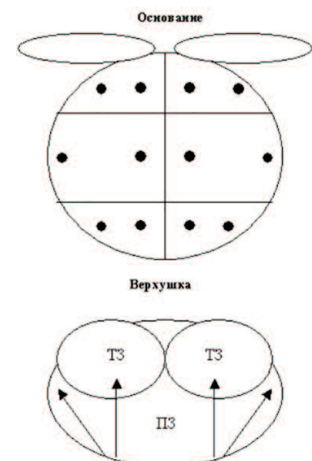


Рис. 2. Схема выполнения трансректальной биопсии предстательной железы

После получения результатов гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1) с верифицированным диагнозом РПЖ, 2) с верифицированным диагнозом ДГПЖ. Больным проводилось соответствующее необходимое консервативное и/или хирургическое лечение согласно модулям «ДГПЖ» и «РПЖ» программы «Урология», реализуемой на территории Воронежской области с 2009 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование «Новохоперск», начавшееся в 2013 году, продолжалось 2 года. За это время было опрошено 3105 мужчин возрастной группы 45-65 лет из 4500 проживающих на территории Новохоперского района. Средний возраст участников обследования составил 55,2 лет. Основными причинами, приведшими к исключению из исследования, явилось отсутствие жителя на месте в связи с работой в другом регионе и отказ от исследования.

В ходе программы выяснилось, что всего лишь у 1% (32 человека) ранее в течение жизни выполнялось определение уровня ПСА и, как правило, это было связано с выполнением трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ в анамнезе. При

этом лишь у 50% из них (16 человек) диагноз ДГПЖ был подтвержден морфологически, а у 9% (3 пациента) был выявлен РПЖ.

Немаловажным критерием риска развития РПЖ считается отягощенный по онкологическим заболеваниям семейный анамнез, однако в ходе исследования только 9 человек (0,2%) смогли ответить положительно на вопрос о наличии РПЖ у близких родственников (табл. 2).

В обязательном порядке всем участникам исследования выполнялся забор крови для определения уровня ПСА. Результат исследования показал, что у 5,3% (168 человек) уровень ПСА превышал 4 нг/мл. При этом в 74,4% случаев уровень ПСА находился в «серой зоне» (4-10 нг/мл) (рис.3). Средний показатель ПСА крови составил 8,4 нг/мл.

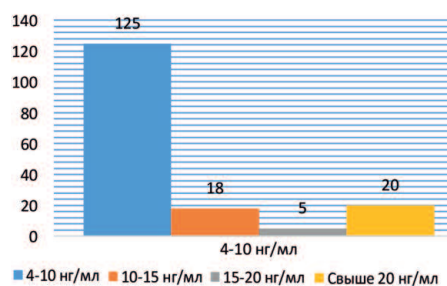


Рис. 3. Количество пациентов с уровнем ПСА свыше 4 нг/мл

На втором этапе, наряду с определением уровня ПСА, выполняли пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультра-

звуковое исследование предстательной железы. По результатам данных исследований оказалось, что у 84% объем ПЖ не превышал 30 см³, у 8% колебался в пределах 30-50 см³, у 8% был более 30 см³, и лишь у 0,6% объем оказался выше 50 см³ (рис. 4).

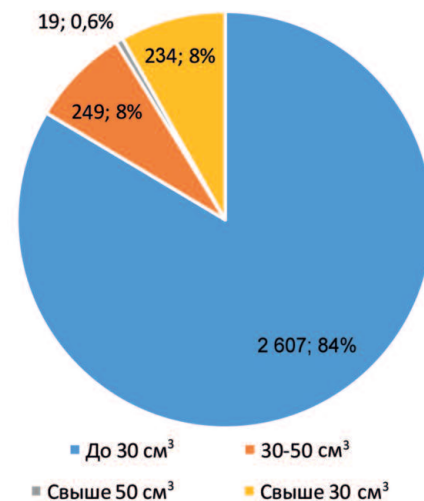


Рис. 4. Объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования

Пациенты с объемом ПЖ свыше 30 см³ без повышения уровня ПСА направлялись в Областной Урологический Центр для оказания медицинской помощи в рамках модуля «ДГПЖ». При выявлении уровня ПСА свыше 4 нг/мл вне зависимости от объема ПЖ проводилась трансректальная биопсия ПЖ. Всего было выполнено 80 биопсий, в результате которых у 45 пациентов (64,2%) был верифицирован диагноз РПЖ. Результаты гистологического исследования представлены в таблице 3. Таким образом, в результате активного выявления РПЖ был диагностирован лишь у 1,5% человек из исследуемой группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование явилось не только первым на территории РФ, основанным на принципе «выявляемости», а не «обращаемости» пациентов, но и одним из первых мультицентровых в истории современной Российской уро-

Таблица 2. Семейный анамнез по РПЖ в исследуемой группе

Семейный анамнез	Количество человек
Отсутствие РПЖ у членов семьи	3096
Наличие РПЖ у членов семьи	9
Отец	3
Брат	2
Дед	4
Всего	3105

Таблица 3. Результаты гистологического исследования по данным трансректальной биопсии предстательной железы

Гистологическое заключение	Количество
Рак предстательной железы	45
ДГПЖ	31
с высоким ПИН	6
с низким ПИН	25
Хронический простатит	4
Всего	80

логической науки. При этом проблема значительной удаленности организационных центров друг от друга была решена с помощью использования электронной системы передачи данных с высокой степенью защиты. Благодаря этому организаторы могли в режиме реального времени следить за ходом исследования.

На первом этапе удалось провести опрос 2/3 мужского населения района. Это стало возможным благодаря организации процесса с привлечением специалистов первичного звена. Несмотря на это, 1/3 мужского населения обследовать не удалось. Основной причиной, не позволившей провести исследование на первом и втором этапах, явился отказ от исследования вследствие низкой мотивации населения в сохранении своего здоровья. В связи с этим необходимо усиление санитарно-просветительской работы среди населения с привлечение средств массовой информации (газет, журналов, радиопередач, телепрограмм).

В ходе исследования не было подтверждено влияния воспаления и наличия ДППЖ на развитие РПЖ. Влияние семейного анамнеза

оценить не удалось в связи с малым количеством клинических случаев. Объяснением этому может служить тот факт, что до 2009 года на территории района не проводилось специализированных исследований по выявляемости, диагностике и лечению РПЖ.

Процент выявления лиц в популяции с уровнем ПСА выше 4 нг/мл оказался соизмеримым с общемировыми исследованиями [9]. Но, несмотря на это, оценить истинную заболеваемость РПЖ не удалось, так как только 42% пациентов с повышенным уровнем маркера была выполнена биопсия ПЖ, хотя надо отметить, что данная процедура выполнялась в Центральной районной больнице сотрудниками НИИ урологии и Воронежской областной клинической больницы №1, и не требовала больших временных и материальных затрат пациентов. Это так же свидетельствует о низкой заинтересованности населения в сохранении своего здоровья. Несмотря на это, процент верификации РПЖ оказался выше средних показателей по сравнению с данными мировых источников, практически в 2 раза [9].

Немаловажным вопросом остается оценка экономической целесообразности ПСА скрининга, так только для исследования уровня ПСА было затрачено около 500 тыс. руб., а при этом только у 1,5% исследуемых РПЖ был верифицирован.

Все указанные факты, полученные в ходе исследования, безусловно, диктуют необходимость разработки и внедрения в повседневную клиническую практику новых подходов к организации медицинской помощи при РПЖ, направленных на раннее выявление заболевания, что увеличит возможность полноценного лечения опухоли и достижения высоких показателей выживаемости онкологических больных.

В данной статье представлены предварительные результаты исследования. Планируется статистическая обработка повторных данных уровня ПСА крови у группы с повышенным уровнем ПСА, подвергшихся биопсии ПЖ и по какой-либо причине отказавшихся от ее проведения. Также планируется анализ осложнений, возникших после оперативного лечения РПЖ и оценка летальности в двух группах. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, популяционное исследование.

Key words: prostate cancer, screening, population-based study.

Резюме:

Введение. В настоящий момент вопрос проведения скрининга рака предстательной железы (РПЖ) до конца не решен. Проведенные научные исследования не позволили сформировать общее мнение, поскольку неизменно сопутствующими факторами скрининга являются гипердиагностика, гипертreatment и высокие экономические потери.

В связи с этим НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина при содействии МЗ Воронежской области, БУЗ ВО «ВОКБ №1», ВГМУ им. Н.Н. Бурденко провело на территории Новохоперского района Воронежской области популяционное исследование заболеваний предстательной железы «Новохоперск», стартовавшее в 2013 году. Исследования проведено совместно с Erasmus MC (Медицинский центр университета, Роттердам, Нидерланды).

Цель исследования. Активное выявление заболеваний пред-

Summary:

Preliminary results of a multicenter population study of prostate cancer «Novokhoporsk»

Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya., Sivkov, A.V., Katibov M.I., Zolotuhin O.V., Shaderkin I.A., Roschin D.A., Koryakin A.V., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Polukazakova N.V., Spesivtsev V.N., Kudakhtin V.V.

Introduction. Today, the problem of screening for prostate cancer is not completely solved. Scientific experiments have not allowed to formulate a general concept due to the fact that the screening procedure is accompanied with such factors as hyperdiagnostics, hypertreatment and high economic losses.

Thus, a population study "Novokhoporsk", which was aimed at prostate cancer research, was launched in 2013 by NA Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology with support from Voronezh Health Department, Voronezh Regional clinical hospital №1 and Burdenko Voronezh State Medical University. The study was conducted in collaboration with the Erasmus Medical Center (Rotterdam, the Netherlands).

стательной железы в популяции мужчин возраста старше 45 лет.

Материалы и методы. В исследование вошли 4500 мужчин, проживающих в Новохоперском районе Воронежской области. Исследование проведено поэтапно: 1 этап (врачи первичного звена) – IPSS анкетирование, измерение рост-весовых показателей, сбор анамнеза заболевания и жизни; 2 этап (уролог) – ПСА крови, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), урофлоуметрия (УФМ), трансректальная биопсия предстательной железы из 12 точек.

Результаты. Полностью прошли обследование по протоколу 3105 мужчин. У 5,3% обследуемых уровень ПСА превышал 4 нг/мл, при этом в 74,4% случаев уровень ПСА находился в «серой зоне», у 8% обследуемых объем предстательной железы составил более 30 см³, а у 0,6% объем оказался свыше 50 см³ за время исследования выполнено 80 биопсий предстательной железы, в результате которых у 45 пациентов (64,2%) был верифицирован диагноз РПЖ. Исследование продолжается. Планируется анализ результатов, полученных через 2 года после проведения исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aim of the study. Active detection of prostate diseases in a population of men aged more than 45 years.

Materials and methods. The study comprised 4500 men from Novokhoporsky District (Voronezh region) and was performed in a stage-by-stage manner. The first stage was performed by primary care physicians and included the International Prostate Symptom Score (IPSS) survey, body mass index calculation and medical history-taking. The second stage was performed by urologists and included determination of blood level of prostate-specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasonography, uroflowmetry and 12-core transrectal biopsy of the prostate.

Results. 3105 men have fully undergone the examination. In 5.3% of the patients, PSA level was higher than 4 ng/ml, in 74.4% of this cases, PSA level was within the "gray zone". In 8% of the patients, prostate volume was more than 30 cm³; in 0.6% of the patients, this parameter was more than 50 cm³. Throughout the study, 70 biopsies of the prostate were conducted which have verified prostate cancer in 45 patients (64.2%). The study is underway. The results obtained 2 years after the beginning of the study are being analyzed.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R, Jemal A, Ma J, Zou Z, Ahmedin Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29
2. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993-2013 гг. [Под общей ред. чл.-корр. РАН, проф. А.Д. Каприн, проф. В.В. Старинского]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2015. – 511 с.
3. 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 времени (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(2):4-12
4. Sakr WA, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick DG. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 2005 (1): 8-30.
5. Mottet N., Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59 (4):572-583.
6. Максимов, В.А. Заболеваемость раком предстательной железы и проблемы скрининга в г. Москве. Научно-практическая конференция «Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы»: Уфа, 25-27 июня 2001: тезисы. – Уфа, 2001; 70-71.
7. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса. *Урология* 2009; (5): 50-54.
8. Аполихин О.И., Катибов М.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Рощин Д.А., Шадркин И.А. и др. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации [Электронный ресурс]. *Социальные аспекты здоровья населения*– 2013;(6). Доступно: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang.ru>.
9. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы [под ред. Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н., Юцевич Г.В.] Гродно. ГрГМУ, 2014. 116 с.

REFERENCES (2, 3, 6-9)

2. Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii. Obzor statisticheskoy informatsii za 1993-2013 gg. [Malignancies in Russia. Review of statistical information for the years 1993-2013. Chl.-korr. RAN, prof. A.D. Kaprin, prof. V.V. Starinskiy editors]. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii. 2015. 511 p. (In Russian)
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletnyy period vremeni (2002-2012 gg.) po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(2):4-12
6. Maksimov, V.A. Zabolevaemost rakom predstatelnoy zhelezyi i problemy skrininga v g. Moskve. [The incidence of prostate cancer and problems of screening in Moscow]. In Nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sovremennyye vozmozhnosti i novyye napravleniya v diagnostike i lechenii raka pochki, mochevogo puzyrya i predstatelnoy zhelezyi». Ufa, 25-27 iyunya 2001: materialyi. – Ufa, 2001. – S. 70-71. (In Russian)
7. Lopatkin N.A., Maksimov V.A., Hodyireva L.A., Davyidova E.N. Optimizatsiya ranney diagnostiki zabolevaniy predstatelnoy zhelezyi v usloviyah megapolisa [Optimization of early diagnostics of prostate diseases in the metropolis]. *Urologiya* 2009;(5):50-54. (In Russian)
8. Apolikhin O.I., Katibov M.I., Sivkov A.V., Chernyishev I.V., Roschin D.A., Shaderkin I.A. i dr. Indutsirovannyye vseobschey dispanserizatsiye problemy skrininga raka predstatelnoy zhelezyi v Rossiyskoy Federatsii [Elektronnyy resurs] [Induced a General examination of the problems of prostate cancer screening in Russian Federation]. *Sotsialnyye aspekty zdorovya naseleniya* 2013;(6): 50. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang.ru>. (In Russian)
9. Prostat-specificheskyy antigen i biopsiya predstatel'noy zhelezy. [Prostate-specific antigen and prostate biopsy]. [Nechiporenko N.A., Nechiporenko A.N., Jucevich G.V. editors]. Grodno. GrGMU. 2014. P. 116 p. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



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



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы

В.А. Малхасян¹, В.Ю. Иванов³, Л.А. Ходырева², А.А. Дударева², Ю.А. Куприянов¹, В.И. Редькович¹⁰, В.А. Енгай⁴, С.В. Цыганов¹⁴, И.Э. Мамаев⁸, И.Б. Ласский¹⁶, И.М. Сапожников³, И.Н. Ответчиков⁹, А.Ф. Зинухов⁶, С.И. Сулейманов¹¹, Л.М. Гумин³, П.И. Мотин¹⁵, Т.Б. Тахирзаде¹², П.И. Раснер³, С.В. Котов⁷, М.Б. Зингеренко⁵, В.В. Тедеев³, Р.Н. Трушкин¹³, И.В. Семенякин³, Н.К. Гаджиев¹⁷, Д.Ю. Пушкарь¹

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

²ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ»

³ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»; ⁴ГКБ № 51 ДЗМ;

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы

⁶ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ; ⁷ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ; ⁸ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ;

⁹ГБК № 17 ДЗМ; ¹⁰ГКБ № 57 ДЗМ; ¹¹ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ; ¹²ГКБ № 31 ДЗМ; ¹³ГКБ № 52 ДЗМ; ¹⁴ГКБ № 3 ДЗМ

¹⁵ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ; ¹⁶ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ;

¹⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Сведения об авторах:

Малхасян В. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Иванов В. Ю. – заведующий урологическим отделением ОРУДК ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ivanov V.Yu. – Head of Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ходырева Л. А. – д.м.н., заведующий отделом организации здравоохранения ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Khodyreva L.A. – Dr. Sc., Head of the department of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Дударева А. А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Dudareva A. A. – PhD., Leading Researcher of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Куприянов Ю. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: Dr.kupriyanov@mail.ru

Kupriyanov Y.A. – PhD, assistant professor of urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: Dr.kupriyanov@mail.ru

Редькович В. И. – к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ». E-mail: redkovi4@mail.ru

Redkovich V. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 57. E-mail: redkovi4@mail.ru

Енгай В.А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ». E-mail: engay@mail.ru

Engay V. A. – PhD, head of urology department in municipal clinical hospital №51. E-mail: engay@mail.ru

Цыганов С. В. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 3 ДЗМ». E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Tsiganov S. V. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 3. E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Мамаев И.Э. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ». E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Mamaev I. E. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital №12 named after V.M. Buyanov. E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Ласский И. А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Lasskiy I. A. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital №20 named after A.K. Eramishantsev. E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Сапожников И.М. – к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Sapozhnikov I. M. – PhD, Head of the 1 Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ответчиков И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГБК № 17 ДЗМ». E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Otvetchikov I.N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 17. E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Зинухов А. Ф. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: info@67gkb.ru

Zinuhov A. F. – Head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after Vorohobov. E-mail: info@67gkb.ru

Сулейманов С. И. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: Suleimanov@mail.ru

Suleimanov S. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital named after S.S. Yudin. E-mail: Suleimanov@mail.ru

Гумин Л.М. – заведующий 2-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Gumin L. M. – Head of the 2-nd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Мотин П. И. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». E-mail: p.motin@mail.ru

Motin P. I. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 29 named after N.E. Bauman. E-mail: p.motin@mail.ru

Тахирзаде Т.Б. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». E-mail: Tahir_56@mail.ru

Takhirzade T.B. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 31. E-mail: Tahir_56@mail.ru

Раснер П. И. – д.м.н., доцент, заведующий 4-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: dr.rasner@gmail.com

Rasner P. I. – Dr. Sc., associate professor, Head of the 4-th Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: dr.rasner@gmail.com

Котов С.В. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». E-mail: urokov@mail.ru

Kotov S. V. – PhD, head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after N. I. Pirogov. E-mail: urokov@mail.ru

Зингеренко М. Б. – д.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы. E-mail: m.zingerenko@mknrc.ru

Zingerenko M.B. – Dr. Sc., chief of urological department of Moscow clinical scientific center. E-mail: m.zingerenko@mknrc.ru

Тедеев В.В. – к.м.н., заведующий 3-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Tedeev V. V. – PhD, Head of the 3-rd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Трушкин Р. Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». E-mail: urologi52@rambler.ru

Trushkin R. N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 52. E-mail: urologi52@rambler.ru

Семенякин И. В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Semenyakin I. V. – Dr. Sc., senior surgeon of municipal clinical hospital (MCH) named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Гаджиев Н.К. – к.м.н., врач-уролог, отделение урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: consult@mchs-uro.ru

Gadjiev N. K. – PhD, urologist, urology department in FSBO "All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A. M. Nikiforov" of the Ministry of the Russian Federation for civil defense, emer-

gencies and elimination of consequences of natural disasters. E-mail: consult@mchs-uro.ru

Пушкарь Д. Ю. – д.м.н., профессор, член. корр., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: pushkardm@mail.ru

Pushkar D. Y. – Dr. Sc., professor, corresponding member of RAS, Head of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: pushkardm@mail.ru

Макрогематурия является частым симптомом различных заболеваний мочеполовых органов. Согласно данным литературы, распространенность гематурии среди 80 000 человек, которые проходили медосмотр, варьирует от 2,4 до 31,1% [1-13]. Микрогематурия чаще диагностируется у курящих или ранее куривших, а также у мужчин старше 60 лет [1-13]. Американская урологическая ассоциация в качестве методов базового обследования пациентов с макрогематурией рекомендует проведение компьютерной томографии (КТ) мочевыводящих путей и цистоскопии [14]. Однако, согласно данным литературы, в некоторых странах цистоскопия выполняется только 13,7% пациентов, приблизительно в таком же проценте случаев применяются и другие методы исследования: КТ выполняется в 9% случаев, УЗИ – в 4,4%, а экскреторная урография проводится только 1,5% пациентов [15]. При гематурии злокачественные новообразования мочевого пузыря (МП) выявляются в 2,7 – 8,3%, другие заболевания мочевых путей (мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и др.) диагностируются у 24,5% пациентов [15,16].

Цель нашего исследования – провести анализ объема, качества и эффективности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах Департамента здравоохранения города Москвы.

Полученные данные позволят, в последующем, провести оценку адекватности проведенных обследований и методов лечения с формированием клинических рекомендаций и расчетом экономических затрат на лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ показателей оказания медицинской помощи пациентам с макрогематурией различной этиологии в городе Москве. Во все урологические стационары города, подведомственные Департаменту здравоохранения города Москвы, были разосланы 500 анкет. По согласованию с заведующими урологическими отделениями на каждый случай госпитализации оформлялась одна анкета. По результатам анкетирования, проведенного с июня по сентябрь 2016 года, выполнен анализ демографических показателей, а также методов диагностики, лечения, его исходы у больных с гематурией, поступавших в этот период в московские стационары. Критериями исключения из исследования было наличие у пациентов макрогематурии, причиной которой явились заболевания нефрологического профиля. Нами получено и подвергнуто статистической обработке 189 анкет, присланных из 17 урологических отделений. После анализа первичных данных пациенты были разделены на группы в зависимости от причины гематурии, после чего проведен анализ объема,

характера лечения и осложнений, возникающих на фоне макрогематурии. С целью определения статистической достоверности данных был использован метод сравнения доверительных интервалов для долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, госпитализированных в урологические отделения стационаров города Москвы по поводу макрогематурии, составил 66,6 лет; причем мужчин было почти в два раза больше, чем женщин – 122 (64,6%) и 67 (35,4%) человек соответственно. По поводу заболеваний мочеполовых органов ранее наблюдались у уролога 93 (49,2%) человека. Из поступивших пациентов работающие составили 41 человек (21,7%). Доставлены в стационар бригадой скорой медицинской помощи 139 (73,5%) пациентов, 32 (16,9%) – поступили по направлению из территориальной поликлиники, 18 (9,5%) – самотеком. Средний койко-день составил 6,5 дней. 124 (65,6%) пациента имели сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто отмечались: артериальная гипертензия у 120 (63,5%) больных, ишемическая болезнь сердца – у 88 (46,6%) и сахарный диабет – у 23 (12,2%) пациентов (табл. 1). Смертность составила 0,53%, причиной смерти стал острый инфаркт миокарда на фоне анемизации пациента.

Анализ данных обследования пациентов с макрогематурией во время пребывания в стационаре продемонстрировал, что клинический анализ крови выполнен всем пациентам, общий анализ мочи – 151 (79,9%) больному, биохимический анализ крови – 178 (94,2%) больным, коагулограмма – 167 (88,4%), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря – 125 (66,1%) пациентам, обзорная и экскреторная урография – в 66 (34,9%) и 60 (31,7%) случаях соответственно. Нативная КТ проведена 8 (4,2%) пациентам, КТ с контрастным усилением –

Таблица 1. Сопутствующие заболевания, выявленные у обследованных пациентов

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Отсутствие сопутствующих заболеваний	52	27,5
Артериальная гипертензия	120	63,5
ИБС	88	46,6
Инфаркт миокарда	16	8,5
Сахарный диабет	23	12,2
Сопутствующие онкологические заболевания	18	9,5
Язвенная болезнь желудка и 12-перст. кишки	11	5,8
Последствия ОНМК	6	3,2
Бронхиальная астма	4	2,1
Ожирение	8	4,2

18 (9,5%), цистоскопия и уретероскопия – 66 (34,9%) и 7 (3,7%) пациентам соответственно. Средний уровень гемоглобина в общей группе составил 127,5 г/л. Примечательно, что

уровень гемоглобина менее 100 г/л отмечался лишь у 12 (6,3%) пациентов. Необходимо отметить, что 29 (15,3%) пациентов на догоспитальном этапе получали антикоагулянты.

Таблица 2. Оперативные вмешательства выполненные пациентам до поступления в стационар

Оперативные вмешательства выполненные пациентам до поступления в стационар	Количество пациентов, чел.	Доля, %
ТУР мочевого пузыря	16	8,5
ТУР предстательной железы	7	3,8
Лучевая терапия органов малого таза	5	2,7
Простатэктомия	3	1,6
Цистостомия	3	1,6
Пиело- или уретеролитотомия	2	1
Нефростомия	2	1
Нефрэктомия	2	1
Уретероскопии (контактная литотрипсия, абляция опухоли)	2	1
ДЛТ (дистанционная литотрипсия)	1	0,5
Стент мочеточниковый	1	0,5
Не выполнялись	139	73,5

Таблица 3. Причины макрогематурии у госпитализированных пациентов

Причины макрогематурии	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Острый геморрагический цистит	46	24,34
Интерстициальный цистит	1	0,53
Острый простатит	6	3,17
Опухоль мочевого пузыря	45	23,81
ДГПЖ	35	18,52
Опухоль почки	12	6,35
Опухоль лоханки	2	1,06
Опухоль мочеточника	1	0,53
Рак предстательной железы	8	4,23
Камни почек и мочеточника	9	4,76
Камень мочевого пузыря	7	3,7
Постлучевой цистит	5	2,65
Цистостома	3	1,59
Трансуретральная резекция предстательной железы (в течение 1 месяца после операции)	2	1,06
Кисты левой почки	1	0,53
Нефростомы с двух сторон	1	0,53
Нефруретерэктомия	1	0,53
Разрыв мочевого пузыря	1	0,53
Пластика уретры (в течение 1 месяца после операции)	1	0,53
Простатэктомия (в течение 1 месяца после операции)	1	0,53
Трансуретральная резекция мочевого пузыря (в течение 1 месяца после операции)	1	0,53

Таблица 4. Препараты, применявшиеся для купирования макрогематурии

Препараты, применявшиеся для купирования макрогематурии	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Этамзилат	96	50,8
Транексамовая кислота	72	38
Викасол	5	2,6
Рекомбинантные факторы свертывания крови	3	1,6
Не применялись	13	6,9

50 (26,46%) анкетированных больных ранее перенесли вмешательства на органах мочеполовой системы или лучевую терапию, при этом перенесенные оперативные вмешательства или лучевая терапия являлись причиной гематурии лишь в 14 (28%) случаях. Самыми частыми из ранее выполненных оперативных вмешательств была трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, выполненная (16 (8,47%) пациентам и ТУР предстательной железы – 7 (3,7%) больных). У одного пациента (0,5%) мочевые пути были дренированы мочеточниковым стентом, у двух (1,1%) – были установлены нефростомические дренажи и у трех пациентов (1,6%) – цистостомический дренаж (табл. 2).

Наиболее частыми причинами возникновения макрогематурии были инфекционно-воспалительные заболевания предстательной железы и мочевого пузыря: острый геморрагический цистит, диагностированный у 46 (24,3%) пациентов, острый простатит – у 6 (3,2%). Опухоль мочевого пузыря была причиной макрогематурии в 45 (23,8%) случаях, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) в 35 (18,5%), опухоль почки в 12 (6,4%) а камни почки и мочеточников – у 9 (4,8%) пациентов (табл. 3).

Тампонада мочевого пузыря наблюдалась у 17 (9%) пациентов, 80 (42,3%) пациентам, в стационаре мочевой пузырь дренировался уретральным катетером.

Гематурию удалось купировать медикаментозно у 133 (70,3%) больных, 56 (29,7%) пациентам за время пребывания в стационаре выполнялись различные оперативные пособия. Плазма крови переливалась 12 (6,3%) больным, а эритроцитарная масса – 13 (6,9%) пациентам. Наиболее часто в качестве гемостатических препаратов применялись этамзилат – у 96 (50,8%) больных и транексамовая кислота – у 72 (38,1%) пациентов, реже всего применялись рекомбинантные факторы свертывания крови 3 (1,6%) пациента (табл. 4).

Наиболее часто пациентам с макрогематурией выполнялась эндоскопическая ревизия мочевого пузыря с отмыванием сгустков крови и коагуляцией кровоточащих сосудов – 39 больных (69,6%), вторым наиболее часто выполняемым вмешательством была открытая ревизия мочевого пузыря с отмыванием сгустков крови и коагуляцией/прошиванием кровоточащих сосудов (5 (8,9%) пациентов) (табл. 5).

В группе пациентов с острым инфекционно-воспалительным процессом мочевых путей (52 человека) средний возраст составил 61,6 лет (Me = 66,5), средний койко-день –

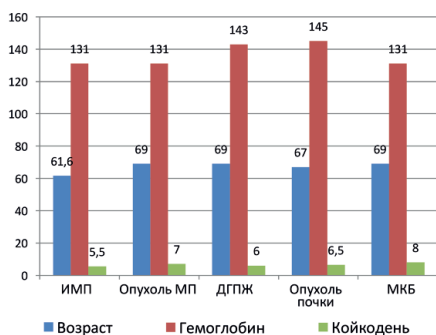


Рис. 1. Средний возраст, средний уровень гемоглобина, средний койко-день в зависимости от причины макрогематурии

4,8 дня (Me = 5,5), средний уровень гемоглобина – 127 г/л (Me = 131), тампонада мочевого пузыря (МП) отмечалась у одного (1,9%) пациента, гемотрансфузия и эндоскопическая ревизия мочевого пузыря выполнена – одному (1,9%) больному (табл. 6, рис. 1).

В группе пациентов с опухолью мочевого пузыря (45 человек) средний возраст составил 68,4 лет (Me = 69), средний койко-день – 7,2 дня (Me = 7), средний уровень гемоглобина составил 125 г/л (Me = 131), тампонада МП отмечалась – у 7 (15,6%) больных, гемотрансфузия и оперативные вмешательства выполнены 6 (13,3%) и 26 (57,8%) пациентам, соответственно (табл. 6, рис. 1).

В группе пациентов с ДГПЖ (35 человек) средний возраст был 69 лет (Me = 69), средний койко-день составил 6,6 дня (Me = 6), средний уровень гемоглобина – 137 г/л (Me = 143), тампонада МП отмечалась у 4 (11,4%) пациентов, гемотрансфузия и оперативные вмешательства выполнены 1 (2,8%) и 3 (8,6%) пациентам, соответственно (табл. 6, рис. 1).

В группе пациентов с опухолью почки (12 человек) средний возраст составил 67,5 лет (Me = 67), средний койко-день составил 7,8 дня (Me = 6,5), средний уровень гемоглобина – 137,5 г/л (Me = 145), тампонада МП отмечалась у 2 (16,6%) пациентов, гемотрансфузия выполнена 2 (16,6%) пациентам и 2 (16,6%) – выполнены оперативные вмешательства (табл. 6, рис. 1).

В группе пациентов с мочекаменной болезнью (16 человек) средний возраст составил 63,5 лет (Me = 69), средний койко-день – 8,3 дня (Me = 8), средний уровень гемоглобина – 129,6 г/л (Me = 131), тампонада МП не отмечалась ни у одного пациента, гемотрансфузии не выполнялись, 5 (31,2%) пациентам выполнены оперативные вмешательства (табл. 6, рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гематурия является распространенным синдромом встречающимся с частотой 4 случая на 1000 пациентов [17]. Причины возникновения гематурии могут быть различными в зависимости от пола, возраста и других демографических особенностей пациента [18]. Согласно данным R. Davis и соавт. распространенность гематурии составляет 2,4% – 31,1%, в то время как у 3,3% впоследствии выявляется злокачественное новообразование мочевых путей [14]. Это обстоятельство обуславливает необходимость углубленного обследования пациента. Частота выявления злокачественных образований при макрогематурии существенно выше, чем при микрогематурии, кроме того на частоту выявления злокачественных новообразований оказывают влияние такие факторы как возраст и курение [18,19]. Согласно результатам нашего исследования большинство пациентов с макрогематурией являются пожилыми людьми, имеющими сопутствующие заболевания. Соотношение мужчин и женщин, в нашем исследовании, составило 2:1, что

Таблица 5. Оперативные вмешательства, выполненные пациентам госпитализированным с диагнозом макрогематурия

Оперативное вмешательство	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Эндоскопическая ревизия мочевого пузыря (МП) (коагуляция сосудов, отмывание сгустков)	39	69,6
Открытая ревизия МП (коагуляция или прошивание сосудов, отмывание сгустков)	5	8,9
Эндоскопическая ревизия МП (литотрипсия)	2	3,6
Уретероскопия, контактная литотрипсия	2	3,6
Уретероскопия	2	3,6
Стентирование мочеточника	1	1,8
Нефруретерэктомия	1	1,8
Нефрэктомия	1	1,8
Аденомэктомия	1	1,8
Перевязка подвздошных сосудов	1	1,8
Эмболизация сосудов	1	1,8

Таблица 6. Количество оперативных вмешательств в зависимости от причины макрогематурии

Причина гематурии	Количество пациентов, чел.	Доля, %
ИМП	1	1,8
Опухоль мочевого пузыря	26	46,3
ДГПЖ	3	5,3
Опухоль почки	2	3,6
МКБ	5	8,9

соответствует данным международной литературы [14]. Необходимость коррекции терапии сопутствующих заболеваний вероятнее всего обуславливает длительный срок госпитализации пациентов, который превышает 6 койко-дней. Всем пациентам в стационаре выполнялось адекватное обследование (включая экскреторную урографию, цистоскопию и КТ с контрастным усилением), позволившее выявить причину гематурии во всех случаях. Однако, несмотря на то, что УЗИ почек и мочевого пузыря является основным методом диагностики первой линии, позволяющим в приемном покое выявить такие причины макрогематурии как ДГПЖ, камни мочевого пузыря, опухоль мочевого пузыря [20], а также диагностировать тампонаду мочевого пузыря данный метод исследования выполнялся лишь 66,1% пациентов. Несмотря на рекомендации Американской урологической ассоциации, согласно которой в качестве базового метода обследования пациентов с макрогематурией старше 35 лет необходимо выполнять цистоскопию [14], в нашем исследовании цистоскопия выполнялась лишь 9,5% пациентов. Несоблюдение клинических рекомендаций отмечаются не только в нашей стране. Согласно данным S. David и соавт. [21] в Соединенных Штатах Америки цистоскопия выполняется только 34,7% пациентам с гематурией, что по данным авторов привело к тому, что порядка 20 000 случаев новообразований мочевого пузыря не были выявлены при первом обращении. Выполнение цистоскопии пациентам с микрогематурией имеет весьма важное значение для своевременного выявления опухоли мочевого пузыря на амбулаторном этапе. Так, согласно данным D. Ramirez и соавт. макрогематурия ассоциирована с более высоким риском выявления мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, а в работе A. Shinagare и соавт. было показано, что несоблюдение клинических рекоменда-

ций в части выполнения протокола обследования пациента увеличивает частоту несвоевременного выявления рака мочевого пузыря [22,23].

Следует отметить достаточно низкий уровень анемизации пациентов (который наблюдался в нашем исследовании) на момент госпитализации в урологический стационар, так средний уровень гемоглобина крови составил 127,5 г/л, а уровень гемоглобина менее 100 г/л отмечался лишь у 12 (6,3%) пациентов. Это говорит о своевременном обращении пациентов за медицинской помощью и объясняет низкий уровень госпитальной смертности среди данной категории пациентов, которая не превышает 1%.

Данные нашего исследования, согласно которым самыми частыми причинами макрогематурии являются инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей, опухоль мочевого пузыря, ДГПЖ, частично совпадают с данными других авторов. Так, согласно результатам исследования M. Ogunjimi и соавт. основными причинами макрогематурии были ДГПЖ (30,4%), опухоль мочевого пузыря (12,6%) и рак предстательной железы (10,1%) [24]. Примечательно, что из 50 пациентов перенесших ранее оперативные вмешательства на мочевых путях лишь у 14 (28%) перенесенное вмешательство являлось причиной макрогематурии, а у остальных были выявлены другие причины макрогематурии. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения полноценного диагностического обследования у данной категории пациентов, направленного на поиск основной причины макрогематурии.

Наиболее часто в качестве гемостатических препаратов применялись этамзилат и транексамовая кислота, 7% больных потребовалось проведение гемотрансфузии, а 30% пациентов было выполнено оперативное лечение. Обращает на себя внимание крайне редкое применение препаратов, содержащих рекомбинантные факторы свертывания

крови, 1,6%. Не исключено, что столь пассивное их применение обуславливает высокий процент оперативных вмешательств и гемотрансфузии. Принимая во внимание данное обстоятельство мы считаем целесообразным проведение крупного исследования, направленного на изучение экономической обоснованности, целесообразности и эффективности применения препаратов, содержащих рекомбинантные факторы свертывания крови в части снижения риска гемотрансфузии и оперативного вмешательства. У 70% пациентов макрогематурия купировалась медикаментозно, без необходимости выполнения гемотрансфузии или оперативного вмешательства, что говорит о возможности ранней (1-2 сутки) выписки данной категории пациентов из урологического стационара под наблюдение врача-уролога.

Из оперативных вмешательств чаще всего пациентам выполнялась эндоскопическая ревизия мочевого пузыря с отмыванием сгустков крови и гемостазом, реже выполнялась открытая ревизия мочевого пузыря и другие вмешательства. В большем проценте случаев они выполнялись пациентам с опухолью мочевого пузыря, что свидетельствует о более высоком риске у пациентов с опухолью мочевого пузыря подвергнуться оперативному лечению. Данное обстоятельство следует учитывать при диспансерном наблюдении указанной категории пациентов. Более пристальный мониторинг показателей общего анализа мочи у пациентов с опухолью мочевого пузыря позволит своевременно диагностировать микрогематурию и назначить курс гемостатической терапии с целью предотвращения эпизодов макрогематурии и анемизации пациента.

ВЫВОДЫ

Анализ проведенного исследования качества и эффективности оказания специализированной урологической медицинской помощи пациентам с макрогематурией пока-

зал, что 70% из них не требуют выполнения оперативного пособия или гемотрансфузии и они могут быть выписаны на 1-2 суток с момента госпитализации в случае купирования макрогематурии. Обращает на себя внимание и крайне редкое применение препаратов, содержащих рекомбинантные факторы свертывания крови. Мы предполагаем, что более активное применение данных препаратов может снизить частоту

оперативных вмешательств и гемотрансфузии. Также, в ходе исследования было показано, что самый высокий риск подвергнуться оперативному вмешательству имеют пациенты с опухолью мочевого пузыря. Это обуславливает необходимость пересмотра протоколов наблюдения данной категории пациентов с целью предотвращения эпизодов макрогематурии.

Проведенный анализ указывает

на то, что разработка четких клинических рекомендаций и алгоритмов (включая показания к госпитализации) по ведению пациентов с макрогематурией, основанных на данных этого исследования, позволит повысить эффективность использования урологической койки и сократить время пребывания пациентов в стационаре, а также повысить качество оказания медицинской помощи данной категории больных. ■

Ключевые слова: макрогематурия, опухоль мочевого пузыря, стационарное лечение.

Key words: gross hematuria, bladder tumor, hospital treatment.

Резюме:

Цель исследования: Провести анализ объема, качества и эффективности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах Департамента здравоохранения города Москвы.

Материалы и методы: Предметом анализа были анкеты, в которых содержались вопросы, касающиеся медицинских аспектов лечения пациентов с макрогематурией различной этиологии. Анализу было подвергнуто 189 анкет из 17 урологических отделений.

Результаты: Средний возраст пациентов составил 66,6 лет, средний койко-день – 6,5 дней. Смертность составила 0,53%. Средний уровень гемоглобина в общей группе равнялся 127,5 г/л. Тампонада мочевого пузыря наблюдалась у 17 (9%) пациентов. Наиболее частыми причинами возникновения макрогематурии были инфекционные заболевания предстательной железы (острый простатит – 3,17% больных) и мочевого пузыря (острый геморрагический цистит – 24,34% пациентов). В 45 (23,81%) случаях причиной макрогематурии была опухоль мочевого пузыря. Макрогематурию удалось купировать консервативно 133 (70,3%) больным, а 56 (29,7%) пациентам было проведено оперативное лечение. Гемотрансфузия потребовалась 13 (6,9%) пациентам. Наиболее часто в качестве гемостатических препаратов применялись этамзилат – 96 (50,8%) случаев, реже всего – рекомбинантные факторы свертывания крови – 3 (1,6%) больных.

Выводы: Анализ проведенного исследования качества и эффективности оказания специализированной урологической медицинской помощи пациентам с макрогематурией показал, что 70% из них не требуют выполнения оперативного пособия или гемотрансфузии и могут быть выписаны на 1-2 суток с момента госпитализации в случае купирования макрогематурии. Обращает на себя внимание и крайне редкое применение препаратов, содержащих рекомбинантные факторы свертывания крови. Мы предполагаем, что более активное применение данных препаратов может снизить частоту оперативных вмешательств и гемотрансфузии. Также, в ходе исследования было показано, что самый высокий риск подвергнуться оперативному вмешательству имеют пациенты с опухолью мочевого пузыря, что обуславливает необходимость пересмотра протоколов наблюдения данной категории пациентов с целью предотвращения эпизодов макрогематурии. Проведенный анализ указывает на то, что разработка четких клинических рекомендаций и алгоритмов (включая показания к госпитализации) по ведению пациентов с макрогематурией, основанных на данных этого исследования, позволит повысить эффективность использования урологической койки и сократить время пребывания пациентов в стационаре, а также повысить качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Analysis of specialized medical care to patients with gross hematuria in Moscow urological hospitals

Malkhasyan V.A., Ivanov V.Y., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Y.A., Redkovich V.I., Ingay V.A., Tsiganov S.V., Mamaev I.E., Laskkiy I.A., Sapozhnikov I.M., Otvetchnikov I.N., Zinuhov A.F., Suleimanov S.I., Gumin L.M., Motin P.I., Takhirzade T.B., Rasner P.I., Kotov S.V., Zingerenko M.B., Tedeev V.V., Trushkin R.N., Semenyakin I.V., Gadjev N.K., Pushkar D.Y.

Introduction and objectives: The aim of the survey was to obtain information on treatment of patients admitted to Moscow urology departments with gross hematuria (GH).

Methods: A survey was sent to 17 urologic departments within Moscow. The questionnaire contained questions on medical, technical and organizational aspects of gross hematuria management. 189 questionnaires were available for analysis.

Results: The mean age was 66,6 years, mean hospital stay was 6.5 days. Mortality rate was 0,53%. The mean hemoglobin level at the admission was 127,5. Clot retention was observed in 17 (9%) patients. In most cases GH was caused by urinary infection 25 (27,5%), bladder tumor was detected in 45 (23,81%) cases. GH was managed conservatively in 133 (70,3%) patients, 56 (29,7%) patients underwent surgery due to GH. 13 (6,9%) patients required hemotransfusion. Etamsylatum and tranexamic acid 96 (50,8%) were the mostly used medications for GH management, while recombinant factors were used only in 3 (1,6%) patients.

Conclusions: The present survey shows that the almost 70% of patients with GH do not require surgery or hemotransfusion, and could be discharged within 1-2 days. Very few patients are administered recombinant factors as a hemostatic therapy. More active recombinant factors administration may potentially decrease surgery and hemotransfusion rates. Patients with bladder tumor have highest risk to undergo surgery.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Messing E, Young T, Hunt V, Emoto S, Wehbie J. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987;137:919-922
2. Messing E, Young T, Hunt V, Wehbie J, Rust P. Urinary tract cancers found by home screening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989; 64:2361-2367
3. Messing E, Young T, Hunt V, Roecker E, Vaillancourt A, Hisgen W, et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148:289 -292
4. Messing E, Young T, Hunt V, Newton M, Bram L, Vaillancourt A, et al. Hematuria home screening: repeat testing results. *J Urol* 1995; 154:57-61
5. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989; 299(6706):1010-1012
6. Britton J, Dowell A, Whelan P, Harris C. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148:788-90
7. Haug K, Bakke A, Daae L Göthlin J, Willassen Y. Screening for hematuria, glucosuria and proteinuria in people aged 55-64. Technical, clinical and cost-benefit experience from a pilot study. *Scand J Prim Health Care* 1985; 3:31-4
8. Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, Boman H. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both whitelight and fluorescence cystoscopy. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40:26-30
9. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 1990; 144: 99-101
10. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Granig T, Mikuz G, Bartsch G, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int* 2008;102: 291-296. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07596.x
11. Suzuki Y, Sasagawa I, Abe Y, Suzuki H, Kubota Y, Nakada T, et al. Indication of cystoscopy in patients with asymptomatic microscopic haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 51-54
12. Thompson I. The evaluation of microscopic hematuria: a population-based study. *J Urol* 1987; 138:1189-1190
13. Hiatt R, Ordonez J. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:523
14. Davis R, Jones S, Barocas A, Castle E, Lang E, Leveillee R, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012; 188:2473-2481. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.078.
15. Friedlander D, Resnick M, You C, Bassett J, Yarlagadda V, Penson D, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement *Am J Med* 2014; 127(7): 633-640. e11 doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.010
16. Messing E, Young T, Hunt V, Roecker E, Vaillancourt A, Hisgen W, et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol*. 1992; 148:289-92
17. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, et al. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2003; 53:31-35
18. Ng L, Htun T, Dublin N, Ong T, Razack A. Assessment and clinical significance of haematuria in Malaysian patients—relevance to early cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:2515-2518
19. Lippmann Q, Slezak J, Menefee S, Ng C, Whitcomb E, Loo R. Evaluation of microscopic hematuria and risk of urologic cancer in female patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.008.
20. Ahmed F, Hamdan H, Abdelgalil H, Sharfi A. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(2):223-8. doi: 10.1007/s11255-014-0869-9
21. David S, Patil D, Alemozaffar M, Issa M, Master V, Filson C. Urologist Use of Cystoscopy for Patients Presenting With Hematuria in the United States. *Urology* 2016. in press. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.018
22. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs R, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016 May;117(5):783-6. doi: 10.1111/bju.13345
23. Shinagare A, Silverman S, Gershanik E, Chang S, Khorasani R. Evaluating hematuria: impact of guideline adherence on urologic cancer diagnosis. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):625-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.013
24. Ogunjimi M, Adetayo F, Tijani K, Jeje E, Ogo C, Osegbe D. Gross haematuria among adult Nigerians: current trend. *Niger Postgrad Med J*. 2011; 18(1):30-33

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москва

В.А. Малхасян¹, В.Ю. Иванов³, Л.А. Ходырева², А.А. Дударева², Ю.А. Курприянов¹, В.И. Редькович¹⁰, В.А. Енгай⁴, С.В. Цыганов¹⁴, И.Э. Мамаев⁸, И.Б. Ласский¹⁶, И.М. Сапожников³, И.Н. Ответчиков⁹, А.Ф. Зинухов⁶, С.И. Сулейманов¹¹, Л.М. Гумин³, П.И. Мотин¹⁵, Т.Б. Тахирзаде¹², П.И. Раснер³, С.В. Котов⁷, М.Б. Зингеренко⁵, В.В. Тедеев³, Р.Н. Трушкин¹³, И.В. Семенякин³, Н.К. Гаджиев¹⁷, Д.Ю. Пушкарь¹

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

²ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ»

³ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»; ⁴ГКБ № 51 ДЗМ;

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы

⁶ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ; ⁷ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ; ⁸ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ;

⁹ГБК № 17 ДЗМ; ¹⁰ГКБ № 57 ДЗМ; ¹¹ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ; ¹²ГКБ № 31 ДЗМ; ¹³ГКБ № 52 ДЗМ; ¹⁴ГКБ № 3 ДЗМ

¹⁵ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ; ¹⁶ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ;

¹⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Сведения об авторах:

Малхасян В. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Иванов В. Ю. – заведующий урологическим отделением ОРУДК ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ivanov V.Yu. – Head of Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ходырева Л. А. – д.м.н., заведующий отделом организации здравоохранения ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Khodyreva L.A. – Dr. Sc., Head of the department of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Дударева А. А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Dudareva A. A. – PhD., Leading Researcher of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Курприянов Ю. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: Dr.kurpriyanov@mail.ru

Kurpriyanov Y.A. – PhD, assistant professor of urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: Dr.kurpriyanov@mail.ru

Редькович В. И. – к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 57 ДЗМ». E-mail: redkovi4@mail.ru

Redkovich V. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 57. E-mail: redkovi4@mail.ru

Енгай В.А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ». E-mail: engay@mail.ru

Engay V. A. – PhD, head of urology department in municipal clinical hospital № 51. E-mail: engay@mail.ru

Цыганов С. В. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 3 ДЗМ». E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Tsiganov S. V. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 3. E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Мамаев И.Э. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ». E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Mamaev I. E. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 12 named after V.M. Buyanov. E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Ласский И. А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Lasskiy I. A. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 20 named after A.K. Eramishantsev. E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Сапожников И.М. – к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Sapozhnikov I. M. – PhD, Head of the 1 Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ответчиков И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГБК № 17 ДЗМ». E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Otvetchikov I.N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 17. E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Зинухов А. Ф. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: info@67gkb.ru

Zinuhov A. F. – Head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after Vorohobov. E-mail: info@67gkb.ru

Сулейманов С. И. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: Suleimanov@mail.ru

Suleimanov S. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital named after S.S. Yudin. E-mail: Suleimanov@mail.ru

Гумин Л.М. – заведующий 2-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Gumin L. M. – Head of the 2-nd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Мотин П. И. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». E-mail: p.motin@mail.ru

Motin P. I. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 29 named after N.E. Bauman. E-mail: p.motin@mail.ru

Тахирзаде Т.Б. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». E-mail: Tahir_56@mail.ru

Takhirzade T.B. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 31. E-mail: Tahir_56@mail.ru

Раснер П. И. – д.м.н., доцент, заведующий 4-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: dr.rasner@gmail.com

Rasner P. I. – Dr. Sc., associate professor, Head of the 4-th Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: dr.rasner@gmail.com

Котов С.В. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». E-mail: urokov@mail.ru

Kotov S. V. – PhD, head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after N. I. Pirogov. E-mail: urokov@mail.ru

Зингеренко М. Б. – д.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы. E-mail: m.zingerenko@mknrc.ru

Zingerenko M.B. – Dr. Sc., chief of urological department of Moscow clinical scientific center. E-mail: m.zingerenko@mknrc.ru

Тедеев В.В. – к.м.н., заведующий 3-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Tedeev V. V. – PhD, Head of the 3-rd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Трушкин Р. Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». E-mail: urologi52@rambler.ru

Trushkin R. N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 52. E-mail: urologi52@rambler.ru

Семенякин И. В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Semenyakin I. V. – Dr. Sc., senior surgeon of municipal clinical hospital (MCH) named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Гаджиев Н.К. – к.м.н., врач-уролог, отделение урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по

делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий». E-mail: consult@mchs-uro.ru

Gadjiev N. K. – PhD, urologist, urology department in FSBO "All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A. M. Nikiforov" of the Ministry of the Russian Federation for civil defense, emer-

gencies and elimination of consequences of natural disasters. E-mail: consult@mchs-uro.ru

Пушкарь Д. Ю. – д.м.н., профессор, член. корр., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: pushkardm@mail.ru

Pushkar D. Y. – Dr. Sc., professor, corresponding member of RAS, Head of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: pushkardm@mail.ru

Почечная колика — это острый приступ болей в поясничной области, вызванный резким нарушением оттока мочи из почки и нарушением кровообращения в ней и требующей значительных затрат на лечение. Почечная колика является одним из проявлений мочекаменной болезни. В США количество обращений по поводу почечной колики превышает

2,1 миллионов ежегодно, что составляет примерно 1,7 % от всех обращений [1], затраты на оказание помощи пациентам с мочекаменной болезнью превышают 5 млрд. долларов в год [2]. Также, в последние десятилетия отмечается увеличение количества пациентов с мочекаменной болезнью в России – с 2002 по 2012 гг. прирост заболеваемости составил 25% [3]. Мочекаменная болезнь является не только проблемой медицинской, но и

социальной, так как средний возраст пациентов составляет 43 года [4].

На протяжении последних десятилетий менялись подходы к диагностике почечной колики и ее лечению.

Целью нашего исследования явилось изучение медицинской тактики ведения пациентов с почечной коликой в урологических стационарах города Москвы и выработка рекомендаций для ее оптимизации с последующим пересмотром стандарта оказания медицинской помощи в дальнейшем.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели		Количество чел.	%
Пол	мужской	191	59,3
	женский	131	40,7
Средний возраст пациентов, лет		46,3±15,4	
Время от начала заболевания до поступления в приемное отделение (средн.), час.		18±2,5	
Пациенты, имеющие работу на момент поступления		168	47,8
Пациенты, ранее наблюдаемые по поводу МКБ		99	30,7
Пациенты, перенесшие ранее оперативное лечение на органах мочевой системы		26	8,1
Гематурия на момент поступления		128	39,8
Бактериурия на момент поступления		30	9,3
Сопутствующие Заболевания	Нет	213	66,1
	Гипертоническая болезнь	78	24,2
	Сахарный диабет	18	5,6
	Ишемическая болезнь сердца	14	4,3
	Ожирение	4	1,2
	Язвенная болезнь 12-ти перстной кишки	3	0,9
	Бронхиальная астма	4	1,2
	Онкологические заболевания	3	0,9
Колика купирована медикаментозно		285	88,8
Подтверждено наличие камня мочевых путей		245	76,1
Выполнено дренирование мочевых путей		48	14,9
Выполнено оперативное удаление камня		83	25,2
Размер конкремента, мм		5,8±3,4	
Продолжительность госпитализации, сут		5±2,49	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами разработана анкета для анализа оказания медицинской помощи больным с почечной коликой и 500 анкет были разосланы во все урологические стационары города Москвы, подведомственные Департаменту здравоохранения города Москвы. По согласованию с заведующими урологических отделений на каждый случай госпитализации пациента с почечной коликой оформлялась одна анкета. По результатам анкетирования, проведенного с июня по сентябрь 2016 года, выполнен анализ демографических показателей, а также методов диагностики, лечения и исходов лечения больных с почечной коликой. Критерием исключения являлась почечная колика у беременных.

Первичная статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft® Excel®, статистический анализ данных выполнялся в программе R® Studio.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было получено и проведена статистическая обработка 322 (64,4%) анкет из 17 урологических отделений. Из обратившихся пациентов 191 (59,3%) были мужчины, 131 (40,7%) женщины (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 46,3 года (от 18 до 84 лет, SD (стандартное отклонение) – 15,4), 168 (47,8%) пациентов на момент госпитализации имели работу (табл. 1, рис. 1). ■



Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

Наибольшее количество пациентов 261 (81,1%) было доставлено в приемное отделение стационаров бригадами скорой медицинской помощи (СМП), 41 (12,7%) – обратились самостоятельно и 20 (6,2%) пациентов поступили в приемное отделение по направлению из территориальной поликлиники (рис. 2).



Рис. 2. Канал поступления пациентов

У 302 (93,8%) пациентов причиной почечной колики являлась мочекаменная болезнь (МКБ), у двух (0,6%) пациентов причиной была компрессия мочеточника извне, в 2-х анкетах причина почечной колики указана не была, у 16 (5%) пациентов причина почечной колики не была установлена. Ранее наблюдались по поводу МКБ 99 (30,7%)

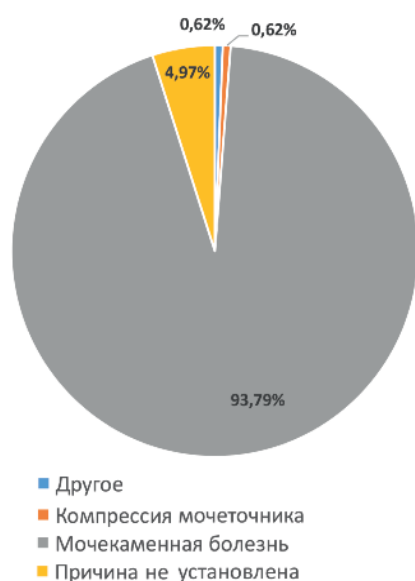


Рис. 3. Этиология почечной колики

пациентов, 26 (8,1%) больным ранее выполнялись операции на верхних мочевых путях (ВМП) (УЗИ) (рис. 3). При поступлении в приемном отделении стационара всем пациентам выполнялись общий анализ мочи и общий анализ крови: среднее количество лейкоцитов крови составило $10,14 \cdot 10^9$ г/л (от 3,5 до $21 \cdot 10^9$ г/л, SD = 3,33); лейкоцитурия была отмечена у 87 (27%) пациентов. В качестве первичного метода визуальной диагностики 320 (99,4%) больным выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних мочевых путей. Обзорная урография при поступлении была выполнена 179 (55,6%) и экскреторная урография – 21 (6,5%) пациенту. Компьютерная томография (КТ) была выполнена при поступлении двум (0,6%) пациентам, КТ с контрастным усилением – 4-м (1,2%) (рис. 4). Дилатация полостной системы почки и мочеточников при поступлении по данным ультрасонографии выявлена у 255 (79,2%) пациентов, из них у 83% больных диагностирован камень верхних мочевых путей (ВМП).



Рис. 4. Визуальные методы исследования, выполненные пациентам в приемном отделении стационара

Нами был применен корреляционный анализ Фишера, который не выявил корреляцию между раз-

мером лоханки и вероятностью диагностики камня ВМП ($z=0,4$, $p=0,67$).

Почечная колика была купирована медикаментозно у 285 (88,8%) пациентов, при этом 20 (6,2%) больных обратились с уже купированной почечной коликой, 43 (13,4%) пациентам почечная колика была купирована в приемном отделении, а 241 (74,8%) – в профильном отделении стационара (рис. 5).



Рис. 5. Этапы, на которых была купирована почечная колика

Наиболее часто для купирования почечной колики применялась комбинация нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) и спазмолитиче-

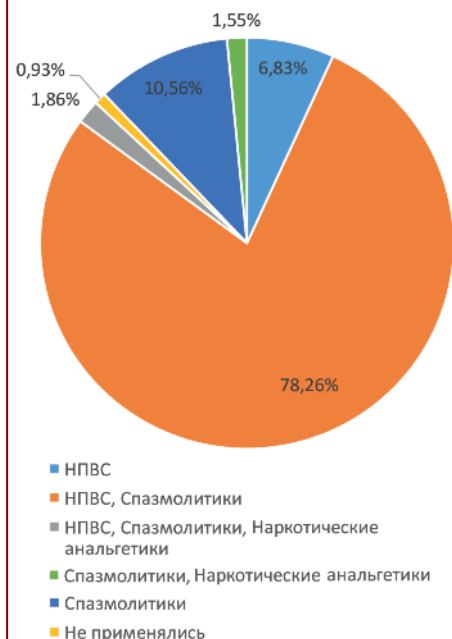


Рис. 6. Медикаментозные средства, применяемые для лечения почечной колики



Рис. 7. Методы визуальной диагностики МКБ, выполненные пациентам в стационаре



Рис. 8. Распределение больных в зависимости от размера конкрементов

ских препаратов – в 252 (78,3%) случаях, спазмолитические препараты в качестве монотерапии применялись у 34 (10,6%) пациентов, НПВС – у 22 (6,8%). У 11 (3,4%) пациентов применялись наркотические анальгетики (рис. 6).

При дальнейшем обследовании, после госпитализации в стационар и купирования приступа почечной колики, 251 (77,9%) пациентам выполнена экскреторная урография, КТ без контрастного усиления – 21 (6,5%), а с контрастным усилением – 14 (4,3%) больным (рис. 7).

В результате стационарного обследования у 245 (76,1%) пациентов диагностированы камни ВМП, средний размер которых составил 5,8 мм. (от 2 мм до 25 мм, SD = 3,4, мода – 4 мм.) (рис. 8).

Камень нижней трети мочеточника был выявлен у 158 (49,1%) пациентов, верхней трети мочеточника – у 39 (12,1%), средней трети мочеточника – у 24 (7,5%), камень почки был диагностирован у 24 (7,5%) больных (рис. 9).

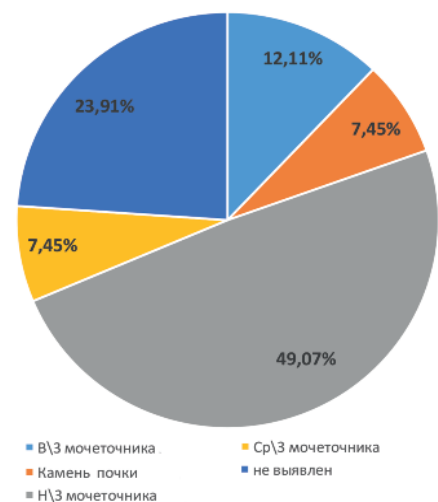


Рис. 9. Локализация конкремента

Дренирование верхних мочевыводящих путей было выполнено 48 (14,9%) пациентам. Основными показаниями к дренированию ВМП являлись: некупирующаяся почечная колика у 26 (54,2%) пациентов и явления острого пиелонефрита у 10 (20,8%). 42 пациентам (87,5%) было выполнено стентирование верхних мочевых путей, 5 (10,4%) – чрескожная пункционная нефростомия и одному (2,1%) больному – катетеризация мочеточника (рис. 10). Мультивариантный анализ выявил следующие факторы-предикторы необходимости дренирования мочевых путей: количество лейкоцитов в анализе крови при поступлении (коэффициент 0,149, стандартная ошибка 0,08, $p=0,064$), локализация конкремента в нижней трети мочеточника (коэффициент 1,493, стандартная ошибка 0,587, $p=0,011$), локализация конкремента в средней трети мочеточника (коэффициент 1,552, стандартная ошибка 0,872, $p=0,075$) и невозможность купировать почечную колику медикаментозно (коэффициент -2,677, стандартная ошибка 0,612, $p<0,001$).



Рис. 10. Метод дренирования верхних мочевых путей

Оперативное лечение с целью удаления камня было выполнено 80 (24,8%) пациентам, из них: уретероскопия была выполнена 47 (14,6%) больным, дистанционная литотрипсия (ДЛТ) – 33 (10,2%), чрескожная нефролитотрипсия – трем пациентам (0,9%) (рис. 11). При мультивариантном анализе предрасполагающим фактором к оперативному лечению являлись размер камня (коэффициент -0,119, стандартная ошибка 0,064, $p=0,062$) и его локализация: в почке (коэффициент 1,605, стандартная ошибка 0,77, $p=0,037$) и нижней трети мочеточника (коэффициент 0,911, стандартная ошибка 0,453, $p=0,044$).

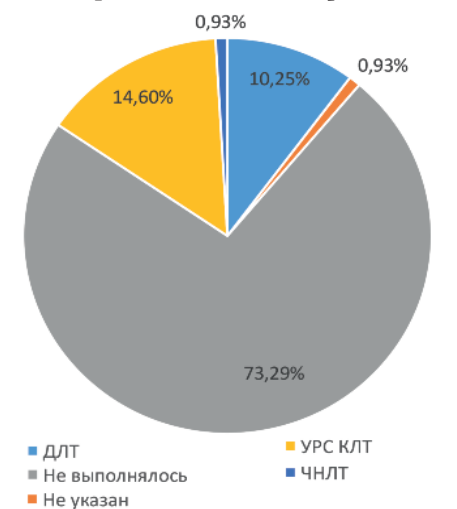


Рис. 11. Вид оперативного лечения, направленного на удаление камня

Средняя продолжительность госпитализации составила 5 дней (от 1 до 12 дней, SD=2,49, мода – 3). При мультивариантном анализе были выявлены следующие факторы, влияющие на продолжительность госпитализации больных: температура тела на момент госпитализации (коэффициент 1,186, стандартная ошибка 0,556, $p=0,034$), количество лейкоцитов в анализе крови при

поступлении в стационар (коэффициент -0,107, стандартная ошибка 0,048, $p=0,027$), локализация камня в нижней трети мочеточника (коэффициент -1,125, стандартная ошибка 0,483, $p=0,021$), выполнение оперативного лечения, направленного на избавление пациента от конкремента (коэффициент -2,105, стандартная ошибка 0,348, $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование не выявило значительных различий по сравнению с данными зарубежных авторов относительно среднего возраста и гендерного состава пациентов с мочекаменной болезнью. Средний возраст пациентов с почечной коликой составил 46,3 года, а соотношение мужчин и женщин – 1,45/1. По данным зарубежной литературы средний возраст пациентов – 43 года, а соотношение между мужчинами и женщинами 1,3/1 [4,5]. Большое количество работающих пациентов, наблюдаемое в нашем исследовании (47,8%), говорит о социальной значимости проблемы.

Наиболее частым диагностическим методом, применяемым у пациентов с почечной коликой, являлось УЗИ (89,9%) почек и мочевыводящих путей. С. Nicolau и соавт. считают, что преимуществом УЗИ являются: доступность, низкая стоимость и отсутствие радиационного воздействия на пациента [6]. Недостатком этого метода диагностики является зависимость от оператора и трудность визуализации конкрементов в средних отделах мочеточника. Последние исследования показали, что чувствительность УЗИ при выявлении конкрементов верхних мочевых путей составляет 57%, специфичность – 97%, также выявлено, что при наличии расширения ВМП чувствительность метода возрастает до 81,3% [8,9]. По мнению К. Fowler и соавт., ультрасонография имеет ограниченные возможности в визуализации конкре-

ментов размером менее 3-х мм, но является достаточно достоверной при размерах камня, превышающих 5 мм. [8]. Ряд исследований демонстрирует, что чувствительность УЗИ в диагностике камней мочеточника ниже, чем КТ и составляет 24-57% в зависимости от комплекции пациента, стороны поражения, квалификации специалиста и размера конкремента [9,10]. Недавнее исследование Y. Song и соавт. показало, что расширение полостной системы почки наблюдается только у 89,1% пациентов с острыми болями в поясничной области и подтвержденным по данным КТ камнем мочеточника [12]. V. Noble и соавт. считают, что отсутствие расширения лоханки при наличии камня мочеточника может быть обусловлено дегидратацией пациента [13]. Наше исследование также продемонстрировало, что у пациентов с диагностированным камнем мочеточника, расширение полостных систем почек было выявлено только в 83% случаев.

Вторым по частоте исследованием в приемном отделении при почечной колике является обзорная урография. Данный вид исследования был выполнен в 55,6% случаев. Исследование M. Mitterberger и соавт. показало, что комбинация УЗИ и обзорной урографии является более точной в диагностике камней верхних мочевых путей, чем каждое исследование по отдельности и обладает чувствительностью 96% и специфичностью 91% [14]. Однако, мы выявили обратную корреляцию: наличие конкремента было подтверждено у 77,3% пациентов, которым выполняли только УЗИ и у 73,3% пациентов, при комбинации обзорной урографии и ультрасонографии ($\text{Chi-square} = 2,49, p=0,645$).

При углубленном исследовании в условиях стационара конкремент верхних мочевых путей был диагностирован только у 76,1% пациентов, что говорит о том, что выполнение только УЗИ и обзорной

урографии зачастую является недостаточным для постановки диагноза. Однако мы считаем данную комбинацию оправданной для первичного обследования пациентов с почечной коликой. Экскреторная урография до появления КТ была стандартным методом диагностики заболеваний верхних мочевых путей. Рандомизированное исследование S. Pfister и соавт., сравнило точность диагностики мочекаменной болезни с помощью КТ и экскреторной урографии и определило чувствительность и специфичность КТ в 94,1% и 94,2%, а внутривенной урографии – в 85,2% и 90,4%, соответственно [16]. В этом же исследовании отмечено, что КТ без контрастного усиления является более быстрым, менее затратным и менее рискованным методом из-за отсутствия необходимости введения пациенту контрастного вещества. Современные клинические руководства рекомендуют выполнение экскреторной урографии только в случае невозможности выполнения КТ [17]. Бесконтрастное КТ обладает высокой точностью в диагностике камней верхних мочевыводящих путей. Множество научных исследований определяет чувствительность данного метода в диагностике уролитиаза в 95-96%, а специфичность в 98% [18,19]. Это сделало КТ «золотым стандартом» диагностики мочекаменной болезни. Исследование С. Fwu и соавт. установило, что в США 70% пациентам диагноз почечной колики устанавливается по данным КТ [20]. Также при выполнении КТ могут быть установлены некоторые альтернативные диагнозы, мимикрирующие под почечную колику [21]. Кроме диагностики, КТ позволяет определить показания к хирургическому лечению пациента с нефролитиазом: метод позволяет точно определить размеры и локализацию конкремента, радиологическую плотность конкремента и измерить расстояние от кожи до камня, что по мнению А. Perks и соавт. является

хорошим предиктором эффективности ДЛТ [22], определение анатомического взаимоотношения почки с близлежащими органами позволяет избежать осложнений при перкутанных вмешательствах [23]. В нашем исследовании КТ в стационаре было выполнено только 41 пациенту (12,7%). Несмотря на очевидную пользу, такие недостатки КТ, как высокая стоимость обследования, ограниченная доступность, значительное радиационное воздействие заставляют задуматься о необходимости выполнения КТ каждому пациенту с подозрением на мочекаменную болезнь. Рациональным подходом, рекомендованным многими клиницистами, является выполнение КТ при первом в жизни эпизоде почечной колики, или когда диагноз не ясен [24]. В то же время, данные исследования К. Lindqvist и соавт. показали, что при купированной почечной колике отсрочка в выполнении КТ на 2-3 недели не сопровождается увеличением частоты осложнений [25].

Немедленное облегчение боли является основной целью при почечной колике и в нашем исследовании это было достигнуто у 88,8% пациентов. Обращает на себя внимание, что только 6,2% больных были доставлены бригадой СМП с купированной почечной коликой. Ограничения нашего исследования не позволяют определить, какие препараты применялись на догоспитальном этапе бригадами СМП. Современные клинические рекомендации рекомендуют применение НПВС, как препаратов первой линии для купирования почечной колики [10, 26]. В нашем исследовании в стационаре НПВС были применены у 85,1% пациентов, применение наркотических анальгетиков потребовалось только 11 (3,4%) пациентам. В 78,3% случаях НПВС применялись в комбинации со спазмолитическими препаратами. Однако последнее Кокрановское исследование, посвященное данному вопросу указывает на отсут-

ствии преимуществ применения подобной комбинации по сравнению с применением только НПВС [27]. В случае невозможности медикаментозного купирования рецидивирующей почечной колики и при наличии инфекционно-воспалительного процесса в почке на фоне обструктивного фактора современные клинические рекомендации предписывают выполнение неотложного дренирования верхних мочевых путей, при этом не отдается предпочтение ни одному из таких методов дренирования, как стентирование мочеточника и чрескожная нефростомия [10]. Количество исследований, посвященных выбору метода дренирования при острой обструкции ВМП невелико. Недавнее исследование Z. Goldsmith и соавт., посвященное этому вопросу, также не выявило преимуществ между этими методами дренирования, но установило, что чрескожное дренирование выполнялось чаще пациентам с крупными конкрементами и при тяжелом течении заболевания. Так же было отмечено, что после выполнения нефростомии, в последующем с целью удаления камня чаще выполнялись перкутанные вмешательства, а после стентирования – уретероскопия [28]. Современный консенсус, посвященный этому вопросу и сформулированный в литературном обзоре L. Hsu с соавт. заключается в том, что в первую очередь необходимо рассмотреть целесообразность стентирования верхних мочевых путей. Выполнение чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) показано, если подразумевается сложность в ретроградном доступе или высока вероятность развития осложнений [29]. В нашем исследовании дренирование ВМП было выполнено 48 (14,9%) пациентам. Из них в 54,2% случаях показанием к дренированию являлась некупирующаяся почечная колика, а в 20,8% – клиническое проявление инфекционно-воспалительного процесса в ВМП.

Подавляющему большинству пациентов (87,5%) выполнено стентирование мочеточника. Клинические рекомендации рассматривают оперативное лечение, направленное на избавление пациента от камня при почечной колике, как возможный вариант лечения [10]. В исследовании M. Tligui и соавт. продемонстрированы хорошие результаты ургентной дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) при лечении почечной колики [30]. По мнению В. Tombal и соавт., ДУВЛ особенно эффективна при локализации конкремента в проксимальных отделах мочеточника [31]. По мнению S. Picozzi и соавт., уретероскопия проявила себя как безопасный и эффективный метод лечения при острой обструкции мочеточника [32]. Например, в Великобритании за последние 5 лет отмечено увеличение выполняемых уретероскопий по поводу камня мочеточника на 36% при отсутствии значительного прироста заболеваемости мочекаменной болезнью [33]. В нашем исследовании хирургическое удаление камня было выполнено 83 (25,2%) пациентам, из них 56,6% выполнена уретероскопия, а 39,7% – ДУВЛ. Несмотря на выраженные клинические проявления почечная колика сама по себе редко приводит к выраженным и неотложным осложнениям. Пациенты, с впервые возникшим эпизодом почечной колики, часто обращаются за неотложной помощью из-за выраженных болей и беспокойства о состоянии своего здоровья. Однако, пациенты с установленным диагнозом, которым проведено адекватное обезболивание, без признаков осложненного течения могут быть направлены для дальнейшего дообследования и лечения под наблюдением специалиста амбулаторной службы и не подлежат обязательной госпитализации в стационар. M. Vultitude и соавт. считают, что следование этому принципу особенно верно для пациентов с рецидивным камнеобразованием ■

[34]. Например, по данным страховых компаний, в США, из обратившихся по поводу почечной колики пациентов, госпитализируются только 8,0% и только 6,3% подвергаются интервенционному лечению в стационаре [35]. По мнению ряда авторов показаниями к госпитализации является неэффективность медикаментозной терапии в плане избавления от болей, признаки мочевой инфекции, единственная или трансплантированная почка, прогрессирующее ухудшение почечной функции, обезвоживание пациента в следствии рвоты, нестабильное состояние пациента [34,36]. К неотложному оперативному лечению и дренированию верхних мочевых путей показания аналогичны. Ограничения нашего исследования не позволили определить, какое количество пациентов обратилось в приемное отделение и какая часть из них была госпитализирована в урологический стационар. Анализ данных, полученных в результате нашего исследования, демонстрирует, что интервенционные вмешательства были выполнены только 40,1% пациентам, у четверти пациентов наличие конкрементов не было подтверждено

при обследовании в стационаре, а из диагностированных конкрементов 56,2% имели размер до 5 мм, вероятность самостоятельного отхождения которых, по мнению D. Coll и соавт., превышает 75% [37]. На основании этих данных можно сделать вывод, что целью пребывания в стационаре более чем половины пациентов было выполнение диагностических процедур, проведение которых возможно и в амбулаторных условиях. Подобная возможная несогласованность стационарного и амбулаторного звена оказания медицинской помощи является одной из причин избыточного количества госпитализированных больных с почечной коликой. Другой возможной причиной является отсутствие четкого, закрепленного законодательно, перечня состояний, при которых госпитализация пациентов с почечной коликой не обязательна. Решение этих вопросов позволит повысить экономическую эффективность урологической койки.

Выводы

Анализ данных, полученных в результате нашего исследования,

показал, что оказание медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, осуществляется в соответствии с международными клиническими рекомендациями. С целью улучшения качества оказываемой помощи необходимо повысить значимость компьютерной томографии в обследовании пациентов с почечной коликой. Требуется разработка четких клинических алгоритмов ведения пациентов с почечной коликой, с определением критериев необходимости госпитализации и оказания помощи пациентам на догоспитальном этапе, включая анальгезирующую терапию. Улучшение взаимодействия между стационарным и амбулаторным звеном позволит госпитализировать только тех пациентов, которым будет выполнено оперативное лечение, или у которых риск осложнений очень высок. Данные меры повысят экономическую эффективность использования урологической койки. ■

Ключевые слова: почечная колика, мочекаменная болезнь, камень мочеточника.

Key words: renal colic, ureteric stones, urolithiasis.

Резюме:

Введение. Целью нашего исследования явилось изучение тактики ведения пациентов с почечной коликой в стационарах города Москвы.

Материалы и методы: В 17 урологических стационаров города Москвы было разослано 500 анкет, на основании которых проведен анализ методов диагностики и лечения больных с почечной коликой.

Результаты. Была проведена статистическая обработка 322 анкет. Средний возраст пациентов составил 46,3 года. Средняя продолжительность госпитализации составила 5 дней. У 302 (93,8%) пациентов причиной почечной колики явилась мочекаменная болезнь. Большинству пациентов 285 (88,8%) почечная колика была купирована медикаментозно. С этой целью наиболее часто применялась комбинация нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и спазмолитических препаратов (78,3%). Дренирование мочевых путей было выполнено 48 (14,9%) пациентам, в

Summary:

Analysis of specialized medical care to patients with renal colic in Moscow urological hospitals

Malkhasyan V.A., Ivanov V.Y., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Y.A., Redkovich V.I., Ingay V.A., Tsiganov S.V., Mamaev I.E., Lasskiy I.A., Sapozhnikov I.M., Otvetchikov I.N., Zinuhov A.F., Suleimanov S.I., Gumin L.M., Motin P.I., Takhirzade T.B., Rasner P.I., Kotov S.V., Zingerenko M.B., Tedeev V.V., Trushkin R.N., Semenyakin I.V., Gadjev N.K., Pushkar D.Y.

Introduction and objectives: The aim of the survey was to obtain information on treatment of patients admitted to Moscow urology departments with renal colic.

Methods: A survey was sent to 17 urologic departments within Moscow. The questionnaire contained questions on medical, technical and organizational aspects of renal colic management.

Results: We received information on 322 patients. The mean age was 46, 3 years, mean hospital stay was 5 days. In most cases 302 (93.8%) renal colic was caused by urinary stones. Pain relief was achieved in 285

большинстве случаев применялось стентирование мочеточника. Оперативное лечение с целью удаления камня было выполнено 80 (24,8%) пациентам: уретероскопия – 47 (14,6%), ДЛТ – 33 (10,2%), чрескожная нефролитотрипсия – трем (0,9%) пациентам.

Заключение. Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах города Москвы осуществляется в соответствии с международными клиническими рекомендациями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

(88.8%) patients. NSAIDs and spasmolytics 78.3% were the mostly used medications for renal colic management. Decompression of obstructed collecting systems has been undertaken in 48 (14.9%) patients. Indwelling ureteral stent placement was the mostly used surgical procedure. 80 (24.8%) patients underwent active stone removal. URS has been performed in 47 (14.6%) and SWL in 33 (10.2%) patients.

Conclusions: Most of patients admitted to Moscow urology departments with renal colic receive high quality care in conformity with international guidelines. With low complication rates.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Hyams E, Korley F, Pham J, Matlaga B. Trends in imaging use during the emergency department evaluation of flank pain. *J Urol* 2011; 186(6): 2270–2274. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.079.
- Ghani K, Roghmann F, Sammon J, Trudeau V, Sukumar S, Rahbar H, et al. Emergency department visits in the United States for upper urinary tract stones: trends in hospitalization and charges. *J Urol Elsevier* 2014; 191(1):90–96. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.098.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(1):4–10.
- Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ, Rule AD. Effect of age on the clinical presentation of incident symptomatic urolithiasis in the general population. *J Urol* 2013; 189(1): 158–164. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.023.
- Strope S, Wolf J, Hollenbeck B. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010; 75(3): 543–6, 546. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.007.
- Nicolau C, Claudon M, Derchi L, Adam E, Nielsen M, Mostbeck G, et al. Imaging patients with renal colic-consider ultrasound first. *Insights Imaging* 2015; 6(4): 441–447. doi: 10.1007/s13244-015-0396-y.
- Kanno T, Kubota M, Sakamoto H, Nishiyama R, Okada T, Higashi Y, et al. Determining the efficacy of ultrasonography for the detection of ureteral stone. *Urology* 2014; 84(3): 533–537. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.047.
- Daniels B, Gross CP, Molinaro A, Singh D, Luty S, Jessey R, et al. STONE PLUS: Evaluation of Emergency Department Patients With Suspected Renal Colic, Using a Clinical Prediction Tool Combined With Point-of-Care Limited Ultrasonography. *Ann Emerg Med* 2015; 67(4):439–448. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.10.020.
- Fowler K, Locken J, Duchesne J, Williamson M. US for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. *Radiology* 2002; 222(1):109–113. doi: 10.1148/radiol.2221010453.
- Ulusan S, Koc Z, Tokmak N. Accuracy of sonography for detecting renal stone: comparison with CT. *J Clin Ultrasound* 2007; 35(5):256–261. doi: 10.1002/jcu.20347.
- Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2015; 69(3):1–7. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
- Song Y, Hernandez N, Gee M, Noble V, Eisner B. Can ureteral stones cause pain without causing hydronephrosis? *World J Urol* 2016; 34(9):1285–1288. doi: 10.1007/s00345-015-1748-4.
- Noble V, Brown D. Renal ultrasound. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3): 641–659. doi: 10.1016/j.emc.2004.04.014.
- Mitterberger M, Pinggera G, Pallwein L, Gradl J, Feuchtnr G, Plattner R, et al. Plain abdominal radiography with transabdominal native tissue harmonic imaging ultrasonography vs unenhanced computed tomography in renal colic. *BJU Int* 2007; 100(4): 887–890. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07048.x.
- Pfister S, Deckart A, Laschke S, Dellas S, Otto U, Buitrago C, et al. Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial. *Eur Radiol* 2003; 13(11):2513–2520. doi: 10.1007/s00330-003-1937-1.
- Coursey C, Casalino D, Remer E, Arellano R, Bishoff J, Dighe M, et al. ACR Appropriateness Criteria Acute Onset Flank Pain - Suspicion of Stone Disease. *Ultrasound Q* 2012; 28(3): 227–233.
- Smith R, Verga M, McCarthy S, Rosenfield A. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. *AJR. Am J Roentgenol* 1996; 166(1): 97–101. doi: 10.2214/ajr.166.1.8571915.
- Wang J, Shen S, Huang S, Chang C. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urography in the evaluation of acute renal colic. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(1):30–36. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70069-8.
- Fwu C, Eggers P, Kimmel P, Kusek J, Kirkali Z. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney Int* 2013; 83(3):479–486. doi: 10.1038/ki.2012.419.
- Rucker C, Menias C, Bhalla S. Mimics of renal colic: alternative diagnoses at unenhanced helical CT. *Radiographics* 2004; 24 Suppl 1: 11–33. doi: 10.1148/rg.24si045505.
- Perks A, Schuler T, Lee J, Ghiculete D, Chung D, DA Honey R, et al. Stone Attenuation and Skin-to-Stone Distance on Computed Tomography Predicts for Stone Fragmentation by Shock Wave Lithotripsy. *Urology* 2008; 72(4):765–769. doi: 10.1016/j.urology.2008.05.046.
- Hopper K, Yakes W. The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *Am J Roentgenol* 1990; 154(1):115–117. doi: 10.2214/ajr.154.1.2104692.
- Ha M, MacDonald R. Impact of CT scan in patients with first episode of suspected nephrolithiasis. *J Emerg Med* 2004; 27(3):225–231. doi: 10.1016/j.jemermed.2004.04.009.
- Lindqvist K, Hellström M, Holmberg G, Peeker R, Grenabo L. Immediate versus deferred radiological investigation after acute renal colic: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(2):119–124. doi: 10.1080/00365596060688203.
- Parys B, McClinton S, Watson G, Anson K, Burgess N, Dickinson A, et al. BAUS Section of Endourology guidelines for acute management of first presentation of renal/ureteric lithiasis. *Br J Med Surg Urol* 2009; 2(3):134–136. doi: 10.1016/j.bjmsu.2008.12.010
- Afshar K, Jafari S, Marks A, Eftekhari A, MacNeily A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic / *Cochrane database Syst. Rev.* 2015; 6(6):CD006027. doi: 10.1002/14651858.CD006027.pub2.
- Goldsmith Z, Oreidin-McCoy O, Gerber L, Balez L, Sopko D, Miller M, et al. Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: Patterns of use and outcomes from a 15-year experience. *BJU Int* 2013; 112(2):122–128. doi: 10.1111/bju.12161.
- Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol* 2016; 5(2):172–181. doi: 10.5527/wjn.v5.i2.172.
- Tligui M, El Khadime M, Tchala K, Haab F, Traxer O, Gattegno B, et al. Emergency extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for obstructing ureteral stones. *Eur Urol* 2003; 43(5):552–555.
- Tombal B, Mawlawi H, Feyaerts A, Wese FX, Opsomer R, Van Cangh PJ. Prospective randomized evaluation of emergency extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on the short-time outcome of symptomatic ureteral stones. *Eur Urol* 2005; 47(6):855–859. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.006
- Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Casellato S, Stubinski R, Bozzini G, et al. Urgent ureteroscopy as first-line treatment for ureteral stones: a meta-analysis of 681 patients. *Urol Res* 2012; 40(5):581–586. doi: 10.1007/s00240-012-0469-z.
- Heers H, Turney B. Trends in urological stone disease: A 5-year update of hospital episode statistics. *BJU International* 2016; 118(5):785–789. doi: 10.1111/bju.13520.
- Bultitude M, Rees J. Management of renal colic. *Bmj* 2012; 345:e5499. doi: 10.1136/bmj.e5499.
- Elder J, Delgado M, Chung B, Pirrotta E, Wang N. Variation in the Intensity of Care for Patients with Uncomplicated Renal Colic Presenting to U.S. Emergency Departments. *J Emerg Med* 2016; 51(6):628–635. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.05.037.
- Wang R. Managing Urolithiasis. *Ann Emerg Med* 2016; 67(4): 449–454. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.10.021.
- Coll D, Varanelli M, Smith R. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *Am J Roentgenol* 2002; 178(1): 101–103. doi: 10.2214/ajr.178.1.1780101.

REFERENCES (3)

3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz urologicheskoy zabolaeваемости v Rossiyskoy Federatsii v 2002–2009 gg. po dannym ofitsial'noy statistiki. [Analysis of the urological morbidity and mortality in

the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011; (1): 4–10. (In Russian)

Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах г. Москвы

В.А. Малхасян¹, В.Ю. Иванов³, Л.А. Ходырева², А.А. Дударева², Ю.А. Курприянов¹, В.И. Редькович¹⁰, В.А. Енгай⁴, С.В. Цыганов¹⁴, И.Э. Мамаев⁸, И.Б. Ласский¹⁶, И.М. Сапожников³, И.Н. Ответчиков⁹, А.Ф. Зинухов⁶, С.И. Сулейманов¹¹, Л.М. Гумин³, П.И. Мотин¹⁵, Т.Б. Тахирзаде¹², П.И. Раснер³, С.В. Котов⁷, М.Б. Зингеренко⁵, В.В. Тедеев³, Р.Н. Трушкин¹³, И.В. Семенякин³, Н.К. Гаджиев¹⁷, Д.Ю. Пушкарь¹

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

²ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ»

³ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»; ⁴ГКБ № 51 ДЗМ;

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы

⁶ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ; ⁷ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ; ⁸ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ;

⁹ГБК № 17 ДЗМ; ¹⁰ГКБ № 57 ДЗМ; ¹¹ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ; ¹²ГКБ № 31 ДЗМ; ¹³ГКБ № 52 ДЗМ; ¹⁴ГКБ № 3 ДЗМ

¹⁵ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ; ¹⁶ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ;

¹⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Сведения об авторах:

Малхасян В. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Иванов В. Ю. – заведующий урологическим отделением ОРУДК ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ivanov V.Yu. – Head of Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ходырева Л. А. – д.м.н., заведующий отделом организации здравоохранения ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Khodyreva L.A. – Dr. Sc., Head of the department of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Дударева А. А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУ «НИИ Организации Здравоохранения и Медицинского Менеджмента ДЗМ». E-mail: khodyreva60@mail.ru

Dudareva A. A. – PhD, Leading Researcher of Health Organization GSI "NPCSR". E-mail: khodyreva60@mail.ru

Курприянов Ю. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: Dr.kurpriyanov@mail.ru

Kurpriyanov Yu.A. – PhD, assistant professor of urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: Dr.kurpriyanov@mail.ru

Редькович В. И. – к.м.н., заведующий 1-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 57 ДЗМ». E-mail: redkovi4@mail.ru

Redkovich V. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 57. E-mail: redkovi4@mail.ru

Енгай В.А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ». E-mail: engay@mail.ru

Engay V. A. – PhD, head of urology department in municipal clinical hospital №51. E-mail: engay@mail.ru

Цыганов С. В. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 3 ДЗМ». E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Tsiganov S. V. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 3. E-mail: gb3@zdrav.mos.ru

Мамаев И.Э. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ». E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Mataev I. E. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital №12 named after V.M. Buyanov. E-mail: ibragim_tataev@rambler.ru

Ласский И. А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Lasskiy I. A. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital №20 named after A.K. Eramishantsev. E-mail: Lasskiy@inbox.ru

Сапожников И.М. – к.м.н., заведующий 1 урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Sapozhnikov I. M. – PhD, Head of the 1 Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Ответчиков И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГБК № 17 ДЗМ». E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Otvetchikov I.N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 17. E-mail: gkb17@zdrav.mos.ru

Зинухов А. Ф. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: info@67gkb.ru

Zinuhov A. F. – Head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after Vorohobov. E-mail: info@67gkb.ru

Сулейманов С. И. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: Suleimanov@mail.ru

Suleimanov S. I. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital named after S.S. Yudin. E-mail: Suleimanov@mail.ru

Гумин Л.М. – заведующий 2-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Gumin L. M. – Head of the 2-nd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Мотин П. И. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». E-mail: p.motin@mail.ru

Motin P. I. – Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 29 named after N.E. Bauman. E-mail: p.motin@mail.ru

Тахирзаде Т.Б. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». E-mail: Tahir_56@mail.ru

Takhirzade T.B. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 31. E-mail: Tahir_56@mail.ru

Раснер П. И. – д.м.н., доцент, заведующий 4 урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: dr.rasner@gmail.com

Rasner P. I. – Dr. Sc., associate professor, Head of the 4-th Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: dr.rasner@gmail.com

Котов С.В. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». E-mail: urokotov@mail.ru

Kotov S. V. – PhD, head of the Urology Department municipal clinical hospital №67 named after N. I. Pirogov. E-mail: urokotov@mail.ru

Зингеренко М. Б. – д. м. н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ г. Москвы. E-mail: m.zingerenko@mknc.ru

Zingerenko M.B. – Dr. Sc., chief of urological department of Moscow clinical scientific center. E-mail: m.zingerenko@mknc.ru

Тедеев В.В. – к.м.н., заведующий 3-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Tedeev V. V. – PhD, Head of the 3-rd Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Трушкин Р. Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». E-mail: urologi52@rambler.ru

Trushkin R. N. – PhD, Head of the Urology Department in municipal clinical hospital № 52 E-mail: urologi52@rambler.ru

Семенякин И. В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Semenyakin I. V. – Dr. Sc., senior surgeon of municipal clinical hospital (MCH) named after S.I. Spasokukotskiy. E-mail: gkb50@zdrav.mos.ru

Гаджиев Н.К. – к.м.н., врач-уролог, отделение урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по

делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: consult@mchs-uro.ru

Gadjiev N. K. – PhD, urologist, urology department in FSBO "All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A. M. Nikiforov" of the Ministry of the Russian Federation for civil defense, emer-

gencies and elimination of consequences of natural disasters. E-mail: consult@mchs-uro.ru

Пушкарь Д. Ю. – д.м.н., профессор, член. корр., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: pushkardm@mail.ru

Pushkar D. Y. – Dr. Sc., professor, corresponding member of RAS, Head of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: pushkardm@mail.ru

Острый обструктивный пиелонефрит является тяжелым инфекционно-воспалительным заболеванием, развивающимся на фоне нарушения уродинамики мочевых путей. Наиболее грозными его осложнениями являются бактериотоксический шок и сепсис [1,2]. Летальность у пациентов с острым обструктивным пиелонефритом, по данным литературы, может достигать 20% [3]. Успех лечения данного заболевания напрямую зависит от своевременного выявления и ликвидации нарушения уродинамики мочевыводящих путей, с последующим назначением адекватной эмпирической терапии. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям основным методом лечения на первом этапе является дренирование почки [4]. Несмотря на это около четверти пациентам дренирование почки на фоне острого обструктивного воспалительного процесса не выполняется [5]. Вышеизложенное обуславливает актуальность изучения и последующего анализа оказания специализированной урологической помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в стационарах города Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ оказания медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в городе Москве.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов, чел.	%
Артериальная гипертензия	102	55,7
ИБС	62	33,8
Инфаркт	3	1,7
Язвенная болезнь желудка и 12-перст. кишки	7	3,8
Сахарный диабет	42	22,9
Последствия ОНМК	7	3,8
Бронхиальная астма	3	1,7
Ретроперитонеальный фиброз	2	1,0
Сопутствующие онкологические заболевания	66	36,7

Во все урологические стационары, подведомственные Департаменту здравоохранения города Москвы, были разосланы 400 анкет. По согласованию с заведующими урологических отделений на каждый случай госпитализации оформлялась одна анкета. По результатам анкетирования, проведенного с июня по сентябрь 2016 года, выполнен анализ демографических показателей, методов диагностики, лечения, исходов заболевания больных с острым обструктивным пиелонефритом, поступавших в этот период в московские стационары. Критериями исключения из исследования были указания на наличие мочеточникового стента и/или нефростомического дренажа или других методов дренирования мочи на момент госпитализации. Нами получено и подвергнуто статистической обработке 183 анкеты, присланных из 17 урологических отделений. С целью определения статистической значимости результатов нами использовался метод построения доверительных интервалов для долей и критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

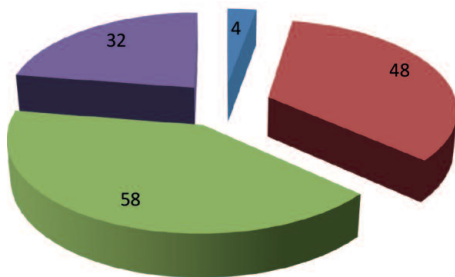
Средний возраст пациентов, поступивших в урологические стационары города Москвы с диагнозом острый обструктивный пиелонефрит, составил 55,4 лет, при этом выявлено, женщины госпитализировались в три раза чаще, чем мужчины: 137 (74,9%) и 46 (25,1%) человек, соответственно. Из всех

поступивших пациентов 52 (28,4%) сообщили, что они работают, 131 (71,6%) на момент поступления не работали.

Ранее наблюдались у уролога по поводу заболеваний органов мочеполовой системы 83 (45,4%) больных; 32 (17,5%) пациентам выполнялись вмешательства на верхних мочевых путях, а 19 (10,4%) – на органах малого таза. 146 (79,8%) пациентов доставлены в стационар бригадой скорой медицинской помощи, 11 (6,0%) – поступили по направлению из амбулаторной сети и 26 (14,2%) – самотеком. Средний койко-день составил 7,4 дня. Смертность – 1,1%. Сопутствующие заболевания выявлены у 117 (63,9%) пациентов: артериальная гипертензия у 102 (55,7%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 62 (33,8%) и сахарный диабет у 42 (22,9%) пациентов (табл. 1).

Во время пребывания в стационаре пациентам выполнялись следующие лабораторные и инструментальные виды обследований: общий анализ крови (ОАК) – 183 (100%) пациентам; общий анализ мочи (ОАМ) – 160 (87,4%); посев мочи – 148 (80,8%) пациентам; УЗИ почек и мочевого пузыря – 159 (86,9%) пациентам; обзорная урография – 97 (53%); экскреторная урография – 39 (21,3%) пациентам; нативная компьютерная томография (КТ) – 33 (18%), КТ с контрастным усилением – 17 (9,2%) пациентам. Средний уровень содержания лейкоцитов в крови пациентов составил $14,4 \times 10^9/\text{л}$, однако примечательно, что уровень лейкоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$ был диагностирован у 30 (16,3%) пациентов, а выше $15 \times 10^9/\text{л}$ у 153 (83,6%) пациентов. Лейкоцитурия наблюдалась у 149 (81,4%) пациентов, а бактериурия у 74 (44,5%) пациентов. В посевах мочи у 90 (49,2%) больных выявлены микроорганизмы в титре, превышающем пороговые значения, наиболее часто (35,6%) в качестве основного патогена высевалась *E. coli*. При поступлении в

среднем температура тела больных составила 37,9° С, температура ниже 38°С градусов наблюдалась у 46 (25,1%) пациентов. У 136 (74,3%) больных подъему температуры тела предшествовал эпизод почечной колики. Ретенционные изменения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почек были выявлены у 166 (90,7%) пациентов. Средний размер лоханки (по результатам УЗИ) на момент госпитализации составил 27,4 мм (медиана = 25). У 153 (83,6% ДИ 77,4-88,6%) пациентов размер лоханки превышал 20 мм, у 30 (16,39 ДИ 11,34-22,57%) – менее 20 мм и лишь у 5 (2,7%) пациентов был меньше 15 мм. Средний размер чашечек (по результатам УЗИ) на момент госпитализации составил 13,7 мм



■ Камень почки
■ Камень верхней трети
■ Камень средней трети
■ Камень нижней трети

Рис. 1. Локализация камней

(медиана = 12). У 151 (82,5% ДИ 76,2-87,7%) пациента размер чашечек превышал 10 мм, а у 32 (17,5% ДИ 12,28 – 23,78%) размер чашечек был менее 10 мм. Самой частой причиной нарушения оттока мочи были конкременты мочеточника, выявленные у 142 (77,6%) пациентов, второй по частоте (8,7%) причиной было сдавление мочеточника экстраорганный опухолью, гораздо реже нарушение оттока мочи возникало на фоне стриктуры мочеточника, пиеловазального конфликта или инфравезикальной обструкции. У 14 (7,7%) пациентов установить причину обструкции не удалось (табл. 2).

У 4 (2,8%) пациентов выявлен изолированный камень лоханки почки, у 39 (27,5%) – камни почек и камни мочеточников, у 99 (69,7%) – диагностированы изолированные камни мочеточника. Камень верхней трети мочеточника был диагностирован у 48 (33,8%), камень средней трети у 58 (40,8%) больных, а камень нижней трети – у 32 (22,5%) пациентов (рис. 1). Средний размер камня мочеточника составил 7,9 мм (медиана = 7).

Дренирование почки было выполнено 170 пациентам (92,9%). Наиболее часто выполнялось стен-

тирование мочеточника – 112 (61,2%) и чрескожная пункционная нефростомия – 54 (29,5%) пациента. Среднее время от момента госпитализации больного до момента дренирования составило 4 часа. 18 (10,6%) пациентам дренирование верхних мочевых путей было выполнено спустя 24 часа после госпитализации (табл. 3).

Эмпирическая антибактериальная терапия назначалась всем пациентам: чаще всего (50,8%) применялись цефалоспорины, вторыми по частоте (22,4%) были препараты фторхинолоновой группы, пенициллины назначались в 8,2% случаев, остальным 18,5% больных применялись комбинации антибактериальных препаратов (табл. 4). Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 7 дней. В 17 (9,3%) случаях была отмечена необходимость в усилении антибактериальной терапии.

Осложнения острого обструктивного пиелонефрита отмечены у 15 (8,2%) пациентов: у 7 (3,83%) диагностирована гнойно-деструктивная форма инфекционно-воспалительного процесса в почке, у 9 (4,9%) диагностирован сепсис, у 4 из них (2,2%) развился бактериотоксический шок, который послужил причиной смерти двух пациентов (табл. 5). По поводу возникших гнойно-деструктивных осложнений 7 (3,83%) пациентам выполнены оперативные вмешательства: 4 (2,2%) пациентам – открытая ревизия почки с дренированием гнойного очага или нефрэктомия, а в трех (1,7%) случаях проведено чрескожное пункционное дренирование гнойного очага.

Медианный возраст (72 против 56 лет, $p=0,034$), более высокий медианный лейкоцитоз ($20,5 \times 10^9/\text{л}$ против $13 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,04551$) при госпитализации в стационар был достоверно выше у пациентов с осложненным течением пиелонефрита. По всем остальным параметрам существенных различий с осложненным и неосложненным

Таблица 2. Причины нарушения оттока мочи

Причины нарушения оттока мочи	Количество пациентов, чел.	Доля, %
МКБ	142	77,6
Внешняя компрессия мочеточника опухолью	16	8,7
Стриктура ЛМС, мочеточника, добавочный сосуд	7	3,8
Инфравезикальная обструкция	4	2,2
Причина не установлена	14	7,7

Таблица 3. Способы дренирования почки

Способы дренирования почки	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Пункционная нефростомия	54	29,51
Стентирование мочеточника	112	61,20
Другое	3	1,64
Катетеризация мочеточника	1	0,55
Не выполнялось	13	7,10

течением пиелонефрита не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных, полученных в ходе анкетирования, показал, что большинство пациентов, поступающих в урологические стационары города Москвы с клинической картиной острого обструктивного пиелонефрита, женщины. Средний возраст пациентов составил 55 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания. Более половины пациентов имеют сопутствующие заболевания, что является показанием для консультации их другими специалистами. В большинстве случаев подъему температуры тела больного предшествовал эпизод почечной колики. У большей части пациентов при поступлении отмечалось повышение температуры тела выше 38°C, лейкоцитоз крови выше 15x10⁹/л, расширение лоханки почки более 20 мм и чашечек более чем 10 мм, что позволяет отнести указанные симптомы к достоверным признакам острого обструктивного пиелонефрита.

В нашем исследовании выявлен относительно небольшой процент бактериурии – 49,2%, по сравнению с данными других авторов – 73,9% [6].

Самой частой причиной ост-

рого обструктивного пиелонефрита остаются конкременты мочеточника. Обращает на себя внимание крайне низкие показатели выполнения в стационаре рентгенконтрастных методов исследования, что может объясняться тем, что большинству пациентов дренирование почки выполняется в течение первых суток на основании клинических данных и данных УЗИ.

Согласно данным нашего исследования, дренирование почки выполнено более 90% пациентам с острым обструктивным пиелонефритом, а время от момента госпитализации до момента дренирования в большинстве случаев не превышало 24 часов. Эти показатели существенным образом отличаются от данных некоторых зарубежных авторов, согласно которым около 25% пациентам не выполняется дренирование почки [5,6]. Основным методом дренирования почки в урологических стационарах города Москвы является стентирование мочеточника.

В большем проценте случаев пациентам с острым обструктивным пиелонефритом после дренирования мочевых путей назначается адекватная эмпирическая антибактериальная терапия, которая не требует усиления. Основной группой антибактериальных препаратов, назначаемых для лечения острого обструктивного пиело-

нефрита, являются цефалоспорины. В 18,5% случаях применяется комбинация из нескольких антибактериальных препаратов. Осложненное течение обструктивного пиелонефрита отмечено менее, чем у 10 % пациентов, а сепсис был диагностирован у 5% больных. Этот показатель значительно отличается от данных зарубежных авторов, согласно которым частота развития сепсиса может достигать 33,3% [6].

Люмботомия с последующей ревизией почки выполнялась только при наличии деструктивной формы пиелонефрита.

В нашем исследовании летальность составила 1,1%. Кроме того, анализ полученных в ходе исследования данных показал, что медианный возраст и концентрация лейкоцитов крови при поступлении были достоверно выше в группе пациентов с осложненным течением заболевания, что позволяет нам рассматривать эти показатели в качестве факторов риска развития обструктивного пиелонефрита. Эти данные находят подтверждение в исследовании К. Yoshimura и соавт., которые показали, что старший возраст пациента ассоциирован с более высоким риском хирургического лечения [7].

ВЫВОДЫ

Большинство пациентов с острым обструктивным пиелонефритом и осложнениями, развившимися на его фоне, получают адекватное и своевременное лечение в урологических стационарах медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы, соответствующее клиническим рекомендациям ведущих профессиональных сообществ. Частота развития сепсиса низка и не превышает аналогичных показателей, представленных в зарубежной литературе. Необходимо продолжить дальнейшие исследования, направленные на разработку механизмов оптимизации медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом. ■

Таблица 4. Антибактериальная терапия

Антибактериальные препараты	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Цефалоспорины	93	50,8
Фторхинолоны	41	22,4
Цефалоспорины + Фторхинолоны	13	7,0
Цефалоспорины + Аминогликозиды	14	7,6
Цефалоспорины + другие антибиотики	7	3,8
Пенициллины	15	8,2

Таблица 5. Осложнения обструктивного пиелонефрита

Осложнения обструктивного пиелонефрита	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Сепсис	9	4,9
Гнойно-деструктивная форма пиелонефрита	7	3,83
Бактериально-токсический шок	4	2,2
Смерть	2	1,1

Ключевые слова: острый обструктивный пиелонефрит, стационарное лечение.

Key words: acute obstructive pyelonephritis, hospital treatment.

Резюме:

Введение. Для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом было проведено исследование, основанное на анализе разработанных нами анкет.

Материалы и методы. В урологические стационары, подведомственные Департаменту здравоохранения города Москвы, были разосланы 400 анкет, проанализировано 183 анкеты из 17 урологических отделений больниц г. Москвы.

Результаты. По результатам анкетирования, проведенного с июня по сентябрь 2016 года, выполнен анализ демографических показателей, методов диагностики, лечения, исходы лечения больных с острым обструктивным пиелонефритом, поступавших в этот период в московские стационары. Средний возраст пациентов госпитализированных в урологические стационары Москвы с диагнозом острый обструктивный пиелонефрит составил 55,4 лет. Средний койко-день – 7,4 дней. Смертность – 1,1%. Сопутствующие заболевания выявлены у 117 (63,9%) пациентов. УЗИ почек и мочевого пузыря выполнено 159 (86,9%) пациентам, обзорная урография – 97 (53%), экскреторная урография 39 (21,3%) пациентам, нативная компьютерная томография (КТ) проведена 33 (18%) пациентам, КТ с контрастным усилением – 17 (9,2%) пациентам. Самой частой причиной нарушения оттока мочи были конкременты мочеточника, выявленные у 142 (77,6%) пациентов. Дренирование почки было проведено 170 пациентам (92,9%). Наиболее часто выполнялось стентирование мочеточника – 112 (61,2%) пациентов и чрескожная пункционная нефростомия – 54 (29,51%). Осложнения обструктивного пиелонефрита отмечены у 15 (8,2%) пациентов: из них – у 7 (3,83%) диагностирована гнойно-деструктивная форма пиелонефрита, у 9 (4,9%) – сепсис, у 4 (2,2%) больных на фоне сепсиса развился бактериотоксический шок.

Выводы. Большинство пациентов получило адекватное и своевременное лечение, соответствующее клиническим рекомендациям ведущих профессиональных сообществ. Частота развития сепсиса невелика и не превышает аналогичных показателей, представленных в международной литературе. Необходимо выполнение дальнейших исследований, направленных на разработку механизмов оптимизации медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Analysis of specialized medical care to patients with acute obstructive pyelonephritis in Moscow urological hospitals

Malkhasyan V.A., Ivanov V.Y., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Y.A., Redkovich V.I., Ingay V.A., Tsiganov S.V., Mamaev I.E., Lasskiy I.A., Sapozhnikov I.M., Otvetchnikov I.N., Zimuhov A.F., Suleimanov S.I., Gumin L.M., Motin P.I., Takhirzade T.B., Rasner P.I., Kotov S.V., Zingerenko M.B., Tedeev V.V., Trushkin R.N., Semenyakin I.V., Gadjev N.K., Pushkar D.Y.

Introduction and objectives: The aim of the survey was to obtain information on treatment of patients admitted to Moscow urology departments with acute obstructive pyelonephritis (infected hydronephrosis).

Methods: A survey was sent to 17 urologic departments within Moscow. The questionnaire contained questions on medical, technical and organizational aspects of acute obstructive pyelonephritis management.

Results: We received information on 183 patients. The mean age was 55,4 years, mean hospital stay was 7.4 days. In most cases acute obstructive pyelonephritis was caused by ureteric stones 142 (77,60%). Decompression of obstructed collecting systems has been undertaken in 170 (92,9%) patients. Indwelling ureteral stent has been placed in 112 (61,20%) patients, while other 54 (29,51%) received percutaneous nephrostomy tube. Complicated obstructive pyelonephritis was observed in 15 (8,2%) patients. Among them 7 (3,83%) were diagnosed with renal abscess and 9 (4,9%) with sepsis. 4 (2,2%) patients developed septic shock, two of them died.

Conclusions: Most of patients admitted to Moscow urology departments with acute obstructive pyelonephritis receive high quality care in conformity with international guidelines. With low complication and mortality rates.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee J, Lee Y, Cho J. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to ER. *J Infect Chemother* 2012;18:130–133 doi: 10.1007/s10156-011-0289-z
- Kalra O, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* 2009;1:57–63 doi: 10.4103/0974-777X.52984
- Borofsky M, Walter D, Li H, Shah O, Goldfarb D, Mues A, Makarov D. Surgical decompression is lifesaving for patients with sepsis and ureteral calculi. *J Urol* 2013;189:946–951 doi: 10.1016/j.juro.2012.09.088.
- Preminger G, Tiselius H, Assimos D, Alken P, Buck A, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007;52:1610–31.
- Borofsky M, Walter D, Li H, Shah O, Goldfarb D, Sosa R, et al. Institutional Characteristics Associated with Receipt of Emergency Care for Obstructive Pyelonephritis at Community Hospitals. *J Urol* 2015 Mar;193(3):851–6 doi:10.1016/j.juro.2014.09.009
- T. Mitsuhiro, O.Takatsugu, Toshihide S., Eiji H., N. Kikuo. Predictors of septic shock in obstructive acute pyelonephritis. *World J. Urol.* 2014;32: 803–811. doi: 10.1007/s00345-013-1166-4
- Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol.* 2005;173:458–462. doi: 10.1097/01.ju.0000150512.40102.bb.

*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

Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания

В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Л.В. Кудрявцева, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко

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

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

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

Chochuev O.S. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

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

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

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

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

Кудрявцева Л.В. – ассистент кафедры патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Kudryavtseva L.V. – assistant of the Department of Pathological Anatomy of I.M. Sechenov First MSMU

Фролова Е.В. – м.н.с. Института научной и научно-технической информации РАН

Frolova E.V. – junior researcher of Institute of Scientific and Scientific and Technical Information RAS

Казаченко А.В. – д.м.н., зам. директора по лечебной работе – главный врач НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., Deputy director of clinical work – chief doctor of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого возраста. При этом эпидемиологические исследования показывают, что частота развития этого заболевания существенно возрастает у больных с избыточным весом, при наличии диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [1-3]. Также показано возрастание частоты развития ДГПЖ и других заболеваний органов мочеполовой системы у больных с метаболическим синдромом (МС), который характеризуется сочетанием в различных комбинациях таких неблагоприятных факторов, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит [4-7]. При этом у этих мужчин не только выше средняя степень увеличения предстательной железы (ПЖ) при диагностике

заболевания по сравнению с популяцией больных без МС того же возраста, но и выше скорость увеличения железы при динамическом наблюдении (1,92 см³ по сравнению с 1,23 см³ в год) [8,9]. Также показано, что чем больше компонентов МС имеется у пациента (то есть, чем выраженнее метаболические расстройства), тем в большей степени увеличивается объем ПЖ и степень вызываемой ею инфравезикальной обструкции [10,11].

Наряду с формированием ДГПЖ у больных с МС развиваются нарушения мочеиспускания, характерные для этого заболевания, однако, эти расстройства хуже поддаются медикаментозной коррекции α -адреноблокаторами по сравнению с пациентами без МС [8,12,13], в связи с чем у них чаще наблюдается прогрессирование расстройств мочеиспускания, несмотря на проводимое лечение, что приводит к необходимости хирургического лечения [9].

Такие особенности клинического течения ДГПЖ у больных с МС

предопределяются наличием особенностей патогенеза этого заболевания. Основными патогенетическими факторами, ведущими к формированию ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, считаются нарушение баланса половых гормонов, развитие хронической ишемии тазовых органов, нарушение углеводного и липидного обмена, что ведет к формированию низкоинтенсивной хронической воспалительной реакции, стимулирующей пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток ПЖ и нарушению функции детрузора [14-18]. Однако вопрос о роли этих факторов при наличии МС практически не изучен.

Изучению этого вопроса посвящено данное экспериментальное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты были проведены на 20 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 90-320 г. У

10 животных моделировали МС, а 10 крыс служили контролем.

Для моделирования МС 10 крыс содержали в течение трех месяцев на высококалорийной диете, обогащенной углеводами и жирами, что достигалось добавлением к стандартному комбикорму маргарина в весовых соотношения 20 г маргарина + 80 г комбикорма (содержание маргарина 20%) и добавлением в питьевую воду фруктозы до концентрации 20%. Крысы контрольной серии содержались на стандартном рационе.

Формирование МС подтверждали измерением массы тела животного, а также биохимическим исследованием крови и мочи с определением концентраций мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина и его фракций, триглицеридов, а также активности ряда ферментов (трансаминаз – АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы – ЩФ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТ, холинэстеразы – ХЭ). Биохимические исследования проводили на автоматическом анализаторе “ADVIA-2000”. Учитывая суточный диурез, рассчитывали суточную экскрецию изучаемых показателей, а также клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию натрия и кальция.

Проводили также определение уровня половых гормонов (тестостерона, дигидротестостерона, эстра-

диола) в крови и в ткани ПЖ, а также уровня инсулина в крови. Концентрацию гормонов в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Access 2 (“Beckman Coulter”). Для определения их концентрации в ткани ПЖ готовили гомогенат в соотношении ткань:физиологический раствор 1:10, центрифугировали его при 3000 об/мин в течение 5 мин, после чего отбирали супернатант, который хранили до момента исследования при -80°C. Концентрацию гормонов в супернатанте определяли иммуноферментным методом (“DRG Instrument GmbH”) на анализаторе Artemis K101 HTRF Microplate Reader (“Berthold Technologies GmbH & Co KG”). Тканевую концентрацию гормонов пересчитывали на 1 г ткани.

Развитие ДППЖ у крыс с МС подтверждали измерением массы ПЖ и ее гистологическим исследованием с окрашиванием препаратов гематоксилином и эозином.

Состояние кровоснабжения ПЖ и мочевого пузыря (МП) и функциональное состояние МП определяли методом высокочувствительной импедансометрии с использованием разработанного совместно с НПФ «Биола» комплекса аппаратуры и анализа частотного спектра малых колебаний импеданса по Фурье, в сочетании с регистрацией внутрипузырного давления при выполнении

инфузионной цистометрии [19]. Показателем состояния кровоснабжения органов служили значения пика, регистрируемого на частоте сердцебиений, называемого кардиальным пиком С1, а о состоянии МП судили по величине внутрипузырного давления в начале инфузионной цистометрии и при начале мочеиспускания, а также по амплитуде его колебаний в накопительную фазу.

Статистическую обработку цифровых данных проводили по методу Стьюдента с использованием программ Statistica 10 и Excel-2007. Усредненные данные выражали в виде средних значений и ошибки средней ($M \pm m$), достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

После 3-месячного содержания крыс на высококалорийной диете их масса возросла с 309 ± 9 г до 392 ± 16 г, тогда как в контрольной серии масса животных возросла незначительно - с 296 ± 9 до 311 ± 8 г (различия между группами достоверны при $p < 0,01$).

Биохимическое исследование крови и мочи выявило метаболические изменения, типичные для МС. В крови отмечали достоверное возрастание концентрации глюкозы, соотношение холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, уровня триглицеридов, а также мочевой кислоты (табл. 1). При этом ухудшались показатели функционального состояния почек (мочевина, креатинин), хотя и не выходили за пределы нормальных значений.

В анализах мочи при двукратном увеличении диуреза также выявляли соответствующие изменения – глюкозурию, протеинурию, увеличение суточной экскреции электролитов, мочевой кислоты и внутриклеточных ферментов (табл. 2). Об ухудшении функционального состояния почек свидетельствовали достоверное снижение клиренса креатинина и канальцевой реабсорбции натрия. ■

Таблица 1. Биохимические параметры крови крыс

Параметры	Интактные крысы	МС
Мочевина (мм/л)	$5,1 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2^*$
Креатинин (мкм/л)	56 ± 2	$71 \pm 3^*$
Мочевая к-та (мм/л)	$0,06 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02^*$
Общий билирубин (мм/л)	$11,7 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,3$
АСТ (МЕ/л)	112 ± 7	124 ± 8
АЛТ (МЕ/л)	62 ± 5	65 ± 3
ЩФ (МЕ/л)	316 ± 25	267 ± 11
ЛДГ (МЕ/л)	1288 ± 133	1441 ± 167
Глюкоза (мм/л)	$6,02 \pm 0,12$	$7,63 \pm 0,14^{**}$
Общий холестерин (мм/л)	$1,96 \pm 0,09$	$1,82 \pm 0,08$
ЛПНП (мм/л)	$0,32 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,04$
ЛПВП (мм/л)	$0,51 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,02$
ЛПНП/ЛПВП	$0,63 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02^{**}$
Триглицериды (мм/л)	$0,37 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,19^{***}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Таким образом, в опытной группе крыс удалось смоделировать биохимические изменения, характерные для МС.

Определение массы ПЖ у этих животных выявило ее достоверное увеличение по сравнению с нормой: $0,86 \pm 0,03$ г у контрольных крыс и $1,58 \pm 0,06$ г у крыс с МС ($p < 0,001$). Гистологическое исследование ПЖ крыс с МС выявило картину железистой гиперплазии с очагами низкой ПИН, сочетающуюся с очагами атрофии ацинусов. При этом гиперплазированные участки значительно преобладали. Отмечали также умеренное разрастание стромы железы, что позволяло отнести выявленную картину к железисто-стромальной форме ДГПЖ (рис. 1А).

При гистологическом исследовании МП выявляли гипертрофию мышечного слоя разной степени (от

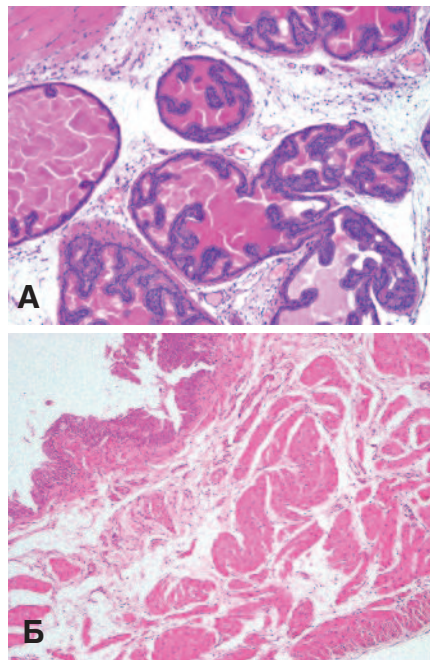


Рис. 1. Гистологическая картина предстательной железы (А) (Ув. 200х) и мочевого пузыря (Б) (Ув. 100х) крыс с МС. Окраска гематоксилином и эозином.

умеренной до выраженной) (рис. 1Б), что являлось косвенным признаком затруднения мочеиспускания у этих животных.

При этом, как показало исследование функционального состояния МП, на фоне умеренно выраженной обструкции появляются признаки гиперактивности детрузора (табл. 3). Если в опорожненном мочевом пузыре внутрипузырное давление у крыс обеих серий было одинаковым, то при максимальном его наполнении в процессе инфузионной цистометрии, при котором начинается мочеиспускание, оно превысило 40 см H₂O у 6 из 10 крыс с МС, чего не наблюдали в контрольной серии. В результате средние значения детрузорного давления (Pdet) при мочеиспускании у крыс с МС оказались достоверно выше, чем у контрольных крыс ($p < 0,05$). Эти данные в сочетании с гистологически выявленной гипертрофией детрузора свидетельствуют о наличии у этих крыс инфравезикальной обструкции. При этом отмечали достоверное возрастание амплитуды колебаний внутрипузырного давления в процессе инфузионной цистометрии, что указывало на развитие гиперактивности детрузора.

Таким образом, у крыс с МС формируется доброкачественная гиперплазия предстательной железы и развивается дисфункция мочевого пузыря по типу гиперактивности детрузора.

Дальнейшие исследования были направлены на выявление механизма этих изменений. С этой целью мы исследовали состояние кровоснабжения МП и ПЖ крыс с МС и их гормональный фон.

Исследование состояния кровоснабжения выявило достоверное ухудшение микроциркуляции обоих органов как в опорожненном МП, так и при его максимальном наполнении. Если у intactных крыс переполнение МП вело к интенсификации кровотока как в этом органе, так и в ПЖ, то у крыс с МС на фоне исходно более низких значений кардиального пика при переполнении МП оно увеличивалось незначительно (в МП) или практически не менялись (в ПЖ) (табл. 4).

Таблица 2. Биохимические параметры мочи крыс

Параметры	Интактные крысы	МС
Диурез (мл/сутки)	13±2	27±2**
Мочевина (мм/сут.)	8,7±1,1	9,5±0,6
Креатинин (мкм/сут.)	0,09±0,01	0,16±0,07*
Na ⁺ (мэкв/сут.)	0,44±0,02	0,57±0,01**
Ca ²⁺ (мэкв/сут.)	0,04±0,004	0,05±0,006*
P2 ⁺ (мэкв/сут.)	0,37±0,04	0,71±0,02**
Мочевая к-та (мм/сут.)	0,015±0,002	0,031±0,001**
АСТ (МЕ/сут.)	0,68±0,05	1,14±0,48*
АЛТ (МЕ/сут.)	0,21±0,04	0,38±0,03*
ЩФ (МЕ/сут.)	1,35±0,28	3,72±0,26**
ГГТ (МЕ/сут.)	6,31±0,98	9,22±0,51*
ЛДГ (МЕ/сут.)	0,32±0,08	0,91±0,14*
Глюкоза (мм/сут.)	0,009±0,001	0,018±0,001**
Белок (мг/сут.)	8,18±0,78	16,99±1,29***
Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	4,68±0,37	3,45±0,21*
Реабсорбция натрия (%)	99,87±0,03	99,69±0,03*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Таблица 3. Параметры инфузионной цистометрии

Исследуемые параметры	Интактные крысы		Крысы с МС	
	До начала инфузии	Максимальное наполнение мочевого пузыря	До начала инфузии	Максимальное наполнение мочевого пузыря
Среднее Pdet (см. вод. ст.)	4±1	33±1	4±1	38±1*
ΔPdet (см. вод. ст.)	1-4	3-4	2-5	7-12*

* $p < 0,05$

Таблица 4. Состояние кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы при разной степени наполнения мочевого пузыря

Исследуемые параметры	Интактные крысы		Крысы с МС	
	До начала инфузии	Максимальное наполнение мочевого пузыря	До начала инфузии	Максимальное наполнение мочевого пузыря
Пик С1 мочевого пузыря (МОм)	64±5	119±8	19±1***	28±3***
Пик С1 предстательной железы (МОм)	45±3	70±5	21±1***	18±1***

*** $p < 0,001$

То есть, у крыс с МС происходит ухудшение кровоснабжения тазовых органов, что может вести к их хронической ишемии и являться одной из причин усиления пролиферации клеток ПЖ и развития дисфункции МП.

Важным патогенетическим фактором развития ДГПЖ считается усиление андрогенных воздействий на ПЖ. В тоже время, у больных с МС часто выявляют наличие андрогенного дефицита и обусловленных им сексуальных расстройств, что может рассматриваться как определенное противоречие [20].

Наши исследования показали, что у крыс с МС в крови происходит достоверное снижение уровня как тестостерона, так и дигидротестостерона, однако, в ткани ПЖ уровень этих гормонов достоверно повышается (табл. 5). Тканевая концентрация тестостерона возросла почти в 2 раза, а дигидротестостерона – более чем в 3 раза. Уровень эстрадиола в крови у крыс с МС достоверно снизился, тогда как в ткани ПЖ его концентрация была ниже порога определения.

Полученные результаты свидетельствуют, что уменьшение концентрации андрогенов в крови не может свидетельствовать об уменьшении андрогенных влияний на ПЖ, поскольку их тканевая концентрация, особенно дигидротестостерона, возрастает, что может стимулировать пролиферацию эпителия ПЖ. Соотношение андрогенов и эстрогенов также играет существенное значение в реализации гормональных эффектов. Эстрогены могут являться в определенной степени антагонистом андрогенов по их влиянию на половые органы. В наших опытах снижение уровня эстрадиола в крови крыс с МС оказалось более выраженным,

чем уменьшение концентрации андрогенов, в частности дигидротестостерона. Если в норме отношение дигидротестостерон/эстрадиол составило 22,4, то у крыс с МС оно возросло до 32,5, что указывало на преобладание андрогенных влияний, в том числе на пролиферацию эпителия желез предстательной железы.

Мощным стимулятором пролиферации является инсулин. Уровень этого гормона у крыс с МС достоверно возрос (табл. 5), что в сочетании с развитием у них гипергликемии и глюкозурии свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у этих животных. Этот фактор также может играть существенную роль в формировании ДГПЖ при развитии МС.

Таким образом, развитие ДГПЖ при МС могут вызывать по крайней мере 3 фактора – хроническая ишемия, усиление тканевых андрогенных воздействий и гиперинсулинемия.

Причиной ухудшения кровоснабжения тазовых органов может быть развитие артериальной гипертонии и атеросклероза магистральных артерий, а также развитие так называемой эндотелиальной дисфункции, приводящей к усилению вазоконстрикторных влияний, что часто наблюдается у больных с МС [14,21,22]. В наших исследованиях мы не могли проверить значимость этого фактора. Другим моментом может быть снижение концентрации тестостерона в крови. Этот гормон обладает прямыми вазодилаторными свойствами [23,24] и снижение его концентрации в крови может повышать тонус артериол, снабжающих тазовые органы. Косвенным подтверждением этого являют данные исследований, свидетельствующих, что терапия тестостероном кроликов с

МС уменьшает признаки тканевой гипоксии и выраженность склерозирования ПЖ [25]. К такому же результату приводила терапия кроликов с МС ингибитором ФДЭ-5 тадалафилом, снижающим тонус сосудов половых органов [26].

Развитие хронической ишемии может, с одной стороны, стимулировать пролиферацию клеточных элементов стромы ПЖ, поскольку известно, что длительная гипоксия органа ведет к его склерозированию, что показано в том числе и в отношении МП и ПЖ [27]. С другой стороны, ишемия может являться причиной повышения активности 5α-редуктазы, переводящей тестостерон в биологически более активный дигидротестостерон, поскольку кофактором этого фермента является NADPH, концентрация которого при ишемии возрастает. Действие основных ингибиторов 5α-редуктазы (финастерида, дутастерида) основано как раз на связывании NADPH-ферментного комплекса, что и блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [28].

Таким образом, хроническая ишемия может способствовать пролиферации как стромы, так и эпителия ацинусов, что мы наблюдали в наших опытах.

Механизм возрастания концентрации андрогенов в ткани ПЖ на фоне снижения их концентрации в крови крыс с МС остается неясным, но возможно, он также связан с обменными изменениями (замедлением их метаболизации), вызываемыми тканевой гипоксией.

Гиперинсулинемия при развитии МС признается не менее важным фактором, вызывающим формирование ДГПЖ, чем действие андрогенов, особенно в условиях андрогенного дефицита, имеющегося у ряда этих больных [29,30]. Помимо прямого митогенного действия инсулин может стимулировать пролиферацию клеток ПЖ опосредовано через другие метаболиты. Показано, что гиперинсулинемия стимулирует синтез

Таблица 5. Гормональный фон крыс с МС в сравнении с интактными крысами

Группы	Тестостерон		Дигидротестостерон		Эстрадиол		Инсулин в крови (мкЕд/мл)
	Кровь (г/мл)	Ткань ПЖ (пмоль/г)	Кровь (г/мл)	Ткань ПЖ (пг/г)	Кровь (г/мл)	Ткань ПЖ (пг/г)	
Контроль	3,86±0,72	2,54±0,16	538±51	89±4	24±2	<10	0,06±0,02
МС	1,53±0,09*	4,38±0,04***	423±12*	298±9***	13±2*	<10	0,14±0,02*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Примечание: <10 пг/г – ниже порога определения

инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося митогеном с антиапоптотическим действием, который также ведет к увеличению размеров ПЖ [31,32]. Также имеются данные, что инсулин может усиливать пролиферативное действие тестостерона на ПЖ, так как у кастрированных крыс индукция МС с гиперинсулинемией не вызывает гиперплазии железы [29]. Развитие инсулинорезистентности у больных с метаболическим синдромом ведет к увеличению симпатической активности в гипоталамусе (предположи-

тельно связанной с нарушением метаболизма глюкозы), вызывающей активацию α -адренорецепторов автономной нервной системы органов, в том числе ПЖ и МП, что способствует увеличению массы ПЖ и развитию симптомов нижних мочевых путей [33,34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе развития ДГПЖ при МС играет роль повышение тканевой концентрации андрогенов (тестостерона и дигидротестосте-

рона), происходящее даже на фоне сниженной концентрации этих гормонов в крови, при снижении уровня эстрогенов, а также хроническая ишемия тазовых органов, развивающаяся, вероятно, вследствие эндотелиальной дисфункции, и гиперинсулинемия, возникающая как следствие инсулинорезистентности. Развивающаяся при этом дисфункция мочеиспускания, проявляющаяся в виде гиперактивности детрузора, обусловлена преимущественно хронической ишемией мочевого пузыря. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, андрогены, хроническая ишемия, инсулинорезистентность, дисфункция мочеиспускания.

Key words: metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia, androgen, chronic ischemia, insulin resistance, voiding dysfunction.

Резюме:

Введение. У больных с метаболическим синдромом (МС) достоверно чаще развивается доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и сопутствующие ей расстройства мочеиспускания, чем у общей популяции мужчин соответствующего возраста. Патогенез этот требует специального изучения.

Материал и методы исследования. В хронических экспериментах на 10 белых беспородных крысах-самцах моделировали МС путем содержания их на гиперкалорийной диете (с избытком углеводов и насыщенных жиров) в течение 3 месяцев. 10 intactных крыс составили контрольную группу. Проводили гистологическое исследование предстательной железы (ПЖ) и мочевого пузыря (МП), определение уровней андрогенов и эстрогенов в крови и ткани ПЖ, а также уровня инсулина в крови. Определяли функциональное состояние МП методом импедансометрии с частотным преобразованием по Фурье в комбинации с инфузионной цистометрией.

Результаты исследования. Развитие МС подтверждалось данными биохимических исследований крови и мочи, выявившие развитие гликемии, глюкозурии, триглицеридемии, гиперурикемии и повышение экскреции мочевой кислоты с мочой, нарушенное соотношение холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. У крыс с МС выявили увеличение массы тела и ПЖ по сравнению с контрольной группой. Гистологическое исследование подтвердило развитие железистостромальной формы ДГПЖ и в 60% выявило гипертрофию детрузора, свидетельствующую о наличии затрудненного мочеиспускания. При инфузионной цистометрии выявили признаки развития гиперактивности детрузора. При исследовании состояния кровоснабжения ПЖ и МП методом импедансометрии с частотным анализом гармонических колебаний импеданса по Фурье обнаружено достоверное ухудшение микроциркуляции в обоих органах. Уровень тестостерона и дигидротестостерона в крови крыс с МС снижались, но в ткани ПЖ их концентрация достоверно возрастала. Уровень эстрадиола в крови крыс с МС был ниже нормы, что вело к возрастанию соотношения андрогены/эстрогены. Гипергликемия сочеталась с увеличением концентрации инсулина в крови, что свидетельствовало о развитии инсулинорезистентности.

Заключение. В патогенезе ДГПЖ при МС играют важную роль повышение концентрации андрогенов в ткани ПЖ, хроническая ишемия тазовых органов и развитие инсулинорезистентности. Дисфункция МП может быть обусловлена его хронической ишемией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders

Kirpatovskiy V.I., Chochuev O.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Kudryavtseva L.V., Frolova E.V., Kazachenko A.V.

Introduction. Benign prostatic hyperplasia and associated diseases develop significantly more often in patients with metabolic syndrome (MS) in comparison with a general male population of the same age. The pathogenesis of these conditions requires a special research.

Materials and methods. MS was modelled using 10 white thoroughbred male rats kept on hypercaloric feeding (with the excess of fats and carbohydrates) during three months. 10 intact rats constituted a control group. Histological examination of the prostate and the urinary bladder and determination of blood levels of insulin, androgens and estrogens, and prostate tissue androgens and estrogens was performed. Functional condition of the urinary bladder was analyzed by Fourier transform impedancemetry coupled with infusion cystometry.

Results. The development of MS was confirmed by the data obtained from biochemical tests of blood and urine which have identified the development of glycaemia, glycosuria, triglyceridemia, hyperuricemia, increase in uric acid excretion and disrupted ratio of cholesterol derived from high-density and low-density lipoproteins. Increased body weight and prostate was found in rats with MS in comparison with the control group. Histological examination has confirmed the development of glandular and stromal forms of benign prostatic hyperplasia and had found detrusor hypertrophy in 60% of rats which was the evidence for urination difficulties. Infusion cystometry has identified the signs of detrusor hyperactivity. A study on the blood supply of the prostate and urinary bladder by conducting Fourier transform impedancemetry has revealed a significant impairment of microcirculation in both organs. The levels of testosterone and dihydrotestosterone has lowered in the blood but their concentration has significantly increased in prostate tissue of mice with MS. The level of estradiol in the blood of mice with MS was below the norm, which has led to an increased androgens/estrogens ratio. Hyperglycemia was combined with an increase in serum insulin concentration, which indicated a development of insulin resistance.

Conclusion. The increase in the concentration of androgens in prostate tissue, chronic pelvic ischemia and development of insulin resistance play a major role in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia associated with metabolic syndrome. Urinary bladder dysfunction might be accounted by its chronic ischemia.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Fleshner NE, Bhindi B. Metabolic syndrome and diabetes for the urologist. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(7-8 Suppl 5):159-161. doi: 10.5489/auaj.2314.
- Russo GI, Castelli T, Privitera S, Fragalà E, Favilla V, Reale G, et al. Increase of Framingham cardiovascular disease risk score is associated with severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2015; 116(5):791-6. doi: 10.1111/bju.13053
- La Vignera S, Condorelli RA, Di Mauro M, Lo Presti D, Mongioi LM, Russo G, Calogero AE. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Andrology*. 2015;3(6):1082-7. doi: 10.1111/andr.12097.
- Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol* 2016; 34(2):281-289. doi: 10.1007/s00345-015-1626-0
- Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index, and metabolic syndrome in Chinese men. // *Asian J Androl* 2015;17(5):826-830. doi: 10.4103/1008-682X.148081.
- Pan JG, Liu M, Zhou X. Relationship between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome in a Chinese male population. *J Endocrinol Invest* 2014;37(4):339-44. doi: 10.1007/s40618-013-0018-9.
- Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115(1):24-31. doi: 10.1111/bju.12728.
- Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2014; 55(12):814-20. doi: 10.4111/kju.2014.55.12.814.
- Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology* 2013; 81(6):1325-9. doi:10.1016/j.urol.2013.01.042.
- Park YW, Kim SB, Kwon H, Kang HC, Cho K, Lee KI, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology* 2013;82(3):674-9. doi: 10.1016/j.urol.2013.03.047.
- Byun HK, Sung YH, Kim W, Jung JH, Song JM, Chung HC. Relationships between Prostate-Specific Antigen, Prostate Volume, and Components of Metabolic Syndrome in Healthy Korean Men. *Korean J Urol* 2012;53(11):774-8. doi: 10.4111/kju.2012.53.11.774.
- Lee YC, Liu CC, Juan YS, Wu WJ, Li WM, Yeh HC, et al. The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to α -blocker in men with BPH/LUTS. *Int J Clin Pract* 2013;67(4):356-62. doi: 10.1111/ijcp.12086.
- Cao B, Sun HB, Su JH, Shen MS, Cao ZG, Jia RP, Liu J. Correlation between metabolic syndrome and clinical progression in patients with benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(40):2823-5.
- Тюзи́ков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Влияние компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012. № 3. С. 39-47.
- McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation* 2011;82(4-5):237-43. doi: 10.1016/j.diff.2011.06.001.
- Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate* 2013;73(8):789-800. doi: 10.1002/pros.22623.
- Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(1):101-6. doi: 10.1038/pcan.2012.44.
- Azadzoi K.M., Chen B.G., Radisavljevic Z.M., Siroku M.B. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J. Urol* 2011;186 (5): 2115-2122.
- 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;3:21-27.
- Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunction. *Int J Endocrinol* 2014;2014:329456. doi: 10.1155/2014/329456.
- Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *Br J Pharmacol* 2012; 165(3):561-73. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01661.x.
- Chen IH, Tsai YS, Tong YC. Correlations among cardiovascular risk factors, prostate blood flow, and prostate volume in patients with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2012;79(2):409-414.
- 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;32(1):44-48.
- Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci* 2008;83(15-16):569-573.
- Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol*. 2012;212(1):71-84. doi: 10.1530/JOE-11-0289
- Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, et al. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: an experimental study in the rabbit. *Prostate* 2013;73(4):428-41. doi: 10.1002/pros.22584.
- Azadzoi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol*. 2010;183(1):362-369. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.103
- Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012:530121. doi: 10.1155/2012/530121.
- Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol*. 2010; 641(2-3):75-81. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.042.
- Balhara B, Burkart A, Topcu V, Lee YK, Cowan C, Kahn CR, Patti ME. Severe insulin resistance alters metabolism in mesenchymal progenitor cells. *Endocrinology*. 2015;156(6):2039-48. doi: 10.1210/en.2014-1403.
- Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011;82(4-5):261-71. doi: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
- Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armağan A, Yüksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J*. 2014;10(4):1067-71.
- Ozden C., Ozdal O.I., Urgançioğlu G., Koyuncu H. Gokkaya A., Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol*. 2007; 51(1):199-203.
- Mc Vary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2005;174(4, Pt.1): 1327-1433.

REFERENCES (14, 19)

- Tyuzikov I.A., Martov A.G., Grekov E.A. Vlijanie komponentov metabolicheskogo sindroma i gormonalnih narushenij v patogeneze zabojevanij predstatelnoj zhelezi. [Influence of metabolic syndrome components and hormonal disorders on prostate disease pathogenesis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;3: 39-47. (In Russian)
- Mudraia I.S., Ibragimov A.R., Kirpatovskiy V.I., Revenko S.V., Nestorov A.V., Gavrilov I.Yu. Otsenka funktsionalnogo sostojanija mochevogo puzirja kris metodom Furje-impedansnoj tsistimetrii. [Evaluation of rat bladder functional state by Furje-impedance cystometry. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;3:21-27. (In Russian)

Маркеры *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A* в диагностике рака предстательной железы: результаты исследования

А.В. Сивков¹, Н.Г. Кешишев¹, О.В. Меринова¹, С.Е. Северин², М.В. Савватеева³,
Е.М. Кузнецова², А.А. Раевская³, А.Д. Каприн⁴

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

²ГУЗ Московский НИИ медицинской экологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

³Биологический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова

⁴ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

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

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

Кешишев Н.Г. – к.м.н., заведующий инновационным отделом научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail:uronika@mail.ru

Keshishev N.G. – PhD, head of innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail:uronika@mail.ru

Меринова О.В. – младший научный сотрудник отдела эндоурологии научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail:ovs3@yandex.ru

Merinova O.V. – minor scientific staff in department of endourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail:ovs3@yandex.ru

Северин С.Е. – д.х.н., член-корреспондент РАН, генеральный директор ГУЗ Московский НИИ медицинской экологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Severin S.E. – Dr. Sc., corresponding member of Russian Academy of science, director of Research institute of medical ecology

Савватеева М.В. – научный сотрудник биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова. e-mail:savvateeva@ya.ru

Savvateeva M.V. – scientific staff in biological faculty in MSU of Lomonosov. e-mail:savvateeva@ya.ru

Кузнецова Е.М. – к.м.н., научный сотрудник ГУЗ Московский НИИ медицинской экологии Департамента здравоохранения г. Москвы. e-mail:ursula44@yandex.ru

Kuznetsova E.M. – PhD, scientific staff in Research institute of medical ecology. e-mail:ursula44@yandex.ru

Раевская А.А. – аспирант биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. e-mail:araevskaia@gmail.com

Raevskaya A.A. – postgraduate student in MSU of Lomonosov. e-mail:araevskaia@gmail.com

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, member of Russian Academy of science, director of Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Разработка и внедрение в клиническую практику программ ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является не только важной медицинской, но и большой социальной и экономической задачей государственного значения.

Около 30 лет назад тест PSA перевернул диагностику РПЖ, вызвав, при этом, значительный подъем частоты обнаружения заболевания на более ранних, курабельных стадиях [1,2,3]. Однако убедительные данные исследований свидетельствуют о недостаточной диагностической значимости данного маркера [4]. Кроме того, опубликованные наблюдения предоставили неоднозначные результаты о роли изучения PSA в снижении смертности от РПЖ [5,6]. Также, в связи с низкой специфичностью теста PSA, особую сложность представляет вопрос проведения

биопсий, в особенности повторных, при уровне PSA в «серой зоне» (4-10 нг/мл) [7]. Актуальным является поиск новых маркеров РПЖ и разработка на их основе тест-систем.

На сегодняшний день выявлено более 90 различных генов и их продуктов, потенциально вовлеченных в развитие РПЖ и способных, в той или иной степени, считаться маркерами данного заболевания [8-13]. Изменения ткани предстательной железы (ПЖ) в процессе малигнизации затрагивают все основные клеточные функции и находят отражение на различных уровнях клеточных структур и процессов, таких как цитоморфологические изменения, изменения в уровне экспрессии генов и их продуктов, эпигенетические изменения.

При злокачественных заболеваниях ПЖ одними из наиболее значимых событий на молекулярном уровне являются эпигенетические изменения, в частности, статуса метили-

рования ДНК [10-20]. Установлено, что опухоль-специфическое гиперметилирование 5'-регуляторных областей ряда генов, приводящее к их инактивации, можно использовать для диагностики разных патологических состояний ткани предстательной железы [21]. Одной из наиболее широко описанных эпигенетических аномалий в опухолевых клетках (в том числе ПЖ) является изменение профиля метилирования промоторной области гена *GSTπ1* (*Glutathione-S-Transferase π1*), вовлеченного в регуляцию апоптоза и утилизацию ксенобиотиков [13]. Также при малигнизации ткани ПЖ значительные эпигенетические изменения наблюдаются среди генов-супрессоров опухолевого роста [21,22]. Метилирование CpG-островков в промоторных областях таких генов приводит к их инактивации и повышению риска возникновения злокачественных заболеваний.

Из большого числа инактивируемых при РПЖ супрессоров опухолевого роста нами были выбраны следующие гены: *RARβ2* (Retinoic Acid Receptor β2), гормоно-чувствительный, вовлеченный в рецептор-опосредованную супрессию опухолевого роста и *RASSF1A* (RAS association domain family protein 1A), участвующий в регуляции апоптоза и поддержании генетической стабильности клетки [23]. Так как получение биоптата ткани ПЖ является достаточно инвазивным методом, одной из задач данного исследования было сравнение диагностических параметров исследуемых маркеров при использовании биоматериала различных типов для разработки неинвазивного способа диагностики РПЖ.

Нами определены границы промоторных областей выбранных генов и выявлены GC-богатые участки, а также предложены пары праймеров для амплификации метилированной и неметилированной последовательностей данных генов, которые могут быть использованы для детекции данных маркеров методом метил-специфической ПЦР.

Таким образом, целью настоящей работы явилось повышение эффективности диагностики РПЖ путем определения наиболее специфичной и чувствительной комбинации указанных выше молекулярных маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал работы представлен результатами клинических, лабораторных и морфологических исследований 135 пациентов европеоидной расы с подозрением на РПЖ, находившихся на обследовании в НИИ урологии¹ в 2009-2012 годах и 22 здоровых добровольцев. Критерием включения в основную группу пациентов было значение PSA крови от 4 до 10 нг/мл. Контрольная группа была сформирована из практически здоровых мужчин без выявленных патологических изменений в ПЖ. В данной группе не

было образцов ткани ПЖ в силу отсутствия показаний к биопсии.

На основе гистологически верифицированных диагнозов были сформированы следующие экспериментальные группы:

I – группа больных хроническим простатитом вне обострения (n=46);

II – группа больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) разной степени (n=62);

III – группа больных РПЖ (аденокарцинома ПЖ) разной степени дифференцировки (n=27);

IV – группа условно-здоровых лиц без выявленных патологических изменений в предстательной железе (n=22).

Для сравнения параметров получаемого генетического материала, эффективности проведения амплификации и с учетом экономической целесообразности исследования, были выбраны следующие типы биологического материала: цельная кровь; моча, собираемая после проведения процедуры пальцевого ректального исследования (ПРИ) предстательной железы; образцы ткани ПЖ, полученные при биопсии, как наиболее полноценный тип материала для исследования. Из данных видов биоматериала выделены образцы ДНК и сформирован банк материалов для дальнейшего изучения указанной панели молекулярных маркеров.

Для детекции изменений в статусе метилирования промоторных областей указанных выше генов использовали одну из модификаций ПЦР – метилспецифическую ПЦР (МС-ПЦР или MSP). Выделение геномной ДНК (гДНК) проводили при помощи набора реагентов Genomic

DNA Purification kit (Promega), согласно инструкции производителя. Концентрацию гДНК определяли спектрофотометрически. Затем гДНК подвергали метабисульфитной конверсии при помощи набора реагентов EpiTect® Bisulfite kit (Qiagen) согласно инструкции производителя.

Оценивали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного теста и предсказательную ценность отрицательного результата. При расчете диагностических параметров разрабатываемой системы маркеров использовали условные обозначения, определения и формулы стандартной четырехпольной таблицы (Р. Флетчер «Клиническая эпидемиология»). Также были рассчитаны показатели площади под ROC-кривой (AUC). Качество исследуемых диагностических маркеров оценивали по экспертной шкале для значений AUC.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с доброкачественными заболеваниями ПЖ I-II групп составил $66,6 \pm 8,0$ лет [M ± m] (41-82). Средний уровень PSA у этих пациентов был равен $7,0 \pm 1,8$ нг/мл (4,0-9,9), а у больных РПЖ (III группа) – $7,3 \pm 1,7$ (4,7-9,7). Средний объем ПЖ в I и II группах составил $51,6 \pm 24,2$ см³ (46,9-56,2), а у больных РПЖ (III) – $41,4 \pm 24,3$ см³ (31,8-51). Среднее значение показателя Gleason в группе с диагностированным РПЖ составило $6,6 \pm 0,7$ балла (5-8). Индекс Gleason ≤ 6 баллов выявлен у 20 (74%) больных, ≥ 7 баллов – у 7 (26%). Среднее число «положительных» биоптатов – $3,6 \pm 2,5$ (1-12), средний процент поражения биоптата $49,3 \pm 28,0\%$ (10-100) (табл. 1). ■

Таблица 1. Общая характеристика больных РПЖ (n=27)

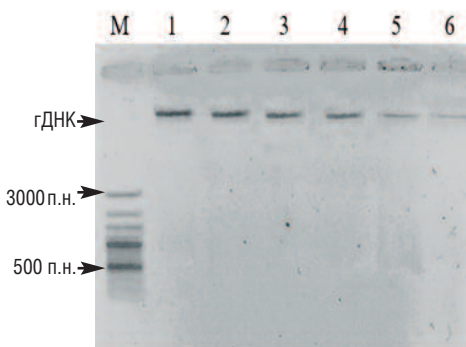
Показатель	Среднее значение
Возраст	67,3±8,3 (47-79)
PSA	7,3±1,7 (4,7– 9,7)
Показатель Gleason	6,3±0,7 (5-8)
Среднее число «положительных» биоптатов	3,6±2,5 (1-12)
Средний % поражения биоптата	49,3±28,0 (10-100)

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

В группе больных РПЖ отмечено следующее распределение по стадиям заболевания:

- T1cNoMo – 37% (n=10);
- T2aNoMo – 22% (n=6);
- T2bNoMo – 14,8% (n=4);
- T2cNoMo – 14,8% (n=4);
- T3aNoMo – 3,7% (n=1);
- T3bNoMo – 7,4% (n=2).

При спектрофотометрическом определении концентрации полученной гДНК было обнаружено, что наиболее эффективное ее выделение возможно из образцов ткани ПЖ, цельной крови больных и лимфоцитов (образцы 1-4), в то время как выделение гДНК из клеток, обнаруживаемых в образцах мочи, оказалось гораздо менее эффективным (образцы 5 и 6). Таким образом, была определена наиболее перспективная среда и способ хранения биологического материала (рис. 1).



Условные обозначения:

М – маркеры молекулярной массы.

1 – гДНК, выделенная из образца ткани предстательной железы, полученного при биопсии и замороженного при -70°C ,
2 – гДНК, выделенная из цельной крови, замороженной при -20°C ,
3,4 – гДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови, лизированных и замороженных при -70°C ,
5 – гДНК, выделенная из клеток, обнаруженных в моче после проведения ПРИ, лизированных и замороженных при -70°C ,
6 – гДНК, выделенная из клеток, обнаруженных в моче после проведения ПРИ и замороженных в PBS при -20°C .

Рис. 1. Электрофоретический анализ качества геномной ДНК, выделенной из различных типов биологического материала, хранившегося в различных условиях (0,7% агарозный гель)

Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов были вычислены для каждого маркера в отдельности и для системы маркеров в целом. В таблице 2 отражены значения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности исследуемых ДНК-маркеров, с учетом типа биологического мате-

риала, из которого была выделена ДНК для проведения анализа.

При анализе характеристик диагностической системы, вычисленных на выборке образцов гДНК, выделенных из цельной крови, чувствительность составила 77,8%, а специфичность – 58,3%. Чувствительность и специфичность системы маркеров, определенная в выборке образцов гДНК, выделенных из мочи, оказалась несколько ниже: 74,1% и 52,8%, тогда как для ткани ПЖ эти показатели достигли 88,9% и 84,3%, соответственно.

Произведена оценка качества диагностической модели определения исследуемых маркеров в различных диагностических средах посредством ROC-анализа для каждого маркера в отдельности и их совокупности. При определении исследуемой панели маркеров в совокупности AUC составил: для мочи после ПРИ – 0,672 (95% ДИ 0,586 – 0,751); для крови – 0,736 (95% ДИ 0,653-0,808) и для биоптатов ПЖ – 0,891 (95% ДИ 0,826 – 0,938) (рис. 2). Согласно экспертной шкале значений AUC, эти показатели соответствуют диагностической модели среднего, хорошего и очень хорошего качества, соответственно.

Таким образом, наиболее эффективное выделение изучаемой гДНК возможно из образцов ткани

ПЖ и цельной крови, в то время, как выделение ДНК из клеток, обнаруживаемых в образцах мочи, является значительно менее эффективным.

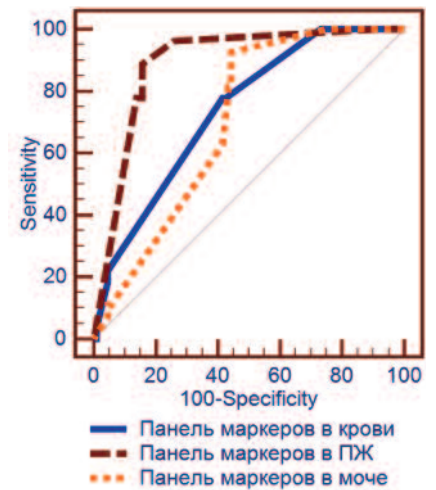


Рис. 2. ROC- кривая панели маркеров, определенных в крови, моче и биопсийном материале

Проведен корреляционный анализ зависимости экспрессии исследуемых маркеров в различных средах организма при РПЖ от других клиничко-морфологических параметров. Определяли коэффициент корреляции Спирмена (r) и коэффициент значимости (p). Статистически значимая корреляционная связь была выявлена между уровнем PSA и маркером $RAR\beta 2$ в крови ($r=0,3950$, $p=0,0414$). Также установлена достоверная обратная корреляция числа позитивных биоптатов с

Таблица 2. Клинические характеристики диагностической системы маркеров РПЖ, выделенных из цельной крови, образцов ткани предстательной железы и мочи после пальцевого ректального исследования

Показатель	Среда	Метилирование промоторной области гена			
		<i>GSTπ1</i>	<i>RARβ2</i>	<i>RASSF1A</i>	Суммарно
Чувствительность	Кровь	63,0	70,4	77,8	77,8
	Биоптат	85,2	88,9	88,9	88,9
	Моча	85,2	66,7	74,1	74,1
Специфичность	Кровь	59,3	33,3	57,4	58,3
	Биоптат	68,5	75,0	84,3	84,3
	Моча	38,0	38,0	57,4	52,8
+ PV	Кровь	28,0	20,7	29,9	26,2
	Биоптат	41,3	46,2	59,8	49,1
	Моча	24,4	21,0	29,9	25,1
- PV	Кровь	86,2	82,5	89,3	86,0
	Биоптат	94,9	95,5	96,5	95,6
	Моча	89,0	81,7	88,9	86,5
Диагностическая точность	Кровь	60,9	44,0	60,6	33,2
	Биоптат	72,8	77,1	85,7	60,3
	Моча	45,7	44,8	60,0	26,9

экспрессией маркера *RASSF1A* в моче ($r=-0,4065$, $p=0,0354$) и статистически значимая обратная корреляция объема ПЖ с экспрессией данного маркера в ткани ПЖ ($r=-0,4505$, $p=0,0184$). Такие параметры, как процент пораженного опухолью столбика, стадия заболевания, сумма баллов по шкале Gleason не выявили статистически значимой корреляции с экспрессией маркеров в различных биологических средах.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы появляется все больше исследований, посвященных генетическим маркерам РПЖ, в том числе и включенным нами в изучаемую панель. Авторы приводят различные данные об их диагностической значимости, в зависимости от метода детекции, среды определения, клинической группы и пр. (табл.3) [24].

Так, чувствительность и специфичность *GSTP1* (*GSTP1*) при исследовании биоптатов оценивают в 73-91% и 100%, в сыворотке крови – 72% и 100%, а в постмассажной порции мочи, как 36-73% и 98-100%, соответственно [25]. В нашем исследовании

эти показатели оказались несколько ниже, практически во всех средах.

Чувствительность и специфичность *RARβ2* в зависимости от метода исследования Т. Gao с соавт. оценивают следующим образом: для биоптатов ПЖ в 54-97% и 77-100%; в моче – 35-62% и 91-97%, соответственно [24]. Отдельные авторы публикуют данные о крайне высокой эффективности определения *RARβ2* в крови с использованием метода количественной ПЦР (КМС-ПЦР или QMSP): чувствительность – 98%; специфичность – 89%; AUC – 0,936 (95% ДИ 0,895 – 0,977; $p<0,001$) [26]. В нашем исследовании чувствительность МС-ПЦР при определении *RARβ2* в крови и специфичность во всех средах оказались несколько ниже.

Ряд авторов указывают на существование некоторых различий экспрессии генов *GSTP1* и *RARβ2* в ткани РПЖ у мужчин кавказской и негроидной рас: AUC для *GSTP1* – 0,969 и 0,811, а для *RARβ2* – 0,969 и 0,922, соответственно [27].

По данным метаанализа J. Pan и соавт. обобщенные показатели чувствительности и специфичности *RASSF1A* в ткани ПЖ достигают

0,79 (95% ДИ 0,64-0,89) и 0,84 (95% ДИ 0,63-0,94), соответственно [28]. Объединенные показатели чувствительности и специфичности *RASSF1A* в биологических жидкостях (кровь, сыворотка, моча) – существенно ниже: 0,6 (95% ДИ 0,08-0,96) и 0,93 (95% ДИ 0,75-0,98). Эти же тенденции отмечены и в нашем исследовании.

Найдены результаты лишь одного исследования, в котором оценивали метилирование в сыворотке крови комбинации генов, аналогичной нашей (*GSTP1*, *RARβ2* и *RASSF1A*), методом МС-ПЦР [29]. Чувствительность и специфичность теста по данным авторов составила 20% и 100%, соответственно, тогда как в нашей работе эти показатели были равны 77,8% и 58,3%.

Сравнение диагностических параметров разрабатываемой панели с другими маркерами РПЖ демонстрирует преобладание ее специфичности в крови относительно PSA (58,3% против 13,9%, $p<0,05$), при сопоставимой чувствительности. С клинической точки зрения определенный интерес представляет возможность совместного применения теста PSA и исследуемых маркеров в крови, для увеличения диагностической эффективности за счет повышения чувствительности и специфичности комбинации. Проведенные расчеты показали некоторое увеличение AUC до 0,746 (95% ДИ(0,664-0,817) при таком подходе, что соответствует диагностической модели хорошего качества (рис. 3). ■

Таблица 3. Метилированные гены, определяемые при диагностике РПЖ в биоптатах и других биологических жидкостях [24]

Gene/Gene cohort	Specimen	Sensitivity %	Specificity %	Refs.
<i>GSTP1</i>	Biopsy	91 (10/11)	100	52
<i>GSTP1</i>	Biopsy	73 (11/15)	100	141
<i>GSTP1</i>	Biopsy	75 (46/61)	100	142
<i>GSTP1, RARβ2, APC, TIG1</i>	Biopsy	97 (59/61)	100	144
<i>GSTP1</i>	Biopsy washing	100 (10/10)	100	143
<i>GSTP1</i>	Ejaculate	44 (4/9)	NA	139
<i>GSTP1</i>	Ejaculate	50 (4/8)	100	140
<i>GSTP1</i>	Serum	72 (23/32)	100	140
<i>GSTP1, PTGS2, Reprimo, TIG1</i>	Serum	42–47	92	148
<i>GSTP1, RASSF1, RARβ2</i>	Serum	28 (24/83)	100	149
<i>GSTP1</i>	Urine	27 (6/22)	100	145
<i>GSTP1</i>	Urine post massage	36 (4/11)	100	140
<i>GSTP1</i>	Urine post massage	73 (29/40)	98	152
<i>GSTP1</i>	Urine post biopsy	39 (7/18)	NA	151
<i>GSTP1, APC, EDNRB</i>	Urine post biopsy	71 (12/17)	NA	153
<i>GSTP1, INK4α, ARF, MGMT</i>	Urine	87 (45/52)	100	154
<i>GSTP1, INK4α, ARF, MGMT, RARβ2, TIMP3, CDH1, RASSF1A, APC</i>	Urine	100 (52/52) (positive for at least one gene)	<100	154
<i>GSTP1, RARβ2, APC, RASSF1A</i>	Urine post massage	86	89	86
<i>GSTP1, RASSF1A, ECDH1, APC, DAPK, MGMT, p14, p16, RARβ2, TIMP3</i>	Urine post massage	93 (positive for at least one gene)	NA	86
<i>GSTP1, RARβ2, APC</i>	Urine	55	80	120
<i>GSTP1, gal3</i>	Biopsy	96 (26/27)	100	127
<i>GSTP1, gal3</i>	Serum	100 (4/4)	100	127
<i>GSTP1, gal3</i>	Urine	100 (22/22)	ND	Unpublished



Рис. 3. ROC-кривая для совокупной панели маркеров и PSA, определенных в сыворотке крови

Специфичность изучаемой в настоящей работе панели маркеров превосходит таковую для соотношения свободного fPSA к PSA, нового маркера [-2]proPSA и PHI («индекс здоровья ПЖ»), для которых при 90% чувствительности она составляет 17%, 33% и 32%, соответственно [30]. В то же время, как свидетельствуют недавно опубликованные нами данные, чувствительность и специфичность комбинации генов *PCAZ* и *TMPRSS2-ERG* при определении их в постмассажной порции мочи, превышает параметры изучаемой панели и составляют 83% и 78%, соответственно [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одновременное использование нескольких перспективных и активно изучаемых молекулярно-генетических маркеров, таких

как *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A*, оправдано с учетом крайней гетерогенности и «мультифакторной» природы РПЖ. Специфичность панели превышает таковую для большинства применяемых в клинике маркеров РПЖ (PSA; fPSA; [-2]proPSA; PHI), уступая лишь *PCAZ* и *TMPRSS2-ERG*, определяемых в постмассажной моче.

По данным настоящей работы экспрессия исследуемой панели маркеров в биологических средах не связана со степенью дифференцировки РПЖ по Gleason и стадией заболевания, в связи с чем, ее использование для оценки агрессивности и стадирования РПЖ считаем нецелесообразным.

Различия диагностических показателей по отдельным генам и системе маркеров в целом, отмеченные в настоящем исследовании, по сравнению с литературными данными, вероятно, несут технологический

характер и связаны с особенностями примененной методики детекции, которая требует совершенствования.

Наиболее репрезентативным типом биологического материала является ткань ПЖ, однако кровь, с точки зрения неинвазивной диагностики и скрининга – наиболее выигрышна, т.к. не требует участия специалиста для получения постмассажной мочи, а также позволяет произвести забор необходимых анализов и маркеров «единым пакетом». Диагностические параметры системы *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A*, рассчитанные для определения в крови, клинически приемлемы. При совместном применении с PSA возможно создание диагностической модели хорошего качества. Клиническая и медико-экономическая целесообразность такой комбинации требует дополнительных исследований. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, диагностика, онкомаркеры, молекулярные маркеры, ДНК-маркеры, маркеры *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A*.

Key words: prostate cancer, screening, diagnosis, tumor markers, molecular markers, DNA markers, *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A*.

Резюме:

Введение. Около 30 лет назад тест PSA перевернул диагностику рака предстательной железы (РПЖ), однако, в настоящее время существуют убедительные данные о недостаточной диагностической значимости данного маркера. Актуальным становится поиск новых маркеров рака предстательной железы и разработка на их основе тест-систем.

Материалы и методы: Клинический материал работы представлен результатами исследований 135 пациентов с уровнем ПСА крови от 4 до 10 нг/мл, и 22 здоровых добровольцев. Были выбраны следующие типы биологического материала: кровь, моча после проведения процедуры пальцево-ректального исследования (ПРИ) и биоптаты предстательной железы (ПЖ). Для детекции изменений в статусе метилирования промоторных областей *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A* использовалась ПЦР.

Результаты и обсуждения. Средний возраст больных в группе с доброкачественными заболеваниями ПЖ составил $66,62 \pm 7,98$ лет [M ± m] (41-82). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов определения статуса метилирования промоторных областей генов *GSTπ1*, *RARβ2*, *RASSF1A* (суммарно), при определении в ткани ПЖ, составляет 88,9%, 84,3%, 49,5% и 95,6%; при определении в крови – 77,8%, 58,3%, 26,2% и 86%; при определении в образцах мочи после массажа ПЖ – 74,1%, 52,8%, 25,1% и 86,5%, соответственно. При сравнении диагностических характеристик

Summary:

Markers for prostate cancer diagnostics: *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A*. Results from a study

Sivkov A. V., Keshishev N. G., Merinova O. V., Severin S. E., Savvateeva M. V., Kuznetsova E. M., Raevskaya A. A., Kaprin A. D.

Introduction. 30 years ago, the PSA test made a radical change in prostate cancer diagnostics. However, today there is hard data indicating its limited diagnostic relevance of this marker. A search for new markers of prostate cancer and development of test systems on their basis is becoming relevant.

Materials and methods. The clinical material for the study was represented by the results of examining 135 patients with PSA blood level ranging from 4 to 10 ng/ml and also from 22 healthy volunteers. The following types of biological materials were chosen: blood, urine after digital rectal examination (DRE) and prostate biopsy. PCR was used to determine the changes in methylation status of *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A* promoter regions.

Results and discussion. The mean age of patients with benign prostate diseases was 66.62 ± 7.98 years [M ± m] (41-82). Sensitivity, specificity and prognostic values of positive and negative results of determination of methylation status of *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A* promoter regions constitute 88.9%, 84.3%, 49.5% and 95.6% (for prostate tissue analysis); 77.8%, 58.3%, 26.2% and 86% (for blood analysis) and 74.1%, 52.8%, 25.1% and 86.5% (for urine samples analy-

маркеров *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A*, определяемых в крови, с PSA, специфичность диагностической системы превосходит специфичность теста PSA (58,3% против 13,9%, $p < 0,05$). Экспрессия исследуемых маркеров в биологических средах не взаимосвязана со степенью дифференцировки РПЖ по Глиссону и стадией заболевания.

Выводы: Одновременное использование молекулярно-генетических маркеров, таких как *GSTπ1*, *RARβ2* и *RASSF1A* для диагностики РПЖ наиболее полно характеризует происходящие генетические изменения и является оптимальным с учетом крайней гетерогенности и «мультифакторной» природы онкологических заболеваний железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

sis after prostate massage), respectively. When diagnostic properties of blood-determined *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A* markers are compared with PSA, the specificity of this diagnostic system is higher than the PSA test specificity (58.3% versus 13.9%, $p < 0.05$). Expression of the investigated markers in biological media does not correlate with the stage of the disease and differentiation status (according to Gleason score).

Results. Simultaneous detection of molecular genetic markers, such as *GSTπ1*, *RARβ2* and *RASSF1A*, regarded as an optimal way for it diagnostics of prostate cancer and provides an indepth characterization of genetic changes and is, if considering extreme heterogeneity and multifactorial nature of prostate diseases.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317(5): 909-916.
2. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143(6): 1146-1154.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 325(18): 1156-1161.
4. Yao SL, Lu-Yao G. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(13): 958-960.
5. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5):445-52. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70104-9.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
7. Krumholtz JS, Carvalhal GE, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002; 60(3):469-473.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1320-1328. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
9. O'Shaughnessy M, Konety B, Warlick C. Prostate cancer screening: issues and controversies. *Minn Med* 2010; 93(8):39-44.
10. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res* 1998; 72: 141-196.
11. Bird A. The essentials of DNA methylation. *Cell* 1992; 70 (1):5-8.
12. Merlo A., Herman J.G., Mao L., Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC et al. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nat Med* 1995; 1(7): 686-692.
13. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(12):6870-6875.
14. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S, Henrique R, Rosenbaum E, Van Criekinge W, et al. Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6569-6575.
15. Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. *Br J Cancer* 2009; 100(2): 240-245. doi: 10.1038/sj.bjc.6604771
16. Nelson WG, Yegnasubramanian S, Agoston AT, Bastian PJ, Lee BH, Nakayama M, et al. Abnormal DNA methylation, epigenetics, and prostate cancer. *Front Biosci* 2007; 12:4254-4266.
17. Dobosy JR, Roberts JL, Fu VX. The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177(3):822-831.
18. Li LC. Epigenetics of prostate cancer. *Front Biosci* 2007; 12:3377-3397.
19. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007; 8(4):286-298.
20. Hoque MO, Kim MS, Ostrow KL, Liu J, Wisman GB, Park HL, et al. Genome-wide promoter analysis uncovers portions of the cancer methylome. *Cancer Res* 2008; 68(8):2661-2670. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5913
21. Henrique R, Jerónimo C, Teixeira MR, Hoque MO, Carvalho AL, Pais I, et al. Epigenetic heterogeneity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: clues for clonal progression in prostate carcinogenesis. *Mol Cancer Res* 2006; 4 (1):1-8.
22. Jerónimo C, Henrique R, Hoque MO, Mambo E, Ribeiro FR, Varzim G, et al. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 10:8472-8478.
23. Aitchison A, Warren A, Neal D, Rabbitts P. RASSF1A promoter methylation is frequently detected in both pre-malignant and non-malignant microdissected prostatic epithelial tissues. *Prostate* 2007; 67(6):638-644.
24. Gao T, He B, Pan Y, Li R, Xu Y, Chen L, Nie Z, Gu L, Wang S. The association of retinoic acid receptor beta2 (RARβ2) methylation status and prostate cancer risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One* 2013; 8(5):62950. doi: 10.1371/journal.pone.0062950
25. Ahmed H. Promoter Methylation in Prostate Cancer and its Application for the Early Detection of Prostate Cancer Using Serum and Urine Samples. *Biomarkers in Cancer* 2010; 2010(2):17-33.
26. Dumache R, Puiu M, Minciú R, Bardan R, David D, Tudor A, Bumbăcilă B. Retinoic acid receptor β2 (RARβ2): noninvasive biomarker for distinguishing malignant versus benign prostate lesions from bodily fluids. *Chirurgia (Bucur)* 2012; 107(6):780-784.
27. Kwabi-Addo B, Wang S, Chung W, Jelinek J, Patierno S, Wang B, et al. Identification of Differentially Methylated Genes in Normal Prostate Tissues from African American and Caucasian Men. *Clin Cancer Res* 2010; 16(14):3539-3547. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3342
28. Pan J, Chen J, Zhang B, Chen X, Huang B, Zhuang J, Mo C, et al. Association between RASSF1A promoter methylation and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2013; 8(9):75283. doi:10.1371/journal.pone.0075283
29. Sunami E, Shinozaki M, Higano CS, Wollman R, Dorff TB, Tucker SJ, et al. Multimarker circulating DNA assay for assessing blood of prostate cancer patients. *Clin Chem* 2009; 55(3):559-567. doi: 10.1373/clinchem.2008.108498
30. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2]proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4):729-739. doi: 10.1515/cclm-2012-0410.
31. Sivkov A, Efremov G, Mihaylenko D, Apolikhin O. PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. 8th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers

Лечение остеопороза у мужчин

А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, А.А. Трудов, Э.З. Рабинович

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

Сведения об авторах:

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

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

Кешишев Н.Г. – к.м.н., заведующий инновационным отделом научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail – ironika@mail.ru

Keshishev N.G. – PhD, head of innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail – ironika@mail.ru

Трудов – м.н.с. инновационного отдела научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Trudov – minor scientific stuff in innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Рабинович Э.З. – н.с. инновационного отдела научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Rabinovich E.Z. – researcher in innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Остеопороз у мужчин является значимой медицинской, социальной и экономической проблемой. Несмотря на то, что остеопороз считают более распространенным заболеванием у женщин, было подсчитано, что до одной трети новых переломов вследствие остеопороза происходит у мужчин [1]. Тем не менее, остеопороз считают болезнью женщин. Остеопороз у мужчин часто остается нелеченным, вследствие отсутствия достаточного внимания к данной проблеме, тем самым, повышая риск появления новых переломов [2-5].

Распространенность перелома у мужчин молодого возраста на самом деле выше, чем у женщин, однако, в среднем возрасте это соотношение меняется. Несмотря на относительную хрупкость костей, способствующей возникновению переломов у молодых мужчин, многие из них являются результатом повышенной энергичности и травм, возникающих во время занятий спортом, при дорожно-транспортных происшествиях или во время работы. Потеря костной массы и постепенное ухудшение биомеханических свойств костной ткани, а также регрессия нервно-мышечной функции и, как следствие, повышение склон-

ности к падениям, способствуют экспоненциальному увеличению частоты переломов у пожилых мужчин. Однако, возрастной риск переломов у мужчин после 50 лет в два раза меньше чем у женщин, а переломы вследствие остеопороза происходят в среднем на 5-10 лет позже, чем у женщин. Таким образом, риск переломов вследствие остеопороза у мужчин возникает в более старшем возрасте. Из-за повышения возраста заболеваемости и более короткой продолжительности жизни, риск возникновения переломов у мужчин старше 50 лет ниже (от 13 до 25%), чем у женщин (до 50%) [6-9].

ПРИЧИНЫ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

Остеопороз у мужчин может быть «первичным», который включает в себя старческий остеопороз, болезнь остеопороз-псевдоглиома, и «идиопатический» остеопороз у молодых мужчин. Остеопороз также может быть вторичным, то есть как следствие другой болезни или ее лечения. Некоторые из наиболее распространенных вторичных причин остеопороза у мужчин включают в себя: лечение глюкокортикоидами, злоупотребление алкоголем, обструктивная болезнь легких, гипогона-

дизм, хирургическая кастрация и андроногенная терапия при раке предстательной железы (РПЖ) [9,10]. Различия между первичным и вторичным остеопорозом не являются абсолютными. Действительно, неблагоприятные факторы могут быть просто факторами риска модуляции экспрессии первичного (старческого) остеопороза и играть решающую роль в его патогенезе.

БИСФОСФОНАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

Бисфосфонаты в настоящее время – наиболее изученные и наиболее используемые лекарственные препараты для лечения остеопороза. Они являются ингибиторами резорбции костной ткани. В настоящее время для лечения остеопороза у людей одобрены такие бисфосфонаты, как алендронат, ризедронат и золедроновая кислота.

АЛЕНДРОНАТ

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании на протяжении двух лет оценивалась минеральная плотность костной ткани на фоне ежедневного перорального приема

алендроната в дозе 10 мг с одновременным приемом кальция и витамина D [11]. Субъектами исследования были 241 мужчина в возрасте от 31 до 87 лет (средний возраст 63 года) с подтвержденным остеоденситометрией остеопорозом шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. У половины мужчин, принимавших участие в исследовании, в анамнезе был перелом позвонка на фоне низкого сывороточного уровня свободного тестостерона. Мужчины с вторичными причинами остеопороза были исключены из исследования. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника увеличилась на $7,1 \pm 0,3\%$ у мужчин, получавших алендронат, по сравнению с $1,8 \pm 0,5\%$ у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$); МПКТ шейки бедренной кости увеличилась на $2,5 \pm 0,4\%$ при активном лечении, по сравнению с отсутствием существенных изменений у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Такое увеличение МПКТ на фоне лечения алендронатом у мужчин сопоставимо с аналогичным увеличением ее при приеме алендроната у женщин в постменопаузе. МПКТ не зависела от уровня тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, или наличия исходного перелома позвоночника [12]. Исследование не имело цели оценить эффективность предотвращения переломов, однако у мужчин, получавших алендронат, отмечено меньшее снижение роста (0,6 мм у пациентов, получавших алендронат, против 2,4 мм – у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,02$)), а численное сокращение рисков, как перелома позвоночника, так и переломов других костей не достигло статистической значимости [11].

РИЗЕДРОНАТ

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании была проведена оценка состояния МПКТ на фоне пе-

рорального приема ризедроната в дозе 35 мг одновременно с ежедневным приемом кальция и витамина D на протяжении 2-х лет [13]. В исследовании приняли участие 284 мужчины с подтвержденным остеопорозом поясничного отдела позвоночника T-score $\leq -2,5$ и шейки бедренной кости T-score ≤ -1 , или поясничного отдела позвоночника T-score ≤ -1 и шейки бедренной кости T-score ≤ -2 . Около 35% мужчин уже имели перелом позвоночника. Среднее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным составило 4,5% (95% ДИ: 3,5%, 5,6%, $p < 0,001$) в то время как в шейке бедренной кости значительного увеличения МПКТ не отмечено. Наблюдаемый эффект увеличения МПКТ, а также снижение уровней биохимических маркеров резорбции костной ткани при использовании ризедроната, ранее уже был отмечен при лечении остеопороза в постменопаузе. Эффекты лечения у мужчин, казалось, не зависят от уровня сывороточного тестостерона. Данное исследование не дало возможности изучить риск развития переломов, так как не было существенных различий в частоте их возникновения у пациентов, как с активным лечением, так и получавших плацебо [13].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

По результатам исследования HORIZON, в котором принимали участие 508 мужчин и 1619 женщин с переломом нижней трети бедренной кости, перенесших хирургическое лечение, золедроновая кислота была одобрена к использованию у мужчин с повторными переломами. Пациенты получали Золедроновую кислоту в дозе 5 мг один раз в год внутривенно, одновременно с ежедневным приемом кальция и витамина D [14]. Исследование показало, что активное лечение, по сравнению с плацебо, снижает риск развития клинических переломов на 35% от общего числа исследуемых. В то же время не наблюдалось статистического значимого

различия по количеству переломов у мужчин между группами (16 переломов или 7,45% – при применении золедроновой кислоты и 20 переломов или 8,7% – в группе плацебо). Анализ данных в подгруппе мужчин, участвующих в исследовании, показал, что увеличение МПКТ у мужчин статистически аналогично с таковой у женщин с недавним переломом бедренной кости [14,15].

Ещё в одном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании был изучен риск переломов костей у мужчин с подтвержденным остеопорозом. Пациенты получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год с одновременным ежедневным приемом 1000-1500 мг кальция и 800-1200 МЕ витамина D [16]. В исследовании, которое длилось 2 года, вошло 1199 мужчин с первичным, или гипогонадизм-ассоциированным остеопорозом (возраст 50-85 лет, средний 65,8). В исследование были включены мужчины с переломом бедренной кости, шейки бедра, или с переломами тел позвонков легкой или умеренной степени, у которых МПКТ T-score $\leq -1,5$, а также мужчины без переломов, но при наличии у них T-score $\leq -2,5$ в вышеперечисленных костях скелета. Частота возникновения нового морфометрического перелома позвоночника в течение 24-месячного периода в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту составила 1,6%, а в группе плацебо – 4,9%, что говорит о снижении риска на 67% (относительный риск 0,33; 95% ДИ, от 0,16 до 0,70; $p = 0,002$). В целом снижение риска развития перелома позвоночника, повышение МПКТ и снижение уровня биохимических маркеров метаболизма костной ткани соответствовали результатам исследований у женщин в постменопаузе [16,17].

В сравнительном исследовании были оценены две группы мужчин с низкой МПКТ. Мужчины из первой группы получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год, а вторая группа еженедельно

получала алендронат в дозе 70 мг перорально. На протяжении 24 месяцев в обеих группах наблюдалось одинаковое увеличение МПКТ. Изменения биохимических маркеров костного метаболизма были более значимыми для золедроновой кислоты в ранние сроки после внутривенного введения, но сопоставимыми по значению в обеих группах при оценке в 12 и 24 месяца [18].

Вследствие ограниченного объема информации, доступной главным образом из небольших исследований, у мужчин в настоящее время не выявлено никаких проблем гендерного характера, связанных с приемом бисфосфонатов. Также, учитывая более ограниченный клинический опыт применения бисфосфонатов у мужчин, по сравнению с женщинами в постменопаузе, безопасность их применения у мужчин следует рассматривать на основании доказанной безопасности у женщин. Наиболее частыми осложнениями приема бисфосфонатов являются редкое возникновение остеонекроза челюсти и атипичный перелом бедренной кости.

ДЕНОСУМАБ

Деносумаб это «анти-резорбтивный» препарат схожий с бисфосфонатами. Его действие заключается в связывании моноклональных антител и нейтрализации активности “receptor activator of nuclear factor- κ B ligand” (RANKL) – ключевого цитокина остеокластов. Таким образом, деносумаб имеет остеопротегерин-подобную активность. Деносумаб используют для увеличения костной массы у мужчин с высоким риском переломов, страдающих метастатическим РПЖ и получающих андрогендепривационную терапию, и недавно был одобрен для лечения с целью увеличения костной массы у мужчин с остеопорозом.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 36 месяцев, исследованию подвер-

глись мужчины с неметастатическим РПЖ, получающие андрогендепривационную терапию. Пациентам один раз в шесть месяцев вводили деносумаб в дозе 60 мг подкожно, с ежедневным приемом, по меньшей мере, 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D [19]. Все пациенты имели гистологически-подтвержденный РПЖ и получали андрогендепривационную терапию (двухсторонняя орхэктомия, или терапии аналогами ЛГРГ) с ожидаемой продолжительностью периода исследования и лечения в течение 12 или более месяцев. Всего исследованию подверглось 734 пациента, около 60% из которых завершили 36-месячное исследование. Возраст пациентов составлял 70 лет и старше, или наблюдались пациенты моложе 70 лет, но с МПКТ в поясничном отделе позвоночника, также шейки бедренной кости по T-score <1. МПКТ в поясничном отделе позвоночника в течение 24 месяцев (т.н. первичная конечная точка) увеличилась на 5,6% в группе деносумаба, и снизилась на 1,0% в группе плацебо. Различие было существенным уже в течение первого месяца наблюдения. Значительное увеличение МПКТ, по сравнению с плацебо, также наблюдались в средней и дистальной трети бедренной кости, шейки бедренной кости на всем протяжении исследования. Уровни биохимических маркеров метаболизма костной ткани значительно уменьшились в группе активного лечения по сравнению с плацебо. Через 36 месяцев у пациентов, получавших деносумаб, отмечалось значительное снижение частоты новых переломов позвонков – 1,5% против 3,9% в группе плацебо (RR, 0,38; 95% CI, 0,19-0,78; $p = 0,006$); частота переломов позвоночника также значительно снизилась после 12 и 24 месяцев лечения ($p = 0,004$) [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном E. Orwoll и соавт., на протяжении одного года оценивали влияние подкожного введения деносумаба в дозе 60 мг каждые 6 месяцев с

одновременным ежедневным приемом кальция и витамина D у мужчин с низкой МПКТ [20]. В исследование были включено 242 мужчины в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст 65 лет) с МПКТ в поясничном отделе позвоночника или шейке бедренной кости по T-score от -2,0 до -3,5, а также пациенты с остеопорозом, имеющие в анамнезе перелом поясничного отдела позвоночника или шейки бедренной кости и МПКТ по T-score от -1,0 до -3,5. Через 12 месяцев приема деносумаба зарегистрировано увеличение МПКТ на 5,7% в поясничном отделе позвоночника, 2,4% – в средней трети бедра, и на 2,1% в шейке бедренной кости, по сравнению с плацебо.

Исследования по применению деносумаба у мужчин не выявили никаких гендерно-специфичных осложнений. При использовании деносумаба возможны редкие, но серьезные побочные эффекты, которые включают в себя потенциально тяжелые реакции гиперчувствительности, гипокальциемию, остеонекроз челюсти и атипичный перелом бедренной кости.

ТЕРИПАРАТИД

Терипаратид – это костеобразующий агент, который представляет из себя аналог паратиреоидного гормона (ПТГ). Это синтетический пептид, состоящий из 34 аминокислот, соответствующих первым 34 из 84 N-концевым наиболее биологически активным аминокислотам ПТГ. Терипаратид является индикатором увеличения костной массы у мужчин, страдающих первичным или гипогонадизм-ассоциированным остеопорозом, с высоким риском развития переломов костей.

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, на основании сравнения МПКТ, рекомендовано применение терипаратида у мужчин в дозе 20 мкг ежедневно в виде подкожных инъекций [21]. В исследование были включены 437 муж-

чин без вторичных причин остеопороза, но с низким уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови и с МПКТ по T-score ≤ -2 в поясничном отделе позвоночника, средней трети бедра или шейке бедренной кости. Изначально около 40% мужчин имели перелом позвоночника в анамнезе, и примерно у половины исследуемых был низкий уровень свободного тестостерона в сыворотке крови. Пациенты (средний возраст около 59 лет) были рандомизированы на три группы. Пациенты первой и второй групп получали 20 или 40 мкг терипаратида один раз в день подкожно, а пациенты третьей группы – плацебо. Вдобавок ко всему, пациенты всех трех групп ежедневно принимали 1000 мг кальция и 400-1200 МЕ витамина D. Исследование было досрочно прекращено (медиана общей экспозиции 11 месяцев), из-за появления информации о развитии остеосаркомы у крыс во время токсикологической оценки животных, что в свою очередь не явилось предиктором повышенного риска для людей, которых лечили в течение относительно коротких периодов времени. Увеличение МПКТ в конечной точке исследования (медиана 11 месяцев) в поясничном отделе позвоночника составило $5,87 \pm 4,50\%$ и $9,03 \pm 6,46\%$ для 20 и 40 мкг дозы, соответственно, $1,53 \pm 3,95\%$ и $2,93 \pm 6,34\%$ – в шейке бедра и $1,17 \pm 2,94\%$ и $2,33 \pm 4,41\%$ – в средней трети бедренной кости. Изменение МПКТ в поясничном отделе позвоночника при приеме терипаратида в дозе 20 мкг соответствовало таковой при лечении женщин в постменопаузе. Характер изменений биохимических маркеров, заключающийся в увеличении маркеров образования костной ткани с последующим увеличением маркеров резорбции кости, также соответствовали результатам у женщин в постменопаузе. Эффекты от лечения не зависели от исходных характеристик пациента, таких как возраст, наличие перелома или низкого тестостерона в сыворотке крови [21].

В последующем около 80% па-

циентов согласились продолжить исследование без приема терипаратида, но с возможностью получать другие виды терапии на протяжении 18 месяцев [22]. После прекращения лечения отмечено снижение МПКТ во всех группах наблюдения. Наибольшее снижение МПКТ отмечалось в поясничном отделе позвоночника. Не было выявлено зависимости скорости снижения МПКТ от концентрации тестостерона, однако это снижение было меньше у мужчин, которые получали бисфосфонаты. С момента начала лечения и до визита после 18 месяцев наблюдения, более низкая частота умеренных и тяжелых переломов позвонков наблюдалась в группах приема терипаратида в дозе 20 и 40 мкг по сравнению с плацебо ($p = 0,01$), но эти данные следует интерпретировать с осторожностью, потому что около 22% пациентов в какой-то момент в течение периода наблюдения использовали бисфосфонаты. Снижение риска вертебральных переломов у мужчин были практически такими же, как и у женщин в постменопаузе [22].

Были проведены исследования, в которых у мужчин с остеопорозом сравнивали эффекты монотерапии терипаратидом, монотерапии алендронатом и комбинированной терапии алендронатом и терипаратидом. Установили, что монотерапия терипаратидом является наиболее эффективной, если судить по изменениям МПКТ и биохимических маркеров, а также, что одновременное использование бисфосфонатов проявляется прямым анаболическим действием терипаратида на кости [23,24]. Несмотря на то, что существуют аналогичные наблюдения для комбинированной терапии алендронатом и терипаратидом у женщин [25], этот вопрос остается нерешенным ввиду малого срока наблюдений у женщин в постменопаузе, предлагая некоторые дополнительные возможности для комбинированной терапии терипаратидом и золедроновой кислотой [26].

Основные побочные реакции терипаратида – это тошнота, голово-

кружение, головная боль и боль в конечностях. Существует один клинический случай развития остеосаркомы на фоне приема терипаратида у 70-летней женщины в постменопаузальном периоде и эту реакцию оценивают как крайне редкую (1/100 000 пациентов; фоновый уровень примерно 0,4/100 000 в год от общей численности населения в возрасте старше 60 лет). FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) предупреждает, о том, что терипаратид не следует назначать пациентам с костными метастазами, болезнью Педжета и др. [27].

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

Стронция ранелат – это препарат, влияющий как на формирование, так и на резорбцию кости. Он одобрен к применению во многих странах для лечения остеопороза у мужчин. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценено влияние стронция ранелата на МПКТ у мужчин с первичным остеопорозом [28]. В исследование было включено 261 мужчина в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 73 года) с МПКТ поясничном отделе позвоночника по T-score $\leq -2,5$ и / или шейки бедренной кости T-score $\leq -2,4$, и имеющие хотя бы один фактор риска развития остеопоротических переломов (возраст > 75 лет, перелом позвоночника, остеопоротические переломы в семейном анамнезе, курение > 15 сигарет в день, низкий индекс массы тела < 20 кг/м²). Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы ($n = 174$) получали стронция ранелат 2 г/сут. Пациенты второй группы ($n = 87$) получали плацебо. После 2-х лет наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника увеличилась по сравнению с исходным на $9,7\% \pm 7,5\%$ у мужчин, получавших стронций ранелат, и на $2,0\% \pm 5,5\%$ у пациентов, получавших плацебо (ДИ 95%, $p < 0,001$) [28]. Прием стронция ранелата несет в себе

риск реакций гиперчувствительности кожи, а также повышенный риск развития тромбозомболических осложнений. Поэтому он не должен использоваться у пациентов с тромбозомболией в анамнезе, а также временно или постоянно иммобилизованных пациентов. Совсем недавно из-за проблем, связанных с рисками сердечно-сосудистых осложнений, Европейское медицинское общество сообщило, что препарат также не следует применять у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями или заболеваниями периферических артерий. Принимая во внимание эти вопросы безопасности и в соответствии с самыми последними рекомендациями стронция ранелат показан для лечения тяжелого остеопороза у мужчин, имеющих высокий риск переломов, только в случае невозможности применения других препаратов, утвержденных для лечения остеопороза.

ПРЕПАРАТЫ В СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Оданакариб является селективным ингибитором цистеин-протеазы катепсина-К, который, в свою очередь, приводит к разрушению белков костного матрикса в процессе резорбции костной ткани остеокластами. Доклинические исследования и исследования фазы ИБ у женщин в постменопаузе показывают, что оданакариб ингибирует резорбцию кости и увеличивает МПКТ. Недавно была завершена III фаза исследования, в которой женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, еженедельно принимали оданакариб перорально в дозе 50 мг. Было доказано, что фармакокинетика и фармакодинамика оданакариба в дозировке 50 мг один раз в неделю перорально сопоставима у пожилых мужчин и женщин в постменопаузе [29]. В настоящее время продолжается фаза III рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

МПКТ у мужчин с остеопорозом (clinical trials.gov: NCT01120600).

Анти-склеростиновые антитела представляют собой костные формирующие агенты, которые блокируют возможность эндогенного склеростина ингибировать остеобласты. Пациенты, страдающие склеростозисом – редким заболеванием с мутацией гена *SOST*, имеют сильно высокую костную массу. Целенаправленное удаление гена *SOST* у подопытных мышей приводит к значительному увеличению костной массы при сохраненной морфологии костей. Действие анти-склеростин моноκлонального антитела – росомозумаба было показано в короткосрочном исследовании (12 недель лечения с последующим 12 недельным наблюдением) с целью повышения уровня биохимических маркеров образования костной ткани (т.е. PINP в сыворотке крови) при снижении уровня маркеров резорбции кости (т.е. СТХ в сыворотке крови), а также увеличения МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости. Результаты были похожи и у включенных в исследование здоровых мужчин и женщин в постменопаузе с низкой костной массой [30]. Во второй фазе исследования была зарегистрирована способность росомозумаба существенно увеличивать МПКТ в поясничном отделе позвоночника и тазобедренном суставе, с переходом к повышению маркеров формирования костной ткани и более продолжительным ингибированием маркеров резорбции кости у женщин с низкой костной массой в постменопаузе [31]. В настоящее время продолжается третья фаза исследования росомозумаба у женщин с остеопорозом в постменопаузе (clinical trials.gov: NCT02016716) и у мужчин с остеопорозом (clinical trials.gov: NCT02186171). Блосозумаб является еще одним анти-склеростин моноκлональным антителом, находящимся в настоящее время на более ранней стадии клинической разработки (NCT02109042) [32].

В настоящее время установлено,

что *Wnt/beta-catenin* является ключевым регулятором формирования костной ткани, поскольку большое количество компонентов (*sclerostin*; *Dkk-1*; 4 *SFRP*) участвует в его ингибировании и активация (3 *LRP* к; 19 *Wnts*; 10 *Frizzled*). Помимо склеростина большой интерес представляет *Dickkopf-1 (Dkk-1)*. Действительно, предполагается, что блокирование его действия будет оказывать костные анаболические эффекты [33].

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Мужчины с гипогонадизмом имеют комбинированный дефицит эстрогенов и андрогенов. Гипогонадизм в подростковом возрасте препятствует приобретению оптимальной массы костной ткани вследствие комбинированного дефицита андрогенов (тестостерона) и эстрогена (эстрадиола). Обратимость дефицита костной массы у молодых мужчин, страдающих гипогонадизмом, при лечении тестостероном наблюдается и ограничивается только моментом закрытия эпифизарных хрящей.

Гипогонадизм у взрослых мужчин вызывает состояние повышенной потери костной массы и повышенного риска переломов. Как правило, к ним относятся мужчины, получающие андрогендепривационную терапию (хирургическая кастрация, или прием аналогов ГнРГ) при РПЖ [34]. У пожилых мужчин и потеря костной массы, и риск перелома более связаны с относительным дефицитом эстрогенов, чем с возрастным снижением уровня андрогенов [34,35,36].

В описанных выше методах специфического фармакологического лечения остеопороза у мужчин, было показано, что их благотворное влияние на МПКТ в значительной степени зависит от уровня свободного тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, было показано, что при различных антирезорбтивных методах лечения ос-

теопороза можно предотвратить потерю костной массы и даже достичь увеличения МПКТ у мужчин, получающих андрогендепривационную терапию при нематастатическом РПЖ. К ним относятся бисфосфонаты [37,38], селективный модулятор рецептора эстрогена ралоксифен [39] и деносумаб [19]. Было показано, что деносумаб также снижает риск переломов позвоночника у этих пациентов [19].

По понятным причинам не было никаких рандомизированных контролируемых исследований по оценке долгосрочных эффектов заместительной терапии тестостероном на кости у молодых мужчин с гипогонадизмом, но имеющиеся данные наблюдений свидетельствуют о положительном его эффекте на МПКТ [41,42,40]. У пожилых людей с поздним началом развития гипогонадизма наблюдается меньшая прогрессия снижения, как уровня сывороточного тестостерона, так и свободного эстрадиола. Сообщения о благотворном влиянии на МПКТ при лечении тестостероном у данных пациентов были ограничены в подгруппах пациентов, с явно низким исходным уровнем тестостерона [43]. Тем не менее, влияние лечения тестостероном на риск переломов неизвестно и соотношение риска и пользы при длительном лечении у пожилых мужчин, не было установлено. В данном контексте гипогонадизм у пожилых мужчин требует консервативного подхода. Лечение тестостероном у пожилых людей следует рассматривать только в том случае, если уровень тестостерона в сыворотке крови, измеренного утром, оказался достоверно низким, и присутствуют явные симптомы гипогонадизма [43].

Несмотря на то, что при отсутствии противопоказаний, заместительная терапия тестостероном может использоваться в лечении гипогонадизма независимо от возраста пациента и оказывает благотворное влияние на поддержание целостно-

сти скелета, остеопороз не является достаточным показанием для его применения. Кроме того, у мужчин с гипогонадизмом и высоким риском перелома должно быть начато лечение остеопороза одним из нескольких проверенных методов. Такое специфическое лечение остеопороза также следует рассматривать у тех мужчин с высоким риском переломов, которые получают тестостерон при симптомах гипогонадизма [44].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Ряд препаратов, одобренных для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе и остеопороза у мужчин, также одобрены для профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у обоих полов. Они включают в себя бисфосфонаты, в частности, алендронат, ризедронат и золедроновую кислоту, а также терипаратид. Это основано на исследовании уровня МПКТ. Большую часть исследуемых составляли женщины, поэтому существует мало информации по результатам исследований для мужчин [45].

ВЫВОДЫ

Понимание остеопороза у мужчин среди специалистов в области здравоохранения улучшилось, но лишь незначительная часть пациентов с высоким риском перелома проходит лечение. Поэтому следует поощрять активное выявление случаев заболевания с использованием поэтапного подхода, основанного на оценке клинических факторов риска, дополненного денситометрией. В последнее время список одобренных лекарств для лечения остеопороза у мужчин расширился и включает в себя препараты, которые уже долгое время доступны для лечения постмено-

паузального остеопороза. К сожалению, уровень доказательств, подтверждающих использование этих препаратов у мужчин, является низким по сравнению с богатством крупномасштабных исследований у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Исследования всех препаратов, одобренных для использования у мужчин, основаны на изменении уровня МПКТ (например, для алендроната, ризедроната, деносумаба, терипаратида и стронция ранелата), либо на основании исследований у пациентов с ограниченной возможностью (т.е. для золедроновой кислоты и для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза). Довольно скромными результатами этих исследований было показано, что изменения МПКТ и биохимических маркеров метаболизма костной ткани достаточно близки к тому, что наблюдалось в крупномасштабных ключевых регистрационных исследованиях у женщин в постменопаузе. В тоже время, знания об эпидемиологии, патофизиологии и результатах лечения продолжают накапливаться как для женщин в постменопаузе, так и для мужчин с остеопорозом, и обнадеживает то, что, несмотря на ряд специфических гендерных характеристик, можно использовать те методы лечения у мужчин, которые уже применяются у женщин. Кроме того, все результаты лечения, которые были зарегистрированы у мужчин для различных классов лекарственных средств, были схожи с эффектами лечения, наблюдаемыми при лечении постменопаузального остеопороза [40]. Тем не менее, существует необходимость повышать уровень доказательно-медикаментозного лечения остеопороза у мужчин. В этом контексте следует рассматривать публикацию первого адекватного мощного исследования оценивающего эффект лечения золедроновой кислотой [11], у мужчин с остеопорозом и риском перелома в качестве первичного звена [16]. ■

Ключевые слова: остеопороз у мужчин, рак предстательной железы, лечение остеопороза, Бисфосфонаты, Деносумаб, Терипаратид, Стронция ранелат.

Key words: osteoporosis in men, prostate cancer, osteoporosis treatment, Bisphosphonates, Denosumab, Teriparatide, Strontium ranelate.

Резюме:

Остеопороз у мужчин является значимой медицинской, социальной и экономической проблемой. Несмотря на то, что остеопороз считают более распространенным заболеванием у женщин, было подсчитано, что до одной трети новых переломов вследствие остеопороза происходит у мужчин. Остеопороз у мужчин часто остается нелеченным, вследствие отсутствия достаточного внимания к данной проблеме, тем самым, повышая риск появления новых переломов.

Понимание остеопороза у мужчин среди специалистов в области здравоохранения улучшилось, но лишь незначительная часть пациентов с высоким риском перелома проходит лечение. Поэтому следует поощрять активное выявление случаев заболевания с использованием поэтапного подхода, основанного на оценке клинических факторов риска, дополненного денситометрией. В последнее время список одобренных лекарств для лечения остеопороза у мужчин расширился и включает в себя препараты, которые уже долгое время доступны для лечения постменопаузального остеопороза. К сожалению, уровень доказательств, подтверждающих использование этих препаратов у мужчин, является низким по сравнению с богатством крупномасштабных исследований у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

В данном обзоре показан мировой опыт использования ряда препаратов для лечения остеопороза у мужчин (Бисфосфонаты, Деносумаб, Терипаратид, Стронция ранелат, а также ряд препаратов, находящихся в стадии разработки).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Osteoporosis treatment of men

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, A.A. Trudov, E.Z. Rabinovich

Osteoporosis in men is a significant medical, social and economic problem. Despite the fact that osteoporosis is considered to be more common for women than for men, it has been calculated that up to one third of fractures in men are accounted by osteoporosis. Osteoporosis in men often remains untreated due to little attention to the problem, which therefore increases the risk of new fractures.

The level of understanding of osteoporosis in men has been improved among health care professionals but only a small proportion of patients with high risk of fracture undergo treatment. Thus, active detection of cases of the disease using a step-by-step approach based on the evaluation of clinical risk factors and supplemented with densitometry should be encouraged. Recently, the list of drugs approved for treating osteoporosis in men has been extended. Now it includes drugs which have been a long time available for treating postmenopausal osteoporosis in women. Unfortunately, the evidential basis for the administration of these drugs in men is low, in comparison with the abundance of comprehensive studies on women with postmenopausal osteoporosis.

This review illustrates international practices of administration of a series of drugs for treating osteoporosis in men (Bisphosphonates, Denosumab, Teriparatide, strontium ranelate and other drugs under development).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726e33. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4.
- Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Rev Rheumatol* 2010;6:99e105. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3
- Kiebzak GM, Beirnat GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggenes MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217e22.
- Papaioannou A, Kennedy CC, Ionnadis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2008;19:581e7. DOI: 10.1007/s00198-007-0483-0.
- Curtis JR, McClure LA, Delzell E, Howard VJ, Orwoll E, Saag KG, et al. Population based fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities by race and gender. *J Gen Intern Med* 2009;24:956e62. DOI: 10.1007/s11606-009-1031-8.
- Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517e22.
- Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431e4. DOI: 10.1210/jcem.84.10.6060.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010e8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
- Kaufman JM, Goemaere S. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:787e812. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.005
- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474e82. DOI: 10.1056/NEJMc0707217.
- Drake WM, Kendler DL, Rosen CJ, Orwoll ES. An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with alendronate in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5759e65. DOI: 10.1210/jc.2002-021654.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebocontrolled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719e25. DOI: 10.1359/jbmr.081214.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799e809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941.
- Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2084e90. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03666.x.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Lang-

- dahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714e23. DOI: 10.1056/NEJMoa1204061.
16. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604e10. DOI: 10.1056/NEJM200008313430902.
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809e22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
18. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25:2239e50. DOI: 10.1002/jbmr.119.
19. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745e55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003.
20. Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161e9. DOI: 10.1210/jc.2012-1569.
21. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1e34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9e17. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.
22. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510e6. DOI: 10.1007/s00198-004-1713-3.
23. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216e26. DOI: 10.1056/NEJMoa035725.
24. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, et al. Effect of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882e7. DOI: 10.1210/jc.2006-0190.
25. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207e15. DOI: 10.1056/NEJMoa031975.
26. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Gunañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1e34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503e11. DOI: 10.1002/jbmr.238.
27. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011;89:91e104. DOI: 10.1007/s00223-011-9499-8.
28. Kaufman J-M, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:592e601. DOI: 10.1210/jc.2012-3048.
29. Anderson MS, Gendrano IN, Liu C, Jeffers S, Mahon C, Mehta A, et al. Odanacatib, a selective cathepsin K inhibitor, demonstrates comparable pharmacodynamics and pharmacokinetics in older men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:552e60. DOI: 10.1210/jc.2013-1688.
30. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosizumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2014; 54:168e78. DOI: 10.1002/jcph.239.
31. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412e20. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224.
32. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2014;29:935e43. DOI: 10.1002/jbmr.2092.
33. Glantschnig H, Scott K, Hampton R, Wei N, McCracken P, Nantermet P, et al. A rate-limiting role for dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:568e78. DOI: 10.1124/jpet.111.181404.
34. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656e66. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8782.
35. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg AH, Lorentzon M, Odén A, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008;23:1552e60. DOI: 10.1359/jbmr.080518.
36. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833e76. DOI: 10.1210/er.2004-0013.
37. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *Ann Intern Med* 2007;146:416e24.
38. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038e104. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3361.
39. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841e6. DOI: 10.1210/jc.2003-032058.
40. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386e90. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4163.
41. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23:279e302. DOI: 10.1210/edrv.23.3.0465.
42. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389e425. DOI: 10.1210/er.2003-0003.
43. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3075e81.
44. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2789e98. DOI: 10.1007/s00198-011-1632-z.
45. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91: 225e43. DOI: 10.1007/s00223-012-9630-5.
46. Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S, Brandi ML, Cooper C, Dere W, et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone* 2013;53:134e44. DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.018.

Компьютерные системы поддержки принятия решений в диагностике рака предстательной железы

В.Г. Никитаев¹, А.Н. Проничев¹, Е.А. Прилепская², М.В. Ковылина², Д.Ю. Пушкарь²

¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Сведения об авторах:

Никитаев В.Г. – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой компьютерных медицинских систем Национального исследовательского ядерного университета МИФИ. e-mail: vgnikitayev@mephi.ru

Nikitayev V.G. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Computer Medical Systems of National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute). e-mail: vgnikitayev@mephi.ru

Проничев А.Н. – к.т.н., доцент, Национального исследовательского ядерного университета МИФИ. e-mail: anpronichev@mephi.ru

Pronichev A.N. – PhD, assistant professor of National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute). e-mail: anpronichev@mephi.ru

Прилепская Е.А. – старший лаборант кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. e-mail: prilepskayae@mail.ru

Prilepskaya E. A. – Senior Assistant of the Department of Urology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. e-mail: prilepskayae@mail.ru

Ковылина М.В. – к.м.н., старший лаборант кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. e-mail: dr.kovylyna@gmail.com

Kovylyna M.V. – PhD, Senior Assistant of the Department of urology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. e-mail: dr.kovylyna@gmail.com

Пушкарь Д.Ю. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. e-mail: pushkardm@mail.ru

Pushkar D. Yu. – Dr. Sc., professor, Corresponding Member of RAS, head of of the Department of Urology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. e-mail: pushkardm@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В ряде стран он занимает 1-е место в структуре онкологических заболеваний, в России выходит на 3-4 место по распространенности после рака легких, рака желудка и кишечника [1,2].

Определяющим при диагностике РПЖ является гистологическое исследование, основанное на визуальном анализе окрашенных срезов ткани предстательной железы (ПЖ) под микроскопом. Гистологические изображения представляют собой сложную картину пространственного распределения различных типов клеток, из которых формируются разнородные структуры, имеющие многообразные цветовые оттенки и формы. При этом наблюдается значительная вариабельность тканевых структур при одном и том же типе состояний, в связи с чем информативные признаки заболеваний слабо формализуемы.

Так как в основе морфологического анализа лежит визуальный анализ, одной из причин ошибок диагностики является неправильная интерпретация врачом-морфологом наблюдаемых в микроскопе картин

препаратов. Это связано как с большим разнообразием проявлений патологических процессов, так и с тем, что похожие признаки могут встречаться при разного рода состояниях ткани ПЖ и только после просмотра значительного количества гистологических препаратов врач-морфолог приобретает необходимый опыт для квалифицированной постановки диагноза.

В случае диагностики новообразований ПЖ морфологическая идентификация минимального фокуса аденокарциномы представляет значительную сложность в связи с необходимостью дифференциальной диагностики микрофокуса аденокарциномы с большим количеством доброкачественных состояний. В некоторых сложных случаях необходимы дополнительные иммуногистохимические исследования [3].

Точность диагностического заключения определяется квалификацией врача-гистолога, которая, в свою очередь, зависит от качества профессионального обучения и наличия практического опыта. Таким образом, один из существенных факторов, ограничивающих возможности гистологической диагностики – субъективизм в оценке гистологического препарата. В связи с этим акту-

альна задача автоматизации анализа изображений гистологических препаратов.

В основе гистологической диагностики лежит анализ зрительных образов по форме, цвету, текстуре, контрасту. Но феномен зрительного восприятия не расшифрован до настоящего времени и это один из факторов, определяющих сложность автоматизации гистологической диагностики.

В настоящее время в медицинской практике все более широко используются цифровые технологии и, в частности, системы сканирования для получения виртуальных препаратов (слайдов) [4,5]. Применение современных цифровых технологий в диагностике заболеваний поможет повысить точность диагностики.

Все вышеперечисленные факторы свидетельствуют о том, что в области диагностики онкологических заболеваний необходимо создавать высокотехнологичные (с применением передовых информационных технологий) системы поддержки принятия диагностических решений, аккумулирующие опыт и знания врачей-диагностов. Наряду с диагностикой, такие системы призваны решать задачи обучения и повышения квалификации врачей [6].

Целью данной работы является разработка компьютерной системы поддержки принятия решений в диагностике рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В результате совместной работы специалистов кафедры компьютерных медицинских систем Национального исследовательского ядерного университета МИФИ и специалистов кафедры урологии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России разработана компьютерная система поддержки принятия диагностических решений, основанная на экспертных знаниях и технологиях дистанционных консультаций с применением роботизированных микроскопов и виртуальных микроскопических препаратов.

Одним из основных элементов разработанной системы является база знаний. Она состоит из набора цифровых микроскопических изображений препаратов ПЖ и описаний этих изображений, сделанных врачами патологоанатомами, специализирующимися на просмотре урологического материала, с заключением о диагнозе и характеристикой наблюдаемых тканевых структур. В качестве исходных данных для формирования базы знаний по диагностике РПЖ были использованы препараты ПЖ, полученные из операционного материала после радикальной простатэктомии. В базу знаний разработанной системы внесены так же цифровые микроскопические изображения, включающие в себя варианты доброкачественных состояний ткани ПЖ, изображения простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН), ацинарной аденокарциномы (2, 3, 4, 5 градации по классификации Глисона). На каждом изображении отмечены признаки, характерные для соответствующего состояния.

В разработанной системе предусмотрены два режима работы. Пер-

вый режим – локальный. В этом режиме пользователь работает с программой без привлечения других специалистов. Второй режим работы системы – дистанционное консультирование.

В локальном режиме реализуется три способа работы с системой.

Основной способ – это обеспечение поддержки принятия решений врача при постановке диагноза. При использовании этого способа система реализует поиск изображений в базе знаний по выбранному пользователем набору признаков. Постановка диагноза происходит путем серии сравнений изображения, исследуемого под микроскопом препарата, с изображениями из базы знаний, соответствующих заданному набору признаков. В ходе сравнений оценивается степень схожести исследуемого изображения с изображениями при различных диагнозах. В конечном итоге определяется диагноз, основанный на результатах этих сравнений. Наряду с применением качественных признаков, описывающих изображения, в программе предусмотрена количественная оценка характеристик анализируемых объектов на микроскопических изображениях препаратов.

Второй способ использования системы ориентирован на проведение обучения. Здесь пользователю предоставляется возможность просмотреть многообразие тканевых структур при выбранной для изучения нозологии. При этом представляемые изображения сопровождаются текстовыми описаниями, характеризующими препарат, и графической разметкой на изображении, указывающей характерные признаки описываемого состояния.

Третий способ работы с системой обеспечивает возможность внесения новых сведений в базу знаний.

В режиме дистанционного консультирования предполагается одновременная работа с системой врача, исследующего препарат под микроскопом, и врача-морфолога, проводящего дистанционную консультацию.

Для применения этого режима работы системы рабочее место врача должно быть оснащено роботизированным микроскопом с компьютером, реализующим дистанционное управление микроскопом через интернет. Соответственно должен быть обеспечен доступ к интернету как компьютера врача, проводящего гистологическое исследование, так и компьютера врача-консультанта. Важной особенностью системы является то, что управление навигацией по исследуемому микроскопическому изображению препарата может выполняться как с рабочего места врача, так и дистанционно врачом-экспертом, проводящим консультацию. При этом оба варианта можно совмещать. И врач, и эксперт имеют возможность масштабировать изображение исследуемого под микроскопом препарата и выбирать фрагмент для детального рассмотрения. При этом они видят одну и ту же картину. Удаленный консультант может помочь в затруднительных случаях врачу выбрать информативную область изображения и указать на объекты с ключевыми признаками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработанная компьютерная система поддержки принятия решений при диагностике РПЖ помогает врачу в сложных случаях диагностики сформировать обоснованное заключение о диагнозе. В случае недостаточности для постановки диагноза полученных сведений из базы знаний врач может использовать систему в режиме дистанционных консультаций с более опытными коллегами. При этом врачу-консультанту доступен просмотр препарата за счет реализованной в системе технологии дистанционного управления роботизированным микроскопом и воспроизведения на компьютере виртуального препарата. Кроме того система наряду с обеспечением дистанционных консультаций может использоваться при обучении и повышении квалификации врачей в

населенных пунктах, удаленных от ведущих медицинских центров.

Следующим планируемым этапом работы является опытная эксплуатация системы с коррекцией выявленных в ходе ее применения недостатков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная система является примером использования современных интеллектуальных технологий в задаче автоматизации диагностики онкологических заболеваний ПЖ. Это решение основывается на применении баз знаний, методов распознавания образов и экспертных систем [7-9]. При этом следует отметить, что независимо от степени автоматизации любые интеллектуальные системы служат средством поддержки принятия решений, так как с учетом неоднозначности постановки

диагноза (особенно в сложных случаях диагностики), юридическую ответственность за принятое решение несет врач. В случае затруднений в постановке диагноза врач может назначить дополнительные исследования или провести коллегиальное обсуждение, в том числе дистанционное – с использованием телемедицинских технологий и виртуальной микроскопии.

Преимущество предлагаемой системы в том, что она позволяет накапливать знания ведущих специалистов и использовать их в принятии решений в сложных диагностических случаях. Такая система способна оказывать поддержку врачам в удаленных населенных пунктах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью повышения объективности и точности диагностики РПЖ

разработана компьютерная система поддержки принятия врачебных диагностических решений. Система функционирует в двух основных режимах – локальном (использование базы знаний непосредственно на рабочем месте врача-диагноста) и дистанционном (телеконсультации в сложных случаях диагностики). Для использования режима дистанционных консультаций рабочее место врача должно быть оснащено роботизированным микроскопом для дистанционно управляемого сканирования препаратов. Применение разработанной системы позволит оказывать поддержку врачам в удаленных от медицинских центров медицинских учреждениях при затруднениях в постановке диагноза, а также система может служить средством обучения и повышения квалификации врачей. ■

Работа выполнена при поддержке РФФ, соглашение № 14-15-01120

Ключевые слова: рак предстательной железы, автоматизированная диагностика, системы поддержки принятия решений, автоматизированная обработка микроскопических изображений.

Key words: prostate cancer, automated diagnosis, decision support system, automated microscopic image processing.

Резюме:

Введение. При диагностике рака предстательной железы (РПЖ) определяющим для окончательного заключения является гистологическое исследование. Его результат зависит от опыта и квалификации врача, выполняющего анализ микроскопической картины образца ткани предстательной железы (ПЖ). В этой связи актуальна задача автоматизации такого анализа с целью повышения его объективности и точности.

Материалы и методы. В статье представлена компьютерная система поддержки принятия решений при гистологической диагностике РПЖ. В качестве исходных данных для базы знаний системы были использованы микроскопические изображения препаратов ПЖ с их описаниями, выполненными врачами-экспертами. Рассмотрены варианты доброкачественных состояний ткани предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, ацинарная аденокарцинома (от второй до пятой стадии по классификации Глисона). В результате интеративного взаимодействия

Summary:

Computer decision support systems for the diagnosis of prostate cancer

V.G.Nikitaev, A.N.Pronichev, E.A.Prilepskaya, M.V.Kovylina, D.Yu.Pushkar

Introduction. Histological examination is crucial for the final conclusion in the diagnosis of prostate cancer. The result depends on the experience and skill of the doctor performing the analysis of the microscopic picture of specimen of the prostate tissue. In this regard, task of automation of such analysis is the actual for improving objectivity and accuracy of the analysis.

Materials and methods. The article presents a computerized decision support system for the histological diagnosis of prostate cancer. Microscopic images of prostate specimens were used for source data of a knowledge base system. Descriptions of the

с системой врач получает выборку гистологических изображений, наиболее сходных с исследуемым случаем, и, основываясь на соответствующих экспертных заключениях из базы знаний системы, формирует диагностическое заключение. Если полученных данных недостаточно для установления диагноза, то для этого случая в системе предусмотрен режим дистанционных консультаций с экспертами по виртуальным микроскопическим препаратам. Чтобы использовать этот режим рабочее место врача должно быть оснащено роботизированным микроскопом с управлением от компьютера, позволяющим эксперту дистанционно осуществлять навигацию по препарату и детально исследовать необходимые фрагменты препарата.

Результаты и обсуждение. Разработанная компьютерная система поддержки принятия решений при диагностике РПЖ помогает врачу в сложных случаях диагностики сформировать обоснованное заключение о диагнозе.

Заключение. Применение системы в затруднительных для диагностики случаях поможет врачу получить дополнительные основания для формирования диагностического заключения. Кроме того, система может быть использована как средство обучения и повышения квалификации врачей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

images were made by medical experts. Options benign conditions of the prostate tissue, prostatic intraepithelial neoplasia of high degree, acinar adenocarcinoma (from the second to fifth stage according to Gleason) were considered. The doctor obtains a sample of the histological images most similar to the investigated case in the result of iterative interaction with the system. The sample images are accompanied by relevant expert opinions from the knowledge base of the system.

Results. The doctor produces a diagnostic conclusion by using this experts opinions and results of images comparisons. If the received data are not sufficient for diagnosis, the system provides on-line remote consultation with experts at the virtual microscopic specimen. The system must be equipped with a robotic microscope with a remote control to do consultation.

Conclusion. The system allows the expert to navigate through the specimen and research necessary fragments of the specimen. Application of the system in difficult diagnosis cases will help the doctor to obtain additional grounds for the formation of a diagnostic conclusion. In addition, the system can be used as a means of training and advanced training of physicians.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. CuradoMP, EdwardsB, ShinHR, FerlayJ, HeanueM, BoyleP, StormH, editors. *Cancerincidence in five continents*. Vol. IX. IARC. Sci. publ. N160. Lyon, 2007. 961 p.
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I., 2015. 223 с.
3. Ковылина М.В., Пушкарь Д.Ю. Патоморфологические изменения при заболеваниях предстательной железы *Урология* 2013;(6):98-102.
4. Хуфнагель П., Зербе Н. Виртуальная микроскопия – передовая технология. *Современные информационные и электронные технологии* 2013;1(14):66-67.
5. Джангирова Т.В., Шабалова И.П., Проничев А.Н., Поляков Е.В. Виртуальные цитологические препараты для внешней оценки качества выполнения цитологических исследований клинко-диагностических лабораторий: возможности и перспективы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015;60(8):29-32.
6. Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Глотов А.В., Васильев А.О., Колонтарев К.Б., и др. Возможности автоматизированного анализа изображений в патологии. *Архив патологии* 2016;78(1):51-55. DOI: 10.17116/patol201678151-55.
7. Berdnikovich E.Y., Lebedeva E.S., Nikitaev V.G., Chistov K.S. Construction of a knowledge base for interactive recognition in systems for computer microscopy. *Measurement Techniques* 2013; 55(10):1219-1223. DOI: 10.1007/s11018-012-0111-z.
8. Nikitaev V. G. Modern measurement principles in intellectual systems for a histological diagnosis of oncological illnesses. *Measurement Techniques* 2015; 58(4):68-70. DOI: 10.1007/s11018-015-0736-9.
9. Nikitaev V. G. Expert Systems in Information Measuring Complexes of Oncological Diagnoses. *Measurement Techniques* 2015; 58(6):719-723. DOI: 10.1007/s11018-015-0781-4.

REFERENCES (2-6)

2. Merabishvili V.M. Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Second edition, supplemented. Part I. — SPb., 2015. —223 p. (in Russian)
3. Kovyilina M.V., Pushkar D.Yu. Patomorfologicheskie izmeneniya pri zabolovaniyah predstatelnoy zhelezyi. [Pathomorphological features of prostate diseases]. *Urologiya* 2013;(6):98-102 (in Russian).
4. Hufnagl Peter, Zerbe Norman. Virtualnaya mikroskopiya – peredovaya tehnologiya [Virtual microscopy - state of the art] *Sovremennyye informatsionnyie i elektronnyie tehnologii* 2013; 1(14):66-67 (in Russian).
5. Djangirova T.V., Shabalova I.P., Pronichev A.N., Polyakov E.V. Virtualniye tsitologicheskiye preparati dlia vneshney otsenki kachestva vipolneniya tsitologicheskikh issledovaniy kliniko-diagnosticheskikh laboratoriy: vozmozhnosti i perspektivi. [The virtual cytologic slides for external evaluation of quality of implementation of cytologic analyses in clinical diagnostic laboratories: Possibilities and perspectives] *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2015; 60(8):29-32. PubMed ID: 26596044 (in Russian).
6. Prilepskaya E.A., Kovyilina M.V., Govorov A.V., Glotov A.V., Vasilyev A.O., Kolontarev K.B., et al. Vozmozhnosti avtomatizirovannogo analiza izobrazheniy v patologii [Possibilities of automated image analysis in pathology]. *Arkhiv Patologii* 2016;78(1):51-55. DOI 10.17116/patol201678151-55 (in Russian).

Гистологические особенности рака предстательной железы

Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Садченко, Д.Ю. Пушкарь
Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва

Сведения об авторах:

Прилепская Е.А. - ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: prilepskaya@mail.ru; 8-916-360-21-61

Prilepskaya E. A. - assistant of the Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: prilepskaya@mail.ru; 8-916-360-21-61

Ковылина М.В. - к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.kovylina@gmail.com; 8-965-271-21-08

Kovylina Marta Vladimirovna - PhD, assistant of the Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: dr.kovylina@gmail.com; 8-965-271-21-08

Говоров А.В. - к.м.н., доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.govorov@gmail.com; 8-916-671-74-69

Govorov A.V. - PhD, associate Professor, Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: dr.govorov@gmail.com; 8-916-671-74-69

Васильев А.О. - к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com; 8-910-424-08-47

Vasilyev A.O. - PhD, assistant of Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: alexvasilyev@me.com; 8-910-424-08-47

Садченко А.В. - к.м.н., врач-уролог консультативно-диагностического центра ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru; 8-916-777-75-56

Sadchenko A.V. - PhD, urologist consultative-diagnostic center Hospital named after S.I. Spasokukotsky; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru; 8-916-777-75-56

Пушкарь Д.Ю. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: pushkardm@mail.ru;

8-903-130-32-50

Pushkar D.Y. - Dr.Sc., Professor, Head Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: pushkardm@mail.ru; 8-903-130-32-50

В настоящее время золотым стандартом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является гистологическая оценка биоптатов, полученных при трансректальной тонкоигольной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвукового исследования [1,2,3]. Биоптаты ПЖ являются одним из самых сложных материалов для гистологической оценки. Морфологическая идентификация минимального фокуса аденокарциномы представляет значительную сложность в связи с необходимостью дифференциальной диагностики микрофокуса аденокарциномы с большим количеством доброкачественных состояний.

В настоящее время широко распространена биопсия из 10-14 точек [4,5]. В ряде случаев при наличии в анамнезе пациента простатической интраэпителиальной неоплазии или атипической мелкоацинарной пролиферации выполняется сатурационная биопсия ПЖ. Несмотря на то, что накоплен немалый опыт выполнения биопсии ПЖ в некоторых учреждениях биоптаты из левой и правой долей погружаются в два, отдельно маркированных, контейнера. Соответственно, при работе с гистологическим материалом в лаборатории биоптаты из одной доли помещаются в один блок и, таким образом, на микропрепарате оказывается несколько (от 3 и больше) фрагментов ткани ПЖ. Множество

столбиков в одной кассете приводит к неравномерной заливке парафином биопсийного столбика и может вызвать потерю значительного количества материала для гистологического исследования и к большому количеству артефактов. Европейской и Американской ассоциациями патологов рекомендовано размещение на микропрепарате не более одного столбика ткани. Это не только позволяет сохранить длину биоптата и свести к минимуму количество артефактов, но и помогает спланировать постановку игл при брахи- и (или) криотерапии, решить вопрос об объеме предстоящей операции или спланировать ход повторных биопсий с прицельным забором большего количества фрагментов [6-10].

Следующим этапом работы с биопсийным материалом является макроскопическое описание столбиков тканей с последующим формированием патологоанатомического заключения. В мире приняты следующие диагнозы для оценки биоптатов ПЖ [6,7]:

1. Аденокарцинома предстательной железы;
2. Фокус, подозрительный в отношении аденокарциномы предстательной железы (атипическая мелкоацинарная пролиферация);
3. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени;
4. Нет данных за злокачественное образование.

В большинстве случаев злокачественные новообразования ПЖ пред-

ставляют собой ацинарную аденокарциному. При формировании патологоанатомического заключения описывается длина каждого биоптата и процент протяженности опухоли в каждом из биоптатов; степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона; общее количество биоптатов с аденокарциномой; локализация опухоли, согласно схеме, предоставленной урологами; наличие опухоли в перипростатической жировой ткани; наличие перинеуральной инвазии.

Протяженность опухолевой ткани в биоптатах подсчитывается в процентах. Расчет заключается в делении общей протяженности пораженной ткани биоптата на общую длину биоптата за исключением длины перипростатической ткани.

В биоптат ПЖ может попасть перипростатическая ткань и ткань семенных пузырьков, что позволяет патологу диагностировать экстрапростатическую инвазию и инвазию в семенные пузырьки.

Степень дифференцировки аденокарциномы ПЖ производится согласно шкале Глисона. Основным принципом данной шкалы является просмотр биоптатов под малым увеличением (объективы 4x-10x) с преимущественной оценкой тканевой атипии [11-15]. За редким исключением РПЖ имеет неоднородную структуру [12,13,16,17]. Поэтому для того, чтобы подсчитать показатель Глисона при исследовании ткани ПЖ после биопсии суммируют две наибо-

лее высоких градации, с указанием их процентного соотношения. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить более быстрое прогрессирование заболевания, метастазирование и снижение выживаемости.

Классификация Глисона остается стандартным подходом в гистологической градации аденокарциномы предстательной железы. Изменения, внесенные в классификацию Глисона в 2004 году, так же учтены и в классификации 2016 года. Существенным дополнением классификации 2016 года явилась рекомендация указывать процент 4 балла в случае суммы баллов 7, а так же введены так называемые прогностические группы.

В 2014 году, международное общество уропатологов (ISUP) модифицировало классификацию Глисона. Основные выводы следующие:

- решетчатые (крибриформные) структуры должны быть отнесены к баллу 4;
- железы с гломеруляциями должны быть отнесены к баллу 4;
- оценка муцинозной аденокарциномы ПЖ должна быть основана на ее основном характере роста.

В прошлом в некоторых случаях крибриформная аденокарцинома была оценена как балл 3, в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 года редкие решетчатые железы могли быть оценены как балл 3. Однако последние данные показали, что крибриформная аденокарцинома является независимым фактором прогноза биохимического рецидива после радикальной простатэктомии (РПЭ), метастазирования после РПЭ и раковоспецифической выживаемости [18-20]. Поэтому все крибриформные структуры принято относить к 4 баллу. Еще одним изменением в классификации ВОЗ 2004 года является то, что плохо сформированные железы относятся к баллу 4. В настоящее время балл 4 включает: решетчатые железы, сливающие железы, плохо сформированные железы, железы с гломеруляциями. В рекомендациях 2016 года требуется указывать процент балла 4 при сумме баллов 7 в патологических ответах биопсии ПЖ и

в патологических заключениях после РПЭ, в рекомендациях ВОЗ 2004 года, патологические заключения, указывающие балл 4/5, не часто встречались в клинической практике. Указание процента 4 балла может иметь решающее значение в планировании дальнейшего лечения. Так, например, некоторым пациентам с суммой баллов 3+4=7, при низком проценте 4 балла, может быть предложено активное наблюдение. Множество данных, позволяет предположить, что указание процента аденокарциномы таких высоких грейдов как 4 и 5, является важным прогностическим показателем. Однако, метод, который необходимо использовать для определения процентного соотношения, не уточняется.

Недавно был разработан перечень прогностических групп. На конгрессе международного общества уропатологов в 2014 году состоялся консенсус с участием широкого круга патологов и клиницистов, на котором была предложен новый взгляд на использование шкалы Глисона, подразумевающий создание прогностических групп от 1 до 5 на основании суммы баллов градации Глисона и прогноза для пациента:

Группа 1: Сумма баллов, согласно градации Глисона 3+3=6;

Группа 2: Сумма баллов, согласно градации Глисона 3+4=7;

Группа 3: Сумма баллов, согласно градации Глисона 4+3=7;

Группа 4: Сумма баллов, согласно градации Глисона 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8;

Группа 5: Сумма баллов, согласно градации Глисона 9-10.

Есть несколько оснований для создания групп: сумма баллов 2 и 5 не используется или используется крайне редко, баллы шкалы Глисона были сформированы достаточно давно с использованием других механизмов, определяющих факторы прогноза. Кроме того, группа 1 обозначает для клинициста и пациента, что сумма баллов 6 является минимально возможной из 6 групп, а не указывает на некую среднюю сумму баллов от 1 до 10. Данное положение является критическим и информирует все заинтересованные стороны, о том, что аденокарцинома

ПЖ балл 1 имеет благоприятный прогноз. Таким образом, пациенты из группы 1 с учетом клинических данных (уровень ПСА сыворотки крови, клиническая стадия заболевания, количество опухоли в ткани всех биоптатов ткани ПЖ) могут быть кандидатами на активное наблюдение. Прогностическая значимость пяти групп была подтверждена в крупном исследовании с участием множества институтов. Было исследовано более 20 000 случаев РПЭ, более 16 000 случаев тонкоигольных биопсий ПЖ и более 5000 биопсий с последующей лучевой терапией [21]. Интересно так же, что существуют геномные корреляции в поддержку формирования данной групповой оценки прогноза заболевания [22]. В связи с чем, согласно рекомендациям ВОЗ 2016 г., прогностический балл в патологоанатомическом ответе необходимо указывать наряду с общепринятой градацией по шкале Глисона с учетом ее изменений в 2014 году.

Выводы

1. При выявлении атипичической мелкоацинарной пролиферации рекомендовано выполнение повторной биопсии.

2. Сумма баллов по системе градации Глисона 2-4 всегда является заниженной и некорректной. Под этим диагнозом может скрываться аденокарцинома с суммой баллов 6 или аденоз (атипичическая аденоматозная гиперплазия). Сумма баллов 5, практически всегда является заниженной и будет выше после радикальной простатэктомии.

3. При нескольких позитивных биоптатах, содержащих различные степени дифференцировки по системе градации Глисона, суммируются две наиболее высокие градации.

4. Средняя длина столбика ПЖ на микропрепарате должна составлять не менее 1 см.

5. Частота диагностики атипичической мелкоацинарной пролиферации не должна превышать 5%.

6. Рекомендовано выполнять забор биопсийных столбиков согласно карте биопсии ПЖ, когда каждый биопсийный столбик погружается с

отдельный маркированный контейнер.

7. Рекомендовано размещать на одном микропрепарате не более одного столбика ткани.

8. В патологоанатомическом ответе необходимо указывать прогностический балл наряду с общепринятой градацией по шкале Гли-

сона с учетом ее изменений в 2014 году. ■

Работа выполнена при поддержке РФФ, соглашение № 14-15-01120.

Ключевые слова: трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем, рак предстательной железы, аденокарцинома, предраковые состояния, гистология, шкала Глисона.

Key words: transrectal multifocal biopsy of the prostate under ultrasound, prostate cancer, adenocarcinoma, precancerous condition, histology, Gleason score.

Резюме:

«Золотым» стандартом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. Общее количество столбиков ткани, полученных при пункционной биопсии, зависит от клинической картины и наличия подозрительных участков при ультразвуковом исследовании или магнитно-резонансной томографии. Наиболее часто РПЖ представлен аденокарциномой. В редких случаях могут быть диагностированы первичный переходноклеточный рак и мезенхимальные опухоли. По мнению большинства авторов к предраковым состояниям принято относить мультифокальную простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени и атипическую мелкоацинарную пролиферацию. Проведенные исследования показывают, что простатическая интраэпителиальная неоплазия предшествует РПЖ в течение как минимум 5 лет. Наличие атипической мелкоацинарной пролиферации в ткани полученных биоптатов свидетельствует о высокой вероятности РПЖ при первичной биопсии. Морфологическая верификация рака предстательной железы производится согласно гистологической классификации Глисона, путем суммирования двух наиболее высоких градаций с указанием их процентного соотношения. Современная шкала Глисона предлагает несколько вариантов гистологической оценки аденокарциномы - от зрелых ацинарных до недифференцированных солидных структур. Суммарный показатель шкалы Глисона оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком. Чем больше утрачена дифференцировка тканей, тем хуже прогноз у данного конкретного больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Histological features of prostate cancer

E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylnina, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.V. Sadchenko, D.Y. Pushkar

The "gold" standard of diagnosis of prostate cancer is a transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound. The total number of columns of tissue obtained by needle biopsy, depending on the clinical picture and the presence of suspicious areas on ultrasound or magnetic resonance imaging. The most commonly represented prostatic adenocarcinoma cancer. In rare cases it can be diagnosed primary transitional cell cancer and mesenchymal tumors. According to most authors to a precancerous condition usually referred multifocal prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation. Studies have shown that prostatic intraepithelial neoplasia precedes prostate cancer for at least 5 years. The presence of atypical small acinar proliferation in tissue biopsy samples obtained shows that with high probability at first biopsy of the prostate cancer was missed. Morphological verification of prostate cancer is made according to the Gleason histological classification, by adding the two highest grades, with their percentages. Modern Gleason score offers several options for histological evaluation of adenocarcinoma - from mature acinar to undifferentiated solid structures. Total index Gleason score is evaluated on a scale from 2 to 10 and is considered an important prognostic sign. The more lost tissue differentiation, the worse the prognosis for this particular patient.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Rogatsch H, Moser P, Volgger H. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000; 31(9):1102-1107.
- Delahunt B, Nacey JN. Broadsheet number 45: thin core biopsy of prostate. *Pathol* 1998; 30:247-256.
- Ohori M, Kattan M, Scardino PT. Radical Prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17(3):349-359.
- Srigley JR, Jones B, Kapusta L. The effect of specimen submission protocols on the detection rate of histologic abnormalities in sextant prostate biopsies (abstract). *Mod Pathol* 2001; 14:123.
- Lane RB, Lane CG, Mangold KA. Needle biopsy of prostate. What constitutes adequate histologic sampling? *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:833-835.
- Murthy WM, Ramsey J, Soloway MS. A better nuclear fixative for diagnostic bladder and prostate biopsies. *J Urol Pathol* 1993; 1:79-87.
- Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A. Handling and reporting of prostate biopsies. *Eur Urol* 2004; 46(2):177-181.
- Reyes AJ, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:416-422.
- Kao J, Upton M, Zhang P, Rosen S. Individual prostate biopsy core (Bc) embedding facilitates maximal tissue representation. *J Urol* 2002; 168(2):496-499.
- Brat DJ, Wills ML, Lecksel KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed less extensive sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999; 23:257-262.
- Humphrey P.A. Prostate pathology. Chicago. 2007, 556 p.
- Coard KS, Freeman VL. Gleason grading of prostate cancer: level of concordance between pathologists at the University Hospital of the West Indies. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:373-376.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23:273-279.
- Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, deKernion JB. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1):655-658.
- Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 2001; 28(3):567-594.
- Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17:292-306.
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1):59-64.
- Kir G, Sarbay BC, Gümüş E, Topal CS. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 2014; 210(10):640-644. doi: 10.1016/j.prp.2014.06.002
- Dong F, Yang P, Wang C, Wu S, Xiao Y, McDougal WS, et al. Architectural heterogeneity and cribriform pattern predict adverse clinical outcome for Gleason grade 4 prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(12):1855-1861. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182a02169.
- Kweldam CE, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol* 2015; 28(3):457-464. doi: 10.1038/modpathol.2014.116.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69(3):428-435. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046
- Rubin MA, Girelli G, Demicheli F. Genomic correlates of the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69(4):557-560. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.040.

Отдаленные функциональные результаты при различных вариантах гетеротопической илеоцистопластики

М.И. Васильченко², Р.Р. Погосян^{3,4}, М.В. Забелин^{3,4}, И.В. Семенякин¹, А.С. Самойлов⁴, В.П. Сергеев⁴, П.С. Кызласов⁴

¹Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ

²Городская клиническая больница №68 ДЗМ

³Московский институт усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «МГУПП», г. Москва

⁴ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России, г. Москва

Сведения об авторах:

Васильченко М.И. – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи ГКБ № 68 ДЗ г. Москвы.

Vasilchenko M.I. – Dr. Sc., professor, deputy of chief physician at the surgical care of hospital № 68, Moscow.

Погосян Р.Р. – врач-уролог онкологического урологического отделения ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России, аспирант кафедры хирургии Московского института усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «МГУПП», г. Москва, dudeand1@mail.ru

Pogosyan R. – urologist of oncology department FSBO "State Scientific Center of the Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA of Russia, a graduate student of the department of surgery of the Moscow Postgraduate Medical Institute. dudeand1@mail.ru

Забелин М.В. – д.м.н., заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России, профессор кафедры хирургии Московского института усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «МГУПП».

Zabelin M.V. – Dr. Sc., Deputy of general director of the medical unit FSBO "State Scientific Center of the Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA of Russia, Professor of the Surgery Department of the Moscow Postgraduate Medical Institute.

Семенякин И.В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГКБ 50 ДЗ г. Москвы.

Semenyakin I.V. – Dr. Sc, deputy of chief medical officer for the surgical care of hospital №50, Moscow.

Самойлов А.С. – к.м.н., генеральный директор ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России.

Samoilov A.S. – PhD, general director of FSBO "State Scientific Center of the Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA Russia.

Сергеев В.П. – заведующий онкологическим урологическим отделением ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России, врач высшей категории.

Sergeev V.P. – Head of oncological department FSBO "State Scientific Center of the Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA of Russia, doctor of the highest category.

Кызласов П.С. – к.м.н., руководитель Центра урологии и андрологии ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна" ФМБА России.

Kyzlasov P.S. – PhD, head of the Urology and Andrology Center FSBO "State Scientific Center of the Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA Russia.

С учетом увеличения заболеваемости раком мочевого пузыря во всем мире, а также расширением показаний к выполнению радикальной цистэктомии, остро ставится вопрос выбора метода отведения мочи [1,2]. Достигнутые в последние годы значительные успехи в области хирургического лечения различных заболеваний нижних мочевыводящих путей не исключают проблем, связанных с методом отведения мочи при цистэктомии. Они по-прежнему остаются в центре внимания урологов и еще далеки от окончательного решения [3]. Золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, который составляет до 25% от всех форм рака мочевого пузыря, является радикальная цистэктомия [4,5].

Применение сегмента тонкого кишечника за последнее время за-

рекомендовало себя как оптимальный метод деривации мочи. В некоторых случаях формирование ортотопического неоцистиса не представляется возможным по ряду причин: анатомически короткая брыжейка подвздошного кишечного трансплантата, при которой невозможно низведение сформированного неоцистиса в малый таз; распространенное опухолевое поражение тазового дна или органов малого таза и др. При таких условиях показано отведение мочи путем создания гетеротопического мочевого неоцистиса, либо использование других методов. Формирование удерживающего механизма при гетеротопической пластике мочевого неоцистиса позволяет улучшить качество жизни больных при отсутствии показаний для ортотопического варианта неоцистиса [6,7].

Цель исследования: изучение результатов хирургического лече-

ния больных с органической патологией мочевого пузыря, требующей выполнения цистэктомии и деривации мочи посредством гетеротопической тонкокишечной пластики мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты хирургического лечения 105 больных с верифицированным диагнозом рака мочевого пузыря в стадии T2-4N0-2M0-х, которым была выполнена цистэктомия и деривация мочи. Пациенты наблюдались на клинической базе ГБУЗ МО «Московского областного онкологического диспансера» г. Балашиха, ГКБ №68 г. Москвы, ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого г. Москвы. Мужчин было 93 (88,6%), женщин – 12 (11,4%), возраст больных колебался от 65 до 80 лет. Больные были разделены по группам в зависимости от способа отведения мочи: ■

гетеротопическая пластика мочевого пузыря по методу М.И. Васильченко и соавт. – 35 (33,3%) больных; гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса по предложенной авторами методике – 35 (33,3%) больных; операция илео-конduit по Bricker – 35 (33,3%) пациентов.

Во всех случаях с целью создания кишечного неоцистиса (резервуара) использовался терминальный отдел подвздошной кишки, отступив от илеоцекального угла на 25 см, с обязательным сохранением а. ileocolica. Способ определения длины резекции тонкой кишки, предложенный И.В. Семенякиным и соавт. и используемый в данной работе, позволил выполнить экономную и обоснованную резекцию участка подвздошной кишки с целью создания необходимого объема искусственного мочевого пузыря [8].

Оригинальный способ гетеротопической пластики мочевого пузыря, предложенный И.В. Семенякиным, М.И. Васильченко и соавт. был нами модифицирован и применен с целью создания гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса. Техника выполнения была следующая: выкроенный сегмент подвздошной кишки на сосудистой ножке длиной до 55 см (обязательное сохранение а. ileocolica) складывают в виде буквы W, делят на участки – в проксимальном и дистальном участках по 10 см каждый и между ними два участка по 20 см. Формирование тонкокишечного (искусственного) мочевого пузыря начинают путем сшивания задних стенок рассеченной кишки односторонним узловым швом. В состоянии умеренного натяжения по длине и ширине рассеченные и обращенные друг к другу края обеих двух колен сшивают непрерывным швом, рассасывающейся нитью. Сформированный кишечный лоскут затем складывают в большой резервуар, сшивая края кишечного лоскута создают переднюю стенку мочевого

пузыря. Путем сшивания задних стенок рассеченной кишки, а затем сшиванием передней стенки, формируется резервуар для мочи с низким давлением (рис. 1). Мочеточники, после предварительной интубации, имплантируют по антирефлюксной методике. Далее при формировании стомы проксимальный конец недетубуляризованного участка мочевого пузыря выводится через разрез в левой подвздошной области.

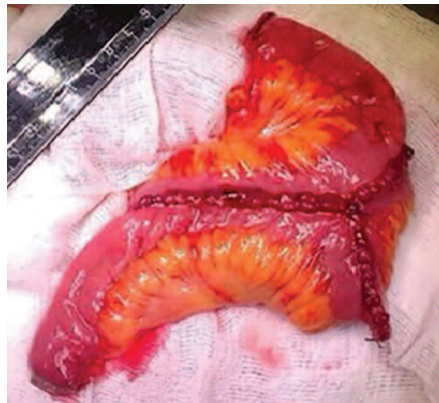


Рис. 1. Резервуар для мочи с низким давлением

Вторым этапом после цистэктомии выполнялась резекция сегмента кишечника. В зависимости от планируемого объема мочевого неоцистиса (резервуара) применялся способ определения длины резекции тонкой кишки. По данным различных литературных источников, необходимо выделение протяженного участка мочеточников перед этапом формирования уретеро-кишечных анастомозов, т.к. в дальнейшем могут происходить трофические нарушения стенки мочеточника, что ведет к некрозу дистального отдела мочеточника, а также к несостоятельности уретеро-кишечных анастомозов [5]. Применение нами оригинальных методик формирования гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса (резервуара) позволяет исключить развитие данных осложнений, поскольку концы резецированного сегмента кишечника подводятся к дистальным отделам мочеточников, выделенных на протяжении не более 15-25 мм, что полностью поз-

воляет сформировать уретеро-кишечный анастомоз, сохранив полное кровоснабжение в культе мочеточника.

Способ создания гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса позволяет интраоперационно придать резервуару овоидную форму, которая в последующем приближается к шаровидной. Следующим этапом формируется удерживающий клапан на проксимальном конце мочевого неоцистиса (резервуара) с выведением стомы на переднюю брюшную стенку – создание губовидного свища.

Рентгенологические методы диагностики мочевого неоцистиса (резервуара) позволяют оценить его форму, объем, а также состояние уретеро-кишечных анастомозов, уродинамику верхних мочевыводящих путей и удерживающего механизма стомы. Динамические радиологические методы исследования, выполненные у больных на разных сроках наблюдения в послеоперационном периоде, дают возможность оценить функцию почечной паренхимы, транспортировку радиофармпрепарата по реконструированному уретеро-кишечному анастомозу. Для изучения качества жизни больных использовали анкетирование с помощью специальных опросников (опросник SF-36, опросник стомированного больного) на различных сроках после операции, функция удержания мочи оценивалась на основании терминологии ICS по классификации McGuire, способы опорожнения мочевого пузыря, а также функции удержания мочи – по критериям Хаутманна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Величина средней продолжительности оперативного лечения составила 358,1 (150-700) минут. Интраоперационная кровопотеря, обусловленная технической сложностью выполнения цистэктомии,

в среднем составила 365,1 (150-1100) мл, при этом способ отведения мочи на объем кровопотери не оказывал влияния.

Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 10 лет. Оценка результатов хирургического лечения проводилась по данным, полученным в ходе обследования пациентов через 14, 30 суток, 3, 6, 12 месяцев, 2 – 10 лет.

По результатам выполненной экскреторной урографии в ранние сроки после оперативного лечения (7 – 30 суток) определялись умеренные ретенционные изменения чашечно-лоханочной системы почек у 10 (9,52%) из 105 пациентов (рис. 2). Обострение хронического пиелонефрита наблюдалось у 10 (9,52 %) больных, которым выполнялась де-ривация мочи путем формирования илеокондуита по Брикеру, после проведения консервативной анти-бактериальной терапии данный процесс был купирован.



Рис. 2. Экскреторная урография в ранние сроки после оперативного лечения

В последующем, спустя 1,5 – 3 месяца после операции размеры ча-

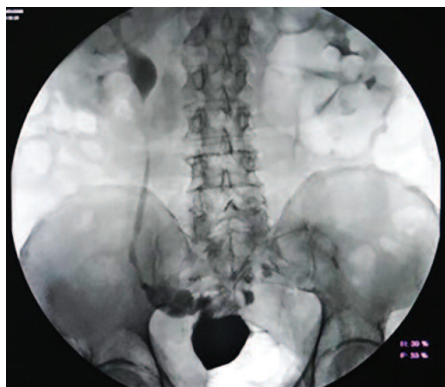


Рис. 3. Экскреторная урография через 1,5 месяца после операции

шечно-лоханочной системы у наблюдаемых больных приходили к нормальным значениям, не изменяясь в дальнейшем (рис. 3).

Таким образом, умеренные ретенционные изменения чашечно-лоханочной системы почек, наблюдавшееся у 10 из 105 пациентов в раннем послеоперационном периоде, уже к 3 месяцам после операции были купированы полностью, не выявляясь в дальнейшем (рис. 4).

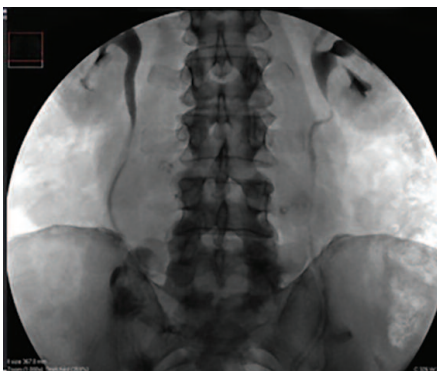


Рис. 4. Экскреторная урография через 3 месяца после операции

Сформированные гетеротопические тонкокишечные мочевые резервуары, по данным динамической ангиофросцинтиграфии в комплексе с другими методами исследования, позволили улучшить основные функции почек по сравнению с предоперационным состоянием. Анализ результатов динамической сцинтиграфии у 48 (46%) больных, произведенной через 3, 6, 12 мес. и 1–5 лет после операции формирования гетеротопического тонкокишечного мочевого резервуара, показал, что транспортировка радиофармпрепарата по реконструированному уретеро-кишечному сегменту в большинстве случаев не нарушена, функциональное состояние почечной паренхимы не ухудшалось. Также оценивалась функция почек в сопоставлении с состоянием верхних мочевыводящих путей до выполнения операции. У 89% больных в предоперационном периоде на фоне воспаления отмечены выраженные изменения в крови и моче, прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН), электролитные нарушения. После

проведенных операций на фоне интенсивной терапии с коррекцией электролитных нарушений, с учетом посевов мочи на флору и определением чувствительности к антибиотикам, явления воспаления купированы, в биохимических анализах крови отмечалась стабилизация или уменьшение показателей креатинина, мочевины, калия. Причем, снижение показателей было отмечено в первые три месяца послеоперационного периода. Исходно до операции уровень креатинина крови у пациентов в среднем составлял $150 \pm 15,5$ мкмоль/л, спустя 3 месяца после операции средний показатель составил 125 ± 10 мкмоль/л (рис. 5). Схожие изменения фиксировались и при определении уровня мочевины крови: до операции среднее значение мочевины крови являлось $12,3 \pm 3,2$ ммоль/л, спустя 3 месяца после операции средний показатель составил $9,4 \pm 2,5$ ммоль/л (рис. 6).



Рис. 5. Динамика изменения уровня креатинина в крови в различные сроки после операции

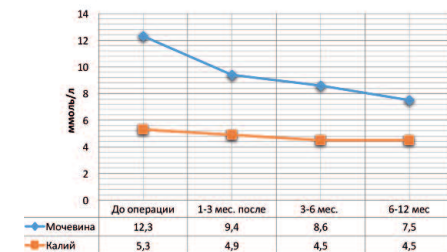


Рис. 6. Динамика изменения уровня мочевины и калия в крови в различные сроки после операции

В качестве примера улучшения функции почек приводим следующее клиническое наблюдение:

Пациент Н., 68 лет: в период подготовки к операции больному выполнена динамическая ангиофросцинтиграфия с целью определения фильтрационной функции почек и уродинамики верхних мочевыводящих путей. По результатам исследования определялся обтурационный тип кривой на ренограммах, [

гемодинамика почек относительно удовлетворительная, фильтрационная функция почек снижена, ренограммы плоского обструктивного типа, выраженное снижение выделительной функции обеих почек. Снижение клиренсовой функции, признаки ХПН (рис. 7).

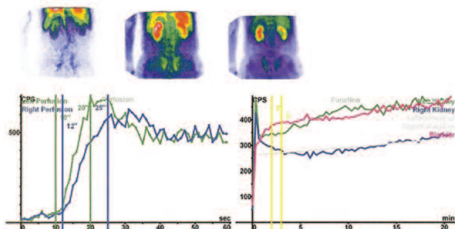


Рис. 7. Динамическая ангионеврография больного Н. до операции

Через 3 месяца после операции пациенту выполнено повторное исследование, по результатам которого отмечалось положительное влияние выполненной операции на функцию почек, слева – паренхиматозный тип кривой, что свидетельствовало о восстановлении уродинамики левой почки, справа отрицательной динамики не отмечается. Прогрессирования снижения гемодинамики и фильтрационной функции почек не отмечено, также как и нарастания признаков хронической почечной недостаточности (рис. 8).

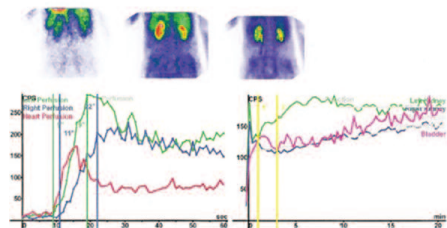


Рис. 8. Динамическая ангионеврография больного Н. через 3 месяца после операции

Рентгенрезервуарография подтвердила эффективность применяемой атирефлюксной методики создания уретеро-кишечных анастомозов. Во время тугого наполнения неоцистиса (резервуара) у 70 больных, перенесших оригинальные методики формирования гетеротопических неоцистисов, рентгенологически отсутствовали рефлюксы в верхние мочевые пути (рис. 9).

После удаления трубки из стомы у 35 (33,3%) из 105 опериро-



ванных больных, проведено исследование герметичности клапана и жома при натуживании и положении больного на животе, при этом оценивалось удержание мочи. Результаты исследований указывали на хорошую герметичность стомы в различные сроки послеоперационного периода (рис. 10).

Резервуарография гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса у 43 больных, выполненная в различные сроки после операции, свидетельствовала, что формирование окончательного объема резервуара происходит в течение первого года после операции (табл. 1).

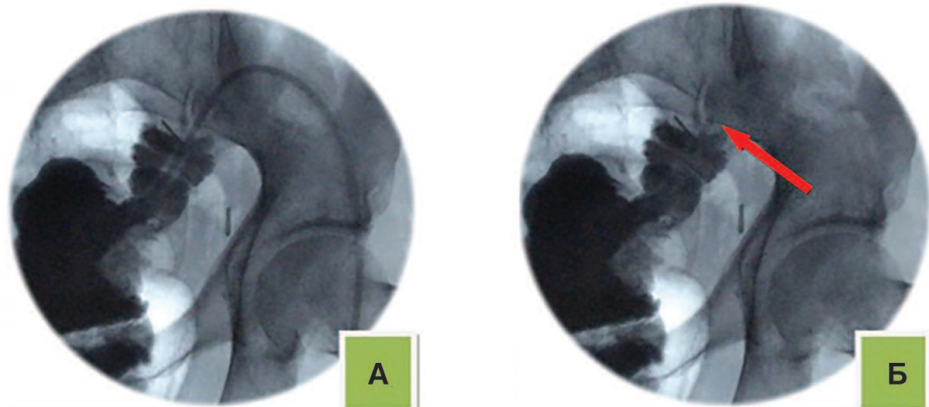


Рис. 10. Исследование герметичности клапана и жома: А - при натуживании; Б - в положении больного на животе

Таблица 1. Динамика изменения объема гетеротопического тонкокишечного мочевого пузыря (резервуара) по оригинальным методикам в послеоперационном периоде

Сроки наблюдения	Объем гетеротопического мочевого резервуара с запланированным объемом (мл)	
	Гетеротопическая пластика мочевого резервуара по методу М.И. Васильченко и соавт. 300 мл (n=21)	Гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса (авторская методика) 350 мл (n=22)
3 месяца	210±23	319±14
6 месяцев	290±12	327±12
1 год	305±18	353±10
2 года	310±7	372±7
3 года	307±15	362±5
4 года	324±19	371±10

Для оценки эффективности выполненных гетеротопических илеоцистопластик при обоснованном объеме резекции кишечника на уровень цианокобаламина (витамина В12) в послеоперационном периоде были обследованы две группы пациентов. В группу «А» вошли пациенты, которым выполнена операция илеоконduit по Bricker. В группу «Б» вошли больные, которым выполнена гетеротопическая пластика мочевого пузыря. Динамика изменения уровня Цианокобаламина представлена на рисунке 11. В группе «Б» уровень цианокобаламина практически не изменялся на протяжении всего срока после перенесенного оперативного вмешательства: средний уровень до операции составил 362 ± 51 пг/мл и спустя 5 лет после оперативного лечения 333 ± 28 пг/мл. Прогрессивное снижение уровня цианокобаламина отмечалось в группе «А» на протяжении 5 лет после перенесенного оперативного лечения от 416 ± 29 пг/мл до операции до 179 ± 23 пг/мл. Полученные данные указывают на то, что при

необоснованно большой резекции кишечника происходит прогрессивное снижение уровня цианкобаламина в послеоперационном периоде, при этом снижение ниже уровня нормы происходит через 3 года после операции. Обнаружены статистически достоверные различия среднего уровня цианкобаламина в исследованных группах сравнения через 4 и 5 лет после оперативного лечения. Уровень цианкобаламина, при применении предложенного способа расчета длины оптимальной резекции кишечника, остается стабильным на протяжении 5 лет после операции, при этом практически не изменяется по сравнению с предоперационным уровнем, что может свидетельствовать об эффективности применяемого авторского способа.

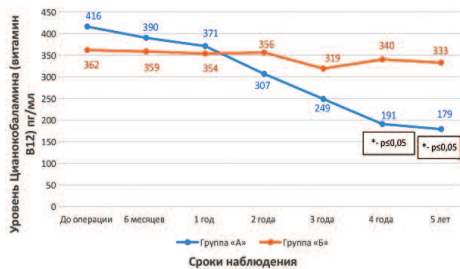


Рис. 11. Динамика изменения уровня Цианкобаламина (витамин В12)

Показатели электролитных изменений состава крови до и в различные сроки после операции исследованы в тех же группах больных (табл. 2). Полученные данные указывают на то, что прогрессивное снижение уровня натрия в сыворотке крови до $128,3 \pm 0,8$ ммоль/л

происходит через 1 месяц после оперативного лечения у пациентов группы «А». Восстановление уровня натрия до $136,0 \pm 1,2$ ммоль/л в сыворотке крови отмечается лишь к 18-ому месяцу после операции и в дальнейшем соответствует референсным значениям. Увеличение уровня калия в сыворотке крови у больных группы «А» до $4,58 \pm 0,01$ ммоль/л достигается через год после оперативного лечения, а в последующие годы не изменяется. Прогрессивное снижение уровня хлора в сыворотке крови до $87,8 \pm 0,3$ ммоль/л отмечено через 1 месяц после оперативного лечения, однако уже к 6-ому месяцу уровень хлора в сыворотке крови становится выше референсных значений, практически не меняясь в дальнейшем. В группе «Б» уровень изучаемых показателей уже через 6 месяцев после операции соответствовал референсным значениям и не изменялся на протяжении всего срока наблюдения.

Проведенное исследование герметичности клапана и жома неоцистиса при натуживании у 35 больных свидетельствовало о полном удержании мочи последними, что обеспечило улучшение качества жизни пациентов, а также доказало эффективность создаваемого клапанного механизма.

В различные сроки после операции (14, 30 суток, 3, 6, 12 месяцев, 2 – 10 лет) было оценено качество жизни больных путем анкетирования. Установлено, что за счет со-

кращения числа аутокатетеризаций вследствие увеличения объема резервуара, достигается улучшение качества жизни пациентов: если в первые три месяца после операции больным приходилось выполнять самокатетеризацию через каждые 1,5-2 часа, то при увеличении объема «мочевого пузыря» к 4-ому месяцу интервал между самокатетеризациями возрастал до 3,5 – 4 часов (рис. 12).

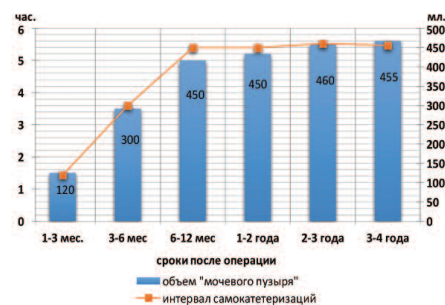


Рис. 12. Динамика количества самокатетеризаций гетеротопического тонкокишечного мочевого резервуара при увеличении его емкости

Для оценки и сравнения качества жизни больных после цистэктомии с различными видами кишечной деривации мочи было обследовано 105 пациентов. Все пациенты были разделены на группы.

В группу «А1» вошли 35 пациентов после гетеротопической пластики мочевого неоцистиса по авторской методике, 35 пациентов (группа «А2») после гетеротопической пластики мочевого резервуара по методу М.И. Васильченко и соавт. и 35 пациентов (группа «А3») после формирования илеокондита по Bricker.

Таблица 2. Динамика электролитных изменений состава крови

Сроки	Группа «А»			Группа «Б»		
	Na (N=133-142) ммоль/л	K (N=3,5-4,7) ммоль/л	Cl (N=97-108) ммоль/л	Na (N=133-142) ммоль/л	K (N=3,5-4,7) ммоль/л	Cl (N=97-108) ммоль/л
До операции	133,8±1,1	3,60±0,01**	100,5±1,2	134,2±0,8	3,92±0,04**	100,5±0,9
1 месяц	128,3±0,8*	4,58±0,04**	87,8±0,3***	131,3±1,0*	3,81±0,06**	95,2 ± 1,3***
6 месяцев	131,0±1,2	4,52±0,04**	107,0±1,3	133,4±0,8	3,55±0,03**	99,2±0,6
12 месяцев	132,8±1,1	4,58±0,01**	108,3±0,6	135,0±0,9	3,72±0,02**	103,5±0,8
18 месяцев	136,0±1,2	4,54±0,04**	106,5±0,5	133,1±1,1	3,69±0,04**	98,5±0,6
24 месяца	136,3±0,7	4,31±0,02**	104,8±0,6	135,1±1,2	3,71±0,02**	98,2±0,6
36 месяцев	137,1±0,5	3,48±0,02	106,1±0,4	133,0±0,4	3,60±0,01	100,2±0,2
48 месяцев	134,0±1,2	3,68±0,01	106,2±0,2	134,4±0,2	3,62±0,02	98,6±0,5

*p ≤ 0,05 при сравнении уровня Na в группах на исследуемых сроках
 ** p ≤ 0,05 при сравнении уровня K в группах на исследуемых сроках
 *** p ≤ 0,05 при сравнении уровня Cl в группах на исследуемых сроках

Была сформирована контрольная группа (группа «К»), состоящая из 35 мужчин (средний возраст – 67,5 года), не страдающих онкологическими заболеваниями, прошедших тестирование по шкале IPSS и имеющих балл 5–6, QoL 0–2.

В качестве инструмента для оценки качества жизни была выбрана русская версия общего (неспецифического) опросника SF-36.

С целью объективизации и стандартизации оценки качества жизни у больных, перенесших реконструктивные оперативные вмешательства на нижних мочевых путях использовался опросник SF-36.

При сравнении полученных результатов контрольной группы (К) и группы пациентов, перенесших гетеротопическую пластику

мочевыводящего пузыря (группы А1 и А2) отмечается снижение показателей в группе оперированных больных практически по всем шкалам. Наиболее выражено снижение показателей по шкале – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP), общее восприятие здоровья (GH), жизнеспособность (VT), роль эмоциональных проблем (RE) (табл. 3).

Отмечено достоверное снижение показателя общего восприятия здоровья (GH), эмоциональных проблем (RE). Вместе с тем, по таким шкалам как физическая активность (RF), физическая боль (BP), жизнеспособность (VT), социальная активность (SF), психическое здоровье (MH) и сравнение самочувствия с предыдущим годом

(CH) разница результатов оказалась статистически не достоверной. Сравнивая результаты, полученные при анкетировании, выявлено, что принципиальных различий по всем показателям в группах пациентов после гетеротопических цистопластик по оригинальным методикам нет.

При сравнении полученных результатов контрольной группы (К) и групп пациентов перенесших гетеротопическую пластику мочевого неоцистиса по предложенной методике (А1) и операцию илеокондуит по Bricker (А3) отмечается снижение показателей оперированных больных практически по всем шкалам. Наиболее выражено снижение показателей по шкале – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP), общее восприятие здоровья (GH), жизнеспособность (VT) и максимально в шкале – роль эмоциональных проблем (RE). Отмечено достоверное снижение показателя общего восприятия здоровья (GH), эмоциональных проблем (RE), физическая активность (RF). Вместе с тем, по таким шкалам как физическая боль (BP), жизнеспособность (VT) и сравнение самочувствия с предыдущим годом (CH) разница результатов оказалась статистически не достоверной. Но при сравнении показателей контрольной группы и группы пациентов с илеокондуитом по Bricker отмечается статистически достоверная разница значений в значениях социальная активность (SF) и психическое здоровье (MH). Результаты сравнения показателей контрольной группы и группы пациентов, перенесших гетеротопическую тонкокишечную пластику мочевого пузыря (предложенная методика), илеокондуит по Bricker представлены в таблице 4.

Таблица 3. Качество жизни у пациентов, перенесших гетеротопическую пластику мочевого пузыря, и контрольной группы

Показатель	Группа «К»	Группа «А»	
		«А1»	«А2»
PF-Физическая активность	97,3±7,9	85,7±4,0	85,3±3,7
RP-Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	84,3±11,7	47,5±3,0*	48,0±2,6*
BP-Физическая боль	85,3±8,1	77,9±4,2	76,8±4,0
GH-Общее восприятие здоровья	79,8±4,3	58,2±7,9*	59,0±7,2*
VT-Жизнеспособность	72,3±5,3	59,3±2,6	59,1±3,2
SF-Социальная активность	81,9±7,7	79,2±7,5	78,1±5,3
RE-Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	83,2±11,5	27,3±4,7*	25,9±5,1*
MH-Психическое здоровье	70,1±3,2	65,1±2,5	64,9±2,3
CH-Сравнение самочувствия с предыдущим годом	56,5±6,1	51,8±2,4	50,4±2,2

*статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой

Таблица 4. Качество жизни у пациентов, перенесших гетеротопическую тонкокишечную пластику мочевого неоцистиса (предложенная методика), илеокондуит по Bricker и контрольной группы

Показатель	Группа «К»	Группа «А»		P/P ₁
		«А1»	«А3»	
PF-Физическая активность	97,3±7,9	85,7±4,0	75,4±3,1	>0,1
RP-Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	84,3±11,7	47,5±3,0	41,2±4,3	<0,05
BP-Физическая боль	85,3±8,1	77,9±4,2	80,3±3,3	>0,1
GH-Общее восприятие здоровья	79,8±4,3	58,2±7,9	46,2±5,1	<0,05
VT-Жизнеспособность	72,3±5,3	59,3±2,6	52,5±2,0	>0,1
SF-Социальная активность	81,9±7,7	79,2±7,5	53,7±7,1	>0,1/<0,05
RE-Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	83,2±11,5	27,3±4,7	23,8±4,2	<0,05
MH-Психическое здоровье	70,1±3,2	65,1±2,5	41,1±6,4	>0,1/<0,05
CH-Сравнение самочувствия с предыдущим годом	56,5±6,1	51,8±2,4	47,9±2,7	>0,1

*статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой

ВЫВОДЫ

Формирование гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса (резервуара) по предло-

женным нами методикам является достойной альтернативой известной ортотопической пластике. Благодаря наличию сформированного клапана

и жома больные способны удерживать мочу, а созданные резервуары низкого внутрипросветного давления обладают достаточной ем-

костью и приводят к улучшению основных функций почек в динамике со сравнением с их предоперационным состоянием. ■

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цистэктомия, тонкокишечная пластика мочевого пузыря.

Key words: bladder cancer, cystectomy, ileocystoplasty.

Резюме:

Публикация посвящена поиску путей деривации мочи после цистэктомии. Поддержание на высоком уровне качества жизни пациента является одной из значимых целей при лечении больных с органическим поражением мочевого пузыря наряду с излечением от рака. В ряде случаев формирование ортотопического неоцистиса после цистэктомии не представляется возможным и создание резервуара низкого внутрипросветного давления с механизмом удержания мочи является операцией выбора.

Цель исследования – изучение результатов хирургического лечения больных с органической патологией мочевого пузыря, требовавшее выполнение цистэктомии и деривации мочи методом гетеротопической тонкокишечной пластики мочевого неоцистиса.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 105 больных с верифицированным раком мочевого пузыря стадии T2-4N0-2M0-х, перенесших цистэктомию с формированием гетеротопического тонкокишечного неоцистиса. У 35 (33,3%) больных выполнена гетеротопическая пластика мочевого пузыря по методу М.И. Васильченко и соавт., гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса (предложенная методика) выполнена 35 (33,3%) больным, операция илеококондуит по Bricker 35 (33,3%) пациентам.

Результаты. Оценена функциональная и органическая состоятельность сформированного гетеротопического мочевого неоцистиса в ранние и отдаленные сроки после операции. Предложенная методика оказывает благоприятное влияние на улучшение функционального состояния и стабилизацию верхних мочевыводящих путей. Выявлены преимущества гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса (резервуара) над илеококондуитом.

Выводы. Формирование гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса (резервуара), по предложенным методикам, является достойной альтернативой известной ортотопической пластике. Благодаря наличию сформированного клапана и жома больные способны удерживать мочу, а созданные резервуары низкого внутрипросветного давления обладают достаточной емкостью и приводят к улучшению основных функций почек в динамике по сравнению с их предоперационным состоянием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Variants of heterotypic ileocystoplasty

Vasilchenko M.I., Pogosyan R.R., Zabelin M.V., Semenyakin I.V., Samoylov A.S., Sergeev V.P., Kyzlasov P.S.

The paper is aimed at finding the ways of urine derivation after cystectomy. Maintenance of high quality of patient's life is one of the key point to achieve when treating patients with organic lesion of the urinary bladder (in addition to treating cancer). In a series of cases, the formation of orthotropic neocystis after cystectomy is not possible, so the creation of a cavity with low intraluminal pressure enabling urinary retention is a preferred operation.

The aim of the study was to investigate the results of operation with organic pathologies of the bladder, which required cystectomy and urinary derivation using heterotypic surgery of the small intestine coupled with urinary neocystis.

Materials and methods. We have analyzed the results of treatment of 105 patients with verified urinary bladder cancer (stages T2-4N0-2N0-x) after cystectomy and subsequent formation of heterotypic small intestinal neocystis. In 35 patients (33.3%) the procedure was conducted by the method proposed by Vasilchenko M.I. et al. The modified method was applied to 35 patients (33.3%). Ileal conduit was performed in 35 patients (33.3%) by the method proposed by Bricker.

Results. Functional efficiency of the heterotypic urinary neocystis was evaluated after the surgery right after it and in the long-term period. The proposed method significantly improves and stabilizes the functional state of upper urinary tracts. We have revealed the advantages of heterotypic small intestinal neocystis in comparison with ileal conduit.

Conclusions. The choice of the optimal way of urine diversion after urinary bladder amputation is not always an easy task. Thus, the decision should be made only during the surgery. The improvement of the quality of life of the patients who underwent heterotypic surgery of the small intestine is achieved by the increase in the volume of the cavity. This is possible after the decrease in the number of autocatheterizations.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(2): 3-9.
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Медведев С.В., Носов Д.А., Хмельский Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. *Ассоциация онкологов России*. Москва. 2014, 32 с.
3. Переверзев А.С., Петров С.Б. *Опухоли мочевого пузыря*. Харьков: Факт. 2002, 304 с.
4. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a «reference standart» for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003; 92(1):12-17.
5. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The

- updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):815-825. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.002
6. Jimines VK, Marshall FF. Surgery of bladder cancer. In: Campbell's Urology [ed. by P.C. Walsh, A.B. Retig, E.D. Vaughan, A.J. Wein]. 8-th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. P. 2819-2844.
7. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014; 113(1):11-23. doi: 10.1111/bju.12121
8. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a «reference standart» for high-grade, invasive bladder cancer. // *BJU Int* 2003; 92(1): 12-

REFERENCES (1-3)

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2005-2010 godah. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005-2010]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(2): 3-9. (In Russian)
2. Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Medvedev S.V., Nosov D.A., Hmelevskiy

- E.V., et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolnykh rakom mochevogo puzirya. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer]. *Assotsiatsiya onkologov Rossii*. Moskva. 2014, 32 p. (In Russian)
3. Pereverzev A.C., Petrov S.B. *Opuholi mochevogo puzirya*. [Bladder tumors]. Harkov: Fakt. 2002, 304 p. (In Russian)

Достоверность унилатерального/унифокального поражения предстательной железы по результатам стандартной 12-точечной биопсии

П.И.Раснер, А.А.Демин, Д.Ю.Пушкарь
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сведения об авторах:

Раснер П.И. – д.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова dr.rasner@gmail.com

Rasner P.I. – Dr. Sc., Associate Professor of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Демин А.А. – аспирант кафедры урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова

Demin A.A. – postgraduate student in urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Пушкарь Д.Ю. – д.м.н., профессор, член корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова

Pushkar D.Yu. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, the head of Urology department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения России и зарубежных стран. По данным Всемирной Организации Здравоохранения РПЖ составляет 14,5% всех злокачественных новообразований [1]. Только в США в 2016 году по прогнозам будет диагностировано 180 890 случаев заболевания РПЖ и 26 120 пациентов умрут от этого заболевания. [2]

В России РПЖ занимает второе место по частоте встречаемости после меланомы кожи и значительно превосходит по распространенности злокачественные новообразования легких и желудка. В структуре онкологической смертности среди мужчин РПЖ стоит на 4 месте и составляет 7,2% всех случаев смерти мужчин от злокачественных новообразований [3].

Важно отметить тот факт, что внедрение скрининговых программ обследования населения и, в частности, популяризация ежегодного контроля уровня сывороточного простатспецифического антигена (ПСА) у мужчин старше 45-50 лет, привело к увеличению выявляемости РПЖ на более ранних стадиях. Сравнение статистических данных по структуре заболеваемости РПЖ в Российской Федерации за 1993 и 2013 гг. демон-

стрирует значительное увеличение доли активно выявленных РПЖ с 2,7% до 25,0%. В 2013 году в среднем в Российской Федерации 49,5% больных имели I-II стадию заболевания (9,3% – I стадию, 40,3% – II стадию), что на 15,5% выше, чем в 1993 г.; 31,0% имели III стадию, что на 6% меньше, чем в 1993 г.; 17,2% – IV стадию против 19,3% в 1993 г. Показатель раково-специфической летальности в течение одного года после установки диагноза снизился с 31,5% до 10,3% [3]. Тем ни менее, количество пациентов с установленным диагнозом РПЖ в России процентном отношении к населению существенно уступает Европейским и Американским показателям, а доля распространенного РПЖ по-прежнему достаточно велика.

Наряду с тем, что радикальная простатэктомия (РПЭ) по-прежнему остается «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ, все большую популярность в последнее десятилетие набирает идея «активного наблюдения» за такими больными. Синонимами «активного наблюдения» являются «отсроченное лечение» и «выжидательная тактика». Следует различать этот вариант лечения и понятие «динамического наблюдения», в рамках которого пациенты преклонного возраста, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания или небольшую ожидаемую

продолжительность жизни, исходно не являются кандидатами на оперативное вмешательство. Тактика «активного наблюдения» у больных локализованным РПЖ предполагает отказ от проведения радикального лечения (РПЭ и лучевая терапия) и гормональной терапии и наблюдение за пациентами (контроль уровня ПСА, проведение динамической магнитно-резонансной томографии (МРТ), повторных биопсий ПЖ и т.д.) до развития признаков прогрессирования заболевания, при котором начинают активное лечение.

Первой и самой известной публикацией, начавшей дискуссию о возможности «наблюдения» больных РПЖ, стала статья J.I. Epstein и P.C. Walsh, опубликованная в 1993 году, в которой они впервые попытались сформулировать критерии «клинически незначимого рака» [4].

В последующем эта идея была популяризирована в многочисленных публикациях о безопасности и эффективности «активного наблюдения», появившихся в последние годы. К таким работам можно отнести исследование P.C. Albertsen и соавт., которые в 1998 году опубликовали результаты наблюдения за 767 больными в возрасте 55-74 лет, у которых РПЖ диагностировали в 1971-1984 гг. Средний период наблюдения составил 8,6 лет. В подгруппе больных с высоко и умеренно диф-

ференцированными опухолями (2-4 балла и 5 баллов по шкале Глисона) только 4-7% и 6-11% пациентов умерли от прогрессирования РПЖ в течение 15 лет после постановки диагноза. Для пациентов с исходным уровнем злокачественности 3+3=6 этот показатель составил 18-30% в различных возрастных группах [5].

Оправданность тактики активного наблюдения была подтверждена в дальнейшем двумя масштабными исследованиями – PIVOT Trial и SPCG-4 [6,7]. Основываясь на этих публикациях современные рекомендации Европейской Урологической Ассоциации подразумевают возможность проведения «активного наблюдения» у пациентов с локализованным РПЖ при низком риске прогрессии заболевания. В эту группу попадают больные с ожидаемой продолжительностью жизни больше 10 лет, стадией заболевания cT1/2, уровнем общего ПСА менее 10 нг/мл, суммарным баллом по шкале Глисона при биопсии менее 7 и наличие злокачественных изменений не более, чем в двух биопсионных образцах ткани. При этом протяжённость опухолевой ткани в биоптатах не должна превышать 50% [8].

Самой большой сложностью в этой ситуации является то, что основной вес в принятии решения о возможности «активного наблюдения» имеет патоморфологическое заключение, сделанное по результатам

мультифокальной тонкоигольной биопсии ПЖ. Именно от его точности, от компетентности патоморфолога и качества выполнения биопсии зависит дальнейшая тактика лечения конкретного пациента. Обнаружены злокачественные изменения в двух, или в трех биоптатах, протяженность опухоли в биоптате 45% или 55% – такие казалось бы незначительные колебания – перемещают пациента из группы с низким риском прогрессии в группу среднего риска. Вопрос о достоверности информации, которую мы получаем в результате обработки данных биопсии ПЖ, неоднократно освещался в литературе. Известно, что точность этих данных далека от абсолютной. Суммарный балл по шкале Глисона может помочь правильно определить стадию заболевания лишь у 31-45% больных [9-11]. Очень часто балл по шкале Глисона подвергается коррекции после выполнения пациентам радикальной простатэктомии. В одной из наших публикаций мы указывали, что такая коррекция была необходима в 54% случаев, причем 2/3 из них в сторону увеличения значения суммарного балла по шкале Глисона [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу данного исследования положены результаты обследования и лечения 348 пациентов с раком предстательной железы, которым в

период с декабря 2014 по декабрь 2015 была выполнена радикальная простатэктомия в клинике урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова. Из этой когорты больных была отобрана группа из 25 пациентов, у которых предоперационная диагностика указывала на унилатеральный/унифокальный характер поражения. Всем этим пациентам было предложено проведение «активного наблюдения», но они предпочли оперативное вмешательство. РПЭ с роботической ассистенцией была выполнена 14 пациентам, позадилоном доступом – 11. Демографические данные и результаты дооперационного обследования приведены в таблице 1.

Всем пациентам до операции был определен уровень ПСА в крови, выполнено трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ и стандартная трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ из 12 точек под контролем ТРУЗИ. 18 биопсий были выполнены в ГКБ им. И.С. Спасокукоцкого, остальные 7 – в других лечебных учреждениях. Все гистоморфологические исследования и пересмотры препаратов, подготовленные в других медицинских учреждениях, а также послеоперационное гистологическое исследование препаратов удаленных ПЖ проводилось в патоморфологической лаборатории кафедры урологии МГМСУ на базе ГКБ им. И.С. Спасокукоцкого двумя гистоморфологами, сотрудниками кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, имеющими одинаковый уровень подготовки и опыт работы, прошедших стажировки в различных центрах США и Израиля.

Стандарты написания гистоморфологических заключений ткани, полученной в ходе тонкоигольной биопсии и после РПЭ, соответствовали рекомендациям обновленного протокола, принятого международным консенсусом уропатологов (ISUP) в 2011 году [14]. Для послеоперационного стадирования

Таблица 1. Демографические данные и результаты предоперационных обследований

Показатель	Среднее значение	Диапазон
Возраст больных (лет)	61,72	47 - 68
Объем предстательной железы (см³)	67,3	18 - 105
Общий ПСА (нг/мл)	17	2,1 - 29
Протяженность опухолевой ткани в биоптате (%)	31,43	5-100
Показатель	Значение	Количество пациентов (%)
Количество позитивных биоптатов из 12	1	21 (84)
	2	3 (12)
	5	1 (4)
Общий ПСА (нг/мл)	< 10	17 (68)
	10- 20	7 (28)
	> 20	1 (4)
Балл по шкале Глисона	3+3=6	19 (76)
	3+4=7	3 (12)
	4+3=7	2 (8)
	4+4=8	1 (4)

заболевания каждый случай РПЖ был оценен и отнесен к определенной стадии в соответствии с классификацией TNM 2010 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на то, что у всех 25 пациентов по данным биопсии имело место унилатеральное, а у 21 (84%) – даже унифокальное поражение, в 23 случаях (92%) после получения результатов патоморфологического исследования препарата удаленной ПЖ было диагностировано наличие патологического процесса в обеих долях ПЖ. У 19 пациентов (76%) клиническая стадия соответствовала T2c, у одного обнаружена экстрапростатическая инвазия (стадия T3a), а у трех больных имела инвазия в семенные пузырьки (стадия T3b). Напрашивается вывод, что унифокальное/унилатеральное поражение ПЖ в действительности имело место лишь у 8% пациентов. У остальных 23 (92%) пациентов тактика «активного наблюдения» на основании данных биопсии была бы выбрана ошибочно.

Также подверглось корректировке и значение суммы баллов по шкале Глисона: 3+3=6 было определено в 14 случаях (по данным биопсии -19), 3+4=7 – в трех случаях, 4+3=7 – в 6 случаях (по данным биопсии – 2) и 4+5=9 – в двух случаях (по данным биопсии – 0). Иными словами, в 32% случаев (у 8 пациентов из 25), произошло изменение показателя суммы баллов по Глисону в сторону её увеличения (табл. 2)

Для иллюстрации рассмотрим более подробно два клинических случая:

Пациент Р, 68 лет, обратился с жалобами на прогрессивное по-

вышение уровня общего ПСА в течение 5 лет (на момент обращения ПСА 10 нг/мл). В анамнезе 4 биопсии больному выполнены в сторонних учреждениях. В первых трех гистологическое заключение – ДГПЖ, в четвертой – аденокарцинома ПЖ. Препараты пересмотрены в нашей патоморфологической лаборатории, подтверждено наличие РПЖ в двух образцах из правой доли, 70 и 90% пораженной ткани в столбиках, 3+4=7 баллов по шкале Глисона. При пальцевом ректальном исследовании выявлено что ПЖ несколько увеличена в размерах, гомогенна, уплотнения не определяются. Пациенту выполнено МРТ органов малого таза с контрастом, в ходе которого очагов подозрительных на РПЖ, признаков распространения злокачественного новообразования (ЗНО) за пределы органа обнаружено не было, семенные пузырьки, регионарные лимфоузлы без особенностей. PiRADS 3. Предполагаемая стадия T2a-bN0M0. Так как ожидаемая продолжительность жизни пациента превышала 10 лет, а так же учитывая хорошее соматическое состояние пациента, были обсуждены различные методы лечения основного заболевания. Пациент настаивал на операции. Была выполнена радикальная робот-ассистированная простатэктомия. При послеоперационном гистологическом исследовании ПЖ с семенными пузырьками: ацинарная аденокарцинома 4+3=7 баллов по шкале Глисона. Поражены обе доли ПЖ. Определяется экстрапростатическая инвазия (ЭПИ) в области верхушки и нижней части справа, позитивный хирургический край в области верхушки справа.

Инвазия РПЖ в правый семенной пузырек. Послеоперационная стадия pT3bN0M0 R+.

Пациент Л, 62 лет, впервые сдал анализ крови на ПСА, отмечено повышение показателя до 7 нг/мл. При ПРИ: предстательная железа несколько увеличена, гомогенна, патологических очагов не определяется. В нашей клинике выполнена стандартная 12-точечная трансректальная биопсия ПЖ под УЗ-наведением. В гистологическом материале в одном образце 10% ткани занимает ацинарная аденокарцинома 3+3=6 баллов по шкале Глисона. Пациенту выполнена МРТ органов малого таза с контрастом, в ходе которого очагов подозрительных на РПЖ, признаков распространения ЗНО за пределы органа обнаружено не было, семенные пузырьки, регионарные лимфоузлы без особенностей. PiRADS 2. Предполагаемая стадия T2aN0M0. Так как ожидаемая продолжительность жизни пациента превышала 10 лет, а также учитывая хорошее соматическое состояние пациента, были обсуждены различные методы лечения основного заболевания пациента. Пациент настаивал на операции. Выполнена радикальная робот-ассистированная простатэктомия. При послеоперационном гистологическом исследовании ПЖ с семенными пузырьками: рост ацинарной аденокарциномы 3+3=6 баллов по Глисону определяется в области верхушки, средней и нижней части с обеих сторон. Признаков ЭПИ не определяется. Семенные пузырьки интактны. Послеоперационная стадия pT2cN0M0.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблемы правильного дооперационного стадирования РПЖ неоднократно поднимались в литературе. Это не всегда было связано с решением вопроса о приемлемости тактики «активного наблюдения», а скорее приводилось как доказательство несовершенства су-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли по шкале Глисона до и после радикальной простатэктомии

Суммарный балл по шкале Глисона	По данным биопсии, чел. (%)	По результатам операции, чел. (%)
3+3=6	19 (76)	14 (56)
3+4=7	3 (12)	3 (12)
4+3=7	2 (8)	6 (24)
4+4=8	1 (4)	–
4+5=9	–	2 (8)

ществующих методов диагностики. РПЖ, очевидно, крайне редко является унифокальным или унилатеральным заболеваниями. К такому выводу пришел J.I. Epstein в обзорной статье, содержащий Medline метаанализ распространенности опухоли внутри ПЖ по данным предоперационной биопсии и послеоперационного исследования. Было доказано, что pT2a встречается очень не часто, а pT2b – это вообще большая редкость. Абсолютное большинство пациентов имеют стадию pT2c [15].

В таблице 3 приведены данные о распределении пациентов в зависимости от стадии заболевания в нескольких масштабных исследованиях, в которых пациенты подверглись РПЭ в связи с наличием локализованного РПЖ. Полученные нами данные полностью коррелируют с положением, высказанным J.I. Epstein и соответствуют результатам авторов, приведенных в таблице 3. В среднем, вероятность pT2c у пациентов с локализованным раком предстательной железы, составляет 72,3%.

Одной из первых работ, в которой авторы выражали сомнение в высокой прогностической значимости биопсии ПЖ для определения клинически незначимых опухолей, была публикация группы бельгийских урологов под руководством Hendrik P. Van Roppel в 1997 г. На примере ретроспективного анализа он доказал, что большинство T1c опухолей были клинически значимыми, причем 34% из них имели признаки местного распространения за пределы ПЖ (pT3). Протяженность опухоли менее 3 мм

в биоптате, по мнению этих авторов, позволяет выявить 18 из 19 клинически незначимых раков и, с другой стороны, “пропускает” 33% рака в переходной и 17% – в периферической зонах [22].

В исследовании M. Noguchi проведен анализ соответствия данных предоперационной мультифокальной биопсии ПЖ результатам послеоперационного гистологического исследования. Интересен тот факт, что до и послеоперационную оценку у всех 450 пациентов проводил один патоморфолог. Результатом этой работы был вывод о крайне часто наблюдающемся несоответствии результатов тонкоигольной биопсии и данных послеоперационного гистологического исследования. Балл по шкале Глисона, установленный на основании предоперационной биопсии, оказался достоверным лишь у 81 из 222 пациентов (36%). Переоценка балла Глисона в сторону увеличения произошла у 102 из 222 больных (46%), а в сторону уменьшения – лишь у 39 (18%). Особенно очевидны различия были при попытке выявления комбинаторных критериев клинически незначимого РПЖ. Так, корреляция данных биопсии и послеоперационных результатов у пациентов с исходно одним позитивным биоптатом, баллом Глисона не более 6 и объемом опухолевой ткани не более 0,5 см³ составляет около 10% (23 из 222 пациентов). Следует отметить, что выводы нашего исследования во многом совпадают с результатами M. Noguchi. По его данным у 81% (63 из 78) пациентов с одним позитивным биопсийным столбиком имел место

клинически значимый РПЖ (после простатэктомии объем опухоли был более 0,5 см³) [23].

К аналогичным выводам пришли и M.K. Terris и соавт. В серии наблюдений у 27 из 124 больных, подвергшихся биопсии, РПЖ был выявлен только в одном биоптате на протяжении не более 3 мм. Лишь у 30% из них после операции было подтверждено наличие клинически незначимого РПЖ. Следует отметить, что по стандартам 1992 года, автор выполнял секстантную биопсию [24].

В 2007 группой авторов во главе с W.J. Catalona были опубликованы результаты исследования, дизайн которого во многом совпадал с нашим. Были проанализированы результаты оперативного лечения 455 пациентов, подходивших под критерии “активного наблюдения”, но выбравших радикальную простатэктомию. У 292 из них злокачественное поражение по результатам биопсии присутствовало не более, чем в двух биопсийных столбиках. У 245 из 292 балл по шкале Глисона был 3+3=6. После операции балл по шкале Глисона, равный 7, был зафиксирован у 78 пациентов (27%), а 25 больных (8%) имели признаки экстрапростатического распространения опухоли. Очевидно, что у этих пациентов тактика «активного наблюдения» была бы «ошибочным выбором». Авторы пришли к заключению, что примерно у трети пациентов, которым по данным предварительного исследования может быть предложено “активное наблюдение”, такое решение рискует оказаться неправильным [25].

С точки зрения «активного наблюдения», пациент с единичным фокусом РПЖ при биопсии представляется наиболее перспективным, но полученные нами данные, коррелирующие со многими международными исследованиями, приведенными выше, свидетельствуют о высоком риске недооценки распространенности опухолевого

Таблица 3. Процентное распределение пациентов с локализованным РПЖ в зависимости от стадии заболевания по результатам радикальной простатэктомии

	% pT2a	% pT2b	% pT2c
J.R. Caso и соавт. [16]	18	6	76
G.J. DeCastro и соавт. [17]	10,8	8,4	80,8
L.E. Eichelberger, L. Cheng и соавт. [18]	19,6	0	80,4
S.K. Hong и соавт. [19]	23,4	0,3	76,3
Y. Kordan и соавт. [20]	24,8	2,6	72,6
I.M. van Oort и соавт. [21]	22	0	78

поражения в таких случаях. В статье корейских урологов обосновывается утверждение, что чем меньше биопсийных столбиков содержат злокачественные клетки, тем более вероятно расхождение до- и послеоперационного гистологического заключения. Они пришли к выводу, что существенные различия присутствуют в 25% биопсий, причем самым «проблемным» участком, на котором расхождения достигают 38%, является верхушка предстательной железы. При этом обнаружение низкодифференцированного поражения чаще находит подтверждение при выполнении в последующем РПЭ, чем высокодифференцированного [26].

Косвенно об этом свидетельствуют и результаты отсроченного лечения пациентов, которым на основании первичного обследования была выбрана тактика «активного наблюдения». С. Warlick и соавт. в своей статье осветили результаты оперативного лечения 38 пациентов, некоторое время находившихся на «активном наблюдении» в клинике Johns Hopkins. У 23% отсроченная операция выявила так называемый «инкурабельный рак ПЖ» (опухоль невозможно было радикально удалить хирургически), в то время как сразу выполненная операция у других 150 больных обеспечивала снижение этого риска до 16%. Более того, использование прогностических номограмм, разработанных в этом учреждении, показало, что более чем 75% вероятность 10-летней выживаемости без риска прогрессии заболевания имеют все пациенты, оперированные без задержки против 77% больных, которые находились на про-

грамме «активного наблюдения» [27].

Следует отметить, что отдаленных результатов «активного наблюдения» пока не так много. Это объясняется двумя причинами – относительной «молодостью» идеи «активного наблюдения» и тем обстоятельством, что около 30% пациентов отказываются от такого лечения в первые 3 года наблюдения, предпочитая его оперативному вмешательству [28]. В таблице 4 мы приводим данные трех масштабных исследований результатов отсроченного оперативного вмешательства на разных сроках наблюдения.

Выводы

В соответствие с полученными нами данными, в 92% случаев локализованного унилатерального/унифокального РПЖ, диагностированного на основании мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы, предоперационная и послеоперационная стадии заболевания различались в сторону увеличения последней, а в 32% случаев отмечалось повышение значения суммы баллов по шкале Глисона. Это доказывает мультифокальную природу развития заболевания при РПЖ и создает определённые трудности при попытке достоверно оценить показания к назначению тактики «активного наблюдения» у этих пациентов. С другой стороны напрашивается вывод, что 12-точечная биопсия ПЖ, являющаяся на сегодняшний день стандартом диагностики РПЖ, скорее всего, не является достаточным инструментом

для диагностики унифокального и унилатерального поражения.

Полученные результаты в определенной степени поддерживают сложившуюся в настоящее время практику, когда клиницисты больше склонны к радикальной тактике лечения локализованного РПЖ ввиду высокой вероятности недооценки реальной стадии заболевания на основании всех доступных сегодня методов предварительного обследования. Отсроченное лечение, к которому приходится прибегать при появлении признаков прогрессии заболевания у больных, находящихся на «активном наблюдении», обеспечивает худший результат по сравнению с ранним выполнением операции. Такая активная тактика в отношении пациентов с локализованным РПЖ в большинстве случаев согласуется и с желанием пациента «избавиться от РПЖ раз и навсегда». В нашей практике большинство мужчин в возрасте до 65-70 лет настаивают на радикальной операции. Это тем более оправданно, что совершенствование техники выполнения РПЭ, популяризация нервосберегающего варианта операции и, в особенности, применение роботической ассистенции с использованием комплекса daVinci, обеспечивают очень хорошие функциональные и онкологические результаты. Данные мировой статистики свидетельствуют, что около 90% мужчин подвергаются агрессивному лечению, несмотря на тот факт, что только от 15% до 30% случаев РПЖ будут ассоциированы с риском онкологической прогрессии [32].

Необходимы дальнейшие ис-

Таблица 4. Результаты «отсроченной» радикальной простатэктомии после различного по продолжительности «активного наблюдения»

Автор исследования, кол-во пациентов, средняя продолжительность наблюдения	Выживаемость	Наличие метастазов	Процент рТЗ после радикальной простатэктомии, если таковая выполнялась
L. Klotz [29]; N=299, 8 лет	Раково-специфическая – 99,3%	2/299	58% (14/24)
C. Parker [30]; N=80, 3,5 года	Раково-специфическая – 100% Общая – 94%	–	50% (1/2)
H.B. Carter [31]; N=405, 2,8 года (от 0,4 до 12,5 лет)	Общая – 98%	0,5%	20% (10/49)

следования по совершенствованию оптимального алгоритма диагностики РПЖ для более точного ста-

дирования заболевания, в особенности у тех пациентов, которым предполагается проведение «актив-

ного наблюдения», «фокальной терапии» и любых видов «отсроченного лечения». ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия предстательной железы, стадирование, тактика лечения.

Key words: prostate cancer, prostate biopsy, staging, treatment strategy.

Резюме:

Введение. Наряду с тем, что радикальная простатэктомия (РПЭ) по-прежнему остается «золотым стандартом» лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ), все большую популярность в последнее десятилетие набирает идея «активного наблюдения» за такими больными. В эту группу попадают пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, стадией заболевания cT1/2, уровнем общего ПСА менее 10 нг/мл, суммарным баллом по шкале Глисона при биопсии менее 7 и наличием злокачественных изменений не более, чем в двух биопсионных образцах ткани.

Материалы и методы. В основу данного исследования положены результаты обследования и лечения 348 пациентов с РПЖ, которым в период с декабря 2014 по декабрь 2015 была выполнена РПЭ в клинике урологии МГМСУ им А.И. Евдокимова. Из этой когорты больных была отобрана группа из 25 пациентов, у которых предоперационная диагностика указывала на унилатеральный/унифокальный характер поражения. Всем этим пациентам было предложено проведение «активного наблюдения», но они предпочли оперативное вмешательство. С целью изучения достоверности данных биопсии РПЖ ее результаты были сопоставлены с данными патоморфологического исследования удаленного препарата предстательной железы.

Результаты. Унифокальное/унилатеральное поражение предстательной железы в действительности имело место не более, чем у 8% пациентов, у которых такое заключение было сделано на основании трансректальной биопсии. У 19 пациентов (76%) клиническая стадия соответствовала T2c, у одного обнаружена экстрапростатическая инвазия (стадия T3a), а у трех больных имелась инвазия в семенные пузырьки (стадия T3b). У 32% пациентов значения суммы баллов по шкале Глисона были пересмотрены в сторону увеличения.

Выводы. Полученные нами результаты свидетельствуют, что 12-точечная биопсия предстательной железы, являющаяся на сегодняшний день стандартом диагностики РПЖ, скорее всего, не является достаточным инструментом для диагностики унифокального и унилатерального поражения. Необходимы дальнейшие исследования по совершенствованию оптимального алгоритма диагностики РПЖ для более точного стадирования заболевания, в особенности у тех пациентов, которым предполагается проведение «активного наблюдения», «фокальной терапии» и любых видов «отсроченного лечения».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The reliability of unifocal/unilateral lesions of the prostate according to the results of 12-core biopsy

P.I.Rasner, A.A.Demin, D.Yu.Pushkar

Introduction. Radical prostatectomy (RPE) is still regarded as the gold standard for treatment of localized prostate cancer (PC). At the same time, the idea of “active surveillance” of patients with PC is gaining its popularity during the last decade. The patients from this group are characterized by the following parameters: their estimated life expectancy is more than 10 years, cT1/2, their PSA level is less than 10ng/ml, their biopsy Gleason score is less than 7 and they have less than 2 positive biopsies.

Materials and methods. This study was based on the results of treatment and medical examination of 348 patients with PC, who received RPE at the urological department of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry from Dec. 2014 to Dec. 2015. Among them, a cohort of 25 patients was chosen, whose preoperative diagnostics indicated a unilateral/unifocal pattern of the lesion. All these patients were proposed to undergo “active surveillance” but they preferred surgery instead. To investigate the reliability of the prostate biopsy data, the latter was compared with the results of pathomorphological examination of the dissected specimens of the prostate.

Results. Unifocal/unilateral lesions of the prostate were, in fact, present in less than 8% of the patients, who have already been diagnosed with it by transrectal biopsy. In 19 patients (76%), their clinical stage was classified as T2c. One patient was diagnosed with an extraprostatic extension (stage T3a) and in three patients, invasion of the seminal vesicles was found (stage T3b). 32% of the patients had an increase in Gleason score.

Conclusions. Our data provides evidence that 12-core biopsy, which is now used as a standard for PC diagnostics, is not a sufficient instrument for diagnosing unifocal/unilateral lesions. Further studies aimed at improving the optimal algorithm for PC diagnostics are required to determine the stages of the disease more precisely. This is especially relevant to those patients who are expected to undergo “active surveillance”, “focal therapy” and any kinds of delayed treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; c2015 [2015 Jun 13]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7-30 doi: 10.3322/caac.21349
3. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. *Онкология* 2014;(5):5-10.
4. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478-1481.
5. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-80.
6. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(6):203-213. doi: 10.1056/NEJMoa1113162.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(18):1708-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1011967.
8. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent European Urology, August 2016 Published online: 26 August 2016 Available from: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(16\)30470-5/abstract/eau-estro-siog-guidelines-on-prostate-cancer-part-1-screening-diagnosis-and-local-treatment-with-curative-intent](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(16)30470-5/abstract/eau-estro-siog-guidelines-on-prostate-cancer-part-1-screening-diagnosis-and-local-treatment-with-curative-intent)
9. Bostwick D G. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(8): 796-803
10. Cookson M S, Fleshner N E, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157(2): 559-562
11. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2000; 37(6): 670-674
12. Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ функциональных результатов радикальной позадилонной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком простаты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):26-30.
13. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281(15):1395-1400.
14. Samarutunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. Reports on International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens [Working group 1: specimen handling] *Modern Pathology* 2011; 24(11):6-15. doi: 10.1038/modpathol.2010.178.
15. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 2011; 186(3):790-797. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.2695.
16. Caso JR, Tsivian M, Mouraviev V, Polascik TJ, Moul JW. Pathological T2 subdivisions as a prognostic factor in the biochemical recurrence of prostate cancer. *BJU Int* 2010; 106(11):1623-1627. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09439.x
17. DeCastro GJ, McCann T, Benson MC, McKiernan JM. Pathologic T2 stage subgroups and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2008; 72(6):1214-1218. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.054.
18. Eichelberger LE, Cheng L. Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 100(12):2573-2576.
19. Hong SK, Han BK, Chung JS, Park DS, Jeong SJ, Byun SS. Evaluation of pT2 subdivisions in the TNM staging system for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(9):1092-1096. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07897.x.
20. Kordan Y, Chang SS, Salem S, Cookson MS, Clark PE, Davis R, et al. Pathological stage T2 subgroups to predict biochemical recurrence after prostatectomy. *J Urol* 2009; 182(5):2291-2295. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.020
21. van Oort IM1, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-Van De Kaa CA. The prognostic role of the pathological T2 subclassification for prostate cancer in the 2002 Tumour-Nodes-Metastasis staging system. *BJU Int* 2008; 102(4):438-441. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07611.x.
22. Abdelaziz A. Elgamel, Hendrik P. Van Poppel, Wim M. Van De Voorde, Jo A. Van Doppe, Raymond H. Oyen and Luc V. Baert Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol* 1997;157:244-250
23. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer *J Urol* 2001; 166(1):104-109; discussion 109-110.
24. Terris MK, McNeal JE, Stamey T A. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systemic biopsies. *J Urol* 1992; 148(3):829-832.
25. Griffin CR, Yu X, Loeb S, Desireddi VN, Han M, Graif T, Catalona WJ. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urology* 2007; 178(3 Pt 1):860-863,
26. Kim JW, Park HK, Kim HG, Ham DY, Paick SH, Lho YS, et al. Discordance between location of positive cores in biopsy and location of positive surgical margin following radical prostatectomy. *Korean J Urol* 2015; 56(10):710-716. doi: 10.4111/kju.2015.56.10.710
27. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5):355-357.
28. Bangma CH, van den Bergh RC, Denis L, Roobol MJ. Understanding Active Surveillance. A new treatment option for PSA positive low risk prostate cancer. *Central Eur J Urol* 2009;62(2):70-73
29. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24(1):46-50
30. Parker C. Watchful waiting, temporarily deferred therapy, or active surveillance? *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1322; author reply 1322-1323.
31. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007; 178(6): 2359-2364; discussion 2364-2355.
32. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281(15):1395-1400.

REFERENCES (3, 12)

3. Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Zabolevaemost zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii. [Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia]. *Onkologiya* 2014;(5):5-10. (In Russian)
12. Rasner P.I., Kotenko D.V., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. Sravnitelnyy analiz funktsionalnykh rezultatov radikalnoy pozadilonnoy i robot-assistirovannoy prostatektomii u bolnykh lokalizovannyim rakom prostaty. [Comparison of the functional outcomes in patients with localized prostate cancer after radical retropubic and robot-assisted prostatectomy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(4):26-30. (In Russian)



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

Исследование показателей сперматогенеза и гормонального статуса у молодых мужчин западной Сибири

Л.В. Осадчук¹, Н.Н. Кузнецова², М.А. Клещев¹, А.В. Осадчук¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

²Медицинский центр «Эргин»

Сведения об авторах:

Осадчук Л.В. – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук.

Osadchuk L.V. – Dr. Sc., professor, leader researcher, The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Кузнецова Н.Н. – к.м.н., руководитель медицинского центра «Эргин».

Kuznetsova N.N. – PhD, head of the Medical Center «Ergin».

Клещев М.А. – младший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук.

Kleshev M.A. – junior researcher, The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Осадчук А.В. – к.б.н., зав. сектором эндокринологической генетики, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук.

Osadchuk A.V. – PhD, head of the Endocrine Laboratory, The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

По имеющимся данным приблизительно 15-20% супружеских пар являются бесплодными и примерно в половине случаев бесплодие обусловлено мужским фактором [1]. Фертильность мужчины, которая определяется как способность зачать плод, во многом определяется качеством сперматозоидов, и исследование сперматозоидов – важнейший этап в клинической андрологии, репродуктивной токсикологии и эпидемиологии [2]. При оценке качества спермы ключевую роль играют такие показатели, как концентрация сперматозоидов в эякуляте, доля прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. В настоящее время хорошо документирована взаимосвязь между этими показателями и частотой наступления беременности [3]. Наиболее частыми нарушениями сперматогенеза являются олигозооспермия (снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте) и астенозооспермия (снижение доли прогрессивно подвижных сперматозоидов). По данным популяционных исследований, проведенных в разных городах РФ, у молодых мужчин из общей популяции олигоспермия выявлялась у 16–27% испытуемых, а астенозооспермия от-

мечалась более чем в половине случаев [4-8]. При этом олигозооспермия практически всегда сопровождается и другими формами нарушений сперматогенеза, в частности, астенозооспермией и тератозооспермией [4,8,9]. Мужчины с сочетанными нарушениями сперматогенеза обладают высоким риском бесплодия, что делает актуальным изучение причин снижения качества сперматозоидов и, как следствие, снижение фертильности.

В настоящее время общепринято, что причиной патоспермии является действие средовых и генетических факторов [10]. Факторы образа жизни могут ухудшать качество спермы у мужчин [9-11]. В 5-10% случаев тяжелая олигоастенозооспермия является следствием хромосомных аномалий, мутаций ДНК, эндокринных нарушений генетической природы [1].

Гормоны играют ведущую роль в инициации и поддержании сперматогенеза [12], но все еще не понятно, как варибельность в уровне репродуктивных гормонов связана с показателями спермограммы. С другой стороны, в эпидемиологических исследованиях внимание к гормонам обосновано с точки зрения их возможного использования как предикторов качества спермы, а в клиничес-

кой практике определение уровня репродуктивных гормонов является важным инструментом для диагностики репродуктивных нарушений. В некоторых работах отмечается, что снижение качества спермы сопровождается эндокринными изменениями, такими как уменьшение концентрации ингибина В и увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормонов в крови [13-16]. Нарушения гормонального баланса могут возникать в онтогенезе под влиянием различных внешних факторов, например, загрязнения окружающей среды токсическими веществами [10,17]. Токсиканты включают широкий ряд соединений – тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий), органические соединения (фталаты, фенолы, диоксины, диоксиноподобные соединения), которые выбрасываются в окружающую среду промышленными предприятиями и транспортом, попадают в организм человека при употреблении загрязненной воды и пищи, использовании косметики, моющих средств и пластмасс, вдыхании загрязненного воздуха. Они нарушают гормональный баланс организма, действуя как эндокринные дизрапторы благодаря структурному сходству с половыми гормонами и таким образом могут

снижать продукцию и качество сперматозоидов [17].

Город Кемерово является крупным индустриальным центром Западной Сибири, столицей Кузбасса – одного из наиболее промышленно развитых регионов России. Функционирование предприятий химической и угольной промышленности, работа транспорта приводит к повышенному загрязнению окружающей среды, что вероятно может сказаться на функционировании репродуктивной системы. Профилактика репродуктивных нарушений предполагает мониторинг репродуктивного здоровья населения, особенно в регионах с высоким уровнем антропогенного загрязнения окружающей среды. В связи с этим актуальной задачей является мониторинг репродуктивного здоровья и фертильности у молодых мужчин этого региона, вступающих в репродуктивный возраст. Цель настоящего исследования: оценка репродуктивного потенциала и гормонального статуса молодых мужчин из общей популяции, а также выявление доли молодых мужчин с различными функциональными нарушениями сперматогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование выборки. Обследование мужчин проводилось в феврале – марте 2013 г. В нем участвовали 111 добровольцев – студентов высших учебных заведений г. Кемерово, желающих проверить свое репродуктивное здоровье. К исследованию допускались мужчины в возрасте 18-25 лет, не имеющие инфекционных заболеваний репродуктивной сферы на момент обследования, при условии воздержания от половых контактов и употребления алкоголя в течение 2-3 суток до обследования. Каждый мужчина был ознакомлен с методами и целями исследования, после чего дал свое письменное согласие на обследование. Основную часть выборки составляли мужчины европеоидной этнической принадлежности (97%). В исследованной

когорте 24,3% мужчин характеризовались избыточным весом или ожирением с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 , 77,5% – употребляли алкогольные напитки, 35,1% – курили. 9,9% испытуемых лиц состояли в официальном браке, но никто не имел детей. Все мужчины заполняли стандартную анкету, которая содержала вопросы о возрасте, национальности, употреблении табака и алкоголя, образовании и профессии, перенесенных заболеваниях. Физикальный осмотр проводился врачом андрологом, в ходе которого выявлялись симптомы заболеваний репродуктивной сферы, проводились измерения объема яичек (с помощью орхидометра Прадера), роста и массы тела.

Сбор и анализ эякулята. Сбор и анализ эякулята производили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [18]. Средний период воздержания от половых контактов для всей группы обследованных мужчин составил $3,9 \pm 0,3$ дня. Эякулят получали мастурбацией в специальном помещении. Контейнер с образцом выдерживали в термостате при $+37^\circ\text{C}$ в течение 1 часа для разжижения. Объем эякулята определяли, как разницу между весом контейнера с образцом эякулята и пустого контейнера [19]. Концентрацию сперматозоидов в эякуляте определяли с помощью камеры Горяева после окраски аликвоты эякулята трипановым синим. Долю подвижных сперматозоидов категории А и В (с прогрессивным движением вперед со скоростью > 25 мкм/сек и 2-25 мкм/сек, соответственно) оценивали на анализаторе основных показателей фертильности спермы SFA-500-2 («Биола», Москва).

Для подсчета морфологических аномалий сперматозоидов мазки нативного эякулята высушивали, фиксировали в метаноле и окрашивали с использованием набора Diff-Quick (Абрис+, Санкт-Петербург) согласно инструкции производителя. Анализ морфологии сперматозоидов проводили по «строгим критериям» [18].

Анализировали первые 200 сперматозоидов под световым микроскопом Carl Zeiss (Германия) при увеличении $\times 1000$ под иммерсией.

Гормональный статус. Уровень лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола и пролактина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов фирмы «Алкор Био», Санкт-Петербург, а ингибина В – коммерческих наборов фирмы «Beckman Coulter» Inc., США.

Согласно рекомендациям ВОЗ, заключение о потенциальной фертильности мужчины делается преимущественно по трем показателям – концентрации сперматозоидов в эякуляте, их подвижности и морфологии [18]. Нарушение сперматогенеза характеризуется снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($< 15,0$ млн./мл), доли подвижных сперматозоидов ($< 40\%$) и доли сперматозоидов с нормальной морфологией ($< 4,0\%$) (одного, попарно или сразу всех). По результатам анализа этих показателей всю когорту мужчин ретроспективно делили на 4 группы: 1 группа – с нормальными показателями сперматогенеза ($n=54$); 2 группа – с астенозооспермией ($n=24$); 3 группа – с астенотератозооспермией ($n=7$); 4 группа – с олигоастенотератозооспермией ($n=16$), которая характеризовалась сочетанным снижением всех трех основных показателей сперматогенеза относительно референтных значений ВОЗ для нормы [18]. Остальные 10 мужчин характеризовались азооспермией, тяжелой олигоспермией, олигоастеноспермией, тератоспермией, группы были малочисленны и не были включены в статистический анализ.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA (версия 6.0). Сравнение показателей между группами мужчин с нарушениями сперматогенеза и нормоспермией

проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для всех показателей высчитывали выборочную среднюю и ошибку выборочной средней ($M \pm SEM$). Для выявления взаимосвязи между различными показателями рассчитывали коэффициенты корреляции по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние значения антропометрических показателей обследованной группы мужчин находились в пределах общепринятых норм и свидетельствовали об удовлетворительном физическом развитии молодых мужчин этого региона (табл. 1). Средние значения показателей эякулята обследованной груп-

пы мужчин также соответствовали референсным значениям ВОЗ для нормальной спермы (табл. 1).

У 48,6% мужчин данной выборки показатели сперматогенеза соответствовали нормативным значениям ВОЗ. Нарушение сперматогенеза выявлено у 51,4% испытуемых мужчин, причем у 21,6% наблюдалась астенозооспермия (без нарушения других показателей качества спермы), у 14,4% – олигоастенотератозооспермия, у 6,3% – астенотератозооспермия. Данные по антропометрическим и сперматогенным показателям испытуемых этих 4 групп приведены в таблице 1. Антропометрические показатели не различались между группами мужчин с нарушениями сперматогенеза и нормой. Общее количество сперматозоидов в эякуляте, концентрация сперматозоидов и

доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин с ослабленным сперматогенезом были достоверно снижены по сравнению с нормой, причем самое значительное снижение наблюдалось в группе с олигоастенотератозооспермией, т.е. при снижении всех трех основных показателей сперматогенеза (табл. 1). Группы с астенозооспермией и астенотератозооспермией достоверно не различались между собой по показателям сперматогенеза. Битестикулярный объем (БТО) в группе с олигоастенотератозооспермией был достоверно ниже по сравнению с группой нормоспермии (табл. 1). Уровни репродуктивных гормонов достоверно не различались между всеми категориями испытуемых (табл. 2).

Корреляционный анализ, проведенный на всей группе испытуемых лиц, позволил установить достоверную положительную взаимосвязь между концентрацией, общим количеством сперматозоидов в эякуляте, долей подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов ($r=0,75$, $r=0,80$, $r=0,62$, соответственно, $p<0,01$). Концентрация сперматозоидов положительно взаимосвязана с уровнем ингибина В ($r=0,29$, $p<0,05$) и отрицательно – с уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ($r=-0,23$, $p<0,05$). Величина БТО отрицательно взаимосвязана с уровнем ФСГ ($r=-0,22$, $p<0,05$) и положительно – с ингибином В ($r=0,37$, $p<0,05$), долей подвижных ($r=0,20$, $p<0,05$) и морфологически нормальных сперматозоидов ($r=0,24$, $p<0,05$). Уровень ингибина В отрицательно взаимосвязан с уровнем фолликулостимулирующего гормона ($r=-0,43$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что более половины мужчин в изученной выборке характеризовались показателями спермограммы ниже референсных значений ВОЗ. Можно отнести этих мужчин к группе риска по субфертильности и бесплодию, т.к. сни-

Таблица 1. Антропометрия и показатели сперматогенеза у молодых мужчин

Показатель	Вся группа (n = 111)	Норма (n = 54)	Астенозооспермия (n = 24)	Олигоастенотератозооспермия (n = 16)	Астенотератозооспермия (n = 7)
Возраст, лет	21,0±0,2	21,1±0,3	21,5±0,6	20,7±0,4	21,7±1,1
Масса тела, кг	75,6±1,0	76,4±1,3	72,2±2,2	75,6±2,8	72,3±4,9
Рост, см	179,0±0,7	180,7±0,8	177,0±1,7	177,7±1,5	175,7±2,0
ИМТ, кг/м ²	23,5±0,3	23,4±0,4	23,4±0,6	23,9±0,7	23,3±1,2
Битестикулярный объем, см ³	39,6±0,5	41,0±0,7	39,5±1,1	36,9±1,3*	38,6±1,4
Объем эякулята, мл	3,6±0,2	3,9±0,3	3,3±0,3	3,2±0,3	4,1±0,6
Общее количество сперматозоидов, млн.	185,07±16,39	282,51±25,14	138,43±20,84*	21,29±4,20*	123,61±14,63*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	51,34±3,78	76,49±5,2	41,18±3,96*	7,07±1,14*	31,43±2,96*
Доля подвижных сперматозоидов категории А+В, %	42,2±2,7	66,0±2,1	27,4±1,6*	5,9±1,9*	20,4±4,9*
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, %	6,62±0,29	8,46±0,33	6,53±0,25*	2,57±0,32*	3,50±0,35*

* достоверность различий с группой нормоспермии ($p<0,05$)

Таблица 1. Уровень репродуктивных гормонов в сыворотке крови у молодых мужчин

Показатель	Вся группа (n = 111)	Норма (n = 54)	Астенозооспермия (n = 24)	Олигоастенотератозооспермия (n = 16)	Астенотератозооспермия (n = 7)
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,13±0,13	2,94±0,16	2,98±0,23	3,66±0,41	3,83±0,75
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	3,70±0,20	3,38±0,23	3,74±0,41	4,60±0,60	4,07±1,15
Пролактин, мМЕ/л	332,73±13,31	326,58±21,26	339,89±30,05	300,65±20,37	367,47±37,99
Тестостерон, нмоль/л	22,00±0,62	22,59±0,93	21,22±1,22	19,93±1,67	24,03±3,62
Эстрадиол, нмоль/л	0,212±0,005	0,211±0,007	0,214±0,009	0,196±0,012	0,231±0,011
Ингибин, пг/мл	174,20±5,43	184,50±8,22	165,72±9,02	158,31±14,02	193,35±25,71

* достоверность различий с группой нормоспермии ($p<0,05$).

жение показателей спермограммы потенциально может приводить к снижению репродуктивного потенциала. Следует, однако, отметить, что референсные значения качества спермы не являются пороговыми для наступления зачатия, а мужчины, у которых показатели качества спермы ниже нормативных значений, могут быть фертильны. В связи с этим обстоятельством некоторые авторы считают, что вполне фертильные мужчины могут иметь более низкие показатели качества спермы по сравнению с нормативами ВОЗ [2].

Анализ показателей сперматогенеза у обследуемой группы молодых мужчин показал, что астенозооспермия является наиболее распространенным синдромом функционального нарушения сперматогенеза и в большинстве случаев ассоциирована с уменьшением объема яичек, снижением концентрации и доли морфологических нормальных сперматозоидов в эякуляте. Следует отметить, что изолированная астенозооспермия может служить первым тревожным сигналом развивающихся нарушений сперматогенеза. Наиболее серьезные изменения наблюдаются при олигоастенотератозоспермии со снижением концентрации и доли подвижных сперматозоидов на порядок и уменьшением битестикулярного объема по сравнению с нормоспермией.

Несмотря на то, что причины снижения качества эякулята могут быть разнообразны, предполагается, что изменение активности или количества клеток Сертоли опосредует снижение показателей спермограммы [20]. Известно, что клетки Сертоли имеют ключевое значение для сперматогенеза и их число и функциональная активность определяют сперматогенный потенциал семенника и, в конечном итоге, количество и качество продуцируемых сперматозоидов. Клетки Сертоли участвуют в формировании семенника в эмбриональном периоде, а у взрослых – формируют гемато-тестикулярный барьер, секретируют ростовые факторы и питательные вещества, необходимые

для пролиферации сперматогониев [20]. Общее количество клеток Сертоли определяет объем яичек [21]. Функционирование клеток Сертоли регулируется главным образом ФСГ, а синтез ФСГ гипофизом находится под контролем ингибина В, секретируемого клетками Сертоли по принципу отрицательной обратной связи [16].

Основной пул клеток Сертоли формируется у человека еще до начала полового созревания (10-13 лет), далее их число остается относительно постоянным в течение жизни и определяет сперматогенный потенциал [20]. Факторы, которые замедляют или блокируют пролиферацию клеток Сертоли, могут вносить значительный вклад в формирование олигозооспермии у молодых мужчин. Факторы образа жизни (курение, избыточное употребление алкоголя, малоподвижность, ожирение, заболевания репродуктивной сферы, ИППП, воспалительные заболевания) могут негативно влиять на качество спермы [9]. Ожирение может сопровождаться снижением количества и качества сперматозоидов, хотя в других работах эта информация не подтверждается [24]. Воздействие эстрогеноподобных ксенобиотиков на эмбрион *in utero* или курение беременных женщин может нарушать пролиферацию клеток Сертоли и приводить к снижению массы семенников и количества сперматозоидов в эякуляте у взрослых мужчин [23].

Оценка сперматогенеза обычно включает определение уровня репродуктивных гормонов в периферической крови, как правило – тестостерона, ингибина В и фолликулостимулирующего гормона. Уровни ингибина В и фолликулостимулирующего гормона тесно взаимосвязаны, что продемонстрировано как в нашем исследовании, так и в других работах [16]. Однако их диагностическая ценность, по-видимому, не велика, по крайней мере, наше исследование показывает, что такие изменения эякулята, как олигоастенотератозоспермия, астенотератозоспермия, асте-

нозооспермия не ассоциированы у молодых мужчин с выраженными изменениями этих гормонов. Таким образом, для популяционной оценки мужской фертильности уровни репродуктивных гормонов могут служить источником дополнительной информации, но не предиктором фертильности.

В некоторых регионах России техногенное загрязнение среды может нарушать гомеостаз организма и негативно влиять на фертильность и репродуктивное здоровье. В связи с этим становится актуальным мониторинг мужского репродуктивного потенциала, который должен включать проведение популяционных исследований мужской фертильности. Следует отметить, что оценка реального состояния репродуктивного здоровья мужского населения и прогноз его изменений в будущем представляет не только научную проблему, но имеет существенное значение для создания новых медицинских программ его сохранения и улучшения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено комплексное исследование сперматогенеза и гормонального профиля у когорты молодых мужчин, проживающих в г. Кемерово. Выявлено, что 51,4% мужчин имеют измененные параметры сперматогенеза относительно референсных значений, предложенных ВОЗ (2010). Установлена тесная взаимосвязь параметров сперматогенеза – концентрации, доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте. У молодых мужчин определение уровня репродуктивных гормонов является дополнительной популяционной оценкой репродуктивного потенциала, но не служит предиктором фертильности. Предполагается, что у молодых мужчин ведущую роль в патогенезе субфертильности играет снижение количества или функциональной активности клеток Сертоли, что может быть обусловлено главным образом средовыми факторами. ■

Ключевые слова: концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов, мужская фертильность, репродуктивные гормоны.

Key words: sperm concentration, sperm motility, sperm morphology, male fertility, reproductive hormones.

Работа выполнена в рамках государственного задания по проекту «Генетика человека и животных» № 0324-2015-0004

Резюме:

Введение. Профилактика репродуктивных нарушений предполагает мониторинг репродуктивного здоровья населения, особенно в регионах с высоким уровнем антропогенного загрязнения окружающей среды. Фертильность мужчины, которая определяется как способность зачать плод, во многом определяется качеством сперматозоидов и исследование сперматозоидов - важнейший этап в клинической андрологии, репродуктивной токсикологии и эпидемиологии. Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить репродуктивный потенциал и его гормональные корреляты у когорты молодых мужчин, проживающих в г. Кемерово.

Материалы и методы. Изучены параметры сперматогенеза и уровень репродуктивных гормонов у молодых мужчин добровольцев (n=111; возраст 18-25 лет). К исследованию допускались мужчины в возрасте 18-25 лет, не имеющие инфекционных заболеваний репродуктивной сферы на момент обследования, при условии воздержания от половых контактов и употребления алкоголя в течение 2-3 суток до обследования. Все мужчины заполняли стандартную анкету, которая содержала вопросы о возрасте, национальности, употреблении табака и алкоголя, образовании и профессии, перенесенных заболеваниях. Физикальный осмотр проводился врачом андрологом, в ходе которого выявлялись симптомы заболеваний репродуктивной сферы, проводились измерения объема яичек (с помощью орхидометра Прадера), роста и массы тела. Сбор и анализ эякулята производили в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Гормональный статус - уровень лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола, ингибина В и пролактина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нарушение показателей сперматогенеза выявлено у 51,4% испытуемых мужчин, причем у 21,6% - снижение доли подвижных сперматозоидов в эякуляте (астенозооспермия), у 14,4% - сочетанное снижение концентрации и доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов (олигоастенотератоспермия), у 6,3% - сочетанное снижение доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов относительно референсных значений, предложенных ВОЗ (2010). Установлена тесная положительная взаимосвязь между концентрацией, долей подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте. Не выявлено каких-либо изменений в уровне лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, ингибина В, тестостерона, эстрадиола и пролактина в крови в группах мужчин со сниженными показателями сперматогенеза по сравнению с группой нормоспермии.

Выводы. Определение уровня репродуктивных гормонов не является информативным и не служит предиктором фертильности при популяционной оценке репродуктивного потенциала мужского населения. Предполагается, что у молодых мужчин ведущую роль в патогенезе субфертильности может играть снижение количества или функциональной активности клеток Сертоли семенников, обусловленное главным образом средовыми факторами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Study of spermatogenesis and hormonal status in young males from Eastern Siberia

L.V. Osadchuk, N.N. Kuznetsova, M.A. Kleshev, A.V. Osadchuk

Introduction. Prevention of reproductive disorders implies monitoring of the reproductive health of the population, especially in the regions with high level of anthropogenic pollution of the environment. Male fertility (the ability to conceive) is mainly determined by the quality of sperm cells, so that sperm studies is a prominent stage in clinical andrology, reproductive toxicology and epidemiology. The aim of this study was to evaluate the reproductive capacity and its hormonal correlates in a group of young males from Kemerovo.

Materials and methods. Parameters of spermatogenesis and levels of reproductive hormones were studied in young male volunteers (n=111, aged 18-25). The study included males without any infectious diseases of the reproductive system at the time of the examination, who did not have sexual intercourse and did not consume alcohol 2-3 days before the trial. All males had to fill in a special questionnaire which included questions concerning patients' age, nationality, smoking and alcohol consumption, education, profession and medical anamnesis. Physical examination was performed by an andrologist, during which symptoms of reproductive disorders were being revealed. Testes volume (using Prader orchidometer), height and body mass were being measured. Collection and analysis of the ejaculate was performed according to the WHO guidelines. Hormonal status (the levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones, testosterone, estradiol, inhibin B and prolactin in blood serum) was determined by immunoassays.

Results and discussion. The disorders of spermatogenesis were found in 51.4% of males. 21.6% of the patients have demonstrated a decrease in the proportion of active sperm cells (asthenozoospermia), 14.4% have demonstrated a simultaneous decrease in the concentration and proportion of active and morphologically normal sperm cells (oligoasthenoteratospermia) and 6.3% of them have demonstrated a simultaneous decrease in the proportion of motile and morphologically normal sperm cells, according to the WHO reference values (2010). A close relationship between the concentration and the proportion of motile and morphologically normal sperm cells in the ejaculate was determined. No changes in blood levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones, testosterone, estradiol, inhibin B and prolactin were found in males with spermatogenesis deficiencies in comparison with patients with normospermia.

Results. Determination of the levels of reproductive hormones is not informative and does not serve as a predictor for fertility in population studies of reproductive capacity in males. Presumably, a decrease in the amount of Sertoli cells or their function caused by environmental factors might play a major role in the pathogenesis of subfertility.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009;50(4):336-347.
- Cooper T, Noonan E, Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human Reprod Update*. 2009. 16(3):231-245. doi: 10.1093/humupd/dmp048.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345(19):1388-1393.
- Осадчук Л.В., Клещев М.А., Темников Н.Д., Еркович А.А., Осадчук А.В. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей Сибирского региона (на примере г. Новосибирска). *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(3):52-55.
- Осадчук Л.В., Клещев М.А., Гуторова Н.В., Петрова П.Г., Троев И.П., Остобунаев В.В., и др. Гормональный профиль и качество спермы у мужчин Восточной Сибири. *Вестник РАМН* 2012;(3):50-54.
- Гуторова Н.В., Осадчук Л.В., Клещев М.А., Кузнецова Н.Н., Осадчук А.В. Качество спермы и уровни репродуктивных гормонов у мужчин Кемеровской популяции. *Проблемы репродукции* 2010;(6):89-93.
- Клещев М.А., Осадчук А.В., Гуторова Н.В., Типисова Е.В., Осадчук Л.В. Анализ сперматогенной функции у мужского населения г. Архангельска. *Андрология и генитальная хирургия* 2011;(2):56-60.
- Осадчук Л.В., Попова А.В., Клещев М.А., Гуторова Н.В., Темников Н.Д., Еркович А.А., и др. Сперматогенные, гормональные и антропометрические корреляты олигоспермии. *Проблемы репродукции* 2011;(2):79-83.
- McLachlan RI. Approach to the patient with oligozoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):873-880. doi: 10.1210/jc.2012-3650
- Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod* 2010;25(2):295-307. doi: 10.1093/humrep/dep390
- Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1697-1712. doi: 10.1098/rstb.2009.0206.
- Holdcraft RW, Braun RE. Hormonal regulation of spermatogenesis. *Int J Androl* 2004;27(4): 335-342.
- Subhan F, Tahir F, Ahmad R, Khan Z. Oligospermia and its relation with hormonal profile. *J Pak Med Assoc* 1995;45(9): 246-247.
- Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007;28(3):397-406.
- Barbotin AL, Ballot C, Sigala J, Ramdane N, Duhamel A, Marcelli F, et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol* 2015;172(6):669-676. doi: 10.1530/EJE-14-0932.
- Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol* 2001;145(5):561-571.
- Bonde JP, Storgaard L. How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 2002;25(2): 262-268.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. *WHO Press*. 2010. 272 p.
- Cooper TG, Brazil C, Swan SH, Overstreet JW. Ejaculate volume is seriously underestimated when semen is pipetted or decanted into cylinders from the collection vessel. *J Androl* 2007;28(1):1-4.
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Devel Biol* 1998;9(4):411-416.
- Petersen C, Soder O. The Sertoli cell – a hormonal target and supernurs for germ cells that determines testicular size. *Horm Res* 2006;66(4):305-329.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003;125(6):769-784.
- Jensen TK, Jørgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):49-58.
- MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):293-311. doi: 10.1093/humupd/dmp047.

REFERENCES (1-10)

- Osadchuk L.V., Kleshev M.A., Temnikov N.D., Erkovich A.A., Osadchuk A.V. Vyisokaya chastota suboptimalnogo kachestva spermy u zhiteley Sibirskogo regiona (na primere g. Novosibirsk). [High frequency of suboptimal quality of sperm in citizens from Siberian region (by the example of the Novosibirsk city)]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2010;(3):52-55. (In Russian)
- Osadchuk L.V., Kleshev M.A., Gutorova N.V., Petrova P.G., Troev I.P., Ostobunaev V.V., i dr. Gormonalnyy profil i kachestvo spermy u muzhchin Vostochnoy Sibiri. [Regional peculiarities in semen quality and serum hormonal concentrations of citizens from Eastern Siberia]. *Vestnik RAMN* 2012;(3):50-54. (In Russian)
- Gutorova N.V., Osadchuk L.V., Kleshev M.A., Kuznetsova N.N., Osadchuk A.V. Kachestvo spermy i urovni reproduktivnykh gormonov u muzhchin Kemerovskoy populyatsii. [Semen quality and hormone levels in men from Kemerovo]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2010;(6):89-93. (In Russian)
- Kleshev M.A., Osadchuk A.V., Gutorova N.V., Tipisova E.V., Osadchuk L.V. Analiz spermatogennoy funktsii u muzhskogo naseleniya g. Arhangelska. [Analysis of spermatogenic function in citizens of Arkhangelsk]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2011;(2):56-60. (In Russian)
- Osadchuk L.V., Popova A.V., Kleshev M.A., Gutorova N.V., Temnikov N.D., Erkovich A.A., i dr. Spermato-gennyie, gormonalnyie i antropometricheskie korrelyaty oligospermii. [Hormonal and anthropometric correlates in men with oligospermia]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2011;(2):79-83. (In Russian)

Современное представление о возрастном андрогенном дефиците

А.Ю. Шестаев¹, В.В. Протоцак¹, Е.Н. Ашанина², Н.Ю. Изловиков¹, А.В. Кукушкин¹,
Н.П. Кушниренко¹, П.А. Бабкин¹, А.М. Гулько¹, А.И. Матич¹, Е.Г. Карпущенко¹

¹ ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург.

² ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Шестаев А.Ю. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Военно-медицинской академии.

Shestayev A.Y. – Dr. Sc., associate professor, chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Протоцак В.В. – д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры урологии Военно-медицинской академии

Protoschak V.V. – Dr. Sc., associate professor, Deputy chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Ашанина Е.Н. – д.п.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, экстремальной и радиационной медицины ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России

Ashanina E.N. – Dr. Sc., professor of the department of health and safety, and extreme radiation medicine FGBU All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine

Изловиков Н.Ю. – к.м.н., доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии

Iglovikov N.Y. – PhD, docent of the Urology Department of Military Medical Academy

Кукушкин А.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии

Kukushkin A.V. – Dr. Sc., professor of the Urology Department of Military Medical Academy

Кушниренко Н.П. – д.м.н., доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии

Kushnirenko N.P. – Dr. Sc., docent of the Urology Department of Military Medical Academy

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии

Babkin P.A. – Dr. Sc., professor of the Urology Department of Military Medical Academy

Гулько А.М. – научный сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии

Guilko A.M. – researcher of the Urology Department of Military Medical Academy

Матич А.И. – научный сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии

Matich A.I. – researcher of the Urology Department of Military Medical Academy

Карпущенко Е.Г. – адъюнкт кафедры урологии Военно-медицинской академии

Karpuschenko E.G. – Adjunct of the of Urology Department of Military Medical Academy

Процессы «гормонально-го» старения мужичины впервые стали рассматриваться как отдельная проблема в медицине после публикации работы G. Heller и G. Myers, в которой изучен уровень мочевого экскреции гонадотропинов у мужчин [1]. Примечательно, что авторы впервые предложили к использованию термин «мужской климакс».

Другое определение – «андропауза» (от греч. «andros» – мужчина, «pausis» – прекращение) нередко упоминается в контексте возрастного дефицита андрогенов. Однако данный термин является не совсем верным, т.к. количество клеток Лейдига и Сертоли, в отличие от яйцеклеток, никогда полностью не прекращают выполнять свою физиологическую функцию.

Данное определение сохранилось на протяжении 60 лет, пока в 1994 г. не было предложено Австрийским обществом урологов новое определение – «частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин»

(Partial Androgen Deficiency Of Aging Male – PADAM). В литературе можно найти схожий термин «андрогенный дефицит у пожилых мужчин» (Androgen Deficiency Of Aging Male – ADAM).

Позже А. Morales и соавт. предложили рекомендации, где отражается новая дефиниция «поздно начавшийся гипогонадизм» (late-onset hypogonadism – LOH), которая определяется как «синдром, который клинически и биохимически ассоциирован с пожилым возрастом, т.е. характеризуется симптомами андрогенного дефицита на фоне снижения уровня тестостерона в крови» [2].

В. Lunenfeld и соавт. в своих рекомендациях предложили использовать взаимозаменяемый термин «синдром дефицита тестостерона» как клиничко-биохимический синдром у мужчин старшего возраста (имеющих нормальное пубертатное развитие), который связан с пониженной концентрацией тестостерона, возраст-ассоциированной патологией, а также ухудшением общего соматического состояния [3].

В отечественной литературе чаще всего можно встретить определение возрастной андрогенный дефицит (ВАД), включающий в себя как снижение уровня тестостерона, так и клиническую симптоматику. Следует отметить, что у лиц трудоспособного возраста нередко встречается снижение уровня андрогенов, которое отрицательное сказывается на их профессиональной деятельности. Поэтому целесообразным является своевременная скрининг-диагностика дефицита тестостерона.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

На сегодняшний день критерии постановки диагноза ВАД, несмотря на множество исследований, остаются противоречивыми. Стоит отметить, что лабораторные критерии пониженного уровня тестостерона до сих пор вызывают дискуссию в научном обществе, т.к. различные клинические проявления ВАД могут наблюдаться в том числе и при нормальном уровне об-

щего тестостерона. Международное андрологическое общество и ряд других комитетов определили, что пограничным уровнем общего тестостерона является его значение меньше 12 нмоль/л, а значение данного показателя меньше 8 нмоль/л может являться показанием для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном [4]. В недавнем исследовании под руководством В. Уейр и соавт. с участием когорты мужчин в возрасте от 70-89 лет было предложено считать уровень тестостерона меньше 6,4 нмоль/л нижней границей уровня тестостерона [5].

У мужчин в возрасте 40-70 лет ВАД встречается в 30-40% случаев и сопровождается клиническими проявлениями [6].

При оценке наличия возрастного гипогонадизма, исходя из андрогенного статуса (уровень общего тестостерона меньше 10 нмоль/л) так называемого «биохимического гипогонадизма», распространенность составляет 23% у мужчин в возрасте 40-80 лет [7].

В исследовании Hypogonadism in Males Study (HIM), выполненном под руководством Т. Mulligan и соавт., 38% респондентов старше 45 лет отвечали основному критерию ВАД – концентрации уровня общего тестостерона менее 10 нмоль/мл [8]. В то время как работа F. Wu и соавт. показала, что показатель распространенности ВАД у мужчин в возрасте 40-79 лет составляет 2,1% [9]. Такой низкий эпидемиологический показатель обусловлен тем, что критерием постановки диагноза был не только уровень общего тестостерона, но и наличие клинических проявлений гипогонадизма.

Тем не менее, несмотря на относительно высокую распространенность возрастного дефицита андрогенов, урологу не следует ориентироваться только лишь на лабораторные показатели, т.к. данное состояние может клинически не иметь проявлений, т.е. протекать бессимптомно.

К. Hirokawa и соавт. оценивали взаимосвязь между уровнем тестостерона и способностью мужчин осуществлять свою повседневную физически активную рабочую деятельность. В работу были включены 183 пациента (средний возраст 53 года), у которых производилось исследование уровня тестостерона сыворотки крови, а также заполнение анкет Job Content Questionnaire (JCQ) и Aging Males' Symptoms (AMS). Было показано, что мужчины с пониженным уровнем андрогенов имеют низкий показатель работоспособности и зачастую испытывают психологический дискомфорт [10].

ОЦЕНКА ВАД

Оценка гипогонадизма включает в себя опрос пациента, физикальное обследование и лабораторную диагностику с целью подтверждения низкого уровня тестостерона в сыворотке, а также выявление клинических проявлений гипогонадизма. Также разработаны опросники, направленные на идентификацию мужчин с гипогонадизмом: Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM); Aging Male Symptoms, Massachusetts Male Aging Study (MMAS). В исследовании Y. Miwa и соавт. показано, что симптомы, обусловленные частичным андрогенным дефицитом, оцениваемые по шкале AMS, не коррелируют с показателем общего и свободного тестостерона. Для показателя низкого свободного тестостерона у мужчин в возрасте 40 лет опросник MMAS характеризуется чувствительностью 59,9% и специфичностью 42,9% [11]. Результаты анкетирования опросниками AMS и ADAM коррелируют с показателями общего и свободного тестостерона, при этом чувствительность и специфичность шкал AMS и ADAM равны 54,0% и 41,2%, соответственно [12].

На сегодняшний день отсутствует универсальный опросник для оценки симптомов возрастного андрогенного дефицита, который

характеризовался бы максимальной чувствительностью и специфичностью. Тем не менее, вышеуказанные методы анкетирования существенно помогут врачу-урологу в идентификации гипогонадизма.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Иммуноферментный анализ (ИФА) был основным лабораторным методом диагностики уровня половых гормонов с момента их открытия в 60-х годах XX века. Данный способ являлся быстрым и недорогим методом определения уровня тестостерона. Однако ИФА не является эталонным диагностическим методом ввиду наличия высокой доли погрешности определения андрогенов в низких концентрациях, например: у женщин, детей, у мужчин с ВАД. Таким образом, данный способ количественной идентификации уровня тестостерона у гипогонадных и эугонадных мужчин остается дискуссионным [13-15].

В эпоху ИФА, масс-спектрометрический метод уже являлся «золотым стандартом» в лабораторной диагностике уровня стероидов. Тем не менее его относительно высокая стоимость не позволяла его использовать в рутинной клинической практике. Техническое усовершенствование и широкая доступность оборудования уже сегодня сделали его методом, который обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Масс-спектрометрия в сочетании с высокоразрешающей жидкостной хроматографией имеет практически 100% специфичность. Тандемная масс-спектрометрия (MS/MS) в отличие от газовой масс-спектрометрии не нуждается в подготовке исследуемого биологического материала. При наличии подготовленного специалиста метод MS/MS используется в развитых странах

для стандартной диагностики в эндокринологических лабораториях [3].

Низкая концентрация тестостерона должна как минимум подтверждаться при помощи двукратного измерения гормона в сыворотке крови в утренние часы (до 10:00) [2].

Другой проблемой в диагностике ВАД является тот факт, что часто пониженная секреция тестостерона «проскальзывает» под маской нормальных референсных величин. Известно, что клинические проявления гипогонадизма возникают при снижении тестостерона более чем на 50%. Лица, которые ранее имели уровень тестостерона меньше 20 нмоль/л, при его снижении на 50% попадают в критический порог, равный 10 нмоль/л, т.е. считается, что они имеют «биохимический гипогонадизм». Что касается мужчин, которые на протяжении всей жизни отмечали более высокий уровень тестостерона (больше 20 нмоль/л), то после снижения уровня андрогенов на 50% они условно остаются «биохимически эугонадными» и, поэтому, ВАД остается незамеченным со стороны врачей-специалистов.

В дополнение к общему тестостерону определяется уровень свободного или биодоступного тестостерона. Данная фракция не связана с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и может быть полезна в качестве подтверждения андрогенного дефицита. Рекомендовано определять уровень свободного тестостерона в тех ситуациях, когда концентрации общего тестостерона находятся на границе нормальных значений, особенно при высокой концентрации ГСПГ и у мужчин с избыточной массой тела [16,17]. Единственным точным лабораторным способом определения уровня свободного тестостерона является метод равновесного диализа. Однако он является слишком трудоемким и дорогим.

Предложенный способ расчета

свободного тестостерона при помощи показателей концентрации общего тестостерона, ГСПГ и альбумина подвергся критике со стороны экспертов [18]. Тем не менее, на сегодняшний день в лабораторной практике не существует другого приемлемого способа определения уровня биодоступного тестостерона.

В исследовании European Male Aging Study было показано, что концентрации тестостерона менее 8 нмоль/л достаточно, чтобы заподозрить диагноз ВАД, однако, в «серой зоне» (8-11 нмоль/л) расчет уровня свободного тестостерона позволял дифференцировать гипотезу эугонадного состояния [9]. Также по данным этой работы можно сделать вывод о том, что ВАД практически не встречался у лиц, имеющих нормальную половую функцию. Кроме того, частота встречаемости сексуальных дисфункций достигала 40% вне зависимости от уровня тестостерона. Остальные жалобы могут наводить на мысль о наличии ВАД, тем не менее, без нарушения сексуальной функции, данных жалоб недостаточно для верификации андрогенного дефицита.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ

ЗГТ является эффективным методом коррекции «классических форм» дефицита андрогенов при таких нозологических формах, как синдром Каллмана, Кляйнфельтера, а также ряде других первичных форм гипогонадизма. Что касается ЗГТ при ВАД, то это является более сложной клинической задачей, так как симптоматика часто бывает неспецифичной, а пограничные состояния уровня тестостерона переменными.

ЗГТ может назначаться в виде таблетированных, инъекционных, трансдермальных форм. Пероральная форма тестостерона не рекомендуется в настоящий момент для

терапии ВАД ввиду гепатотоксичности, повышенной вероятности развития неопластических процессов в печени, а также повышения содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности в крови [19].

Парентеральные формы в виде тестостерона ципионата и энантата для внутримышечного введения раньше широко использовались в клинической практике. Однако они часто приводили к супрафизиологическим концентрациям андрогенов, а также вызывали полное подавление секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Эффект от приема данных препаратов был кратковременный. Тестостерона ундеканоат вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца, в отличие от предыдущих форм, которые требовали инъекции каждые 2 недели [20, 21].

Тестостерон в виде трансдермальных форм (пластырь, гель) обеспечивает стабильный уровень поступления гормона в пределах от 5 до 10 мг/сут. Преимущество данной формы заключается в том, что на протяжении всего курса ЗГТ у мужчины поддерживается относительно постоянная концентрация тестостерона в крови, недостаток – низкий комплаенс пациентов. Местной побочной реакцией на препарат является только лишь раздражение кожи [22-24].

Использование буккальной формы тестостерона в дозировке 30 мг применяется в виде жевательной резинки дважды в день, восстанавливает физиологический уровень тестостерона уже через 4 часа, который продолжается в течение суток. Исследования показали, что данный способ проведения ЗГТ эффективен и безопасен, однако, он не нашел отклика в клинической практике из-за низкого комплаенса пациентов [14,25,26].

Другая депонированная форма тестостерона в виде подкожных капсул обеспечивает длительное поступление тестостерона в организм. Стандартной дозировкой является

4 капсулы по 200 мг, которые следует менять каждые 6 месяцев. Однако риск инфицирования и экстразии капсул достигает 10%, что ограничивает их клиническое применение у мужчин с ВАД [27,28].

Доказано, что молекула тестостерона хорошо адсорбируется в слизистой оболочке носовой полости. Интраназальный способ введения обеспечивает наиболее приближенный к физиологическим условиям уровень колебания суточного тестостерона, в то время как другие формы тестостерона приводят к большему разбросу его концентрации в крови [29,30].

О. Efesoу и соавт. исследовали взаимосвязь ЗГТ тестостероном и морфологическими изменениями предстательной железы у мужчин с ВАД. В работу были включены 25 мужчин с андрогенным дефицитом и уровнем простатспецифического антигена (ПСА) менее 4 нг/мл. Всем участникам исследования назначалась ЗГТ в течение одного года. Оценка уровня ПСА и биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем выпол-

нялась до и после начала терапии. При этом наблюдалось достоверное увеличение среднего уровня общего тестостерона с $178,0 \pm 51,9$ до $496,2 \pm 103,7$ нг/дл; отсутствие изменений показателей ПСА, объема предстательной железы и максимальной скорости мочеиспускания. Морфологическая картина предстательной железы характеризовалась отсутствием изменений клеток стромального эпителия, соотношения эпителиальных клеток, индекса апоптоза, Ki-67 позитивных клеток, а также атрофических изменений. Данные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что ЗГТ тестостероном не оказывает существенного влияния на уровень ПСА, объем предстательной железы и качество мочеиспускания. Ключевой вывод – риск развития рака предстательной железы у мужчин с ВАД на фоне ЗГТ не изменяется [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипогонадизм является распространенным патологическим со-

стоянием и имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Лица трудоспособного возраста, помимо стандартного обследования, должны пройти скрининговые обследования, направленные на установление возрастного андрогенного дефицита. Снижение уровня полового гормона должно оцениваться с учетом наличия клинической симптоматики возрастного андрогенного дефицита. Данное состояние может возникать вследствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, тестикулярных этиологических факторов, а также смешанных причин. Целью заместительной гормональной терапии является восстановление нормального уровня тестостерона в сыворотке крови и улучшение клинической симптоматики. Пациенты с ЗГТ требуют долгосрочного мониторинга и оценки эффективности лечения. Существуют различные формы препарата, при этом пациенты должны быть осведомлены о частоте введения лекарственного средства и о его возможных побочных эффектах. ■

Ключевые слова: *возрастной андрогенный дефицит, тестостерон, заместительная гормональная терапия, гипогонадизм, частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин, трудоспособность.*

Key words: *age-related androgen deficiency, testosterone, hormone replacement therapy, hypogonadism, partial androgen deficiency in aging men, operability.*

Резюме:

В статье произведен обзор современной литературы по теме наиболее распространённого дисгормонального состояния мужчин старше 40 лет – возрастного андрогенного дефицита (ВАД). На сегодняшний день критерии постановки диагноза ВАД, несмотря на множество исследований, остаются противоречивыми. Стоит отметить, что лабораторные критерии пониженного уровня тестостерона до сих пор вызывают дискуссию в научном обществе, т.к. различные клинические проявления возрастного андрогенного дефицита могут наблюдаться в том числе и при нормальном уровне общего тестостерона. Международное Андрологическое Общество и ряд других комитетов определили, что пограничным уровнем общего тестостерона является его значение меньше 12 нмоль/л, а значение данного показателя меньше 8 нмоль/л

Summary:

Modern concept of age-related androgen deficiency

A. Yu. Shestaev, V.V. Protoschak, E.N. Ashanina, N.Yu. Igloukov, A.V. Kukushkin, N.P. Kushmirenko, P.A. Babkin, A.M. Gulko, A.I. Matich, E.G. Karpuschenko

The article provides an overview of the current literature on the subject of the most common dishormonal status of men over 40 years old - age-related androgen deficiency. To date, the criteria for setting VAD diagnosis, despite many studies remain controversial. It should be noted that the laboratory criteria of a low testosterone level is still causing debate in the scientific community because various clinical manifestations of age-related androgen deficiency can be observed, including in the normal level of total testosterone. International Andrological Society and a number of other committees

может являться показанием для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном. Тем не менее, не смотря на относительно высокую распространённость возрастного дефицита андрогенов, урологу не следует ориентироваться только лишь на лабораторные показатели, т.к. данное состояние может клинически не иметь проявлений, т.е. протекать бессимптомно. Дана оценка влияния ВАД на трудоспособность, представлена современная концепция подхода к диагностическим мероприятиям, включающая в себя как лабораторные методы исследования так и валидизированные шкалы для анкетирования. Рассмотрены вопросы ЗГТ, традиционные формы введения тестостерона, их преимущества и недостатки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

have determined that the boundary level of total testosterone is its value is less than 12 nmol/l, while the value of this index is less than 8 nmol/l may be an indication for hormone replacement therapy of testosterone. However, despite the relatively high prevalence of age-related androgen deficiency, the urologist should not rely solely on laboratory parameters, as this condition may not be clinically manifested asymptomatic. Results of the disease state, assessed the impact on operability, represented by the modern concept of the approach to diagnostic measures, including both laboratory research methods and validated scales for questioning. The problems of hormone replacement therapy, traditional and innovative forms of testosterone administration, its advantages and disadvantages.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944; 126:472-477.
- Morales A, Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5(2):74-86.
- Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H, Hellstrom W, Gooren L. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5):507-514. doi: 10.1530/EJE-08-0601.
- Yeap BB. Testosterone therapy and mortality in US veterans. *Asian J Androl* 2012; 14(5):667-668. doi: 10.1038/aja.2012.74.
- Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007;(2): 6-9.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
- Mulligan T, Frick M, Zuraw Q, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60(7):762-769.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010. Vol. 363(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
- Hirokawa K, Taniguchi T. Job demands as a potential modifier of the association between testosterone deficiency and andropause symptoms in Japanese middle-aged workers: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2012; 73(3):225-229. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.07.006.
- Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Correlation between the aging males' symptoms scale and sex steroids, gonadotropins, dehydroepiandrosterone sulfate and growth hormone levels in ambulatory men. *J Sex Med* 2006; 3(4):723-726.
- Chen W, Liu ZY, Wang LH, Zeng QS, Wang HO, Sien YH. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaires suitable for the screening of late onset hypogonadism in aging Chinese men? *Aging Male* 2013;16(3):926-930. doi: 10.3109/13685538.2013.805319.
- Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49(8):1381-1395.
- Wang C, Swerdloff R, Kipnes M. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3821-3829.
- Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):5928-5936.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
- Wylie K, Rees M, Hackett G, Anderson R, Bouloux PM, Cust M, et al. Androgens, health and sexuality in women and men. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13(4):277-297. doi: 10.3109/14647273.2010.530966.
- Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C, et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3):382-388. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03804.x.
- Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and nonFanconi's conditions. *Am J Hematol* 2004; 77(3):257-267.
- Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000;38(6):655-662.
- von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23(3):419-425.
- Yu Z, Gupta SK, Hwang SS. Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:1139-11345.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2839-2853.
- McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003; 91(1):69-74.
- Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, Striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2039-2043.
- Ross CN, French JA, Patera KJ. Intensity of aggressive interactions modulate testosterone in male marmosets. *Physiol Behav* 2004; 83(3):437-445.
- Handelsman DJ. Clinical pharmacology of testosterone pellet implants. In: Nieschlag E, Behre HM. Testosterone action deficiency substitution. 2nd edition. *Heidelberg. Springer*, 1998. P. 349-664.
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol* 2001; 55(4):531-536.
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007; 120(2):151-157.
- Mattern C, Hoffmann C, Morley JE, Badiu C. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. *Aging Male* 2008; 11(4):171-178. doi: 10.1080/13685530802351974.
- Efesoy O, Apa D, Tek M, Çayan S. The effect of testosterone treatment on prostate histology and apoptosis in men with late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2016; 19(2):79-84. doi: 10.3109/13685538.2016.1148131.

REFERENCES (6)

- Korneev IA. Dostovernost metodov otsenki urovnya testosterona i rezistentnost androgenoviyh retseptorov pri diagnostike voznrastnogo defitsita androgenov u muzhchin. [Reliability of methods of testosterone level estimation and androgen receptors resistency at diagnosis of partial androgen deficiency in ageing male]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2007;(2): 6-9. (In Russian).

ты - Альфа?

Возможности комбинированного лечения для сохранения сексуальной функции пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу локализованного рака предстательной железы

М.В. Шамин¹, П.С. Кызласов², Е.В. Помешкин¹, Б.А. Неймарк³, Р.Р. Погосян², В.П. Сергеев², М.В. Забелин²

¹МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского» г. Кемерово,

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России г. Москва,

³Алтайский государственный медицинский университет

Сведения об авторах:

Шамин М.В. – врач-уролог отделения урологии МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского», 650000, Кемерово, ул. Николая Островского, 22, тел: 89502693704; e-mail: mshamin@inbox.ru

Shamin M.V. – urologist of the urology service Clinical Hospital №3 of MA. Podgorbunsky; Moscow, st. Nikolai Ostrovsky, 22; phone: 89502693704; e-mail: mshamin@inbox.ru

Кызласов П.С. – к.м.н.к, доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д.23, тел: 89639687173; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Kyzlasov P.S. – PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; 123098, Moscow, st. Marshal Novikova, phone: 89639687173, 23dr.kyzlasov@mail.ru.

Помешкин Е.В. – заведующий отделением урологии МБУЗ Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского; Кемерово, ул. Николая Островского, 22; Россия, тел: 89059095972; e-mail: pomeshkin@mail.ru

Pomeshkin E.V. – head of the department of urology Clinical Hospital №3 of MA. Podgorbunsky; T.Moscow, st. Nikolai Ostrovsky, 22; phone: 89059095972; e-mail: pomeshkin@mail.ru

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и нефрологии Алтайского Государственного медицинского университета, 656049, г. Барнаул, пр.-т Ленина, 40, e-mail: neimark.b@mail.ru

Neimark B.A. – Dr. Sc., Professor of the Department of urology and Nephrology, Altai State medical University, 656049, Barnaul, PR-t Lenina, 40, Email: neimark.b@mail.ru

Погосян Р.Р. – врач-уролог онкологического урологического отделения Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д.23, тел: 89099868787; e-mail: dudeand@mail.ru

Poghosyan R.R. – urologist urologic Oncology branch of the Center of urology and andrology of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; T123098, Moscow, st. Marshal Novikova, 23dr.kyzlasov@mail.ru, phone 89099868787; e-mail: dudeand@mail.ru

Сергеев В.П. – ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д.23, тел: 89269986808; e-mail: garivas@yandex.ru

Sergeev V.P. – assistant of the Department of urology and andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; T123098, Moscow, st. Marshal Novikova, 23dr.kyzlasov@mail.ru, phone: 89269986808 e-mail: garivas@yandex.ru

Забелин М.В. – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д.23, тел.: 89150132019, e-mail: maximzabelin@mail.ru

Zabelin M.V. – Dr. Sc., Professor of the Department of surgery with course of Oncology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; 123098, Moscow, st. Marshal Novikova, 23dr.kyzlasov@mail.ru, phone: 89150132019, e-mail: maximzabelin@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число наиболее распространенных злокачественных новообразований в мужской популяции среднего и пожилого возраста, занимая 4-е место в структуре онкологической заболеваемости в России [1]. За последние 10 лет рост заболеваемости РПЖ увеличился более чем на 120,5% [2].

Известно, что основной и наиболее широко применяемый метод лечения локализованного рака предстательной железы – хирургический. Хирургическое лечение позволяет повысить онкоспецифическую выживаемость по сравнению с выжидательной тактикой [3].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов радикальная простат-

эктомия (РПЭ) является стандартизированным методом лечения локализованного рака предстательной железы, если предполагаемая продолжительность жизни пациента превышает 10 и более лет [4,5].

Вопрос увеличения продолжительности жизни пациентов, перенесших РПЭ, неразрывно связан с вопросом повышения качества жизни этих больных. Установлено, что РПЭ сопровождается рядом осложнений, значительно снижающих качество жизни, к которым относятся снижение либидо, эректильная дисфункция, уменьшение длины и искривление полового члена, нарушение эякуляции [6,7].

Восстановление сексуальной функции после РПЭ изучается длительное время, но, несмотря на результаты опубликованных исследо-

ваний, нет единого мнения о состоянии эректильной функции после РПЭ как среди отечественных, так и зарубежных авторов [8-13]. Значительное влияние эректильной дисфункции на качество жизни обуславливает необходимость и актуальность дальнейшего изучения состояния эректильной функции пациентов перенесших РПЭ [14-17].

Цель исследования: оценка возможности комбинированного лечения сексуальной дисфункции пациентов, перенесших РПЭ по поводу локализованного рака предстательной железы, как фактора повышения уровня качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 80 мужчин, средний возраст

64,6±4,7 лет, с верифицированным локализованным раком предстательной железы, проходившими лечение в условиях урологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России г. Москва.

Все исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были мужчины не старше 70 лет, не имеющие тяжелой сопутствующей патологии, сахарного диабета и заинтересованные в сохранении сексуальной функции в послеоперационном периоде.

У всех пациентов в процессе исследования оценивали международный индекс эректильной функции согласно опроснику МИЭФ-5 и уровень качества жизни по анкете QOL (Quality of life). Также всем пациентам измерялась длина полового члена (L) в спокойном состоянии трехкратно с приведением к усредненным значениям и оценивалась ригидность эрекции по шкале ригидности эрекции (ШРЭ) полового члена (табл. 1). Контрольные измерения проводились до оперативного вмешательства, на 7-е, 30-е и 90-е сутки после оперативного вмешательства.

Исходно все пациенты, включенные в исследование, не имели существенных различий в клинико-anamnestических и функциональных показателях. Согласно дизайну исследования пациенты были ран-

доминированы на четыре группы случайным методом с помощью таблицы случайных чисел. Пациенты I группы (контрольная группа, n=20) не получали специфическую профилактику сохранения длины полового члена и сохранения эректильной функции. Пациенты II группы (n=20) принимали в послеоперационном периоде ИФД-5 (тадалафил) в дозировке 5 мг ежедневно в течение трех месяцев. Пациенты III группы (n=20) в послеоперационном периоде использовали экстендер с вакуумной фиксацией головки полового члена; пациенты IV группы (n=20) сочетали прием ИФД-5 в дозировке 5 мг с использованием экстендера в течение трех месяцев. В качестве экстендера в исследовании применялся экстендер PeniMaster®PRO с вакуумной фиксацией головки полового члена, пациенты третьей и четвертой групп использовали ношение экстендера ежедневно не менее трех часов в сутки на протяжении трех месяцев.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Статистически значимыми признавались значения $p < 0,05$. Сравнение трех групп проводилось, используя Н-критерии Карскела-Уоллиса, при $p < 0,05$ применяли парное сравнение групп с использованием

теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Для оценки динамики параметров использовали критерии Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов измерения длины полового члена показал, что в контрольной группе среднее укорочение длины полового члена через 7 суток после оперативного вмешательства составило 0,73±0,08 см, через 30 суток 0,95±0,06 см, а через 3 месяца 1,635±0,12 см по сравнению с измерениями до оперативного вмешательства (рис. 1). Таким образом, укорочение длины полового члена через 3 месяца после оперативного вмешательства составило 12,4%.

Во II группе пациентов, принимающих ИФД-5, среднее укорочение длины полового члена через 7 суток составило 0,75±0,08 см, через 30 суток – 1,125±0,07 см, а через 3 месяца – 1,175±0,08 см по сравнению с измерениями до оперативного вмешательства. Согласно полученных данных во II группе укорочение длины полового члена составило 10,3%, что на 2,2% меньше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

В III группе пациентов, использующих экстендер в послеоперационном периоде, среднее укорочение длины полового члена через 7 суток составило 0,78±0,1 см. Через 30 суток статистически достоверно отмечается увеличение длины полового члена на 0,175±0,08 см, а через 3 месяца увеличение длины составило 0,75±0,08 см ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на укорочение длины полового члена к 7-м суткам на 5,7%, к 90-м суткам отмечается увеличение длины полового члена на 5,5%, по сравнению с исходными данными.

В IV группе пациентов, сочетающих прием ИФД-5 с использованием экстендера с вакуумной фиксацией головки полового члена, было отмечено укорочение

Таблица 1. Шкала ригидности эрекции полового члена

Степень			
1	2	3	4
Пенис увеличен в размерах, но недостаточно твердый	Пенис твердый, но не достаточно твердый для пенырации	Пенис достаточно твердый для пенырации, но все еще не полностью твердый	Пенис полностью твердый и ригидный

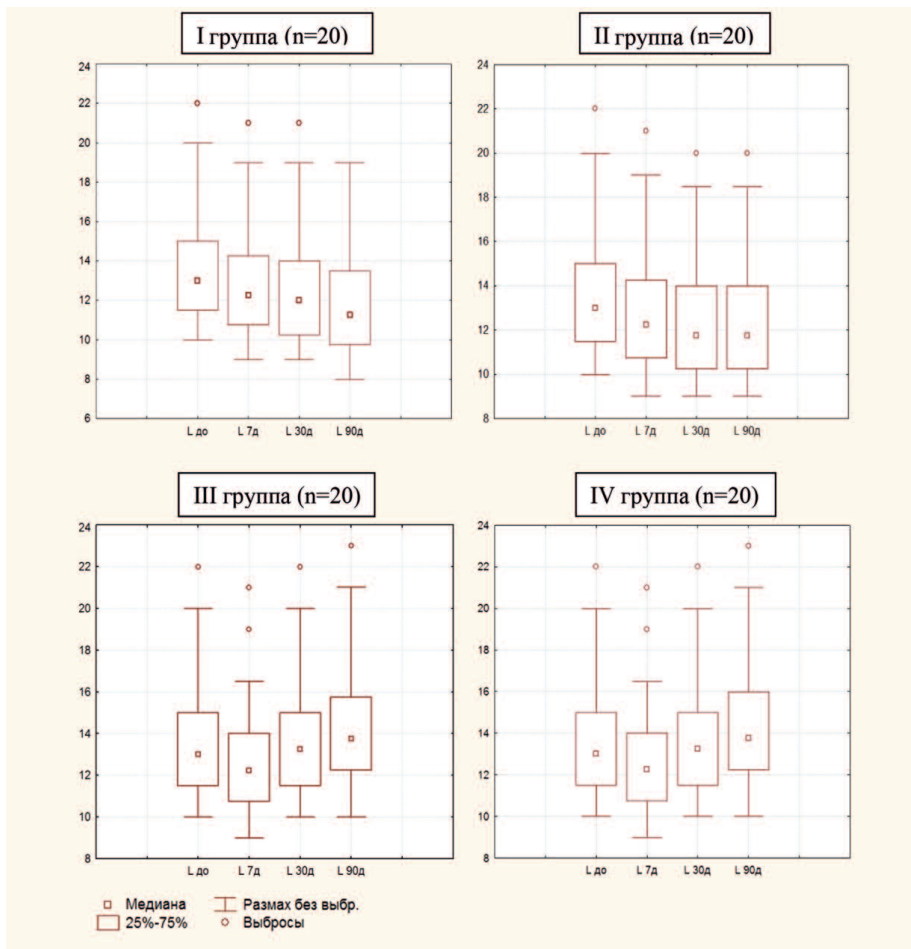


Рис. 1. График изменения длины полового члена в спокойном состоянии

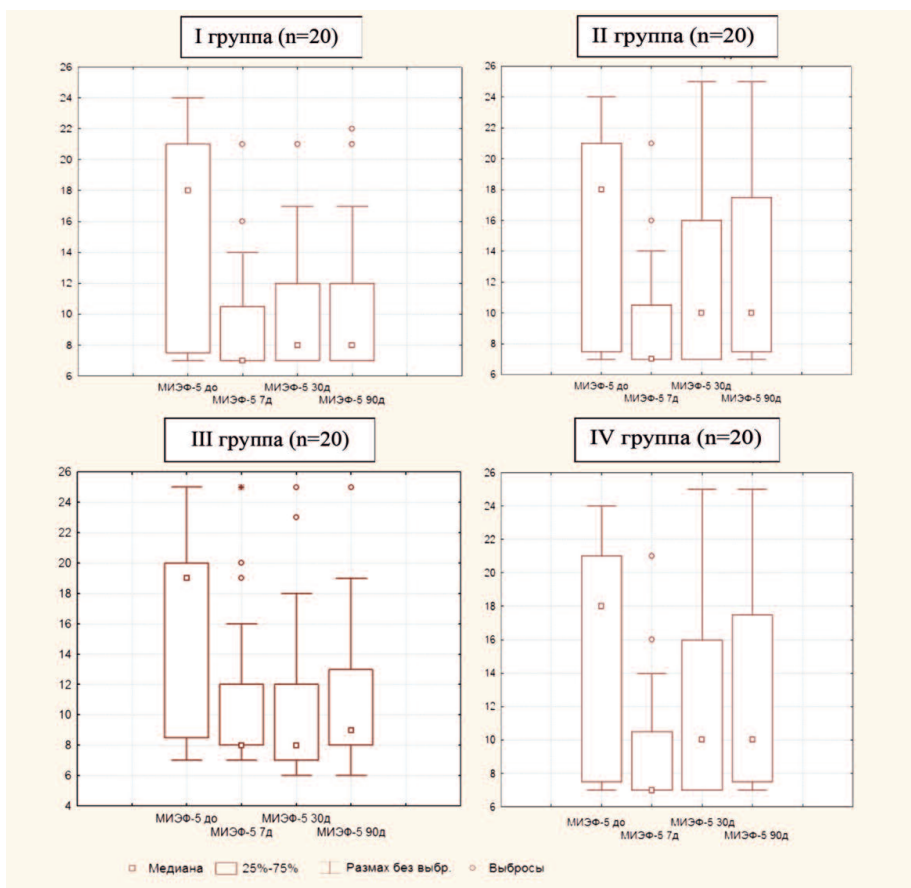


Рис. 2. График оценки баллов по шкале МИЭФ-5

длины полового члена к 7-м суткам после оперативного вмешательства на $0,69 \pm 0,1$ см, а через 3 месяца была отмечена тенденция к росту, прирост составил $0,82 \pm 0,07$ см.

Несмотря на разницу в среднем увеличении длины полового члена в III и IV группах статической достоверности не установлено.

При оценке результатов тестирования по опроснику МИЭФ-5 были получены следующие данные: в I группе суммарный балл степени эректильной дисфункции до операции был равен 16,5 баллов, к седьмым суткам после оперативного вмешательства уменьшился на $6,45 \pm 1,3$ балла, и в среднем составил 9,7 балла. К 30-м и 90-м суткам отмечено незначительное увеличение до 10,1 и 10,2 баллов соответственно (рис. 2).

Во II группе суммарный балл степени эректильной дисфункции к 7-м суткам после оперативного вмешательства уменьшился на $6,45 \pm 1,3$ баллов, и составил 9,7 баллов. К 30-м и 90-м суткам отмечалось увеличение суммарного балла, до 13,2 и 13,4 баллов соответственно. При оценке суммарного балла эректильной дисфункции в III группе, полученные данные статистически достоверно не отличались от полученных результатов в контрольной группе ($p > 0,05$), также не было получено статически достоверных различий между I и IV группами ($p > 0,05$).

При оценке степени ригидности полового члена по шкале ШРЭ были получены следующие результаты: степень ригидности эрекции в I группе до операции была равна 3,1, к седьмым суткам после оперативного вмешательства уменьшилась на $1,22 \pm 0,2$. К 30-м и 90-м суткам степень ригидности составила 2. Полученные данные в I группе сопоставимы с полученными результатами в III группе пациентов, использующих экстендер.

Данные, полученные во II и IV группах, статистически не отличались ($p > 0,05$) и характеризова-

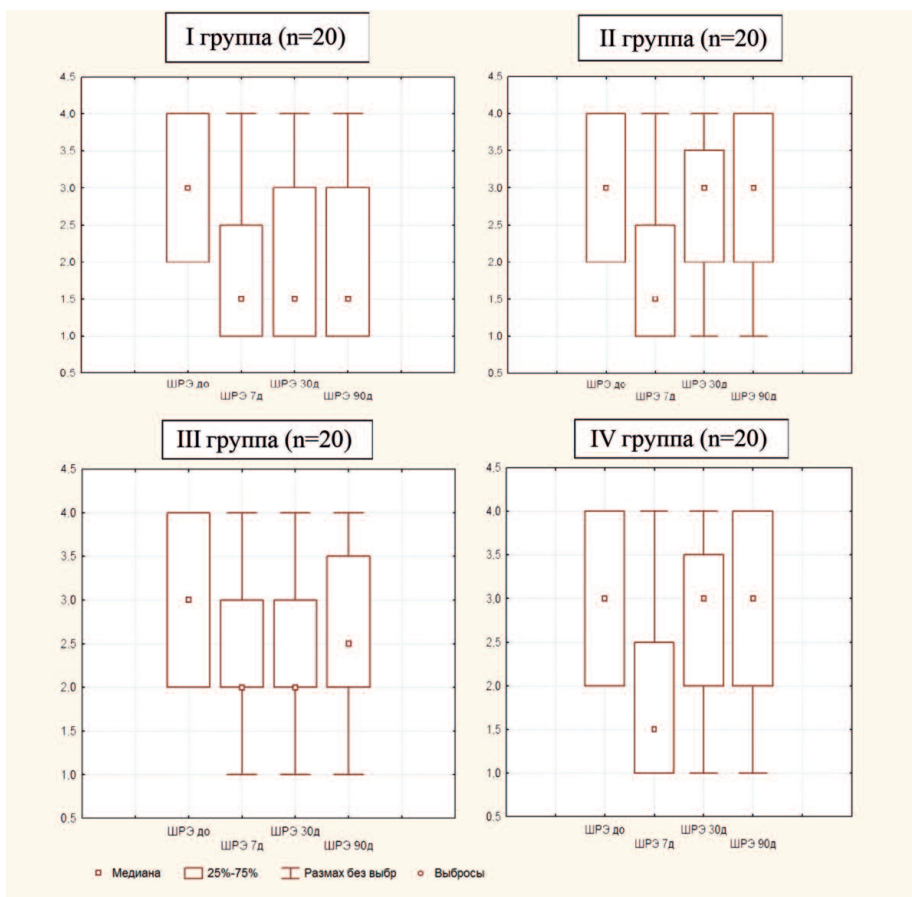


Рис. 3. График оценки ригидности полового члена по ШРЭ

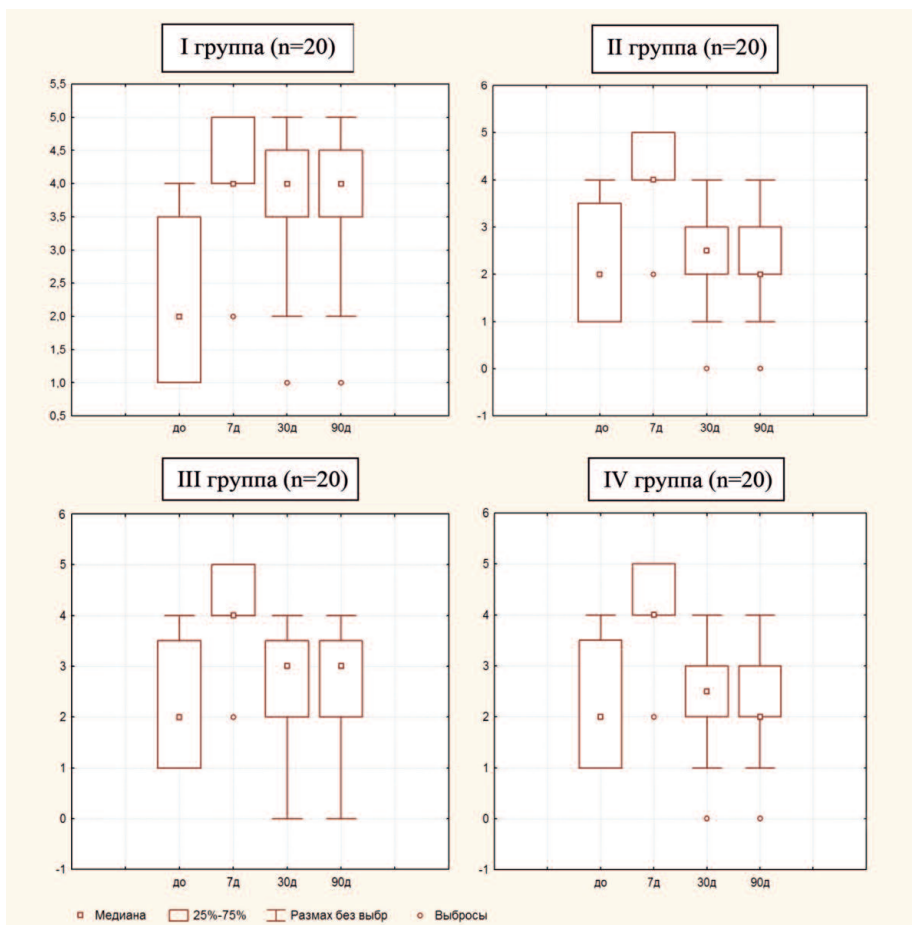


Рис. 4. График оценки качества жизни по шкале QOL (Quality of life)

лись уменьшением степени ригидности полового члена в первые 7 суток, в дальнейшем отмечено увеличение до 3-й степени ригидности (рис. 3).

Согласно полученным результатам, качество жизни пациентов по шкале QOL (Quality of life) в I группе до оперативного вмешательства составило 2,1 балла, через 7-м суток после операции снизилось на $2,05 \pm 0,3$ балла, далее отмечена тенденция к улучшению качества жизни и средний уровень качества жизни на 30-е и 90-е сутки после оперативного вмешательства составил 3,7 балла.

Во II, III и IV группах так же отмечено ухудшение качества жизни к 7-м суткам после оперативного вмешательства до 4,15 баллов, а к 30-м и 90-м суткам – улучшение до 2,4 баллов во II и IV группах, а в III – лишь до 2,8 баллов. Статистически значимых различий в уровне качества жизни во II и IV группах получено не было.

Согласно литературным данным в настоящее время нет убедительных данных, касающихся применения ИФД-5 в качестве реабилитации сексуальной функции мужчин, перенесших радикальную простатэктомию по поводу локализованного РПЖ. Также не существует единого мнения о дозировках, сроках и длительности применения ИФД-5 у данной категории пациентов.

Согласно результатам исследований А. Briganti и соавт. в группе пациентов, постоянно получающих ИФД-5, в послеоперационном периоде значительно реже отмечалась эректильная дисфункция (37%) по сравнению с контрольной группой (73%, $p < 0,001$) [18]. Это в целом сопоставимо с полученными нами в ходе исследования данными. Частота эректильной дисфункции в контрольной группе через 3 месяца после операции составила 75% (15 пациентов), во II группе – 60% (12 пациентов) и в III группе – 55% (11 чел.).

Рядом исследований доказано уменьшение длины полового члена у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, на 1-3 см в течение года наблюдения [19,20]. В настоящем исследовании учитывались изменения длины полового члена в течение трех месяцев после хирургического лечения: отмечено уменьшение длины полового члена до $1,64 \pm 0,12$ см в контрольной группе, уменьшение длины полового члена во II группе отмечено в меньшей степени, в среднем, $1,2 \pm 0,01$ см.

Полученные нами в ходе исследования результаты показали не только возможность сохранения длины полового члена и эректильной функции, путем сочетания ежедневного приема ИФД-5 и использования экстендера с вакуумной фиксацией головки полового члена, но и увеличение его длины на $0,75 \pm 0,01$ см.

Среди возможных механизмов уменьшения длины полового члена можно предположить кавернозный фиброз, развивающийся вследствие

апоптоза клеток гладкой мускулатуры пещеристых тел после повреждения эрегентных нервов.

Качество жизни на современном этапе развития общества является важной и неотъемлемой частью общего здоровья и благополучия пациента. Многократные исследования, посвященные оценке качества жизни, показали важность и необходимость разработки и внедрения программ реабилитации пациентов. В настоящее время нет четких и рекомендованных алгоритмов по реабилитации пациентов после радикальной простатэктомии с доказанной эффективностью [7,14-17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты проведенного исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Использование экстендера с вакуумной фиксацией головки полового члена PeniMaster®PRO в послеоперационной реабилитации

после РПЭ позволяет не только предотвратить уменьшение длины полового члена, но и увеличить его длину на $0,75 \pm 0,01$ см;

2. Частота эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии на 15 и 20% меньше у пациентов II и IV групп соответственно, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$);

3. Использование сочетанного применения ИФД-5 в дозировке 5 мг и экстендера позволяет одновременно воздействовать и на состояние эректильной функции, и на сохранение длины полового члена;

4. Во II и IV группах пациентов была выявлена тенденция к уменьшению степени ригидности полового члена в первые 7 суток, а далее – к увеличению до 3 степени ригидности, которая характеризуется достаточной твердостью полового члена для пénéтрации;

5. Уровень качества жизни во II и IV группах (2,4 балла) через 3 месяца после оперативного вмешательства был выше, чем в контрольной (3,7 баллов, $p < 0,05$). ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомию, сексуальная функция, эректильная дисфункция.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, sexual function, erectile dysfunction.

Резюме:

Радикальная простатэктомию (РПЭ) является стандартизированным методом лечения локализованного рака предстательной железы. РПЭ сопровождается рядом осложнений, значительно снижающих качество жизни, к которым относятся эректильная дисфункция, уменьшение длины и искривление полового члена.

Цель исследования: оценка возможности комбинированного лечения сексуальной функции пациентов, перенесших РПЭ по поводу локализованного рака предстательной железы, как фактора повышения уровня качества жизни.

Материалы и методы: проведен анализ эффективности различных методов лечения сексуальной функции пациентов, перенесших РПЭ, включающих четыре группы пациентов: I группа: пациенты не получали специфическую профилактику сохранения длины полового члена и сохранения эректильной функции; II группа: пациенты принимали ИФД-5; III группа: пациенты использовали экстендер с вакуумной фиксацией головки полового члена; IV группа: пациенты сочетали прием ИФД-5 с использованием экстендера в послеоперационном периоде в течение 3 месяцев.

Результаты и обсуждение: полученные в ходе исследования результаты достоверно показали возможность не только сохранения длины полового члена после РПЭ путем исполь-

Summary:

Possibilities of combined treatment aimed at preservation of sexual function in patients after radical prostatectomy due to localized prostate cancer

M.V. Shamin, P.S. Kyzlasov, E.V. Pomeshekin, B.A. Neymark, R.R. Pogosyan, V.P. Sergeev, M.V. Zabelin

Radical prostatectomy (RPE) is a standard method for treatment of prostate cancer (PC). RPE is followed by a number of complications which significantly lower the quality of life. Among them are erectile dysfunction, penile shortening and curvature.

The aim of the study. Evaluation of the possibilities of combined treatment of sexual dysfunction in patients after RPE due to localized prostate cancer as a factor of improvement of patients' quality of life.

Materials and methods. The analysis of the effectiveness of different methods aimed at treating sexual dysfunction in patients after RPE was performed. Patients were divided into four groups. Patients from the first group did not undergo procedures for maintaining penile length and prevention of erectile dysfunction. The second group comprised patients who received phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. The third group comprised patients who used penile extenders with glans vacuum fixation. Patients from the fourth group combined the administration of PDE5 inhibitors with the application of penile extenders during three

зования экстендера с вакуумной фиксацией головки полового члена, но и увеличение его длины на $0,75 \pm 0,01$ см ($p < 0,05$). Частота эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии на 15 и 20% меньше (II и IV группы) у пациентов, регулярно принимавших ИФД-5 в послеоперационном периоде, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Заключение: использование сочетания приема ИФД-5 с использованием экстендера с вакуумной фиксацией головки полового члена позволяет одновременно воздействовать и на состояние эректильной функции и на сохранение длины полового члена в качестве реабилитации сексуальной функции после РПЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

months of the postoperative period.

Results and discussion. The data obtained during the study has convincingly demonstrated not only the possibility of penile length maintenance after RPE by using penile extenders with glans vacuum fixation but also the increase in the length of the penis by 0.75 ± 0.01 cm ($p < 0.05$). Patients who regularly received PDE5 inhibitors (II and IV groups) have demonstrated that the incidence of erectile dysfunction during the postoperative period after RPE was lower by 15 and 20%, respectively, in comparison with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. Combined application of PDE5 inhibitors and penile extenders with glans vacuum fixation lets simultaneously exert influence on the condition of erectile function and on the maintenance of penile length in patients after RPE.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Bosetti C1, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):1-15. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.047. Epub 2011 Apr 5.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урофробиологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010 (1): 4-10.
- Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug 20;100(16):1144-54. doi: 10.1093/jnci/djn255. Epub 2008 Aug 11.
- Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046. Epub 2013 Oct 6. 2014 Feb;65(2):467-79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12.
- Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):273-86. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.047. Epub 2012 May 3.
- Глыбочко П.В., Матюхов И.П., Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д., Инояттов Ж.Ш. Сексуальная функция пациентов, перешедших радикальную простатэктомию: современный взгляд на проблему. *Урология* 2015 (2): 112-116.
- Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Иремашвили В.В. Новые аспекты патогенеза, профилактики и лечения эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии. *CONSILIUM MEDICUM* 2004 Т. 6 (7).
- Пушкарь Д.Ю., Бормотин А. В., Говоров А.В. Лечение эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную позадилонную простатэктомию, с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 типа. Качество жизни. *Медицина* 2007 (5): 36-41.
- Рожук Р.В. Оптимизация методов диагностики и коррекции осложнений радикальной простатэктомии. Дис... канд. мед. наук. РУДН 2007.
- Ситников Н.В. Профилактика осложнений и ранняя реабилитация больных после радикальной простатэктомии. Дис... докт.мед.наук. ФГУ 3 ЦВКГ 2008.
- Велиев Е.И., Ванин А.Ф., Котов С.В., Шишло В.К. Современные аспекты патофизиологии и профилактики эректильной дисфункции и кавернозного фиброза после радикальной простатэктомии. *Урология* 2009 (2): 46-51.
- Котов С.В. Профилактика кавернозного фиброза после нервосберегающей радикальной простатэктомии. Дис... канд.мед.наук. РМАПО 2009, 105 с.
- Ficarra V, Novara G, Galfano A, Stringari C, Baldassarre R, Cavalleri S et al. Twelve-month self-reported quality of life after retropubic radical prostatectomy: a prospective study with Rand 36-Item Health Survey (Short Form-36). *BJU Int* 2006 Feb;97(2):274-8.
- Davison BJ, So AI, Goldenberg SL. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):780-5. Epub 2007 Jun 19.
- Ракул С.А., Петров С.Б., Иванова М.Д., Петрова Н.Н. Апробация «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы» *Онкоурология: ежеквартальный научно-практический журнал* 2009 (2): 64-73.
- Няхин В.А. Функциональные результаты и качество жизни пациентов после радикальной позадилонной простатэктомии. Дис... канд.мед.наук. РМАПО 2007, 182с.
- Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. *J Sex Med* 2010 Jul;7(7):2521-31. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01845.x. Epub 2010 May 4.
- McCullough A. Penile change following radical prostatectomy: size, smooth muscle atrophy, and curve. *Curr Urol Rep* 2008 Nov;9(6):492-9.
- Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, Magnani C, Tizzani A, Frea B et al. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *J Urol* 2007 Aug;178(2):602-7. Epub 2007 Jun 13.

REFERENCES (2, 7-13, 16-17)

- Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki [Analysis uronefrologicheskoy morbidity in the Russian Federation, according to official statistics]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010 (1):4-10. (In Russian)
- Glybochko P.V., Matyukhov I.P., Alyaev Yu.G., Akhvlediani N.D., Inoyatov Zh.Sh. Seksual'naya funktsiya patsientov, peresshih radikal'nuyu prostataktomiyu: sovremennyy vzglyad na problemu [Sexual function of patients peresshih radical prostataktomiyu: modern view on the problem]. *Urologiya* 2015 (2): 112-116. (In Russian)
- Mazo E.B., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Iremashvili V.V. Novyye aspekty patogeneza, profilaktiki i lecheniya erektil'noy disfunktsii u bol'nykh posle radikal'noy prostataktomii [New aspects of pathogenesis, prevention and treatment of erectile dysfunction in patients after radical prostatectomy]. *CONSILIUM MEDICUM* 2004 Т. 6(7). (In Russian)
- Pushkar' D.Yu., Bormotin A. V., Govorov A.B. Lechenie erektil'noy disfunktsii u patsientov, perenesshih radikal'nuyu pozadilonnyuyu prostataktomiyu, s ispol'zovaniem inhibitorov fosfodiesterazy tipa 5 tipa. Kachestvo zhizni [Treatment of erectile dysfunction in patients who underwent radical retropubic prostatectomy, with the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors type. The quality of life]. *Meditsina* 2007 (5): 36-41. (In Russian)
- Rojuk R.V. Optimizatsiya metodov diagnostiki i korrektsii oslozhnenij radikal'noy prostataktomii [Optimization of methods of diagnostics and correction of complications of radical prostatectomy]. Dis... kand. med. nauk. RUDN 2007. (In Russian)
- Sitnikov N. V. Profilaktika oslozhnenij i rannjaya reabilitatsiya bol'nyh posle radikal'noy prostataktomii. [Prevention of complications and early rehabilitation of patients after radical prostatectomy] Dis...dokt.med.nauk. FGU 3 CVKG 2008. (In Russian)
- Veliev E.I., Vanin A.F., Kotov S.V., Shishlo V.K. Sovremennyye aspekty patofiziologii i profilaktiki jerektil'noj disfunktsii i kavernoznogo fibroza posle radikal'noy prostataktomii [Modern aspects of the pathophysiology and prevention of erectile dysfunction and cavernous fibrosis after radical prostatectomy]. *Urologiya* 2009 (2): 46-51. (In Russian)
- Kotov S.V. Profilaktika kavernoznogo fibroza posle nervosberegajushhej radikal'noy prostataktomii [Prevention cavernous fibrosis after nerve-sparing radical prostatectomy]. Dis... kand. med. nauk. RMAPO 2009, 105 s.
- Rakul S.A., Petrov S.B., Ivanova M.D., Petrova H.H.. Aprobatsiya «Universal'nogo oprosnika kachestva zhizni bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy» [Testing of «Universal questionnaire quality of life in patients with prostate cancer»] *Onkourologija: ezhekvartal'nyj nauchno-prakticheskij zhurnal* 2009 (2). S.64-73.
- Nyahin V.A. Funktsional'nye rezul'taty i kachestvo zhizni patsientov posle radikal'noy pozadilonnoy prostataktomii [Functional results and quality of life of patients after radical retropubic prostatectomy]. Dis...kand.med.nauk. RMAPO 2007, 182s.

Урогенитальный туберкулез – новый взгляд на проблему

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, Т.В. Алексеева^{1,2}, М.В. Лукьянова¹, А.В. Осадчий¹, С.Ю. Шевченко^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России,

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Сведения об авторах:

Кульчавеня Е.В. – д.м.н., профессор; главный научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, руководитель отдела урологии; профессор кафедры туберкулеза, e-mail: urotub@yandex.ru

Kulchavenya E.V. – DrSc, professor; principal researcher of Novosibirsk TB Research Institute, professor of Novosibirsk Medical University, e-mail: urotub@yandex.ru

Алексеева Т.В. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, руководитель отдела урологии; ассистент кафедры туберкулеза, e-mail: urotub@yandex.ru

Alekseeva T.V. – PhD, senior researcher of Novosibirsk TB Research Institute, assistant of Novosibirsk Medical University, e-mail: urotub@yandex.ru

Лукьянова М.В. – научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, e-mail: urotub@yandex.ru

Lukyanova M.V. – researcher of Novosibirsk TB Research Institute. e-mail: urotub@yandex.ru

Осадчий А.В. – к.м.н., уролог ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, e-mail: urotub@yandex.ru

Osadchiy A.V. – PhD, urologist of Novosibirsk TB Research Institute, e-mail: urotub@yandex.ru

Шевченко С.Ю. – уролог ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, аспирант кафедры туберкулеза Новосибирского медицинского университета, e-mail: urotub@yandex.ru

Shevchenko S.Y. – urologist of Novosibirsk TB Research Institute, aspirant of Novosibirsk medical University, e-mail: urotub@yandex.ru

Многие заболевания чаще развиваются в определенном возрасте и у лиц того или иного пола, имеют характерные «стигмы» (лунообразное лицо, ногти в виде «часовых стекол», пальцы как «барабанные палочки», «скорбная маска», «львиный лик», habitusphthisicus и т.д.). Знание особенностей поло-возрастной характеристики помогает врачу в дифференциальной диагностике заболевания. Так, затрудненное мочеиспускание у пожилого мужчины в первую очередь наведет на мысль о доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а у молодого – о нейрогенном мочевом пузыре, детрузорно-сфинктерной диссинергии. Учащенное болезненное мочеиспускание у молодой женщины с большой долей вероятности окажется проявлением цистита, а те же симптомы у молодого мужчины скорее всего свидетельствуют о простатите.

Даже поверхностный осмотр позволяет опытному диагносту заподозрить заболевание с характерными стигмами. Напротив, есть болезни, которые внешне ничем себя не проявляют, или маскируются под другие.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу во многих регионах Российской Федерации (в первую очередь – Дальневосточный и Сибирский федеральные округа) остается неблагоприятной, структура внелегочных форм заболевания – нестабильной [1-6]. Урогенитальный туберкулез (УГТ) нередко выявляют в инкурабельной стадии по причине низкой настороженности, недостаточности знаний врачей по фтизиоурологии, в связи с нетипичным течением заболевания [4,7-8]. Выявление поло-возрастных и антропометрических особенностей больных УГТ позволило бы врачу повысить уровень настороженности в отношении этого заболевания.

Цель исследования – определить половые и антропометрические характеристики больных УГТ на примере пациентов с туберкулезом предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 49 больных туберкулезом предстательной железы и 105 пациентов с туберкулезом органов дыхания (группа сравнения), находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза»

Минздрава России. У всех пациентов определяли индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы, холестерина и липопротеидов в сыворотке крови, измеряли артериальное давление.

Проанализирована половая структура заболевших уротуберкулезом на основе изучения статистических отчетов субъектов Российской Федерации (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа), входящих в соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 № 1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России за восемь лет (2008-2015 годы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку УГТ объединяет заболевание органов мочевой и мужской половой системы логично было бы ожидать преобладание в структуре лиц мужского пола, однако проведенный анализ свидетельствует об обратном (рис. 1).

За восемь лет только трижды число заболевших мужчин равнялось или даже незначительно пре-

вышло число заболевших женщин, в остальные годы уверенно лидировали больные женского пола.

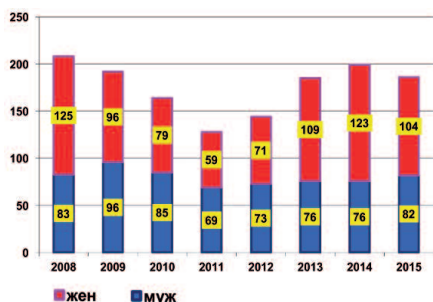


Рис. 1. Половые пропорции больных урологическим туберкулезом в Сибири и на Дальнем Востоке в динамике

У 105 больных туберкулезом органов дыхания был определен индекс массы тела (ИМТ). Оказалось, что половина больных имела нормальное или даже повышенное питание, хотя традиционно туберкулез считался «болезнью недоедания». Вместе с тем каждый пятый больной туберкулезом органов дыхания был пониженного питания, а каждый третий находился в состоянии гипотрофии.

Средний ИМТ определенный у больных туберкулезом предстательной железы составил 28 кг/м²; при этом избыточную массу тела имели 53,8% пациентов. У 35,0% больных туберкулезом предстательной железы было выявлено нарушение углеводного обмена, каж-

дый четвертый имел гиперхолестеринемию. Метаболический синдром как совокупность абдоминального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии был диагностирован у 41,6% больных туберкулезом предстательной железы – и ни в одном случае среди больных туберкулезом органов дыхания.

Внешний вид больного туберкулезом предстательной железы представлен на рисунке 2.



Рис. 2. Внешний вид больного туберкулезом предстательной железы

Безусловно, представлено фото не самого типичного пациента, однако именно его внешний вид долгое время не позволял лечащему врачу даже допустить мысль о ту-

беркулезе, настолько сильны стереотипы этого заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложилось устойчивое представление о больном туберкулезом как личности асоциальной, делинквентной, истощенной [9]. Именно эти стереотипы лежат в основе психологических проблем пациентов: считается, что болеть туберкулезом «стыдно». Пациента в первую очередь тревожит не то, что он является источником инфекции для близких, не то, что он на продолжительное время исключается из социальной жизни, а то, что о нем подумают, раз он заболел «болезнью БОМЖей и алкоголиков» [10-14]. Доктора также находятся в плену устойчивых заблуждений, и в последнюю очередь думают о туберкулезе при взгляде на социально успешного мужчину с избыточной массой тела. Однако наши исследования показывают, что социальное благополучие не исключает возможность заболевания туберкулезом [15-17], а метаболический синдром даже является одним из факторов риска [18].

ВЫВОДЫ

1. В структуре урогенитального туберкулеза преобладают женщины, несмотря на то, что урологический туберкулез по определению охватывает заболевание мочевой и мужской половой системы.

2. Современный урогенитальный туберкулез не имеет никаких внешних проявлений, позволяющих заподозрить это заболевание.

2. В половине случаев больной туберкулезом предстательной железы имеет избыточный вес, нарушение углеводного и липидного обмена.

3. У 41,6% больных туберкулезом предстательной железы диагностируют метаболический синдром. ■

Таблица. Индекс массы тела больных туберкулезом органов дыхания

Показатели ИМТ (M±σ)	пол	чел.	%	Всего
Нормальное питание (22,14±1,67)	Ж	14	26,4	40,7
	М	29	54,9	
Повышенное питание (26,75±0,87)	Ж	4	7,8	8,6
	М	5	9,5	
Пониженное питание (19,31±0,37)	Ж	5	9,6	21
	М	17	32,4	
Гипотрофия I ст. (18,24±0,63)	Ж	4	7,5	16,3
	М	13	25,1	
Гипотрофия II ст. (16,48±0,38)	Ж	7	13,6	13,4
	М	7	13,2	
ВСЕГО		105	100	

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, заболеваемость, эпидемиология, дифференциальная диагностика, поло-возрастная характеристика, антропометрическая характеристика.

Key words: urogenital tuberculosis, incidence, epidemiology, differential diagnostics, gender and age characteristics, anthropometric characteristics.

Резюме:

Введение. Диагностика урогенитального туберкулеза, как правило, запаздывает, преимущественно вследствие отсутствия патогномоничных симптомов заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 49 больных туберкулезом предстательной железы и 105 пациентов с туберкулезом органов дыхания (группа сравнения), находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Также проанализирована половая структура урогенитального туберкулеза (УГТ) на основе изучения статистических отчетов за 2008-2015 годы субъектов Российской Федерации (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа), входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Результаты. За восемь лет только трижды число заболевших УГТ мужчин равнялось или даже незначительно превышало число заболевших женщин, в остальные годы уверенно лидировали больные женского пола. Каждый пятый больной туберкулезом органов дыхания был пониженного питания, а каждый третий находился в состоянии гипотрофии. Средний индекс массы тела (ИМТ) больных туберкулезом предстательной железы составил 28 кг/м²; избыточную массу тела имели 53,8% пациентов. У 35,0% больных туберкулезом предстательной железы было выявлено нарушение углеводного обмена, каждый четвертый имел гиперхолестеринемию. Метаболический синдром как совокупность абдоминального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии был диагностирован у 41,6% больных туберкулезом предстательной железы – и ни в одном случае среди больных туберкулезом органов дыхания.

Выводы. 1. В структуре УГТ преобладают женщины, несмотря на то, что УГТ по определению охватывает заболевание мочевого и мужской половой системы. 2. Современный урогенитальный туберкулез не имеет внешних проявлений, позволяющих заподозрить это заболевание. 3. В половине случаев больной туберкулезом предстательной железы имеет избыточный вес, нарушение углеводного и липидного обмена. 4. В 41,6% случаев у больных туберкулезом предстательной железы диагностируют метаболический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Urogenital tuberculosis - a new look at the problem**

E.V. Kulchavenya, T.V. Alekseeva, M.V. Chernova, A.V. Osadchiy, S.Yu. Shevchenko

Introduction. Diagnostics of urogenital tuberculosis is usually late, due to the absence of pathognomonic signs of the disease.

Materials and methods. The study included 49 patients with prostate tuberculosis and 105 patients with respiratory tuberculosis (control group). All patients were undergoing treatment in Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. Also, the distribution of urogenital tuberculosis (UGTB) by gender was studied according to the analysis of statistical reports on the regions of the Russian Federation (Siberian and Far Eastern Federal Districts), which are monitored by Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. The reports covered the period from 2008 to 2015.

Results. Among eight years of the study, during only three of them the number of men with UGTB was equal or slightly more than the number of women with the disease. During other years, the disease was more prevalent in women. At the same time, malnutrition was typical for every fifth patient with respiratory tuberculosis and hypodynamia was typical for every third.

In patients with prostate tuberculosis, mean body mass index (BMI) was 28 kg/m²; 53.8% of them were overweight; 35.0% of them had violations of carbohydrate metabolism and every fourth patient had hypercholesterolemia. Metabolic syndrome, which is defined as the combination of abdominal obesity, violations of carbohydrate and lipid metabolism and arterial hypertension, was diagnosed in 41.6% of patients with prostate tuberculosis. However, none of the patients with respiratory tuberculosis were diagnosed with this condition.

Conclusions. 1. Even though urogenital tuberculosis is, by definition, a disease that affects the urinary system and the male reproductive system, it is more common among women; 2. Today urogenital tuberculosis does not followed by any external manifestations, which may help detect the disease; 3. In half of cases, a patient with prostate tuberculosis has obesity and violations of carbohydrate and lipid metabolism; 4. 41.6% of patients with prostate tuberculosis were diagnosed with metabolic syndrome.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстра-тракальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких* 2005;6:23-25.
2. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстра-тракальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких* 2009;10:27-31.
3. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of Urogenital Tuberculosis. *Ther Adv Urol.* 2013 Jun;5(3):143-51. doi: 10.1177/1756287213476128.
4. Kholto bin D., Kulchavenya E. Kidney tuberculosis in last century and now – is it the same disease? *ERS annual Congress, Amsterdam* 2011. – 496s – P2695.
5. Мордык А.В., Яковлева А.А., Николаева И.Н., Леонтьев В.В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 3(61):19-21.
6. Kulchavenya E., Zhukova I., Kholto bin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J Infect Chemother* 2013;19(5):880-883.
7. Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез мочеполовой системы сегодня. *Урология* 2013;1:13-16.
8. Кульчавеня Е.В., Шадеркин И.А., Краснов В.А., Шевченко С.Ю., Баранчукова А.А., Шадеркина В.А. К вопросу о причинах поздней выявляемости больных урогенитальным туберкулезом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:108-113.

9. Охтяркина В.В., Новоселов П.Н. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом в сочетанной ВИЧ-инфекцией. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2012;5:9-12.
10. Мордык А.В., Удалова Т.Ю., Пузырева Л.В., Леденева Т.Н., Ситникова С.В. Сравнение личностных особенностей с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез. *Бюллетень сибирской медицины* 2015;14(1):60-65.
11. Мордык А.В., Удалова Т.Ю., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. Личность пациента туберкулез / ВИЧ. *Дальневосточный медицинский журнал* 2016;1:50-53.
12. Большакова И.А., Корецкая Н.М. Туберкулез органов дыхания и его выявление у студентов медицинского ВУЗа. *Туберкулез и болезни легких* 2011;88(4):59-63.
13. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н. Впервые выявленный туберкулез легких среди организованного и неорганизованного населения. *Уральский медицинский журнал* 2012;9 (101):37-41.
14. Корецкая Н.М., Потехин П.Г. Санитарная грамотность по туберкулезу у лиц, имеющих заболевания группы повышенного риска. *Инфекционные болезни* 2015;13(1): 166-167.
15. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Кожевникова Е.В., Хомяков В.Т. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций. *Туберкулез и болезни легких* 2015;2:46-48.
16. Кульчавеня Е.В., Осадчий А.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Рейхруд М.В., Хомяков В.Т. Различия в социально-демографической характеристике больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций. *Туберкулез и болезни легких* 2015;5:102-103.
17. Кульчавеня Е.В., Алексеева Т.А., Шевченко С.Ю. Особенности половозрастной характеристики больных туберкулезом легких и мочеполовой системы. *Туберкулез и болезни легких* 2015;5:104-106.
18. Eckel R.H., Alberti K.G., Grundy S.M., Zimmet P.Z. *The metabolic syndrome. Lancet.* 2010;375:181-3.

REFERENCES (1-2, 5, 7-17)

1. Kul'chavenja E.V., Brizhatjuk E.V., Homjakov V.T. Tuberkulez jekstratorakal'nyh lokalizacij v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. [Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and Far East] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2005;6:23-25. (in Russian)
2. Kul'chavenja E.V., Brizhatjuk E.V., Koveshnikova E.Ju., Sveshnikova N.N. Novye tendencii v jepidemičeskoj situacii po tuberkulezu jekstratorakal'nyh lokalizacij v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. [New tendencies in epidemic situation on tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and Far East] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2009;10:27-31. (in Russian)
5. Mordyk A.V., Jakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leont'ev V.V. Aktual'nost' problemy vnelegochnogo tuberkuleza v sovremennyh jepidemiologičeskikh usloviyah. [Actuality of a problem of extrapulmonary tuberculosis in current epidemic situation] *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2015; 3(61):19-21. (in Russian)
7. Zhukova I.I., Kul'chavenja E.V., Holtobin D.P., Brizhatjuk E.V., Homjakov V.T. *Tuberkulez močepolovoj sistemy segodnja.* [Urogenital tuberculosis today] *Urologija* 2013;1:13-16. (in Russian)
8. Kul'chavenja E.V., Shaderkin I.A., Krasnov V.A., Shevchenko S.Ju., Baranchukova A.A., Shaderkina V.A. K voprosu o prichinah pozdnej vyjavljaemosti bol'nyh urogenital'nyh tuberkulezom. [To the question of reasons for late diagnosis of patients with urogenital tuberculosis] *Jeksperimental'naja i kliničeskaja urologija* 2015;2:108-113. (in Russian)
9. Ohtjarkina V.V., Novoselov P.N. Mediko-social'naja harakteristika bol'nyh tuberkulezom v sochetannoj VICH-infekciej. [Medical and social characteristic of patients with TB and co-morbidity with HIV-infection] *Problemy social'noj gigijeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny* 2012;5:9-12. (in Russian)
10. Mordyk A.V., Udalova T.Ju., Puzyreva L.V., Ledeneva T.N., Sitnikova S.V. Sravnenie lichnostnyh osobennostej s vpervye vyjavlennym infil'trativnym tuberkulezom legkih i sochetannoj infekciej VICH/tuberkulez. [Comparison of personal features of patients with new-revealed infiltrative pulmonary tuberculosis and co-morbidity with HIV-infection] *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2015;14(1):60-65. (in Russian)
11. Mordyk A.V., Udalova T.Ju., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Lichnost' pacienta tuberkulez / VICH. [Personality of a patient with co-morbidity tuberculosis/HIV] *Dal'nevostočnyj medicinskij zhurnal* 2016;1:50-53. (in Russian)
12. Bol'shakova I.A., Koreckaja N.M. Tuberkulez organov dyhanija i ego vyjavlenie u studentov medicinskogo VUZa. [Pulmonary tuberculosis and its diagnosis in students if universities] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2011;88(4):59-63. (in Russian)
13. Koreckaja N.M., Narkevich A.N. Vpervye vyjavlennij tuberkulez legkih sredi organizovannogo i neorganizovannogo naselenija. [New revealed pulmonary tuberculosis among organised and non-organised population] *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2012;9 (101):37-41. (in Russian)
14. Koreckaja N.M., Potehin P.G. Sanitarnaja gramotnost' po tuberkulezu u lic, imejushhij zabolevanija gruppy povyshennogo riska. [Sanitary knowledge on tuberculosis in patients with high risk of an incidence] *Infekcionnye bolezni* 2015;13(1): 166-167. (in Russian)
15. Oсадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Кожевникова Е.В., Хомяков В.Т. Social'no-demografičeskaja harakteristika bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij. [Social-demographic characteristic of patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015;2:46-48. (in Russian)
16. Kul'chavenja E.V., Oсадчий А.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Рейхруд М.В., Хомяков В.Т. Razlichija v social'no-demografičeskoj harakteristike bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij. [Differences in social-demographic characteristic of patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015;5:102-103. (in Russian)
17. Kul'chavenja E.V., Alekseeva T.A., Shevchenko S.Ju. Osobennosti polovozrastnoj harakteristiki bol'nyh tuberkulezom legkih i močepolovoj sistemy. [Special features of sex-age characteristic of patients with pulmonary and urogenital tuberculosis] *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015;5:104-106. (in Russian)

Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии

Т.С. Перепанова, С.А. Голованов, Д.С. Меринов, Л.Д. Арустамов, У.А. Раджабов
НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Перепанова Т.С. – д.м.н., профессор, зав. отд. инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail: perepanova2003@mail.ru

Perepanova T.S. – Dr. Sc., Head of the Department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: perepanova2003@mail.ru

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

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

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

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

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

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

Раджабов У.А. – аспирант, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail: said-ulug@list.ru

Radjabov U.A. – postgraduate student, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: said-ulug@list.ru

Несмотря на широкое внедрение высокоэффективных малоинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни частота рецидивов камней почек на фоне бактериурии продолжает оставаться высокой [1].

В зависимости от типа камня риск рецидива составляет 50-80%, при проведении послеоперационной профилактики этот риск снижается до 10-15% [2].

Наши предшествующие исследования показали различие уропатогенов в моче и камнях почки при бактериологических исследованиях, а также наличие биопленок внутри камня, свидетельствующие об инфекционном генезе некоторых камней [3].

Разрушение камней во время операции или литотрипсии может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий в сосудистое русло вызывать инфекционно-септические осложнения. Остатки биопленок и осколки камней после перкутанной и контактных вмеша-

тельств могут служить основой для быстрого рецидива камней в почках после дробления [4,5].

Инфекционные камни составляют 15% всех мочевых камней, из них наиболее часто выявляются струвитные камни, которые состоят из фосфата магния аммония [6].

Инфекционные камни ассоциируются с уреазепродуцирующими бактериями, расщепляющими мочевины на аммиак и диоксид карбон, что ведет к повышению pH мочи больше 7,2 и оседанию струвита (магний-аммоний-фосфат $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) и кальций карбонат апатита ($Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$), заключенных в экзополимерном матриксе – биофильме [7,8].

Частое развитие рецидивов инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), выявленное различие уропатогенов в моче и камнях почки требуют поиска новых режимов антимикробной профилактики рецидивов камней инфекционного генеза.

Цель: изучить частоту рецидивов камней инфекционного генеза после перкутанной нефролитотрипсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 190 пациентов с коралловидными камнями почек после перкутанной нефролитотрипсии, находившихся на лечении в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России с 2014 по 2016 гг. Из них мужчин было 73 (38,4%), и женщин – 117 (61,5%). Возраст пациентов колебался от 18 до 78 лет, средний возраст составил 49,2 лет. Следует отметить, что 130 (68,4%) исследуемых пациентов были в зрелом и социально активном возрасте от 30 до 59 лет. Определяли эффективность режимов послеоперационной антибактериальной терапии и профилактики, основанных на результатах бактериологического исследования камня или мочи, взятых из лоханки при проведении перкутанной нефролитотрипсии, на частоту рецидивов инфекционных камней почек после ПНЛТ.

Микробиологические исследования проведены в лаборатории

«ООО Национального агентства по клинической фармакологии и фармацевции». Бактериологические анализы мочи проводили методом секторального посева на питательную среду (5% кровяной агар) с последующим определением степени бактериурии по количеству колоний. Для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам применяли диско-диффузионные методы и брейк-пойнт на анализаторе Walk Away 40 Micro scan (США).

Фрагменты изъятых камней почек подвергались спектральному анализу для определения минерального состава камня. Анализ минерального состава мочевых камней проводили в лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 Thermo Scientific, США. Идентификацию минерального состава проводили по эталонным спектрам химически чистых веществ-стандартов.

Пациенты были разделены на три группы. Пациентам 1-й группы (n=58) профилактическую антимикробную терапию после выписки назначали на основании данных культурального анализа камня, изъятых во время операции, пациентам 2-й группы (n=59) – на основании данных культурального анализа мочи, взятой из лоханки во время операции и пациентам 3-й группы (n=73) со стерильными камнями и мочой профилактическую антибактериальную терапию не назначали. Антибактериальную терапию в послеоперационном периоде назначали в течение 6 месяцев, а именно: в течение первых 10 дней каждого месяца, исходя от данных результатов бактериологического исследования камня или мочи из лоханки. Помимо антимикробной терапии, всем пациентам лечащими врачами назначалась терапия фитопрепаратами, препаратами, подкисляющими мочу, тиазидами, витаминами и спазмолитиками.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (Stat Soft Inc). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы (Me) и квартиля (Me [25%; 75%]).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Химический состав камней, взятых у пациентов во время ПНЛТ, по результатам спектрального анализа камня представлен в таблице 1.

Инфекционные камни (струвит, карбонатит, струвит/карбонатит) наблюдались во всех группах и были выявлены у 82 (43,1%) исследуемых пациентов общей группы.

Инфекционные камни (струвит, карбонатит, струвит/карбонатит) наблюдались у 23 (53,4%) пациентов с рецидивами камней почек (табл. 2). Это еще раз подтверждает высокую частоту рецидивов инфицированных камней почек в послеоперационном периоде.

При анализе бактериологических данных выявлено, что у 117 (61,5%) пациентов отмечен рост возбудителей в камне и в моче, взятой из лоханки во время операции, и у 73 (38,5%) пациентов роста уропатогенов ни в камне, ни в моче не выявлено (табл. 3).

Период наблюдения за пациентами после ПНЛТ составил 6-18 месяцев после операции. Учитывая, что пациенты в научно-исследовательский институт поступают из разных регионов нашей страны, связь с пациентами осуществляли через письма, отправленные почтой; по электронной почте и посредством телефонных переговоров. При этом у 43 (22,6%) пациентов из 190 выявлены рецидивы камней. Наибольшая частота рецидивов отмечалась у 21 больного 1-ой группы (36,2%), во 2-ой группе у 10 пациентов (16,9%) и в 3-ей группе у 12 пациентов (16,4%). Различия

Таблица 1. Химический состав камней, взятых у больных во время перкутанной нефролитотрипсии (n=190)

Химический состав камней	1 группа (n=58)	2 группа (n=59)	3 группа (n=73)	Всего (n=190)
Струвит 100%	9(15,5%)	11(18,6%)	3(4,1%)	23(12,1%)
Карбонатит 100%	10(17,2%)	6(10,1%)	8(10,9%)	24(12,6%)
Струвит \ Карбонатит	11(18,9%)	18(30,5%)	6(8,2%)	35(18,4%)
Вевелит \ Ведделлит	–	1(1,6%)	6(8,2%)	7(3,6%)
Вевелит \ Карбонатит	1(1,7%)	3(5%)	6(8,2%)	10(5,2%)
Вевелит 100%	5(8,6%)	4(6,7%)	3(4,1%)	12(6,3%)
Вевелит\Ведделлит\Карбонатит	3(5,1%)	1(1,6%)	5(6,8%)	9(4,7%)
Мочевая кислота \ Урат аммония	1(1,7%)	2(3,3%)	3(4,1%)	6(3,1%)
Мочевая к-та \ Мочевая к-та дигидрат	3(5,1%)	2(3,3%)	8(10,9%)	13(6,8%)
Цистин 100%	2(3,4%)	–	2(2,7%)	4(2,1%)
Мочевая кислота 100%	–	–	2(2,7%)	2(1%)
Смешанный состав камней	13(22,4%)	11(18,6%)	21(28,7%)	45(23,6%)
Всего	58(100%)	59(100%)	73(100%)	190(100%)

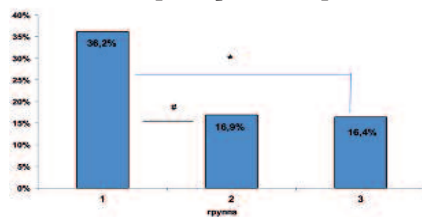
Таблица 2. Данные спектрального анализа рецидивных камней. (n=43)

Химический состав камней	1 группа (n=21)	2 группа (n=10)	3 группа (n=12)	Всего (n=43)
Струвит 100%	7(33,3%)	3(30,0%)	2(16,6%)	12(27,9%)
Карбонатит 100%	3(14,2%)	–	–	3(6,9%)
Струвит \ Карбонатит	4(19,%)	4(40,0%)	–	8(18,6%)
Вевелит \ Ведделлит	3(14,2%)	–	1(8,3%)	4(9,3%)
Мочевая к-та\Вевеллит	1(4,7%)	–	–	1(2,3%)
Мочевая к-та\Карбонатит	1(4,%)	–	1(8,3%)	2(4,6%)
Вевелит\Карбонатит	–	1(10,0%)	1(8,3%)	2(4,6%)
Брушит\Вевеллит	–	–	1(8,3%)	1(2,3%)
Вевеллит 100%	–	–	1(8,3%)	1(2,3%)
Вевеллит\Струвит	–	–	1(8,3%)	1(2,3%)
Смешанный состав камней	2(9,5%)	2(20,0%)	4(33,3%)	8(18,6%)

Таблица 3. Данные бактериологического исследования камня и мочи из лоханки во время операции (n=190)

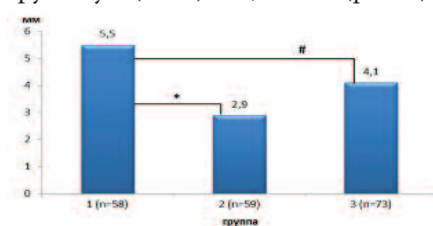
Микроорганизмы	Камень			Моча из лоханки		
	1 группа	2 группа	3 группа	1 группа	2 группа	3 группа
Роста нет	–	15 (25,4%)	73 (100%)	29(50%)	–	73 (100%)
<i>Escherichia coli</i>	8(13,7%)	5(8,4%)	–	5(8,6%)	8(13,5%)	–
<i>Proteus spp.</i>	9(15,5%)	5(8,4%)	–	4(6,8%)	6(10,1%)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	6(10,3%)	10(17%)	–	2(3,4%)	17(12%)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8(13,7%)	3(5%)	–	6(10,3%)	3(5%)	–
<i>Klebsiella spp.</i>	4(6,8%)	5(8,4%)	–	2(3,4%)	4(6,7%)	–
<i>Proteus spp.</i>	4(6,8%)	–	–	1(1,7%)	–	–
<i>Streptococcus spp.</i>	10 (17%)	3(5%)	–	1(1,7%)	6(10,1%)	–
Др. микроорганизмы	5(8,6%)	3(5%)	–	3(5,1%)	5(8,4%)	–
Микробные ассоциации	4(6,8%)	10(17%)	–	5(8,6%)	10(17%)	–

между 1-ой и 2-ой группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,032$), различия между 1-ой и 3-ей группами были статистически достоверны ($p=0,01$) (рис. 1).



* различия достигли статистически значимого уровня
различия на уровне статистической тенденции ($P_{\text{криз}}=0,017$)
Рис. 1. Частота рецидивов у исследуемых пациентов в период 6-18 мес. (n=190)

Из них – «ложные» рецидивы (рост оставшихся фрагментов после операции) в 1-ой группе отмечены у 13 (22,4%) пациентов, во 2-ой группе у 6 (10,2%) пациентов и в 3-ей группе у 6 (8,2%) пациентов. Истинные рецидивы в 1-ой группе возникли у 8 (13,8%) пациентов, во 2-ой группе у 4 (6,8%) пациентов и в 3-ей группе у 6 (8,2%) пациентов (рис. 2).



* различия достигли статистически значимого уровня
различия на уровне статистической тенденции
Рис. 2. Показатель роста «ложных» рецидивов в мм, период 6-18 мес. (n=190)

При «ложных» рецидивах оценивали увеличение размеров камней (в мм) по данным ультразвукового исследования в течение наблюдаемого периода. Наибольший рост «ложных» рецидивов камней почек наблюдали у пациентов 1-ой группы, у которых размер конкрементов увеличился в среднем на 5,5 мм [5,1; 6,3]. У пациентов 2-ой группы прирост составил в среднем 2,92 мм [2,6; 3,8] и в 3-ей группе – на 4,09 мм [2,0; 4,6]. Разли-

чия между 1-ой и 2-ой группами по данному показателю достигли статистически значимого уровня ($p=0,0007$); между 1-ой и 3-ей группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,041$).

Данные бактериологических анализов мочи после выписки в сроки 6-18 месяцев, полученные от пациентов по всем видам связи представлены в таблице 4.

Общее количество рецидивов при инфицированных камнях почек или при бактериурии в послеоперационном периоде было достоверно выше, по сравнению с таковыми, в случае отсутствия микрофлоры 19 (45,2%) и 29 (16,2%), соответственно, $p<0,001$. ОШ=4,27 [1,96; 9,20].

Отсутствие роста микрофлоры после выписки регистрировалось у 36 (62,0%) пациентов 1-ой группы, у 45 (76,2%) – пациентов 2-й группы и 65 (89%) больных 3-й группы. Различия между 1-й и 2-й группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,007$), различия между 1-й и 3-й группами были статистически достоверны ($p=0,001$) и значимых различий между 2-й и 3-й группами не отмечалось ($p=0,45$).

Таким образом, выявлено преимущество режима послеоперационной антибактериальной терапии и профилактики рецидива камней ин-

фекционного генеза, основанного на результатах бактериологического исследования мочи взятой из лоханки при проведении ПНЛТ, по сравнению с антимикробным режимом, основанным на результатах бактериологического исследования камней, изъятых во время ПНЛТ.

ВЫВОДЫ

При бактериологическом исследовании камня микроорганизмы выявлялись чаще, чем при исследовании мочи из лоханки: 102 (53,6%) против 88 (46,4%). Виды микроорганизмов в камне и моче из лоханки в основном не различались.

При проведении послеоперационной антибактериальной терапии следует ориентироваться на результаты бактериологического исследования мочи, взятой из лоханки во время операции.

После перкутанной нефролитотрипсии при стерильной моче рецидив камней был у 16,2% пациентов, в то же время при наличии мочевого инфекции рецидив отмечен у 45,2% ($p=0,001$).

Бактериурия в послеоперационном периоде является фактором, способствующим развитию как «истинных», так и «ложных» конкрементов ($p<0,001$). ■

Таблица 4. Бактериологические анализы мочи после выписки у исследуемых пациентов в период 6-18 мес. (n=190)

Выявленные микроорганизмы	1гр(n=58)	2гр(n=59)	3гр(n=73)	Всего
<i>Escherichia coli</i>	6(10,3%)	2(3,3%)	4(5,5%)	12(6,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6(10,3%)	3(5%)	–	9(4,7%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1(1,7%)	1(1,6%)	–	2(1,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(5,2%)	1(1,6%)	1(1,3%)	5(2,6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2(3,4%)	4(6,7%)	2(2,7%)	8(4,2%)
<i>St. aureus/Candida</i>	1(1,7%)	–	–	1(0,5%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2(3,4%)	2(3,3%)	–	4(2,1%)
<i>Enterococcus spp.</i>	1(1,7%)	–	–	1(0,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	1(1,6%)	1(1,3%)	2(1,0%)
Нет роста	36(62,0%)	45(76,2%)	65(89%)	146(76,8%)

Ключевые слова: метафилактика, мочекаменная болезнь, инфекционные камни почек, моча из лоханки, химический состав камней, антибактериальная профилактика, рецидив инфекционных камней почек.

Key words: metaphylaxis, urolithiasis, urinary infection stones, urine from the renal pelvis, the chemical composition of stones, antibacterial prophylaxis, recurrence urinary kidney infection.

Резюме:

Введение. В зависимости от типа камня, риск рецидива мочекаменной болезни составляет 50-80%, при проведении послеоперационной профилактики этот риск снижается до 10-15%. Частое развитие рецидивов инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), выявленное различие уропатогенов в моче и камнях почки требуют поиска новых режимов антимикробной профилактики рецидивов камней инфекционного генеза. Цель работы - уменьшить число рецидивов камней инфекционного генеза после перкутанной нефролитотрипсии.

Материалы и методы. В исследования были включены 190 пациентов с коралловидными камнями почек после ПНЛТ. Определяли эффективность режимов послеоперационной антибактериальной профилактики, основанных на результатах бактериологического исследования камня или мочи, взятых из лоханки при проведении ПНЛТ, на частоту рецидивов инфекционных камней почек после ПНЛТ. Пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам 1-ой группы антимикробную терапию назначали на основании данных культурального анализа камня, изъятых во время операции, пациентам 2-ой группы - на основании культурального анализа мочи, взятой из лоханки во время операции, пациентам 3-ей группы со стерильными камнями и мочой антибактериальную терапию не назначали.

Результаты. Период наблюдения за пациентами после ПНЛТ составил 6-18 месяцев после операции. При этом у 43 (22,6%) пациентов из 190 выявлены рецидивы камней. Наибольшая частота рецидивов отмечалась у 21 больного 1 группы (36,2%), во 2 группе у 10 пациентов (16,9%) и в 3 группе у 12 пациентов (16,4%). Различия между 1 и 2 группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,032$), различия между 1 и 3 группами были статистически достоверны ($p=0,01$).

Заключение. Выявлено преимущество режима послеоперационной антибактериальной профилактики рецидива камней инфекционного генеза, основанного на результатах бактериологического исследования мочи взятой из лоханки при проведении ПНЛТ, по сравнению с антимикробным режимом, основанным на результатах бактериологического исследования камней, изъятых во время ПНЛТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy

Perepanova T.S., Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D., Radzhabov U.A.

Depending on stone type, the risk of a recurrence makes 50-80%, when performing postoperative prevention this risk decreases to 10-15%. Frequent development of a relapses of infectious kidney stones after PCNL, uropathogens revealed a difference in the urine and kidney stones need to find new modes of antimicrobial prophylaxis of recurrences of infectious genesis stones.

The aim of the study is to reduce number of a recurrence of stones of an infectious genesis after a percutaneous nephrolithotripsy.

Materials and methods. The study included 190 patients after PCNL with staghorn kidney stones. Defined efficiency of the regimens of postoperative antibacterial prophylaxis based on the results of a bacteriological research of a stone or urine taken from the pelvis when carrying out PCNL on the frequency of a recurrence of infectious stones of kidneys after PCNL.

Patients were divided into three groups. Patients in Group 1 ($n = 58$) had prophylactic antimicrobial therapy after discharge on the basis of the bacteriological examination of stone analysis, removed during the surgery; the patients in group 2 ($n = 59$) - on the basis of the bacteriological examination of urine taken from the pelvis into during surgery and patients of group 3 ($n = 73$) with sterile urine stones had not prophylactic antibiotic therapy.

Results. The period of observation after PCNL made 6-18 months. The largest frequency of a recurrence became perceptible at 21 patients of 1 group (36, 2%), in the 2nd group at 10 patients (16, 9%) and in the 3rd group at 12 patients (16, 4%). Differences between 1 and 2 groups were at the level of a statistical tendency ($p=0,032$), differences between 1 and 3 groups were statistically reliable ($p=0, 01$).

Conclusion. Advantage of a regimen of postoperative antibacterial prophylaxis of a recurrence of stones of the infectious genesis based on results of a bacteriological research of urine of PCNL taken from the pelvis when carrying out in comparison with the antimicrobial regimen based on results of a bacteriological research of the stones withdrawn during PCNL is taped.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelhafez MF, Amend B, Bedke J, Kruck S, Nagele U, Stenzl A, et al. Minimally renal stones invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large. *Urology* 2013;81(2):241-245. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.030.
2. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):83-91. doi: 10.3238/arztebl.2015.0083.
3. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: дисс. ... к.м.н. М., 2013. С. 80-89.
4. Диденко Л.В., Перепанова Т.С., Толордава Э.Р., Боровая Т.Г., Шевлягина Н.В., Романова Ю.М., Эгамбердиев Д.К., Голованов С.А. К вопросу об инфекционном генезе камней почек. (Электронно-микроскопическое исследование). *Урология* 2012;(3): 4-7.
5. Peter T, Bela K, Karoly N, Scott J. Hultgren, Werner M, Bjorn W, Magnus G, Florian M.E. Wagenlehner, Mete C, Robert P, Henry B, Kurt G. Naber, Truls E. Bjerklund J. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol* 2012; 30(1):51-57. doi: 10.1007/s00345-011-0689-9. Review.
6. Preminger G.M, Assimos D.G, Lingemen J.E, Nakada S.Y, Pearle M.S, Wolf J.S. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr; et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005; 173(6): 1991-2000.
7. Rodman JS. Struvite stones. *Nephron* 1999; 81(Spl 1): 50-59.
8. Bichler KH, Eipper E, Naber K, et al. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 488-498.

REFERENCES (3, 4)

3. Egamberdiev D.K. Rol infektsii mochevyyh putey v geneze kamney pochek. [The role of urinary tract infections in the genesis of renal stones] *Cand.Med.Sci. M., 2013. P. 80-89. (In Russian)*
4. Didenko L.V., Perepanova T.S., Tolordava E.R., Borovaya T.G., Shevlyagina N.V., Romanova Yu.M., Egamberdiev D.K., Golovanov S.A. K voprosu ob infektsionnom geneze kamney pochek. (Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie). *Urologiya* 2012;(3):4-7. (In Russian)

Диагностика и лечение больных с поликистозом почек и инфицированными кистами

Р.Н. Трушкин¹, А.Е. Лубенников¹, К.С. Погодина²

¹Отделение урологии ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

²Рентгеновское отделение ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Сведения об авторах:

Трушкин Р.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

Trushkin R. N. – PhD, head of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. uro52@mail.ru

Лубенников А.Е. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

Lubennikov A. E. – PhD, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. luulev@yandex.ru

Погодина К.С. – врач-рентгенолог рентгеновского отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

Pogodina K.S. – roentgenologist of department of roentgenology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. pogodinaks@mail.ru

Поликистоз почек (ПП) или аутосомно-доминантная поликистозная болезнь – самое распространенное наследственное заболевание почек [1]. Основными осложнениями со стороны кист являются: инфицирование, кровоизлияние, реже наблюдается малигнизация [1-5]. По результатам одного моноцентрового исследования инфицирование кисты (ИК) оказалась относительно редким явлением и составило всего 0,01 пациент/эпизод/год. Предрасполагающими факторами были возраст, женский пол и предшествующие трансуретральные инструментальные пособия. Также отмечалось увеличение встречаемости их у пациентов, получающих программный диализ, в тоже время после пересадки почки такой закономерности не наблюдалось [2]. ИК представляет собой серьезную опасность для здоровья и жизни, особенно у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), у которых риск развития сепсиса и летального исхода во много раз выше, в связи с чем, своевременная диагностика нагноения в кисте крайне актуальна [3]. Несмотря на кажущуюся простоту, постановка диагноза ИК представляет трудности, как для клиницистов, так и для врачей диагностических служб. Дифференци-

альная диагностика ИК проводится с кровоизлиянием и злокачественным новообразованием.

Достоверно можно говорить об ИК только после получения аспирата, содержащего лейкоциты и/или бактерии, во всех остальных случаях диагноз считается вероятным [4]. Лабораторное исследование аспирата является золотым стандартом диагностики, однако пункция кисты не всегда технически выполнима из-за больших размеров почек, трудности визуализации ИК и риска травмы органов брюшной полости [2-5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Вероятный диагноз ИК устанавливается при наличии: лихорадки, боли в проекции почек/почки, высокого уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоза, положительных посевах мочи, крови [4,5]. М.А. Lantina и соавт. проанализировали 70 работ, опубликованных с 1948 г. по 2014 г., в которых описано в общей сложности 119 случаев ИК. Авторы выявили, что медиана лихорадки была 39°C, боль в проекции почек отмечали 59-88% больных, медиана СРБ составила 55-228 мг/л, медиана лейкоцитоза – 10,7-17,4x10⁹, отрицательные посевы мочи отмечены у 46% больных, крови – у 61% пациентов, в 88% случаев посевы

мочи соответствовали посеву содержимого из кисты [5]. Грамотрицательная флора – основная этиологическая причина, приводящая к нагноению в кисте, лидирующее положение занимает *E. coli*, выявляемая у трети пациентов, что позволяет заподозрить восходящий путь инфицирования кист [3,4,5,6].

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

На сегодняшний день, ультразвуковое исследование (УЗИ) нельзя рассматривать как скрининговый метод диагностики ИК. Во-первых, это связано с тем, что кровь и гной в полости кисты могут давать аналогичную эхо-картину, а во-вторых – большие размеры почек затрудняют визуализацию. Так в работе М. Sallee и соавт. данные УЗИ были положительны лишь у 6% больных с верифицированным диагнозом ИК [2].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография (КТ) обладает невысокой информативностью в диагностике ИК [2,5]. Заподозрить ИК можно по наличию утолщенной стенки, неоднородному гиперденсному содержимому внутри кисты (рис. 1 а). Однако содержимое высокой плотности в кисте может

наблюдаться как при наличии гнойного субстрата, так и при кровоизлиянии [7,8]. Патогномичным КТ-признаком ИК является динамическая оценка: увеличение размеров, изменение (повышение) денситометрической плотности, утолщение стенки в течение короткого времени [5]. Контрастирование значимо не увеличивает информативность КТ, так как повышение плотности стенки кисты может быть связано и с воспалительным процессом, и с оставшейся функциональной паренхимой и с наличием почечно-клеточного рака [9,10]. Так в ретроспективном 10-летнем исследовании M. Sallee и соавт. с помощью КТ диагноз был поставлен лишь у 18% больных с доказанной ИК [2], в работе F. Juret и соавт. — только у 15% [4].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T1, T2 (рис. 1 в, г) более информативна по сравнению с КТ, но ложно-положительные результаты достигают 60% [2,4]. Предположить наличие ИК

можно по усилению МР сигнала от стенки кисты после введения контрастного препарата [11,12]. Однако связь гадолиний-содержащего вещества с развитием нефрогенного системного фиброза ограничивает применение у больных с ХПН [5]. К другим недостаткам МРТ можно отнести длительную продолжительность исследования, влияние движений пациента на интерпретацию результатов, ограничение применения у больных с металлическими имплантатами и невозможность проведение исследования у пациентов с кардиостимулятором.

В последние годы все больше появляется публикаций, свидетельствующих о высокой информативности МРТ с использованием протоколов диффузионно-взвешенных изображений (ДВ-МРТ) (рис. 1б) [13-16]. ДВ-МРТ позволяет визуализировать и измерять случайное (броуновское) движение молекул воды. Интенсивность сигнала на диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) отражает диффузионную способность молекул воды исследуемого объекта [17]. Диффузия затруднена при повышении «клеточности» тка-

ни – к примеру, при опухолях, фиброзе, абсцессах, цитотоксическом отеке [18-21], а также в структурах содержащих высокую концентрацию белка и продукты деградации гемоглобина [6]. Количественная оценка МР-диффузии достигается путем построения карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [22], однако в настоящее время достоверно не определены пороговые значения ИКД для ИК у пациентов с поликистозом почек [5]. Тем не менее МР-диффузия является информативным дополнением к традиционным последовательностям, применяемым в МРТ. Ее использование позволяет в ряде случаев избежать введения дорогостоящих контрастных препаратов и не сопряжено с существенными временными или техническими затратами, повышая диагностическую эффективность метода [22].

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ, СОВМЕЩЕННАЯ С КТ

По мнению ряда авторов, наиболее чувствительным методом в диагностике ИК у пациентов в поликистозом почек в настоящее время считается позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с 18-фтор-дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) (рис. 2), чувствительность которой составляет 77-90% [9,23-25].

Положительными моментами данного метода диагностики являются: отсутствие нефро- и гепатотоксичности, в том числе у пациентов с начальными формами ХПН, возможность пространственной визуализации, оценка динамики степени воспалительного процесса на фоне консервативного лечения, возможность идентификации воспалительного очага в брюшной полости экстраренальной локализации. Последний момент крайне актуален у больных с ПП и лихорадкой неясного генеза. F. Jouret и соавт. сообщают о том, что у 6 больных с поликистозом почек после

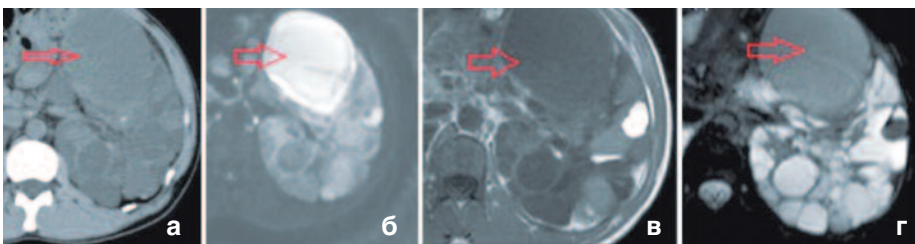


Рис. 1. а - КТ без контрастирования: увеличение плотности кисты, утолщение стенок, б - МРТ – повышение интенсивности на ДВИ от этой кисты, в - T1 взвешенное изображение, г - T2 взвешенное изображение демонстрируют снижение МР-сигнала

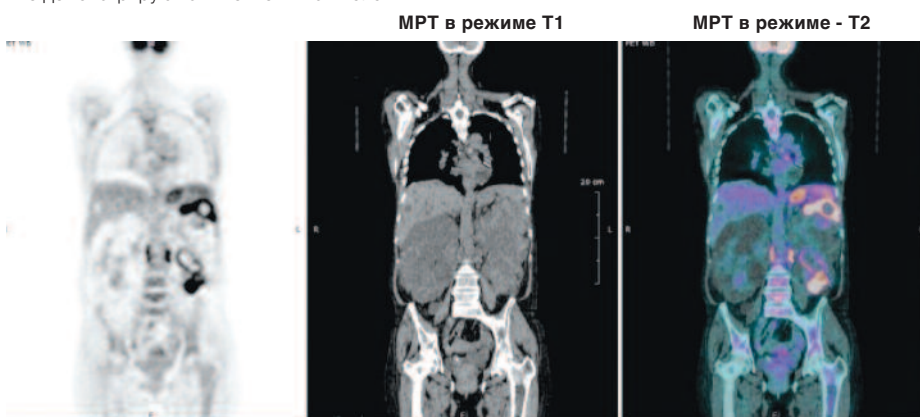


Рис. 2. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Отмечается гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в кистах верхнего и нижнего сегментах левой почки, что говорит об их инфицировании, кроме этого видно накопление ^{18}F -ФДГ в парааортальных лимфоузлах, некоторых кистах правой почки. Накопление ^{18}F -ФДГ желудком — физиологическое состояние

ПЭТ-КТ была изменена тактика лечения. Этим пациентам проводилось исследование в связи с подозрением на ИК, однако были выявлены: холангит, дивертикулит тонкого кишечника, дивертикулит восходящего отдела толстого кишечника, простатит, пиелонефрит трансплантированной почки, воспаление в стенке аневризмы брюшного отдела аорты [25]. В публикации G. Piccoli и соавт. отмечается, что у 4-х пациентов не подтверждена ИК, однако выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата в перипанкреатических лимфатических узлах, что было связано с наличием мезенхимальных образований [9]. Недостатками метода является высокая стоимость, ограниченная доступность, трудности дифференцировки воспалительного процесса от злокачественного, а также недостаточно данных на сегодняшний день о вероятности ложноположительных результатов при кровоизлиянии в кисту [4,25].

ЛЕЧЕНИЕ

В подавляющем большинстве доступных публикаций отмечается, что фторхинолоны являются препаратами выбора в стартовой терапии, это связано с их липофильными свойствами и возможностью создавать высокие концентрации

внутри кист [2,26,27]. К сожалению, консервативная терапия в подавляющем большинстве случаев обречена на провал. Так, в 2016 году M. Linting и соавт. приводят результаты анализа 60 публикаций, начиная с 1948 г., в которых описывается лечение 85 пациентов с ИК. Эффекта от антибактериальной терапии удалось добиться лишь у 25% [26].

При выявлении нагноившейся кисты показано ее дренирование, бактериологический анализ содержимого, проведение этиотропной антибактериальной терапии. В случае невозможности дренирования под УЗ наведением, целесообразно использовать КТ навигацию с учетом прежде полученных данных ДВ-МРТ. Эффективность такого подхода продемонстрирована в ряде публикаций [28,29].

Отсутствие эффекта от консервативного лечения, малоинвазивных вмешательств, является показанием к ревизии почки, в ряде случаев — к нефрэктомии [26,30].

Учитывая высокий риск сепсиса, летального исхода, побочных эффектов от антибактериальной терапии у больных, получающих программный диализ, при отсутствии возможности дренирования кисты, особенно при наличии множественных ИК, показано выполнение нефрэктомии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лихорадка, боль в проекции почек/почки, высокий уровень лейкоцитоза, С-реактивного белка диктуют необходимость проведения диагностических мероприятий по выявлению инфицирования кисты у пациентов с поликистозом почек. Необходимо учитывать, что бактериологическое исследование крови и мочи почти у половины пациентов оказывается отрицательным. Учитывая низкую информативность УЗИ, КТ, первым этапом при отсутствии противопоказаний целесообразно проведение ДВ-МРТ, в случае технической доступности — ПЭТ-КТ.

При выявлении ИК показано ее дренирование под УЗ наведением, в сложных случаях целесообразно использовать КТ навигацию, ориентируясь на данные МРТ-DWI.

Вероятно, антибактериальную терапию необходимо рассматривать в качестве стартовой лечения только у больных с ПП, сохраненной функцией почек, отсутствием явных признаков нагноения в кисте, без факторов осложненной мочевого инфекции.

У пациентов, получающих лечение диализом, выполнение нефрэктомии при наличии ИК необходимо рассматривать как основной вариант лечения. ■

Ключевые слова: поликистоз почек, инфицированные кисты, диагностика, лечение.

Key words: polycystic kidney disease, renal cyst infection, diagnosis, treatment.

Резюме:

Инфицированные кисты у пациентов с поликистозом почек представляется собой сложную проблему для врачей-урологов, нефрологов, врачей диагностических служб. С одной стороны, это обусловлено высокими рисками развития сепсиса, особенно у больных получающих программный диализ, с другой — гетерогенностью клинических, лабораторных проявлений, малой информативностью традиционных методов лучевой диагностики. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, болью в поясничной области или подреберье, изменением макроскопических свойств мочи. В анализах крови выявляется лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз или тромбоцитопения, анемия, повышение провоспалительных маркеров: С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6. Лейкоцитурия и положительные посевы мочи характер-

Summary:

Diagnostics and treatment of patients with renal polycystosis and cyst infections

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, K.S. Pogodina

Cyst infections in patients with renal polycystosis is a complex problem for urologists, nephrologists and diagnosticians. On one hand, this is accounted by high risks of sepsis formation, especially in patients who receive programmed dialysis. On the other hand, the problem is caused by the heterogeneity of clinical and laboratory evidences and low informativity of conventional methods of X-ray diagnostics. The clinical picture is characterized by fever, low-back or hypochondrium pain and changes in macroscopic characteristics of urine. Blood analyses reveal leukocytosis, leukogram changes

ны далеко не для всех пациентов. Достоверным методом диагностики можно считать анализ пунктата кисты, однако пункция не всегда технически выполнима. На сегодняшний день ультразвуковое исследование почек, мультиспиральная компьютерная томография, в том числе с контрастированием, не являются оптимальными методами диагностики инфицированных кист. Более высокой специфичностью и чувствительностью обладают магнитно-резонансная томография с использованием протоколов диффузионно-взвешенных изображений и позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией. Выбор тактики лечения зависит от соматического состояния пациента, степени почечной недостаточности, а также возможности визуализации, количества инфицированных кист и степени резистентности возбудителя. В данной статье мы попытались обобщить накопленный мировой опыт по диагностике и лечению этой тяжелой категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

with left shift, thrombocytosis or thrombocytopenia, anemia and increase in pro-inflammatory markers: C-reactive protein, Ferritin and Interleukin-6. Leukocyturia and positive results of urine culture screening are not typical for all patients. Cyst puncture can be regarded as a reliable method of diagnostics but the procedure is not always technically possible. At the present time, ultrasound screening of kidneys and multispiral computed tomographic (in particular, phase contrast tomography) are not seen as optimal methods of diagnosis of cyst infections. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) demonstrate higher specificity and sensitivity. The choice of a strategy for treatment depends on patient's somatic state, severity of renal disease, and also on the possibility of visualization, the number of cysts infected and the resistance of infectious agents. In this paper, we have attempted to generalize the accumulated international experience of treating this group of seriously-ill patients.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369(9569):1287-1301.
- Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1183-1189. doi: 10.2215/CJN.01870309.
- Christophe JL, van Ypersele, de Strihou C, Pirson Y. Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 haemodialysed patients. A case-control study. The U.C.L. Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1271-1276.
- Jouret F, Lhommel R, Devuyt, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3746-3751. doi: 10.1093/ndt/gfs352
- Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):744-751. doi: 10.1093/ndt/gfu227
- Южно Е.А. Трофименко И.А. Труфанов Г.Е. Малигнизация эндометриодных кист в аспекте магнитно-резонансного исследования: семиотика и диагностические ошибки. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2013;(3):72-80.
- Gupta S, Seith A, Dhiman RK, Chawla YK, Sud K, Kohli HS, et al. CT of liver cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Acta Radiol* 1999;40(4):444-448.
- Gupta S, Seith A, Sud K, Kohli HS, Singh SK, Sakhuja V, et al. CT in the evaluation of complicated autosomal dominant polycystic kidney disease. *Acta Radiol* 2000;41(3):280-284.
- Piccoli GB, Arena V, Consiglio V, Deagostini MC, Pelosi E, Douroukas A, et al. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in ADPKD and 'cystic' kidneys. A case series. *BMC Nephrol* 2011;12:12-48. doi: 10.1186/1471-2369-12-48.
- Keith DS, Torres VE, King BF, Zinck H, Farrow GM. Renal Cell Carcinoma in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(9):1661-9.
- Wood CG, Stromberg LG, Harmath CB, Horowitz JM, Feng C, Hammond NA, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *Radiographics* 2015;35(1):125-141. doi: 10.1148/rg.351130016.
- Migali G, Annet L, Lonneux M, Devuyt O. Renal cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):404-405.
- Ichioka K, Saito R, Matsui Y, Terai A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of infected renal cysts in a patient with polycystic kidney disease. *Urology* 2007;70(6):1219.
- Katano K, Kakuchi Y, Nakashima A, Takahashi S, Kawano M. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting infected cysts in a case of polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;75:24-26.
- Takase Y, Kodama K, Motoi I, Saito K. Cyst infection in unilateral renal cystic disease and the role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Urology* 2012;80(5):61-62. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.022.
- Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, Hayami N, Hiramatsu R, Yamanouchi M et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(6):892-902. doi: 10.1007/s10157-012-0650-2.
- Mascalchi M, Filippi M, Floris R, Fonda C, Gasparotti R, Villari N. Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. *Radiol Med* 2005;109(3):155-97.
- Bruegel M, Holzappel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC sequence for detection of focal liver lesions. *Invest. Radiol* 2008;43:261-266.
- Lowenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G, et al. Detection and characterization of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21(4):832-840. doi: 10.1007/s00330-010-1977-2.
- Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn. Res. Imaging* 2010;32(1):138-147. doi: 10.1002/jmri.22235.
- Coenegrachts K, Delanote J, Ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J, et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of singleshot diffusion-weighted echoplanar and single shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Brit J of Radiol* 2007;80(955):524-531.
- Bergen T.A. Трофименко И.А. Методика МР-диффузии и ее применение в исследовании опухолей малого таза у женщин. *Бюллетень сибирской медицины* 2012;(11):10-12.
- Bobot M, Ghez C, Gondouin B, Sallée M, Fournier PE, Burtsey S, et al. Diagnostic performance of (18)F fluorodeoxyglucos positron emission tomography-computed tomography in cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(1):71-77. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.024
- Paschali AN, Georgakopoulos AT, Pianou NK, Anagnostopoulos CD. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infected polycystic kidney disease. *World J Nucl Med* 2015;14(1):57-59. doi: 10.4103/1450-1147.150553.
- Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyt O, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1644-1650. doi: 10.2215/CJN.06900810
- Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, de Sévauz RG, van Assen S, Leliveld AM, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. first published online January 29.
- Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(7):1369-1379. doi: 10.1007/s10096-015-2361-6
- Kale PG, Devi BV, Lakshmi AY, Sivakumar V. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of infected renal cyst in polycystic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2015;25(1):60-61. doi: 10.4103/0971-4065.
- Kato S, Hotta H, Mineta M, Miyake M. Case of infected renal cyst in polycystic kidney disease. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2013;104(3):536-539.
- Лысенко МА, Вторенко ВИ, Трушкин РН, Лубенников А.Е., Сысов А.М., Соколов А.А. Билатеральная нефрэктомия у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением хронического пиелонефрита. *Урология* 2016;(1):46-52

REFERENCES (6, 22, 30)

- Yuhno EA, Trofimenko IA, Trufanov GE. Malignizatsiya endometrioidnykh kist v aspekte magnitno-rezonansnogo issledovaniya: semiotika i diagnosticheskie oshibki [Malignant transformation of endometriosis: pearls and pitfalls at magnetic resonance imaging]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* 2013;(3):72-80. (In Russian)
- Bergen TA, Trofimenko IA. Metodika MR-diffuzii i ee primeneniye v issledovanii opuholey malogo taza u zhenshin [Application of Diffusion-weighted MR in the study of pelvic tumors in women]. *Byulleten sibirskoy meditsiny*, 2012;11(prilozhenie):10-12. (In Russian)
- Lyisenko MA, Vtorenko VI, Trushkin RN, Lubennikov AE, Syisov AM, Sokolov AA. Bilateralnaya nefrektomiya u patsientov s terminalnoy stadiei hronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti i aktivnyim techeniem hronicheskogo pielonefrita [Bilateral nephrectomy in patients with end stage renal disease and acute pyelonephritis]. *Urologiya*, 2016;(1):46-52. (In Russian)

Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей при серозном и гнойном пиелонефрите

М.Н. Шатохин², И.М. Холименко¹, А.И. Конопля¹, О.И. Братчиков¹, В.П. Гаврилюк¹, А.В. Краснов², М.Ю. Маврин²

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, урологический центр НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги»

Сведения об авторах:

Шатохин М.Н. – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, урологический центр НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги». 25367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 84. E-mail: sh.77@mail.ru.

Shatokhin M.N. - Dr. Sc. Professor of the Department of Endoscopic urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, urological center of Scientific Clinical Center of Joint Stock Company «Russian Railways». 125367. Moscow, Volokolamskoe Shosse, 84. E-mail: sh.77@mail.ru.

Холименко И.М. – аспирант кафедры урологии. Курский государственный медицинский университет Минздрава России; 305000, г. Курск, улица Карла Маркса 3. E-mail: kholimenko@uandex.ru

Kholimenko I.M. – graduate student of the Department of Urology of the Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 305000, Kursk, Karl Marx Street, 3.

E-mail: kholimenko@uandex.ru

Конопля А.И. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой биохимии Курского государственного медицинского университета, Минздрава России; 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса 3. E-mail: konoplya51@mail.ru

Konoplya A.I. – Dr. Sc., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, chief of the Department of Biochemistry of the Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 305000, Kursk, Karl Marx Street, 3. E-mail: konoplya51@mail.ru

Братчиков О.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. e-mail: bratov45@mail.ru

Bratchikov O.I. – Dr. Sc., Professor, chief of the Department of Urology of the Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 305000, Kursk, Karl Marx Street, 3. E-mail: bratov45@mail.ru

Гаврилюк В.П. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии и педиатрии ФПО Курского государственного медицинского университета Минздрава России. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: wvas@mail.ru

Gavriilyuk V.P. – Dr. Sc., docent, chief of the Department of Children Surgery and Pediatrics of Postgraduate Education of the Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 305000, Kursk, Karl Marx Street, 3. E-mail: wvas@mail.ru

Краснов А.В. – к.м.н., врач-уролог урологического центра НУЗ «Научный клинический центр» ОАО «Российские железные дороги». 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 84. E-mail: krasnovurolog@gmail.com

Krasnov A.V. – PhD, urologist of urological center of Scientific Clinical Center of Joint Stock Company «Russian Railways». 125367, Moscow, Volokolamskoe Shosse, 84. E-mail: krasnovurolog@gmail.com

Маврин М.Ю. – к.м.н., врач-уролог урологического центра НУЗ «Научный клинический центр» ОАО «Российские железные дороги». 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, 84.

E-mail: krasnovurolog@gmail.com

Mavrin M.Y. – PhD, urologist of urological center of Scientific Clinical Center of Joint Stock Company «Russian Railways». 125367, Moscow, Volokolamskoe Shosse, 84. E-mail: krasnovurolog@gmail.com

Проблема гнойных осложнений урологических заболеваний с выраженной эндогенной интоксикацией, острой и хронической почечной недостаточностью, развитием вторичного иммунодефицитного состояния, являются одной из наиболее актуальных проблем современной урологии, так как, протекая в условиях нарушенной уродинамики, они сопровождаются развитием осложнений, к числу которых относятся: интоксикация, уросепсис, септический шок, при этом летальность достигает 50-60 % [1-6].

Тактика ведения больных острым пиелонефритом определяется патогенезом и особенностями клинического течения заболевания. При первичном серозном пиелонефрите показано консервативное лечение, при вторичном серозном и гнойном

пиелонефрите, помимо антибактериальной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии необходимо хирургическое лечение, в связи с чем раннее разделение больных острым пиелонефритом на группы с серозной и гнойной формами является принципиальным [7-11].

В настоящее время во многих отраслях медицины прогнозирование приобретает все большую значимость. Так, например, в хирургической практике это обусловлено возрастающим процентом лиц, поступающих в стационар в тяжелом состоянии с высоким риском летального исхода [12-14]. Одним из подходов к решению задачи классификации степени тяжести острого пиелонефрита может быть использован нейросетевой классификатор, основанный на использовании самообучающихся нейроструктур [15,16].

В большинстве клинических

ситуаций одновременно действует множество факторов (параметров), при этом между ними существуют сложные взаимные влияния, например, общий эффект от двух факторов может превышать их индивидуальную сумму, или наличие одного показателя нивелирует эффективность другого и так далее. Поэтому привычное понимание и анализ важности только одного лабораторного или инструментального показателя в условиях нейронной сети не правомочно.

Искусственные нейронные сети, отличаются от других методов математического анализа тем, что при поиске решения не следуют строго фиксированному набору математических методов, а повторяют дедуктивные методы поиска решения, свойственные работе высококвалифицированного эксперта. Более того, нейронные сети могут

включать практически неограниченное число факторов для построения прогноза, и эти факторы можно добавлять в модель. Метод может также оценить степень прогностической значимости и взаимодействие новых факторов с уже имеющимся набором. Это отличает его от традиционных статистических методов. Особенностью метода нейронных сетей является то, что освоить и применять технологии нейронных сетей значительно проще, чем изучать математическую статистику [17].

Использование данного метода в оценке тяжести острого пиелонефрита, на наш взгляд, обусловлено тем, что, несмотря на проводимую модернизацию системы здравоохранения, достаточно большое количество лечебно-профилактических учреждений все еще не в состоянии в полной мере реализовать стандарт обследования данной категории пациентов, который бы позволил максимально объективно оценить степень тяжести острого пиелонефрита, тогда как применение нейронной сети с уже имеющимся арсеналом диагностиче-

ских методов исследования позволит улучшить качество диагностики степени тяжести пациентов с острым пиелонефритом.

Цель работы – разработка системы оценки тяжести острого пиелонефрита с использованием нейронных сетей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 206 историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в урологическом отделении ОБУЗ ГБ СМП г. Курска и в Урологическом центре НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» г. Москва (клиническая база кафедры эндоскопической урологии РМАПО) с диагнозом острый серозный (ОСП) или острый гнойный пиелонефрит (ОГП), на основе которого создана нейросеть для оценки тяжести острого пиелонефрита. Для того, чтобы проверить работоспособность созданной нейросети в оценке тяжести состояния пациентов с пиелонефритом под постоянным наблюдением находилось 40

пациентов с верифицированным диагнозом, подтвержденным клиническими и инструментальными методами обследования (обзорная и экскреторная урография, ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) мочевыводящих путей): острый серозный (20 пациентов) и острый гнойный пиелонефрит (20 больных), рандомизированных по возрасту, полу, минимальному количеству сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии. Группа контроля включала 15 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.


Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз ОСП и ОГП, вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, уровень простатспецифического антигена (PSA) у лиц мужского пола ниже 4,0 нг/мл, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения были: наличие специфических инфекций, передаваемых половым путем, 

Таблица 1. Субъективные, объективные и анамнестические данные у больных с пиелонефритом

Показатели	Степени показателя			
	выраженная	умеренная	слабо интенсивная	нет
Боль поясничной области	с обеих сторон	с одной стороны	не может указать точно	нет болей
Тошнота	постоянная	периодическая	нет	
Рвота	неукротимая	многократная	однократная	нет
Слабость	выраженная	средняя	легкая	нет
Давность заболевания, сутки	> 3	1-3	¼-1	< ¼
Наличие заболеваний, аномалий развития мочеполовой системы	есть		нет	
Возраст, лет	75-90	61-75	22-60	< 21
Пол	мужчины		женщины	
Общее состояние	крайне тяжелое	тяжелое	средней степени тяжести	удовлетворительное
Сознание	кома	сопор	ступор	ясное
Положение тела	вынужденное	пассивное	активное	
Окраска кожных покровов	цианотичная	иктеричная	бледная	обычная
Влажность кожных покровов	сухая	влажная	обычная	
Температура, °С	39 и больше	38-39	37-38	< 37
Наличие озноба	периодические ознобы	да, однократно	нет	
Частота дыхательных движений	25 в минуту и более	21-24	16-20	
Симптом поколачивания	положительный		отрицательный	
Пульс, в мин	более 110	100-110	90-100	до 90
Количество выделяемой мочи, мл	отсутствует	менее 500	500-1000	1000-1500
Артериальное давление систолическое, мм.рт.ст.	> 180	161- 180	141-160	< 140
Артериальное давление диастолическое, мм.рт.ст.	> 115	106-115	95 – 105	< 95
Наличие шока	да		нет	

наличие инфравезикальной обструкции, соматической патологии в стадии неполной ремиссии и стадии обострения, аллергических реакций на проводимое лечение, уровень простатспецифического антигена у лиц мужского пола выше 4,0 нг/мл, отказ от проводимого исследования.

Уровень цитокинов (ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-10, ИФА, РАИЛ), иммуноглобулинов классов М, G, A, СРБ определяли в биологическом материале (плазме крови) методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405-630 нм с использованием коммерческих наборов. Компоненты системы комплемента (С3а и С5а) и фактор Н определяли диагностическим набором с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Для оценки уровня циркулирующих иммунных комплексов применяли метод селективной преципитации с полиэтиленгликолем.

В качестве базовых (входных) параметров, на основе которых проводилась диагностика характера пиелонефрита, были выбраны показа-

тели, представленные в таблицах 1 и 2.

В качестве выходного (прогнозируемого) параметра использовалась форма острого пиелонефрита: серозная и гнойная. Оценка информативности качественных факторов, построение на их основе прогностической модели осуществлялось с помощью нейромимитатора NeuroPro 0,25 [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (М), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel (2010). Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обучение нейромимитатора проводилось в режиме классификатора для консилума из 43 нейросетей-экспертов с заданной степенью надежности (это объективные, субъективные и лабораторные показатели, оцениваемые у пациентов с пиелонефритом) (табл. 1, 2). Включение именно данных показателей в программу для оценки тяжести острого пиелонефрита проводилось методом сплош-

ной выборки из представленных 206 историй болезни пациентов с острым пиелонефритом. Разделение каждого из показателей на 4 группы (градации) осуществлялось путем равномерного распределения их у 206 пациентов (по 25%).

Для всех без исключения нейросетей было осуществлено обучение и упрощение структуры для основной обучающей выборки (102 набора первого класса – серозный пиелонефрит и 104 – второго – гнойный пиелонефрит) и тестирование на тестовой выборке (по 20 наборов записей каждого класса). Тестирование нейросетей показало высокую степень уверенности прогнозируемых состояний заболевания – «Пиелонефрит».

После проведения эксперимента было получено из 43 предложенных 24 нейросети минимальной структуры, правильно решающих поставленную задачу. Отличия в структуре этих сетей объясняются многозначностью решения задачи поиска системы информативных факторов.

Для оценки информационной значимости каждого из симптомов в работе нейросети нами рассчитывался коэффициент использования фактора (КИФ) по формуле:

$$\text{КИФ} = \text{M/N},$$

где М – число нейросетей, в которых используется после упрощения данный фактор, N – мощность

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных с пиелонефритом

Показатели	Степени показателя			
	60 и больше	21-60	меньше 20	нет
Количество лейкоцитов в моче	60 и больше	21-60	меньше 20	нет
Количество эритроцитов в моче	60 и больше	30-60	5-30	1-5
Белок в моче, г/л	1,1- 3,0	0,51%-1,0	0,034-0,5	постоянная
Суточное количество белка выделяемого с мочой, г	> 0,51	0,051-0,5	< 0,05	нет
Микрофлора мочи	выделение двух и более возбудителей	выделение одного возбудителя	наличие бактерий в моче	нет
Кислотность мочи	щелочная	нейтральная	кислая	
СОЭ, мм/час	60-80	21-59	15-20	2-15
Уровень лейкоцитов крови, 10 ⁹ /л	> 20	15-20	9-15	< 9
Количество палочкоядерных нейтрофилов, %	> 20 %	15-20	6-15	1-6
Общий белок, г/л	< 40	40-65	65-85	
Мочевина, ммоль/л	> 15	7,5-15	1,75-7,5	
Креатинин, мкмоль/л	> 200	140-200	120-140	53-120
Глюкоза крови, ммоль/л	< 5,5	5,5-10	> 10	
Мочевая кислота, мкмоль/л	< 140	140-420	> 420	
Скорость клубочковой фильтрации	15-29	30-59	60-89	> 90

множества (общее число) обученных нейросетей.

Величина данного показателя

свидетельствует о частоте использования показателя нейросетью для оценки тяжести острого пиелонефрита.

Таблица 3. Средние показатели значимости и коэффициенты информативности факторов у пациентов с пиелонефритом

Показатели	СПЗ	КИФ
Боль поясничной области	0,04	0,10
Тошнота	0,09	0,14
Рвота	0,21	0,62
Давность заболевания	0,03	0,06
Общее состояние	0,05	0,10
Сознание	0,18	0,26
Положение тела	0,03	0,06
Окраска кожных покровов	0,31	0,38
Влажность кожных покровов	0,27	0,34
Температура	0,07	0,06
Наличие озноба	0,13	0,62
Частота дыхательных движений (ЧДД)	0,32	0,38
Пульс	0,19	0,46
Артериальное давление диастолическое	0,4	0,54
Наличие шока	0,12	0,30
Количество лейкоцитов в моче	0,28	0,74
Белок в моче	0,82	0,70
Суточное количество белка выделяемого с мочой	0,35	0,74
Уровень лейкоцитов крови	0,07	0,12
Количество палочкоядерных нейтрофилов	0,19	0,60
Общий белок	0,01	0,04
Мочевина	0,03	0,08
Креатинин	0,16	0,24
Мочевая кислота	0,3	0,36

Таблица 4. Тестирование консилиума нейросетей

Показатели	Результаты тестирования		
	Правильно:	Неуверенно:	Неправильно:
Боль поясничной области	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Тошнота	39 (97,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Рвота	36 (95%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
Давность заболевания	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Общее состояние	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Сознание	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Положение тела	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Окраска кожных покровов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Влажность кожных покровов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Температура	39 (97,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Наличие озноба	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Частота дыхательных движений	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Пульс	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Артериальное давление диастолическое	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Наличие шока	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Количество лейкоцитов в моче	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Белок в моче	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Суточное количество белка выделяемого с мочой	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Уровень лейкоцитов крови	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Количество палочкоядерных нейтрофилов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Общий белок	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Мочевина	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Креатинин	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Мочевая кислота	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Среднее значение	96%	3,5%	0,5%

Кроме этого был рассчитан средний показатель значимости (СПЗ) для каждого из симптомов, значения которого свидетельствуют о значимости данного показателя в принятии решения нейросетью в оценке тяжести состояния пациентов с острым пиелонефритом (табл. 3).

Анализ представленных характеристик показывает, что для исследуемой системы факторов наибольшим СПЗ соответствуют наибольшие КИФ, что свидетельствует о том, что соответствующие факторы могут быть отнесены к категории наиболее информативных, поскольку имеют высокие показатели значимости и оказываются часто востребованными при обучении на множестве нейросетей. Данное предположение подтверждено проведенными ранее исследованиями с использованием нейросетевого классификатора у детей с аппендикулярным перитонитом [12,13], тогда как по данным литературы у пациентов с пиелонефритом данный метод анализа не применялся.

Итоги тестирования консилиума нейросетей на контрольной выборке (по 20 пациентов с острым пиелонефритом гнойным и серозным) выявили высокие показатели точности диагностики заболевания «Пиелонефрит» – среднее число правильно решенных примеров на консилиуме нейросетей составило 96% при 100% степени уверенности в результате, что свидетельствует о работоспособности нейросети с использованием 24 показателей, а не всех 43 (табл. 4).

С целью повышения эффективности прогнозирования тяжести острого пиелонефрита нами проведен поиск достоверных иммунных лабораторных показателей, для чего выполнен анализ иммунных нарушений у пациентов с ОСП и ОГП.

У пациентов с ОСП в плазме периферической крови установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1α, ИЛ-8), ИФα, ИЛ-2 и разнонаправленное изменение противовоспалительных (повышение ИЛ-10

и снижение РАИЛ). У больных ОГП также выявлено повышение провоспалительных, ИЛ-2, ИФ α , но снижение противовоспалительных цитокинов (табл. 5).

В группе больных с ОСП в плазме крови выявлено разнонаправленное изменение содержания компонентов комплемента (снижение С3а и повышение С5а), снижение ингибитора системы комплемента фактора Н и ЦИК, повышение всех исследованных классов иммуноглобулинов (М, G и А). У больных ОГП перед началом лечения выявлены аналогичные с ОСП по направленности изменения показателей системы комплемента и иммуноглобулинов, за исключением повышенной концентрации фактора Н (табл. 5).

Для 14 нейросетей изученных лабораторных показателей было осуществлено обучение и упрощение структуры, в связи с чем было получено 3 нейросети минимальной структуры, правильно решающих поставленную задачу: ФНО, С3а, фактор Н.

Итоги повторного тестирования консилиума нейросетей при контрольной выборке с использованием этих 3-х иммунных лабораторных показателей, установили повышение точности прогнозирования заболевания «Пиелонефрит» до 99%, при 100% степени уверенности в результате.

Таблица 5. Показатели иммунного статуса у здоровых лиц и у больных с острым пиелонефритом (M \pm m)

Показатели, единицы измерения	Группы больных		
	Здоровые	ОСП	ОГП
ФНО, пкг/мл	5,8 \pm 0,7	36,8 \pm 1,9*	23,6 \pm 1,6**
ИЛ-1 α , пкг/мл	3,8 \pm 0,3	20,4 \pm 1,1*	14,3 \pm 1,0**
ИЛ-8, пкг/мл	24,7 \pm 1,9	52,6 \pm 2,3*	55,2 \pm 3,6*
ИФ α , пкг/мл	6,2 \pm 0,8	27,3 \pm 1,7*	167,3 \pm 5,1**
ИЛ-2, пкг/мл	0,2 \pm 0,03	182,5 \pm 8,4*	33,9 \pm 1,4**
ИЛ-10, пкг/мл	2,9 \pm 0,05	11,9 \pm 1,1*	1,3 \pm 0,09**
РАИЛ, пкг/мл	450,4 \pm 12,7	123,4 \pm 2,1*	326,4 \pm 13,3**
С3а, нг/мл	45,4 \pm 3,3	22,4 \pm 1,1*	13,2 \pm 1,1**
С5а, нг/мл	3,8 \pm 0,07	5,1 \pm 0,05*	14,8 \pm 0,4**
Фактор Н, мкг/мл	142,3 \pm 8,4	107,7 \pm 7,3*	239,7 \pm 7,2**
IgM, мг/мл	3,7 \pm 0,2	5,1 \pm 0,7*	4,5 \pm 0,4*
IgG, мг/мл	7,9 \pm 0,6	26,6 \pm 1,2*	25,1 \pm 0,8*
IgA, мг/мл	1,6 \pm 0,08	2,6 \pm 0,05*	4,4 \pm 0,06**
ЦИК, %	92,6 \pm 2,4	72,7 \pm 3,9*	83,5 \pm 5,3**

* $p < 0,05$ по отношению к показателям группы здоровых доноров;

** $p < 0,05$ между показателями ОСП и ОГП

В клинической практике распознавание различных форм острого пиелонефрита должно проводиться максимально результативно, в короткие сроки и на основе применения по возможности ограниченного числа рутинных методов инструментального и лабораторного исследований. Поэтому, далее нами производилась проверка эффективности установления формы острого пиелонефрита на основе минимального количества наиболее информативных лабораторных критериев. С этой целью нами были выбраны наиболее значимые показатели на основе СПЗ и КИФ: уровень белка в моче на основе общего анализа мочи (СПЗ – 0,82 и КИФ – 0,70), суточное количество белка выделяемого с мочой (СПЗ – 0,35 и 0,74), ЧДД (СПЗ – 0,32 и КИФ – 0,38), уровень ФНО (СПЗ – 0,72 и КИФ – 0,70). Проведение тестирования консилиума нейросетей на контрольной выборке с использованием 4 показателей позволяет прийти к следующему выводу. Наличие у больного с острым пиелонефритом в общем анализе мочи белка 1,1 г/л и более; выделение с мочой белка за сутки более 0,51 г; учащение ЧДД до 25 и более в минуту и уровень в плазме крови ФНО 10,0-25,0 пкг/мл с 96% вероятностью позволяет утверждать, что у пациента имеет место острый гнойный пиелонефрит, тре-

бующий активной хирургической тактики. Наличие в общем анализе мочи 0,033 и менее г/л белка, выделение с мочой за сутки менее 0,05 г белка, ЧДД менее 20 в минуту и уровень в плазме крови ФНО 32,0 пкг/мл и более с аналогичной вероятностью могут свидетельствовать об остром серозном пиелонефрите, для лечения которого необходимо проводить консервативную фармакотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов, полученных на нейросетях с различными топологиями и параметрами обучения, позволил найти оптимальную структуру нейросети, обеспечивающую максимально возможную для выбранной нейросетевой структуры точность прогнозирования формы пиелонефрита. Для данной нейросетевой структуры с использованием субъективных, объективных и анамнестических данных, рутинных и иммунных лабораторных показателей точность прогнозирования на тестирующей выборке, применявшейся для контроля за качеством обучения, составила 99%. Нейросетевой классификатор на основе характерных симптомов острого пиелонефрита, отдельных лабораторных и инструментальных данных позволяют с высокой степенью уверенности прогнозировать форму заболевания: острый серозный или гнойный пиелонефрит.

Это может использоваться как вспомогательный метод наряду с основными лабораторными и инструментальными методами.

На основе множества лабораторных параметров, в том числе и иммунологических, проведенная работа позволила нам выделить наиболее информативные показатели которые можно было бы использовать для составления программ.

Полученные нами результаты с высокими показателями точности прогнозирования дают основание для создания интерактивных ком-

пьютерных классификаторов (программ), позволяющих получать вспомогательную информацию при постановке диагноза в условиях урологической клиники с целью своевременного определения тактики лечения данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

Полученные данные могут быть использованы для составления обучающих программ с целью формиро-

вания правильного клинического мышления, а также как вспомогательное средство для врачей-урологов и врачей смежных специальностей, сталкивающихся с урологической патологией. Использование данной программы-классификатора не требует затрат на подготовку специалистов и дорогостоящей техники, так как данное приложение может быть установлено на любой планшет или телефон (iOS, Android, Windows и др.). Врачу необходимо будет внести в мультиме-

дийном интерфейсе показатели конкретного пациента в течение 5-7 мин и сразу получить ответ. Самым главным преимуществом нейросетевого классификатора является необязательность наличия всех показателей для его работы, что даже при отсутствии в лечебно-профилактическом учреждении иммунологической лаборатории, ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, позволит с вероятностью 93% и более оценить тяжесть острого пиелонефрита. ■

Ключевые слова: острый пиелонефрит, нейросеть, иммунный статус, коэффициент использования фактора, средний показатель значимости.

Key words: acute pyelonephritis, neural network, immune status, utilization factor, average importance.

Резюме:

Целью исследования была разработка системы прогнозирования тяжести острого пиелонефрита с использованием нейронных сетей.

Введение. С практической точки зрения распознавание различных форм острого пиелонефрита должно проводиться максимально результативно, в короткие сроки и на основе применения, по возможности, ограниченного числа рутинных методов лабораторного и инструментального исследования.

Материалы и методы. В работе использован нейросетевой подход к анализу результатов обследования пациентов с острым пиелонефритом, основанный на применении самообучающихся нейроструктур. Основное достоинство нейросетевого классификатора – высокая степень уверенности прогнозирования верного диагноза у пациента с острым пиелонефритом на основе использования минимального количества субъективных и объективных показателей, данных анамнеза, лабораторных показателей, а так же инструментальных данных.

Результаты и обсуждение. Использование иммунных лабораторных показателей (ФНО, фактор Н и С3а) дополнительно в нейросетевом классификаторе у пациентов с острым пиелонефритом повышает точность прогнозирования серозного или гнойного пиелонефрита до 99%.

Заключение. Возможность получения вербальных описаний с высокими показателями точности прогнозирования дает дополнительную информацию при постановке диагноза и определения тактики лечения данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Mathematical evaluation of diagnostic informativity of laboratory values in serous and purulent pyelonephritis

M.N. Shatokhin, I. M. Kholimenko, A. I. Konoply, O. I. Bratchikov, V. P. Gavrioliouk, A. V. Krasnov, M. Y. Mavrin

From a practical point of view, the recognition of different forms of acute pyelonephritis should be most effective in a short time and through the use possible of a limited number of routine laboratory methods of the study.

Purpose: development of forecasting the severity of acute pyelonephritis system using neural networks.

Materials and methods. We used the neural network approach of the analysis of the results of examination of patients with acute pyelonephritis, based on the use of self-learning neural structures. The main advantage of neural network classifier is a high degree of confidence of predicting the correct diagnosis in a patient with acute pyelonephritis based on the use of a minimum number of subjective and objective index, medical history data and laboratory parameters.

Results and their discussion. The use of laboratory immune parameters (TNF, factor H and C3a) advanced neural network classifier in patients with acute pyelonephritis increases the accuracy of prediction of serous or purulent pyelonephritis to 99%. Conclusion. The possibility of obtaining verbal descriptions with high prediction accuracy provides additional information for diagnosis and determination of treatment strategies in these patients.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология. М.: Медфорум, 2012. 352 с
2. Конопля А.И., Братчиков О.И., Холименко И.М., Шатохин М.Н., Джаримок А.Р., Маврин М.Ю., Локтионов А.Л. Состояние иммунного статуса у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита. *Урология*. 2016; (2): 10-16.
3. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Маврин М.Ю., Краснов А.В. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология*. 2011;5: 39-42.
4. Мурзалиев А.Д. Иммунологические показатели у больных с острым пиелонефритом. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015;7(15): 112-114.
5. Ханина Е.А., Добрынина И.С., Зуйкова А.А. Коррекция адаптационных возможностей у больных с острым пиелонефритом. *Альманах современной науки и образования*. 2015;1(91): 106-108.
6. Арбулиев К.М., Арбулиев М.Г., Магомедов М.Г., Абдурахманова Ф.М. Гнойный пиелонефрит и динамика цитокинов. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2014;1(10):54-59.
7. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Интегративная урология. Руководство для врачей. М.: Медфорум. 2014. 432 с.
8. Нефрология. Национальное руководство. Краткое изложение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 213 с.
9. Холименко И.М., Братчиков О.И., Джаримок А.Р., Шатохин М.Н., Маврин М.Ю., Быстрова Н.А. Лабораторная эффективность стандартного лечения при остром серозном и гнойном пиелонефрите. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;1:62-68.
10. Джаримок А.Р., Маврин М.Ю., Шатохин М.Н., Чирков С.В., Холименко И.М., Быстрова Н.А. Система комплемента и цитокиновый спектр при остром обструктивном и необструктивном пиелонефрите. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016;5(226),33:69-75.
11. Братчиков О.И., Охотников А.И., Озеров А.А., Чаплыгина С.В. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012;1: 43-50.
12. Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Лопин В.Н., Лапшиков О.И. Выбор объема хирургического пособия у детей с аппендикулярным перитонитом с использованием нейросетевых классификаторов. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2011;2(10):371-374.
13. Лопин В.Н., Лапшиков О.И., Гаврилюк В.П. Нейросетевые классификаторы в оценке тяжести аппендикулярного перитонита у детей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;3(18):195-196.
14. Лобынцева Е.М., Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лопин В.Н. Использование нейросетевых классификаторов в прогнозировании тяжести течения и вероятности летального исхода в зависимости от этиологии острого панкреатита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;2(19):150-152.
15. Петров С.В., Серегин С.П., Агарков Н.М. Математическая оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита по диагностически значимым параметрам врожденного иммунитета. *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика, медицинское приборостроение*. 2014;1:97-100.
16. Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. 1996; 276 с.
17. Боженко В.К. Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии. 2004; 223 с.

REFERENCES (1-17)

1. Glybochko P.V. Alyaev Y.G. Prakticheskaja urologija. [Practical Urology.] M.: MedForum, 2012. 352 p. (In Russia)
2. Konoplja A.I., Bratchikov O.I., Holimenko I.M., Shatohin M.N., Dzhari mok A.R., Mavrin M.Ju., Loktionov A.L. Sostojanie immunnogo statusa u pacientov s seroznoj i gnojnoj formami ostrogo pielonefrita. [Status of the immune status of patients with serous and purulent forms of acute pyelonephritis.] *Urologija*. 2016; (2): 10-16. (In Russia)
3. Shatohin M.N., Teodorovich O.V., Konoplja A.I., Gavriljuk V.P., Mavrin M.Ju., Krasnov A.V. Immunometabolicheskie narushenija pri hronicheskom bakterial'nom prostatite i ih korrekci ja. [Immune disorders in chronic bacterial prostatitis and their correction.] *Urologija*. 2011;(5): 39-42. (In Russia)
4. Murzaliev A.D. Immunologicheskie pokazateli u bol'nyh s ostrym pielonefritom. [The immunological parameters in patients with acute pyelonephritis.] *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta*. 2015;7(15): 112-114. (In Russia)
5. Hanina E.A., Dobrynina I.S., Zujkova A.A. Korrekci ja adaptacionnyh vozmozhnostej u bol'nyh s ostrym pielonefritom. Al'manah sovremennoj nauki i obrazovanija. [Correction of adaptation possibilities in patients with acute pyelonephritis.] *Almanah sovremennoj nauki i obrazovanija*. 2015;1(91): 106-108. (In Russia)
6. Arbuliev K.M., Arbuliev M.G., Magomedov M.G., Abdurahmanova F.M. Gnojnyj pielonefrit i dinamika citokinov. [Purulent pyelonephritis and dynamics of cytokines.] *Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2014;1(10): 54-59. (In Russia)
7. Glybochko P.V. Alyaev Y.G. Integrativnaja urologija [Integrative urology.] M.: MedForum. 2014. 432 p. (In Russia)
8. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izlozhenie. [Nephrology. National leadership. Brief presentation.] M.: GEOTAR Media, 014. 213 p. (In Russia)
9. Holimenko I.M., Bratchikov O.I., Dzhari mok A.R., Shatohin M.N., Mavrin M.Ju., Bystrova N.A. Laboratornaja jeffektivnost' standartnogo lechenija pri ostrom seroznom i gnojnom pielonefrite. [Laboratory efficacy of the standard treatment for acute serous and purulent pyelonephritis.] *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2016;1:62-68. (In Russia)
10. Dzhari mok A.R., Mavrin M.Ju., Shatohin M.N., Chirkov S.V., Holimenko I.M., Bystrova N.A. Sistema komplementa i citokinovyj spekt r pri ostrom obstruktivnom i neobstruktivnom pi lonefrite. [The complement system and cytokine spectrum in acute obstructive and non-obstructive pyelonephritis.] *Seri ja: Medicina. Farmaci ja*. 2016;5(226), 33:69-75. (In Russia)
11. Bratchikov O.I., Ohotnikov A.I., Ozerov A.A., Chaplygina S.V. Hirurgicheskaja taktika i lechenie gnojno-destruktivnyh form ostrogo pielonefrita beremennyh. [Surgical tactics and treatment of purulent-destructive forms of acute pyelonephritis during pregnancy.] *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2012;1: 43-50. (In Russia)
12. Gavriljuk V.P., Konoplja A.I., Lopin V.N., Lapshikov O.I. Vyb or obema hirurgicheskogo posobija u detej s appendikuljarnym peritonitom s ispol'zovanijem nejrosetevyh klassifikatorov. [The choice of surgical aids in children with appendicular peritonitis using neural network classifiers.] *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2011;2(10): 371-374. (In Russia)
13. Lopin V.N., Lapshikov O.I., Gavriljuk V.P. Nejrosetevye klassifikatory v ocenke tjazhesti appendikuljarnogo peritonita u detej. [Neural network classifiers to assess the severity of appendiceal peritonitis in children.] *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2011;3(18):195-196. (In Russia)
14. Lobynceva E.M., Loktionov A.L., Konoplja A.I., Lopin V.N. Ispol'zovanie nejrosetevyh klassifikatorov v prognozirovanii tjazhesti techenija i verojatnosti letalnogo ishoda v zavisimosti ot jetiologii ostrogo pankreatita. [The use of neural network classifiers at predicting the severity and likelihood of death depending on the etiology of acute pancreatitis.] *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2012;2(19):150-152. (In Russia)
15. Petrov S.V., Seregin S.P., Agarkov N.M. Matematicheskaja ocenka jeffektivnosti lechenija ostrogo gestacionnogo pielonefrita po diagnosticheski znachimym parametram vrozhdenno go immuniteta. [Mathematical evaluation of the effectiveness of the treatment of acute pyelonephritis at gestational diagnostically significant parameters of innate immunity.] *Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Upravlenie, vychislitel'naja tehnika, informatika, medicinskoe priborostroenie*. 2014;1:97-100. (In Russia)
16. Gorban A.N., Rossiev D.A. Nejronnye seti na personal'nom komp'jutere. [Neural networks on personal computer.] M.: 1996. 276 p. (In Russia)
17. Bozhenko V.K. Mnogoparametricheskij analiz laboratornyh pokazatelej krovi dlja poluchenija diagnosticheskoj informacii v jeksperimental'noj i klinicheskoj onkologii. [Multi-variable analysis of blood laboratory parameters to obtain diagnostic information in experimental and clinical oncology.] 2004; 223 p. (In Russia)

Применение антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации органов при хронической почечной недостаточности

С.В. Арзуманов, А.Е. Митиш, С.К. Яровой, В.Ю. Уфимцева, А.К. Грамотнев

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

Сведения об авторах:

Арзуманов С.В. – к.м.н., заведующий отделом трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: kidneytranspl@gmail.com

Arzumanov S.V. – PhD, Head of the Department of transplantation and renal replacement therapy of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: kidneytranspl@gmail.com

Митиш А.Е. – Заведующий отделением пересадки почки и сосудистой хирургии в урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: mitish@yandex.ru

Mitish AE – Head of the Department of Kidney Transplantation and Vascular Surgery in Urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Яровой С.К. – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail yarovoy.sk@yandex.ru
Yarovsky S.K. – Dr.Sc., leading researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Уфимцева В.Ю. – к.м.н., врач-нефролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактный телефон 89269832615
Ufimtseva V.Yu. – PhD, nephrologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Грамотнев А.К. – м.н.с., отдела трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ Адрес 105425, Москва, 3-я Парковая, д.51.
e-mail: r.gramotnev@mail.ru

Gramotnev A.K. – research assistant of the Department of transplantation and renal replacement therapy of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: r.gramotnev@mail.ru

Несмотря на значительный прогресс в области иммунологии и иммуносупрессии, острое и хроническое отторжение является важнейшей причиной потери функции пересаженных органов. Актуальность адекватной профилактики данного явления не вызывает сомнения.

Лечебные антитела являются одной из наиболее динамично развивающихся фармакологических групп. Антитела, относящиеся биотерапевтическим средствам, имеют существенные отличия от классических иммуносупрессантов. Антителам свойственна высокая избирательность действия и сравнительно низкая токсичность. Эффект антител, как правило, развивается очень быстро – в течение суток, а иногда и за несколько часов, при этом основной проблемой является не риск побочных действий, а чрезмерное подавление иммунитета («гиперсупрессия»), которое может сопровождаться ак-

тивизацией возбудителей всевозможных инфекционно-воспалительных осложнений [1]. Попытки управлять терапией посредством уменьшения дозировки антител в большинстве случаев сопровождались непредсказуемым снижением эффективности. Таким образом, можно отметить, что второй проблемой лечебных антител является нелинейная зависимость дозировка/эффективность, что сильно затрудняет лечебный процесс [2]. Побочные действия антител в большинстве своем связаны с разрушением большого количества клеток (синдром выброса цитокинов). Изредка имеют место реакции по типу сывороточной болезни, в основе которой лежит иммунизация чужеродным белком.

Многочисленные следствия чрезмерного угнетения иммунитета, такие как рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, поверхностные и глубокие микозы, злокачественные новообразования, отраженные инструкциях по приме-

нению лекарственных средств изучаемой группы, а также в специализированной литературе, не могут расцениваться как побочные действия, так как в их основе лежит прямое и желательное действие препарата – избирательное и практически тотальное подавление клеток, несущих соответствующий антиген [2].

Другой особенностью не только антител, но и вообще всех биотерапевтических средств является размытость понятия действующего начала, как вещества с определенной химической структурой и обладающего определенным фармакологическим эффектом. Очень часто действие биопрепарата зависит от особенностей методики его получения, поэтому несмотря на регистрационные документы, антитела, например, антитимоцитарные, различных производителей отнюдь не являются «воспроизведенными аналогами». Если в отношении химиотерапевтических средств фирма может воспроизвести

конкретную молекулу и тем самым заявить о воспроизведенном аналоге, то в отношении биопрепаратов воспроизводится не молекула и даже не технология изготовления, а конечный результат, может быть с некоторыми ограничениями по механизму действия препарата. Вполне очевидно, что антитела в CD3+ лимфоцитам человека, к примеру, мышинные и кроличьи, несмотря на заявленный одинаковый терапевтический эффект, с точки зрения фармакологии будут иметь существенные различия. Поэтому оценка биопрепаратов разных производителей в современных условиях более чем актуальна.

Трансплантология является одной из первых областей клинической медицины, в которой стали применяться антитела для лечения пациентов. Это произошло в середине 80-х годов прошлого века. Разработанный в США миннесотский антилимфоцитарный иммуноглобулин (MALG) явился прорывом в области иммуносупрессивной терапии, по значимости соизмеримым с внедрением первого ингибитора кальцинейрина циклоспорина А. Первоначально антилимфоцитарные антитела применялись для лечения кризов отторжения, однако в дальнейшем эти препараты стали применяться и с профилактической целью [3].

Как показали лабораторные исследования и клиническая практика, индукционная терапия с помощью антител к лимфоцитам человека позволяет значительно снизить тяжесть ишемического консервационно-реперфузионного повреждения почечного трансплантата и трансплантата поджелудочной железы, уменьшая, таким образом, вероятность развития дистрофии и некроза канальцев трансплантированной почки и развитие тяжелого деструктивного панкреатита пересаженной поджелудочной железы, что может привести к потере трансплантатов в раннем послеоперационном периоде [4,5]. Такой положительный эффект на первичную функцию почечного и

панкреатодуоденального трансплантатов достигается благодаря тому, что антитела к лимфоцитам человека вызывают апоптоз периферических Т-лимфоцитов, ингибируя их адгезию к экспрессированным антигенам главного комплекса гистосовместимости, и снижая выработку цитокинов, ответственных за повреждение трансплантата [6].

Высокая эффективность поликлональных антител в профилактике острого отторжения позволяет применять схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающие глюкокортикоиды, и назначать ингибиторы кальцинейрина отсрочено и в более низких дозировках. Эти группы препаратов обладают высокой дозозависимой диабетогенностью. Таким образом, снижение дозировок этих препаратов позволяет продлить функционирование эндокринного аппарата трансплантированной поджелудочной железы. С другой стороны, более низкие концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови позволяют получить лучшие показатели скорости клубочковой фильтрации у компрометированных почечных трансплантатов, что связано со снижением их нефротоксического воздействия.

Однако, несмотря на все усовершенствования иммуносупрессивной терапии, разработку новых препаратов антител, основные проблемы этой фармакологической группы по-прежнему актуальны – плохая управляемость эффектом и инфекционно-воспалительные осложнения, проистекающие от «гиперсупрессии». Одним из путей минимизации этих рисков является разработка комбинированных протоколов иммуносупрессии, в которых конкретный препарат антител привязывается к конкретному ингибитору кальцинейрина (в настоящем исследовании такролимус) и конкретной клинической ситуации, в данном случае к профилактике острого отторжения после родственной трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежат результаты 107 первичных родственных трансплантаций почки, выполненных с января 2012 по март 2015 гг. в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России. Среди реципиентов мужчины составили 63%, женщины – 37%. Основной причиной терминальной хронической почечной недостаточности у включенных в исследование пациентов был хронический гломерулонефрит (84%), реже – диабетическая нефропатия (8%), рефлюкс-нефропатия (2%), поликистоз почек (6%).

Средний возраст живых родственных доноров составил 56,2 года. Средняя скорость клубочковой фильтрации у живых родственных доноров до момента изъятия органа – 82,4 мл/мин по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease).

Все реципиенты получали базовую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Такролимус назначался в стартовой дозе 2 мг/кг/сутки. Целевой сывороточной концентрацией такролимуса в первый месяц после трансплантации почки было 8-12 нг/мл крови. Микофеноловая кислота назначалась в дозировке 1440 мг/сутки в течение двух недель, с последующим снижением до 720 мг/сутки. Метилпреднизолон назначался независимо от веса в стартовой дозировке 16 мг/сут с последующим постепенным снижением до 4 мг/сут ко второму месяцу после трансплантации почки.

Всем ключевым в исследовании пациентам проводилась профилактика острого отторжения с помощью антител к лимфоцитам человека. Первое введение антител осуществлялось интраоперационно, до начала реперфузии органа.

Реципиенты были рандомизированы на группы, согласно назначенным препаратам антител:

I группа – иммуноглобулин антилимфоцитарный (Атгам, Фармация и Апджон Кампани, США) 10 мг/кг, 7 суток (n=67);

II группа – иммуноглобулин антигитимощитарный (Тимоглобулин, Имтикс-Сангстат, Франция) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут. (n=30);

III группа – иммуноглобулин антигитимощитарный (Атгам, Фармация и Апджон Кампани, США) 250 мг/сут независимо от массы тела, 4 сут., в сочетании с моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2 (CD25) лимфоцитов человека базиликсимабом (Симулект, Новартис Фарма Штейн, Швейцария) 20 мг/сут, 2 сут. (n=10).

Всем реципиентам проводилась антибактериальная профилактика цефалоспорином III поколения цефтриаксоном (1,0 в/в 2 раза/сут. в течение 7 суток). Кроме того, с целью профилактики активизации ВГЧ-5 (цитомегаловируса) назначался валганцикловир (450 мг 2 раза/сут. в течение 180 суток).

Срок наблюдения за реципиентами составлял 6-26 месяцев после трансплантации.

В случае дисфункции почечного трансплантата выполнялась пункционная биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Все случаи острого отторжения были подтверждены морфологически.

В работе были применены следующие методы статистической обработки данных: критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков, в том числе с использованием поправки Бонферрони в случае необходимости; критерий согласия Пирсона для проверки на нормальность распределений; сравнительный анализ переменных с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет БИОСТАТИСТИКА (BIOSTAT.EXE).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота кризов отторжения

Среди 107 включенных в исследование реципиентов почечных трансплантатов от живого родственного донора наблюдалось 5 случаев острого криза отторжения (4,7%). Все они отмечены в группе пациентов, получавших Атгам (7,5%). Из них 4 эпизода острого отторжения развились в течение трех недель после трансплантации.

В группах реципиентов, получавших Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект, острых кризов отторжения трансплантата не было.

Отсроченная функция трансплантата наблюдалась у двух (1,8%) реципиентов – по одному пациенту в группах, получавших Атгам и Тимоглобулин.

Побочные действия

В I группе реципиентов, получавших Атгам, отмечена высокая частота развития тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) – 62,4%. У 2,7% пациентов тромбоцитопения достигла критического уровня ($<30 \times 10^9/\text{л}$), что сопровождалось угрозой спонтанных кровотечений. В гематологической практике такой уровень тромбоцитопении расценивается как жизнеугрожающее состояние. В II группе пациентов, которые получавших Тимоглобулин, транзиторная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) отмечена у 26% больных. В III группе реципиентов, получавших комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект частота тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) составила 60%, включая 10% тяжелой степени ($<30 \times 10^9/\text{л}$). Частота развития тромбоцитопении в группе пациентов, получавших Тимоглобулин, оказалась достоверно меньше по сравнению с анало-

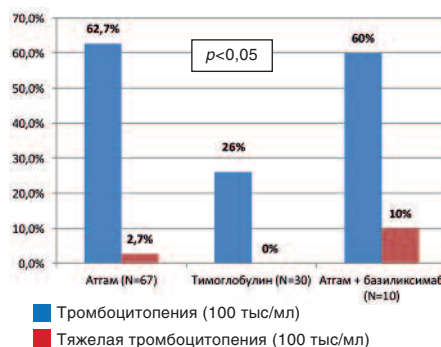


Рис. 1. Частота развития тромбоцитопении при различных видах иммуносупрессивной терапии.

гичными группами больных, получавших Атгам, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект ($p < 0,05$).

Содержание тромбоцитов в периферической крови самостоятельно восстанавливалось до исходных цифр в течение 7 суток после отмены препаратов антител, при этом специфической терапии не требовалось.

Инфекционно-воспалительные осложнения

Среди неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений наблюдалась раневая инфекция, а также обострение хронического цистита, простатита. Частота развития неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений в группах пациентов, получавших Атгам, Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект, составила соответственно 16,7%, 13,3% и 20%. Статистически значимых по частоте развития неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений между изучаемыми группами реципиентов не выявлено ($p > 0,05$).

Всем реципиентам на 14-21 сутки после трансплантации определялось наличие ДНК ВЧГ-5 в крови методом ПЦР. Несмотря на профилактическое назначение валганцикловира, частота выявления бессимптомной ЦМВ-виремии в группах пациентов, получавших Атгам, Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект составила соответственно 6,2%, 6,6% и 10%. Статистически значимых по частоте развития бессимптомной ЦМВ-виремии между изучаемыми группами реципиентов выявлено было ($p > 0,05$).

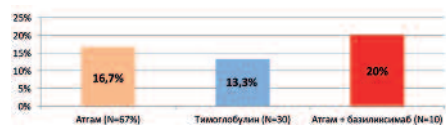


Рис. 2. Частота развития нежизнеугрожающей инфекции при различных типах иммуносупрессивной терапии

В группах больных, получавших Тимоглобулин и комбинированную терапию, включавшую

Атгам и Симулект, было отмечено по одному случаю цитомегаловирусная пневмония в раннем послеоперационном периоде, которые были успешно пролечены. У одного пациента, получавшего Атгам, на 4-м месяце после трансплантации развилась рецидивирующая пневмоцистная пневмония с нестойким эффектом от терапии сульфаметоксазолом/триметопримом, приведшая к смерти пациента на 6-м месяце после трансплантации.

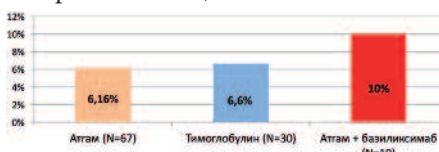


Рис. 3. Число случаев ЦМВ-виремии при различных типах иммуносупрессивной терапии

Синдром выброса цитокинов, заключающийся в лихорадке до 38°C, зарегистрирован у 15,5% реципиентов, получавших Атгам, у 6% пациентов, получавших Тимоглобулин, у 10% пациентов, получавших комбинацию Атгама и Симулекта. Статистически значимых по частоте развития синдрома выброса цитокинов между изучаемыми группами реципиентов не выявлено ($p > 0,05$).

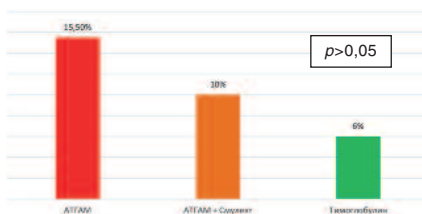


Рис. 4. Число случаев выброса цитокинов при различных типах иммуносупрессивной терапии

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высо-

кую эффективность антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации. Отсутствие эпизодов острого отторжения при применении Тимоглобулина и комбинированной терапии, включающей Симулект и Атгам, возможно свидетельствует о более высокой эффективности, однако для подтверждения этого предположения требуется специальное исследование с существенно большей выборкой пациентов. В литературе нет данных о существенных преимуществах Тимоглобулина перед Атгамом, однако, в 10-летнем исследовании Университета Миссури, опубликованном в 2008 году при одинаковой выживаемости трансплантатов отмечены более низкая частота реакций отторжения (11%) и заболеваемость всеми видами злокачественных новообразований (8%) при назначении Тимоглобулина, по сравнению с аналогичными реципиентами получавших Атгам – 42% и 21% соответственно [7].

В нашем исследовании Тимоглобулин продемонстрировал достоверно меньшую склонность вызывать тромбоцитопению по сравнению с Атгамом и комбинацией Атгама и Симулекта. Однако умеренная частота неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений и ЦМВ-виремии позволяет сделать заключение об адекватности режимов дозирования изучаемых лекарственных средств и отсутствии «гиперсупрессии».

Создается впечатление о соизмеримой эффективности Атгама и Тимоглобулина в профилактике острого отторжения после пересадки органов и некотором преимуществе Тимоглобулина по безопасности, в частности, по риску развития тромбоцитопении.

Не столь однозначными оказались результаты комбинированного применения Атгама и Симулекта. Данная схема не продемонстрировала преимуществ ни по эффективности, ни по безопасности. Мало того при монотерапии Тимоглобулином частота развития тромбоцитопении была достоверно меньше, чем в других группах. Вероятно, при родственной трансплантации такую комбинацию следует считать избыточной. В других клинических ситуациях, например, при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, где есть риск острого отторжения априори выше, комбинированное применение Атгама и Симулекта возможно продемонстрирует преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении трансплантации почки несенсибилизированному реципиенту для профилактики острого отторжения целесообразно использовать Тимоглобулин. Данный препарат имеет соизмеримую эффективность и преимущества по безопасности перед Атгамом и комбинированной схемой, включающей Атгам и Симулект. ■

Ключевые слова: трансплантация почки, антитела к лимфоцитам человека, профилактика острого отторжения трансплантационного органа.

Key words: kidney transplantation, antibodies to human lymphocytes, prevention of acute organ transplant rejection.

Резюме:

Введение. В статье проанализированы результаты использования трех схем индукционной иммуносупрессивной терапии с применением различных препаратов поли-

Summary:

Application of antibodies to human lymphocytes for prevention of acute rejection after organ transplantation in patients with chronic kidney failure

моноклональных антител при родственной трансплантации почки.

Материалы и методы. В основе исследования лежат результаты 107 первичных родственных трансплантаций почки, выполненных с января 2012 по март 2015 гг. в НИИ урологии Минздрава России. Включенные в исследование реципиенты (107 чел.) были рандомизированы на группы, согласно назначенным препаратам антител: иммуноглобулин анти тимоцитарный (Атгам) 10 мг/кг, 7 сут.; иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут.; иммуноглобулин анти тимоцитарный (Атгам) 250 мг/сут независимо от массы тела, 4 сут, в сочетании с моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2 (CD25) лимфоцитов человека базиликсимабом (Симулект) 20 мг/сут, 2 сут. Кроме этого все пациенты получали такролимус, микофеноловую кислоту и метилпреднизолон.

Результаты. По частоте эпизодов острого отторжения трансплантата в раннем и позднем послеоперационном периоде изучаемые подходы к индукционной иммуносупрессии при родственной пересадке почки оказались соизмеримы.

Отмечен более благоприятный профиль безопасности четырехкомпонентной схемы, включающей такролимус, микофеноловую кислоту, метилпреднизолон и иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин), по сравнению с другими изучаемыми схемами, заключающийся в достоверном уменьшении частоты токсической тромбоцитопении.

Выводы. При проведении трансплантации почки несенсибилизированному реципиенту для профилактики острого отторжения предпочтительнее использовать иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

S.V. Arzumanov, A.E. Mitish, S.K. Yarovoy, V.Yu. Ufimtseva, A.K. Gramotnev

The article analyzes the results of application of three schemes of induction immunosuppressive therapy with the use of different drugs of poly- and monoclonal antibodies in patients after relative-to-relative transplantation of the kidney.

Materials and methods. The study is based on the results of 107 primary relative-to-relative transplantation of the kidney, which were performed over the period of January, 2012 – March, 2015 in N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology. The recipients included into the study (107 persons) were subdivided into several groups, according to the type of antibody drugs they were receiving: anti-thymocyte immunoglobulin (Atgam), 10 mg/kg, 7 days; anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin), 1 mg/kg, 7 days; anti-thymocyte immunoglobulin (Atgam), 250 mg perday (irrespectively of body mass) during 4 days in a combination with monoclonal antibodies to human leukocyte interleukin-2 receptor (CD25) produced by Basiliximabum (Simulect), 20 mg per day during 2 days. Furthermore, all patients were receiving tacrolimus, mycophenolic acid and methylprednisolone.

Results. According to the frequency of episodes of acute rejection of the graft in early and late post-operative periods, the investigated approaches towards induction immunosuppression in patients after relative-to-relative transplantation have appeared to be commensurate with each other.

A proper safety profile of a four-component system (tacrolimus, mycophenolic acid, methylprednisolone and anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin) was noticed, in comparison with other schemes investigated. This profile resides in a significant decrease in the frequency of toxic thrombocytopenia.

Conclusion. It is more preferable to use anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin), 1 mg/kg, during 7 days in non-sensitized patients after kidney transplantation so as to prevent acute rejection of the graft.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юшков В.В., Миронов А.Н., Меркулов В.А. Иммунофармакология. М., Феникс. 2012. 590 с.
2. Яровой С.К. Применение поли- и моноклональных антител к лимфоцитам человека в лечении и профилактике острого отторжения после пересадки почки: Автореф. ... дисс. к.м.н. М., 2006. 16 с.
3. Готье С.В. Очерки клинической трансплантологии. М., 2009. С.88-93.
4. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolckoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(5):798-802.
5. Cravedi P, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzzi G, et al. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulins the answer? *Nephron Clin Pract* 2005; 101(2):65-71. DOI: 10.1159/000086224
6. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol* 2009;20(4):224-228. doi.org/10.1016/j.trim.2008.11.004
7. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008;86(7):947-952. doi: 10.1097/TP.0b013e318187bc67

REFERENCES (1-10)

1. Yushkov V.V., Mironov A.N., Merkulov V.A. Immunofarmacologiya. [Immunofarmacology]. Moscow, Feniks. 2012. 590 p. (In Russian)
2. Yarovoy S.K. Primenenie poli-i monoklonal'nykh antitel k limfotsitam cheloveka v lechenii i profilaktike ostrogo ottorzheniya posle peresadki pochki. [Use of poly-and monoclonal antibodies to human B lymphocytes in the treatment and prevention of acute rejection after renal transplantation]: Cand.Med.Sci [thesis]. Moscow, 2006. 16 p. (In Russian)
3. Gotie S.V. Ocherki klinicheskoy transplantologii. [Essays on of clinical transplantation]. Moscow, 2009. P.88-93. (In Russian)

Алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря

М.И. Давидов, А.О. Гернер, О.Е. Никонова

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

Сведения об авторах:

Давидов М.И. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России, 614066, г.Пермь, ул. Советской Армии, д.9, кв.35. Тел: 8(342)228-04-21, 8-912-584-16-10. e-mail: midavidov@mail.ru

Davidov M.I. – PhD, associate Professor Department of Surgery with the course of urology PGMU "Perm State Medical University ak. E.A.Vagnera" The address and the index: 614000, Perm, Petropavlovskay, 26, E-mail:midavidov@mail.ru

Гернер А.О. – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Ивано Франко 35-167, Тел.: 89222405628

Gerner A.O. – Assistant Department of Surgery with the course of urology PGMU "Perm State Medical University ak. E.A.Vagnera" The address and the index: 614000, Perm, Petropavlovskay, 26, Tel.: 89222405628

Никонова О.Е. – к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. 3-я Запрудская, 93, Тел: 8-902-47- 63-380, e-mail: nikonova-olga@yandex.ru

Niconova O.E. – PhD, assistant Department of Surgery with the course of urology PGMU "Perm State Medical University ak. E.A.Vagnera" The address and the index: 614000, Perm, 3-aj Zaprudskaj, 93, E-mail:nikonova-olga@yandex.ru

Рост количества дорожно-транспортных происшествий, криминогенной обстановки и алкоголизма привели к увеличению частоты и тяжести закрытых травм мочевого пузыря [1]. Однако многие вопросы диагностики и лечения при данной травме, особенно при внутрибрюшинных повреждениях мочевого пузыря, разработаны недостаточно. Абсолютно точных методов диагностики внутрибрюшинных разрывов мочевого пузыря не существует до сих пор, частота ошибок при применении ретроградной цистографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и других традиционных методов (цистоскопия, проба Зельдовича, нисходящая цистография) достигает 13,7 – 44,8% [2-6].

Лапароскопия как метод диагностики внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря применяется сравнительно давно, но техническое несовершенство прежней аппаратуры снижало ее информативность. Внедрение современной техники видеолaparоскопии позволило по-новому взглянуть на данную проблему. Необходимо изучение возможностей этого метода в

диагностике внутрибрюшинных разрывов мочевого пузыря.

В лечении внутрибрюшинных разрывов мочевого пузыря до сих пор преобладают открытые оперативные вмешательства, которые имеют высокую летальность, достигающую 18-45% , у 18-57% больных развиваются различные осложнения, а средняя продолжительность госпитализации пациентов составляет 23-30 дней [4,5,7-9].

Возможности ушивания разрыва мочевого пузыря во время видеолaparоскопии изучены недостаточно. В отечественной литературе имеются единичные публикации об использовании данного метода [10,11]. В зарубежной литературе также приводятся единичные наблюдения, при этом техника видеолaparоскопического ушивания разрыва мочевого пузыря все еще находится в стадии разработки, не определены показания и противопоказания к этому методу [1,12-14].

Целью настоящего исследования явилось определение роли и значения видеолaparоскопии в диагностике и оперативном лечении внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В урологическую клинику Пермского медицинского университета за последние 10 лет поступило 36 больных с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря в возрасте от 14 до 74 лет. Мужчин было 22 (61,6%) человека, женщин – 14 (38,9%). У всех пациентов разрыв мочевого пузыря был полным. У 32 (88,9%) больных повреждения возникли вследствие удара в область живота, при этом в момент травмы 20 (55,6%) человек находились в состоянии алкогольного опьянения. В 4 (11,1%) случаях повреждение мочевого пузыря произошло в результате дорожно-транспортного происшествия и сочеталось с переломом костей таза. Изолированное повреждение мочевого пузыря диагностировано у 24 (66,7%) пострадавших, у 12 (33,3%) пациентов диагностирована сочетанная травма с разрывом тонкой кишки (4 чел.), печени (2 чел.), селезенки (2 чел.), переломом костей таза (4 чел.) У 8 больных сочетанная травма возникла после удара в область живота, у 4 последних пациентов – вследствие ДТП.

Из всех 36 пациентов лишь 6 (16,7 %) поступили в стационар в

первые 6 часов с момента травмы, еще 4 (11,1%) в срок от 7 до 12 часов. При этом у 4 (11,1%) больных явления перитонита не успели развиться, у 6 (16,7%) отмечены явления местного перитонита, охватывающие 1-2 анатомические области брюшной полости. Остальные 26 (72,2%) пациентов поступили в сроки более 13 часов с момента травмы: через 13-24 часов – 10 (27,8%) чел., 25-48 часов – 12 (33,3%) чел., 49-72 часов – 4 (11,1%) с наличием распространенного перитонита. При осмотре у 30 (83,3%) больных диагностирована острая задержка мочеиспускания, у 6 (16,7%) пациентов отмечено самостоятельное мочеиспускание. При сборе анамнеза 10 (27,8 %) пациентов отрицали факт травмы, что вызвало определенные диагностические трудности, учитывая наличие у 6 из них в анамнезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Состояние 24 (66,7%) пациентов при госпитализации было тяжелым, 12 (33,3%) – средней тяжести.

Для диагностики внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря использовали следующие методы: катетеризация мочевого пузыря одноразовым эластическим катетером (36 (100%) больных), проба Я.Б. Зельдовича [2] (26 (72,2%) чел.), обзорная урография и ретроградная цистография в 2-3 проекциях с тугим заполнением мочевого пузыря 300 мл 20% раствора урографина и обязательным выполнением отсроченного снимка после опорожнения мочевого пузыря (все пациенты). Экскреторная урография с нисходящей цистографией выполнена 12 (33,3%) пациентам, у которых клинически было трудно исключить сочетанное повреждение почек (вводили урографин в дозе 1 мл/кг массы, разведенный в 120 мл 0,9% хлорида натрия). УЗИ мочевого пузыря и брюшной полости выполнено 26 (72,2%) пациентам на аппаратах фирмы «Алока» (Япония). Цистоскопия проведена 8 (22,2%) больным.

Одним из показателей диагностической ценности метода является его чувствительность, которая рассчитывается по формуле:

$$Se = \frac{TP}{(TP+FN)} \times 100\%$$

где Se – чувствительность, TP – число истинноположительных результатов (диагностирован разрыв мочевого пузыря), FN – число ложноотрицательных результатов (не диагностирован разрыв мочевого пузыря).

При диагностике внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря 20 (55,6%) пациентам в экстренном порядке выполнили лапаротомию. У 16 (44,4%) больных, установка диагноза у которых вызывала трудности, выполнена диагностическая видеолапароскопия. Последняя выполнялась в специально оборудованной операционной при полной готовности к последующей срочной лапаротомии, которая производилась здесь же. 6 (16,7%) больным после диагностической видеолапароскопии выполнено эндохирургическое вмешательство. Для видеолапароскопических диагностических и лечебных вмешательств использовали видеоэндоскопическую стойку фирмы «Karl Storz» системы «Full HD», оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz».

Экстренно оперированы все 36 больных. При этом открытая операция (лапаротомия) выполнена 30 (83,3 %) пациентам. Нижним срединным разрезом вскрывалась брюшная полость. Производилось ушивание разрыва стенки мочевого пузыря викрилом или полисорбом в

2 ряда. При сочетанной травме также ушивали разрывы печени и тонкой кишки, выполняли спленэктомию. Брюшная полость дренировалась двумя трубчатыми дренажами, выведенными через контрапертуры в правой и левой подвздошной областях. После ушивания брюшины на внебрюшинную часть передней стенки мочевого пузыря накладывалась эпицистостома, которая удалялась через 10-14 сут.

У 6 пациентов экстренная операция выполнена миниинвазивным эндовидеохирургическим методом. У них диагностическая видеолапароскопия сразу перешла в лечебную с выполнением эндовидеохирургического интракорпорального шва разрыва мочевого пузыря.

У всех 36 больных с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря изучены отдаленные результаты открытого или эндовидеохирургического ушивания разрыва в сроки от 1 до 9 лет после операции (анализы мочи, УЗИ, по показаниям – цистоскопия, ретроградная цистография).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чувствительность использованных методов диагностики разрыва мочевого пузыря приведена в таблице.

При катетеризации мочевого пузыря у 20 (55,6%) пациентов получено небольшое количество (от 5 до 150 мл) кровянистой мочи, что считается наиболее характерным для разрыва мочевого пузыря. Таким

Таблица. Чувствительность методов диагностики внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря

Метод диагностики	Чувствительность метода, %
Катетеризация мочевого пузыря	55,6
Проба Я.Б.Зельдовича	61,6
Ретроградная цистография	83,3
Нисходящая цистография	16,7
УЗИ мочевого пузыря и брюшной полости	69,2
Цистоскопия	0
Видеолапароскопия	100

же ненадежным методом оказалась проба Я.Б. Зельдовича. Она оказалась положительной лишь у 16 из 26 больных, которым была проведена. Использование экскреторной урографии с нисходящей цистографией позволило у 12 исследуемых исключить травму почек, которую мы подозревали (как сочетанную с повреждением мочевого пузыря) по клиническим данным. Однако в отношении диагностики разрыва мочевого пузыря нисходящая цистография оказалась неинформативным методом (лишь у 2 из 12 больных был обнаружен затек контрастного вещества за пределы мочевого пузыря).

Цистоскопия как метод диагностики разрыва мочевого пузыря также оказалась неэффективной. Мы проводили цистоскопию под непрерывным током промывной жидкости, но даже и в таких условиях из-за плохой видимости ни в одном случае из 8 не смогли обнаружить в мочевом пузыре место разрыва.

УЗИ мочевого пузыря и брюшной полости оказалось достаточно информативным методом. Признаки разрыва мочевого пузыря обнаружены у 18 (69,2%) из 26 больных, в том числе асимметрия и деформация мочевого пузыря – у 18, анэхогенное жидкостное образование (излившаяся моча) рядом с мочевым пузырем или в других отделах брюшной полости – у 16.

Ценным методом диагностики повреждения мочевого пузыря является ретроградная цистография, которая позволяет определить вид повреждения (внутри- или внебрюшинный) и, по расположению мочевых затеков, его приблизительную локализацию. Затек контрастного вещества в брюшную полость выявлены нами у 30 из 36 больных (83,3%). Однако у 6 пострадавших даже тугое (300 мл контраста) заполнение мочевого пузыря, снимки в 2-3 проекциях и отстроченный снимок после опорожнения пузыря не выявили затеков и других при-

знаков разрыва. При последующей видеолапароскопии или лапаротомии у этих больных обнаружено частичноекрытие места разрыва сальником или кишечной петлей.

Диагностическая видеолапароскопия применена у 16 больных, у большинства из которых после применения традиционных методов, перечисленных выше, оставались сомнения в диагнозе. Во время видеолапароскопии разрыв мочевого пузыря диагностирован у всех 16 больных, выявив 100% чувствительность метода. Обнаруженный при видеолапароскопии разрыв мочевого пузыря был сквозным, одиночным, размерами от 1 до 12 см с неровными краями и участками кровоизлияний, разрыв располагался на внутрибрюшинной части пузыря, как правило, в продольном (сагитальном) направлении. Зияющий дефект на пузырьной стенке хорошо визуализировался во всех случаях (рис. 1). Благодаря современному высокоинформативному видеокomплексу фирмы «Karl Storz» системы «Full HD», изображение на видеомониторе патологического процесса в брюшной полости получается более отчетливым и ярким, чем непосредственный обзор операционной раны хирурга во время лапаротомии.



Рис. 1. Разрыв мочевого пузыря. Вид при видеолапароскопии

У 4 больных при видеолапароскопии обнаружено, что разрыв мочевого пузыря был частично прикрыт сальником или кишечной петлей. Именно у этих больных применение ретроградной цистографии и других традиционных методов не

позволило установить диагноз. Однако при лапароскопии часть линии разрыва отчетливо просматривалась на цветном мониторе, что позволило установить правильный диагноз.

Ценность метода видеолапароскопии состоит и в возможности диагностики сочетанного повреждения органов брюшной полости. В области травмированного мочевого пузыря, в малом тазу и нижнем этаже брюшной полости при эндоскопическом осмотре обнаруживали небольшие сгустки крови и жидкую кровь, мочевые затеки, гиперемию и отложение пленок фибрина на брюшине и серозной оболочке кишечных петель. В брюшной полости отмечали различное количество выпота обычно смешанного с мочой (рис. 2). Только у 4 больных при видеолапароскопии не было выявлено перитонита, у 2 отмечены явления местного перитонита, а у 10 больных развился распространенный гнойный перитонит. Выявление указанных изменений важно для выбора лечебной тактики (переход с диагностической на лечебную видеолапароскопию или, при распространенном перитоните, на лапаротомию), объема и особенностей операции.



Рис. 2. Выпот в брюшной полости, смешанный с мочой. Вид при видеолапароскопии

Кроме того, у 8 больных при видеолапароскопии зафиксирована сочетанная травма органов брюшной полости (разрывы печени – 2, селезенки – 2, тонкой кишки – 4), что практически невозможно диагностировать традиционными методами диагностики разрыва мочевого пузыря (рет-

роградной и нисходящей цистографией и др.). Выявление при видеолaparоскопии тяжелой сочетанной травмы органов брюшной полости служило абсолютным показанием к выполнению открытой лапаротомии.

На основании результатов первых трех лет проведения исследования мы разработали алгоритм диагностики и лечения разрыва мочевого пузыря (рис. 3), которым руководствовались в дальнейшем.

Внутрибрюшинный проникающий разрыв мочевого пузыря является абсолютным показанием к срочному хирургическому вмешательству [3-9]. Известно, что чем раньше выполнена операция, тем ниже летальность [4,5,7-9]. Поэтому при установлении диагноза традиционными методами (например, ретроградной цистографией), наличии распространенного перитонита и сроке госпитализации пациента

свыше 24-36 часов после травмы, мы сразу выполняли лапаротомию (20 больных), не прибегая к видеолaparоскопии, которая являлась бы в данной ситуации методом, неоправданно удлиняющим срок обследования.

В соответствии с алгоритмом, 10 пациентам, госпитализированным через 13-36 часов с момента травмы, у которых при проведении видеолaparоскопии обнаружены явления распространенного гнойного перитонита, занимающего от 3 до 9 анатомических областей, а также наличие у 8 из них сочетанной травмы органов брюшной полости и у одного – большую протяженность разрыва мочевого пузыря (12 см), сразу после выполнения видеолaparоскопии проводилась открытая операция – лапаротомия.

В нашем исследовании лапаротомия выполнена 30 пациентам. Средняя продолжительность открытой операции ушивания мочевого пузыря

традиционным способом составила $83,0 \pm 5,1$ мин. Из 30 больных умерли 3 (10%) пациента, которые были госпитализированы поздно с тяжелым перитонитом и полиорганной недостаточностью. После открытого хирургического вмешательства отмечены большие сроки реабилитации: послеоперационный койко-день составил в среднем $19,8 \pm 2,5$, а к работе пациенты приступали лишь через $36,2 \pm 4,2$ дня после травмы.

По нашим предыдущим 25-летним наблюдениям, охватывающим более 300 больных с травмой мочевого пузыря, мочевого химический (асептический) перитонит начинает переходить в гнойный с выраженными морфологическими изменениями, как правило, через 12 часов после разрыва пузыря. Это соответствует литературным данным [4,7-9]. Поэтому считаем, что на сегодняшнем этапе внедрения миниинвазивного

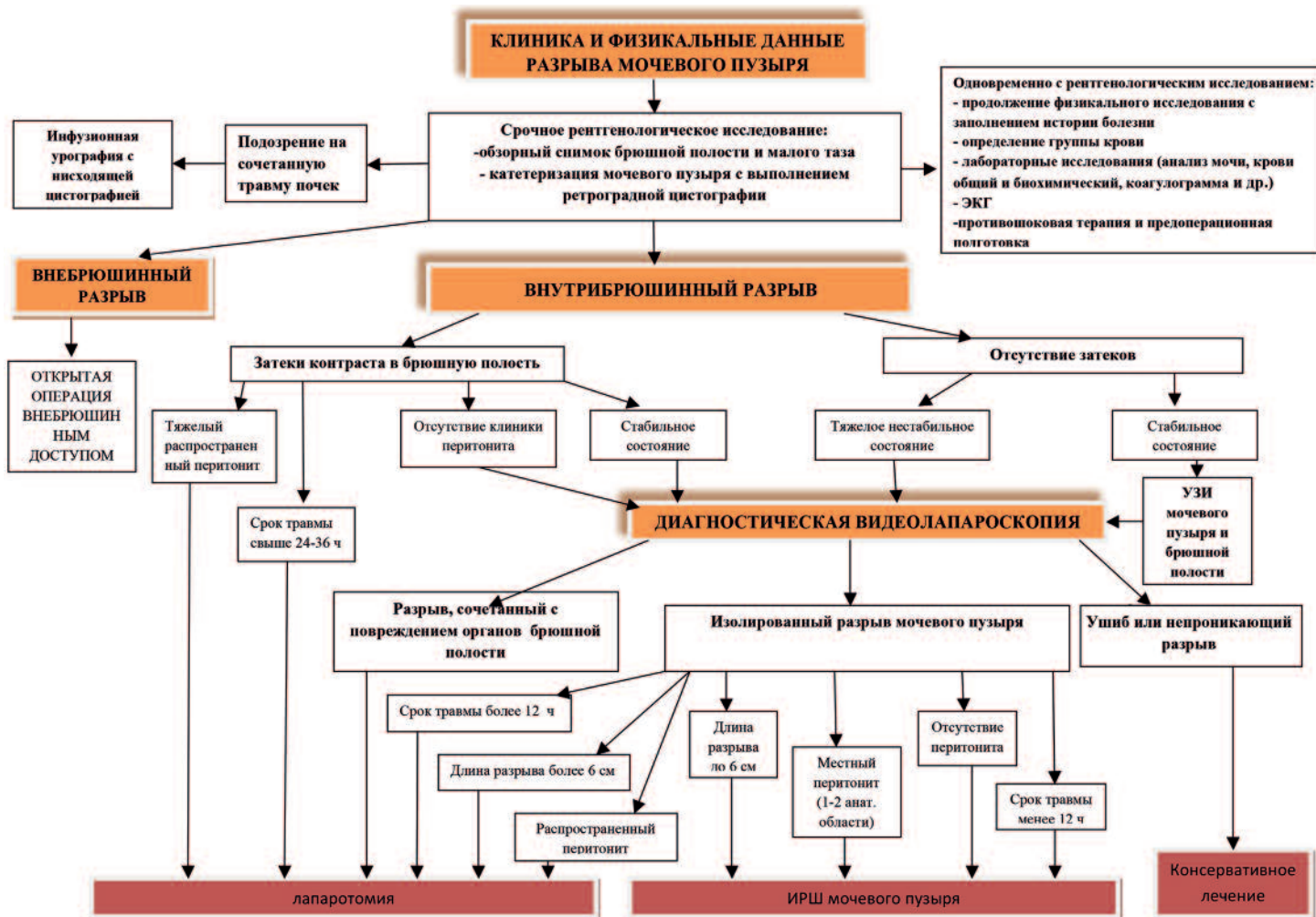


Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря

эндовидеохирургического ушивания разрыва мочевого пузыря, он целесообразен в первые 12 часов с момента травмы, когда морфологические изменения ушиваемых тканей позволяют надеяться на состоятельный герметичный шов.

Учитывая вышеизложенное, ушивание мочевого пузыря в процессе выполнения видеолaparоскопии показано в первые 12 часов с момента травмы, при изолированном разрыве мочевого пузыря длиной до 6 см, отсутствии перитонита или умеренно выраженном местном перитоните, захватывающим не более 1-2 анатомических областей, то есть локализуемом в области разрыва.

Таким критериям отвечали 6 пациентов, у которых диагностическая видеолaparоскопия сразу перешла в лечебную с выполнением интракорпорального ручного шва (ИРШ) мочевого пузыря.

Разработанная и примененная нами оперативная техника заключалась в следующем. Вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом. Положение больного по Тренделенбургу. Устанавливались троакары:

- два 5-миллиметровых троакара в правой и левой подвздошных областях, на границе нижней и средней трети линии, соединяющей пупок и переднюю верхнюю ость подвздошной кости; правый порт использовался для иглодержателя, левый – для второго рабочего граспера;

- 10-миллиметровый троакар в левой нижней точке Калька, который использовался для лапароскопа;

- 10-миллиметровый порт в области пупка для принимающего граспера и введения нити в брюшную полость.

Дефект мочевого пузыря в зависимости от величины разрыва и состояния краев пузырной раны, был ушит в один (у 4 больных) или два (у двух) ряда, непрерывным швом атравматической нитью «Викрил» 3/0. Узлы сформированы интракорпорально. Первый вкол иглы производился со стороны серозной оболочки мочевого

пузыря в сторону слизистой (снаружи внутрь), выкол – со стороны слизистой (изнутри снаружи), с обязательным захватом брюшины. У всех 6 больных удалось надежно ушить имеющийся разрыв мочевого пузыря, длина которого составляла от 1 до 6 см. После ушивания проводилась гидродинамическая проба на герметичность путем введения 500 мл фурацилина 1:5000 в мочевой пузырь через уретральный катетер. Мочевой пузырь дренировали троакарной цистостомой, наложенной под контролем видеолaparоскопа, в течение 10-14 сут. В конце операции брюшная полость дренировалась двумя дренажами. Техника ИРШ при разрыве мочевого пузыря приведена на рис. 4-5. Средняя продолжительность лапароскопической операции составила $82,5 \pm 6,0$ мин и не отличалась от продолжительности открытого хирургического вмешательства ($p > 0,05$).



Рис. 4. Техника интракорпорального ручного шва мочевого пузыря

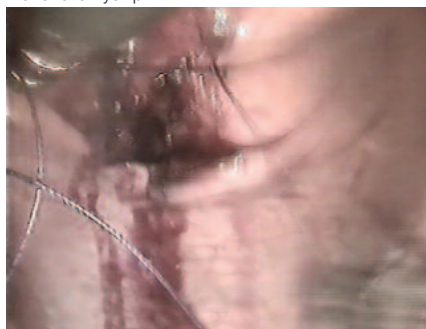


Рис. 5. Заключительный этап интракорпорального ручного шва мочевого пузыря

У всех 6 больных с ИРШ послеоперационный период протекал гладко, послеоперационных ближайших и отдаленных (в сроки от 1 до 9 лет) осложнений и летальных исходов не было. Послеоперационный койкодень составил $12,3 \pm 3,0$ дня, что в 1,6 раза меньше по сравнению с ушиванием мочевого пузыря во время ла-

паротомии. Больные приступили к работе в среднем через $19,2 \pm 3,5$ дней после травмы, т.е. сроки реабилитации уменьшились в 1,9 раза по сравнению с открытым ушиванием разрыва мочевого пузыря. В сроки от 1 до 9 лет после ИРШ жалобы у больных отсутствовали, нарушения мочеиспускания не установлено, анализы мочи были в норме. УЗИ мочевого пузыря не выявило патологии, объем мочевого пузыря достигал 450-500 мл, форма его не изменена, остаточной мочи не было.

ВЫВОДЫ

1. Среди изученных методов диагностики внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря наиболее информативным и чувствительным является видеолaparоскопия. Современная видеолaparоскопия с использованием усовершенствованной техники и цветных мониторов не только обеспечивает наиболее точную и безошибочную диагностику внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря, но и позволяет до операции распознать сочетанные повреждения органов брюшной полости.

2. Предложенный алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря направлен на улучшение оказания специализированной помощи данному контингенту больных. Помимо этой задачи, он определяет место диагностической и лечебной видеолaparоскопии при повреждениях мочевого пузыря.

3. Миниинвазивное эндохирургическое ушивание разрыва мочевого пузыря в ходе лапароскопии показано в первые 12 часов с момента травмы, при изолированном разрыве длиной не более 6 см, отсутствии перитонита или умеренно выраженном местном перитоните. Это вмешательство уменьшает время операции, имеет хорошие ближайшие и отдаленные результаты, в 1,9 раза уменьшает сроки реабилитации пациентов по сравнению с открытым ушиванием мочевого пузыря во время лапаротомии. ■

Ключевые слова: повреждение мочевого пузыря, диагностика, оперативное лечение, видеолaparоскопия, лапароскопическая хирургия.

Key words: bladder damage, diagnosis, surgery, videolaparoscopy, laparoscopic surgery.

Резюме:

В настоящее время наблюдается увеличение частоты и тяжести травм мочевого пузыря, при этом требуется совершенствование диагностики и лечения подобной травмы.

Цель исследования. Определение роли современной видеолaparоскопии в диагностике и оперативном лечении внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря.

Материалы и методы. В урологическую клинику Пермского медицинского университета за последние 10 лет поступило 36 больных в возрасте от 14 до 74 лет с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря. Для диагностической и лечебной видеолaparоскопии применяли видеокомплекс и инструменты фирмы «Karl Storz».

Результаты и обсуждение. Чувствительность традиционных методов диагностики разрыва мочевого пузыря составила: ретроградной цистографии – 83,3%, УЗИ – 69,2%, цистоскопии, пробы Зельдовича – от 0 до 61,6% соответственно. При видеолaparоскопии разрыв мочевого пузыря диагностирован у всех больных, что показывает ее ведущую роль в диагностике данной патологии. Разработан алгоритм диагностики и лечения внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря, в соответствии с которым лечебная видеолaparоскопия с миниинвазивным ушиванием разрыва мочевого пузыря непрерывным швом викрилом 3/0 показана в первые 12 часов с момента травмы, при изолированном разрыве длиной до 6 см и отсутствии распространенного перитонита. Указанный миниинвазивный метод применен у 6 больных с хорошими ближайшими и отдаленными результатами, отсутствием осложнений и летальными исходами.

Заключение. Современная видеолaparоскопия имеет хорошие результаты, сокращает в 1,9 раза сроки реабилитации больных по сравнению с открытым ушиванием разрыва мочевого пузыря во время лапаротомии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

An algorithm for diagnostics and treatment of intraperitoneal rupture of the bladder

Davidov M.I., Gerner A.O., Nikonova O.E.

Introduction. An increase in the number of road traffic injuries, crime rates and alcohol abuse has led to the rise in the frequency and severity of closed traumas of the urinary bladder. However, many issues related to the diagnostics and treatment of patients with such traumas, especially those who suffer from intraperitoneal rupture of the bladder, are developed poorly.

The aim of the study was to clarify the role of modern methods of video-assisted laparoscopy in diagnostics and operative treatment of intraperitoneal rupture of the bladder.

Materials and methods. Over the past 10 years, 36 patients with intraperitoneal rupture of the bladder aged from 14 to 74 years old have entered treatment in the department of urology of the Perm State Medical University. For diagnostics and treatment by video-assisted laparoscopy, Karl Storz video complex equipment was used.

Results and discussion. The sensitivity scores of conventional methods for urinary bladder rupture diagnostics were the following: 83.3% for retrograde cystography, 69.2% for ultrasonography and from 0% to 61.6% for cystoscopy and Zeldovich test, respectively. When video-assisted laparoscopy was applied, urinary bladder rupture was diagnosed in all patients, which indicates its leading role in diagnostics of this pathology. An algorithm for diagnostics and treatment of intraperitoneal rupture of the urinary bladder was developed. This algorithm should be followed during video-assisted laparoscopy aimed at minimally invasive 3-0 vicryl suture of urinary bladder rupture during the first 12 hours following the trauma in case of an isolated rupture up to 6 cm in length and the absence of diffuse peritonitis. The indicated minimally invasive method was applied to 6 patients who demonstrated good short-term and long-term clinical outcomes and the absence of complications and lethal outcomes.

Conclusions. Modern video-assisted laparoscopy yields good results and lowers the duration of rehabilitation 1.9-fold in comparison with the open repair of urinary bladder rupture during laparotomy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Mortelmans D, Messaoudi N, Jaekers J, Bestman R, Pauli S, Van Cleemput M. Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder rupture after blunt abdominal trauma. // *Urology* 2014. Vol. 11, №1. P. 1338-1340.
- Зельдович Я.Б. Цит: по Льюлю А.В. Повреждение органов мочеполовой системы. Киев: Здоровья, 1981. 77 с.
- Петров С.Б. Повреждения мочевого пузыря// В кн.: Материалы X Рос. съезда урологов. М., 2002. С. 497-499.
- Довлатян А.А., Черкасов Ю.В. Травматические повреждения мочевого пузыря: тактика и результаты лечения. *Урология* 2004;(6): 30-34.
- Сидоров В.А. Этапное лечение пострадавших с ранениями и закрытыми повреждениями мочевого пузыря: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
- Урология по Д. Смиту. [Под ред. Э. Танахо, Дж. Маканинча]. М.: Практика. 2005. 819 с.
- Льюлю А.В. Повреждение органов мочеполовой системы. Киев: Здоровья, 1981. 256 с.
- Тиктинский О.Л., Тиктинский Н.О. Травмы мочеполовых органов. СПб: Питер, 2002. 360 с.
- Parry NG, Rozycki GS. Traumatic rupture of the urinary bladder. *J Trauma* 2003; 54: 431-436 doi.org/10.1097/01.ta.0000053196.19218.4f
- Гернер А.О., Субботин В.М., Давидов М.И. Лапароскопический способ ушивания разрыва мочевого пузыря при его повреждении. В кн.: Актуальные проблемы урологии и андрологии. Челябинск, 2007. С. 32-34.
- Степнов А.А., Хутиев С.Т., Сергиенко Н.Ф. Лапароскопическое ушивание внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря. В кн.: Материалы X Рос. съезда урологов. М., 2002. С. 613-614.
- Figueiredo AA, Tostes JGT, Jacob MVM. Laparoscopic treatment of traumatic intraperitoneal bladder rupture. *International Braz J Urol* 2007; 33(3):380-382.doi.org/10.1590/s1677-55382007000300011
- Kim FJ, Chammas MF, Gewehr EV, Campagna A, Moore EE. Laparoscopic management intraperitoneal bladder rupture secondary to blunt abdominal trauma using intracorporeal single layer suturing technique. *J Trauma* 2008; 65(1):234-236. doi:10.1097/TA.0b013e318169279e
- Mikulska-Jovanovic M, Krasnicki K, Wolski Z, Dabrowiecki S, Gnilka W. Laparoscopic treatment of traumatic bladder rupture. *Centr Europ J Urol* 2009. Vol. 62. P. 2-7. doi.org/10.5173/ceju.2009.02.art10

REFERENCES (2-8, 10-11)

- Zel'dovich Ja.B. Cit: po Ljul'ko A.V. Povrezhdenie organov mocheполовой системы [Damage to the organs of the urogenital system]. Kiev: Zdorov'ja, 1981. 77 p. (In Russian)
- Petrov S.B. Povrezhdenija mochevego puzyrja [Damage to the bladder]. V kn.: Materialy H Ros. S'ezda urologov. M., 2002. S. 497-499. (In Russian)
- Dovlatjan A.A., Cherkasov Ju.V. Travmaticheskie povrezhdenija mochevego puzyrja: taktika i rezul'taty lechenija [Traumatic injury of the bladder: the tactics and results of treatment]. *Urologiya* 2004; 6: 30-34. (In Russian)
- Sidorov V.A. Jetapnoe lechenie postradavshih s ranenijami i zakrytymi povrezhdenijami mochevego puzyrja: [Staged treatment of patients with injuries and closed injuries of bladder]: Cand Med Sci [thesis]. M., 2001. 24 p. (In Russian)
- Urologija po D. Smitu [Urology by D. Smith]. [Je. Tanaoh, Dzh. Makanincha editors]. M.: Praktika. 2005. 819 p. (In Russian)
- Ljul'ko A.V. Povrezhdenie organov mocheполовой системы [Damage to organs of the genitourinary system]. Kiev: Zdorov'ja, 1981. 256 p. (In Russian)
- Tiktinskii O.L., Tiktinskii N.O. Travmy mocheполовых organov [Injuries of urogenital organs]. SPb: Piter 2002; 360 p. (In Russian)
- Gerner A.O., Subbotin V.M., Davidov M.I. Laparoskopicheskiy sposob ushivaniya razryva mochevego puzyrja pri ego povrezhdenii [Laparoscopic way of an ushivaniye of a rupture of a bladder at his damage] In.: *Aktual'nye problemy urologii i andrologii*. Cheljabinsk, 2007. P. 32-34. (In Russian)
- Stepnov A.A., Khutiev S.T., Sergienko N.F. Laparoskopicheskoe ushivanie vnutribryushinnogo razryva mochevego puzyrja [Laparoscopic suturing of the intraperitoneal rupture of the bladder]. In.: Materialy Kh Ros. S'ezda urologov. M. 2002; 613-614. (In Russian)

Дистанционный мониторинг пациента после эндоскопической коррекции устья правого мочеточника

Т.Н. Гарманова, И.А. Шадеркин, А.А. Цой

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Гарманова Т.Н. – к.м.н, младший научный сотрудник отдела детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105415 Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

Garmanova T.N. – Ph. D. Med, researcher at the Department of Pediatric Urology of the Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105415 Moscow, Park 3rd st., 51, b. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

Шадеркин И.А. – заведующий отделом развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Shaderkin I.A. – head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Цой А.А. – младший научный сотрудник отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Tsoi A.A. – junior researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation.

Дистанционный мониторинг состояния здоровья человека может открыть клиницистам широкие возможности в реабилитации пациентов и профилактики осложнений в поздний послеоперационный период. В настоящее время в Российской Федерации активно предпринимаются шаги для создания законодательной базы для внедрения дистанционных технологий в здравоохранение [1]. При этом технически уже сейчас существуют многие решения, которые позволяют наблюдать за пациентами в послеоперационном периоде. В урологической практике дистанционный мониторинг результатов анализа состояния мочи является одним из основополагающих. Эта методика актуальна и в отдельной специальности урологии – детской урологии. Выполнение различных методов обследования и анализов у детей зачастую процесс более трудоемкий, чем у взрослых, более того, посещение врача в большинстве случаев – стрессовая ситуация для ребенка.

В данной статье мы предлагаем вашему вниманию наш опыт проведения дистанционного мониторинга состояния здоровья у ребенка после коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР).

ПМР – одно из наиболее часто

встречающихся заболеваний мочеполовой системы у детей. У многих детей без симптомов инфекции мочевых путей (ИМП), существующий ПМР не определяется, так как для диагностики требуется проведение инвазивных диагностических процедур. Точная частота встречаемости ПМР неизвестна, считается, что ПМР имеется у 0,4-1,8% бессимптомных детей. ПМР обнаруживают у 30% детей с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Среди всех детей с ИМП вероятность ПМР у мальчиков выше, чем у девочек (29% vs 14%) [2]. Для мальчиков также характерно выявление более высоких степеней ПМР в более раннем возрасте, хотя у них ПМР имеет большую вероятность самостоятельного разрешения. Среди новорожденных, у которых при пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) был выявлен гидронефроз, после скрининга на ПМР встречаемость его составляет 16,2% (7-35%) [2]. Для братьев и сестер детей с ПМР риск также иметь ПМР составляет 27,4% (3-51%), тогда как среди потомков родителей с ПМР имеется более высокая встречаемость ПМР (35,7%) [3]. ПМР является причиной возникновения рефлюкс-нефропатии – заболевания, которое в раннем возрасте может вызвать серьезные

проблемы из-за нарушения нормального роста и развития почек [4]. Наблюдения, демонстрирующие, что склерозирование паренхимы почки можно предотвратить, поддерживая стерильность мочи, и то, что у многих пациентов рефлюкс может самостоятельно разрешаться, привели к тому, что для лечения пациентов с ПМР были приняты менее инвазивные протоколы лечения [4]. Одним из этих положений является контроль наличия инфекции мочевых путей при помощи выполнения анализа мочи, т.к. стерильный внутрипочечный рефлюкс требует долгого времени и высокого давления для рубцевания ткани почки. Однако в присутствии инфекции формирование рубцов происходит намного быстрее. Склерозирование может быть вызвано даже единичным эпизодом пиелонефрита, особенно у пациентов младшего возраста [4, 5].

В настоящее время существует два основных варианта ведения пациентов детского возраста с ПМР. Первый подход заключается в консервативном наблюдении, Целью консервативного лечения является поддержание стерильности мочи и ожидание самостоятельного разрешения рефлюкса при активном наблюдении. При этом подходе в большом количестве случаев можно

предотвратить формирование рубцовой ткани в почках пока поддерживается стерильность мочи с помощью подавляющих бактериальный рост доз антибиотиков. С другой стороны, в большом количестве методик описано хирургического лечение рефлюкса. Сейчас в основном используются минимально инвазивные методики коррекции ПМР – эндоскопическое лечение с введением объемобразующего препарата под устье мочеточника [5].

Целью консервативной терапии ПМР является предотвращение ИМП [6,7]. Считается, что ПМР разрешается самостоятельно, в основном у пациентов младших возрастных групп при рефлюксе низкой степени. Частота самостоятельного разрешения при ПМР степени I и II составляет почти 80%, а при III-V степени от 30% до 50% в течении 4-5 лет. Вероятность самостоятельного разрешения является низкой при двустороннем рефлюксе высокой степени. Консервативный подход включает в себя активное наблюдение, интермиттирующую или постоянную антибиотикопрофилактику и реабилитацию функции мочевого пузыря у пациентов с нарушениями мочеиспускания [8,9]. Схемы проведения лечения различны и в большой степени зависят от состояния мочевых путей, которое часто определяется именно по анализу мочи ребенка. В этом аспекте проведение дистанционного мониторинга с применением портативного анализатора мочи экспертного уровня может иметь преимущества перед выполнением традиционного исследования мочи, позволяя более оперативно и своевременно проводить коррекцию консервативной терапии у наблюдаемого ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., родился в марте 2015 года.

Диагноз: Аномалия развития мочеполовой системы. Мультикистоз

левой почки. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс II – III степени в единственную функционирующую правую почку. Хронический пиелонефрит, латентное течение.

У ребенка во внутриутробном периоде заподозрена кистозная дисплазия левой почки, что было подтверждено после рождения. По данным ультразвукового исследования почки с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) левая почка дистопирована, представлена конгломератом округлых кистозных образований без признаков кровотока.

В мае 2015 года в связи с гипертермией ребенок был госпитализирован по месту жительства. В ходе обследования были выявлены признаки воспалительных изменений в анализах мочи и крови, по данным УЗИ – единственная правая почка, эхо-признаки пиелоэктазии, расширения мочеточника справа. Ребенку был установлен уретральный катетер, атака пиелонефрита купирована.

В июне 2015 года ребенок был дообследован.

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) почек, мочевого пузыря от 09.06.15: эхографические признаки мультикистоза слева, викарной гипертрофии правой почки без структурных изменений и патологических включений на момент осмотра.

Цистография от 10.06.15: пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа 2-3 ст. (рис. 1.).

Экскреторная урография от 15.06.15: функция правой почки сохранена. Достоверных признаков контрастирования левой почки не определяется.

17.06.2015 в плановом порядке по месту жительства выполнена диагностическая цистоскопия, эндоскопическая коррекция устья правого мочеточника объемобразующим веществом под масочным наркозом.

При контрольном обследовании в ранний послеоперационный период данных за расширение ЧЛС и рефлюкс не получено.

07.07.2015 ребенок в экстренном порядке госпитализирован с ди-

агнозом меатальный стеноз. Острая задержка мочеиспускания.

В экстренном порядке выполнена меатотомия. ❏

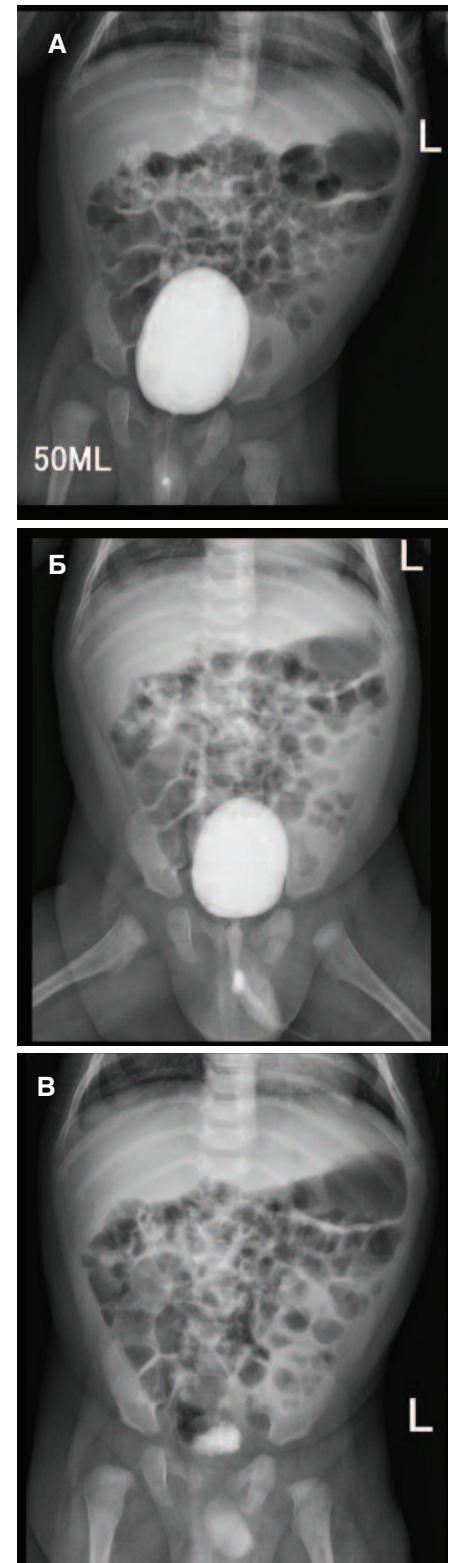


Рис. 1. Признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса справа
 А. Наполненный мочевой пузырь.
 Б. Рефлюкс справа.
 В. Опорожненный мочевой пузырь, видны остатки контрастного вещества

В январе 2016 года ребенок госпитализирован в плановом порядке для контрольного обследования, в ходе которого по результатам УЗИ, ретроградной цистографии данных за рецидив пузырно-мочеточникового рефлюкса выявлено не было (рис. 2).

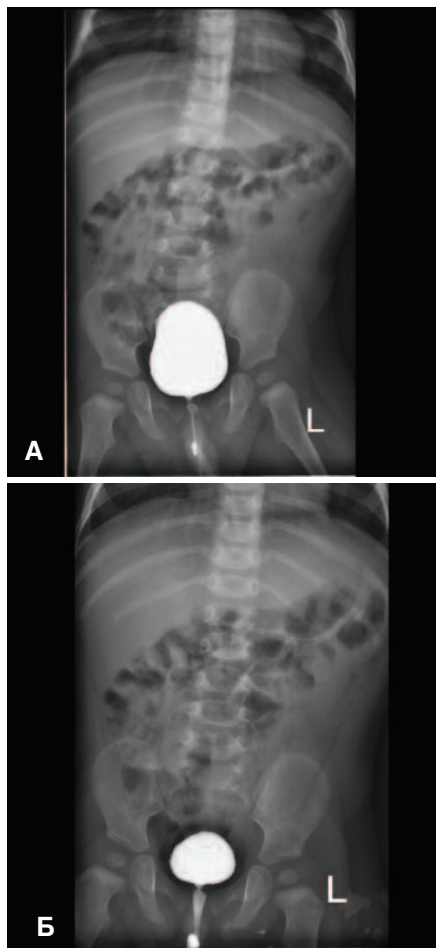


Рис. 1. Контрольное обследование через 6 месяцев после коррекции устья. А, Б - Признаков рефлюкса нет.

Родителями была получена рекомендация по контролю анализов мочи 1 раз в месяц и при гипертермии. Однако мама ребенка выполняла экспресс-анализ мочи с помощью визуальных тест-полосок самостоятельно практически ежедневно. После выписки родители самостоятельно приняли решение о выполнении посева мочи ребенка в лаборатории. В результате была выявлена *Klebsiella pneumoniae* 10^3 КОЕ/мл (рис 3).

Со слов родителей, проводилась терапия бактериофагами под контролем экспресс-анализа мочи с помощью визуальных тест-полосок. Последующие посевы (март 2016, июнь

2016) роста микрофлоры не показали.

Дата взятия образца: 16.01.2016 12:30
Дата поступления образца: 16.01.2016 17:30
Врач: 20.01.2016 15:55
Дата печати результата: 20.01.2016 18:42

Посев на флору, АЧ и ЧБФ

1 *Klebsiella pneumoniae* 10^3 КОЕ/мл

Чувствительность к препаратам	1
AMPICILLIN	R
AMOXICILLINE CLAVULANAT	S
CEFOXITIN	S
CEFUROXIME	S
CEFOTAXIME	S
CEFTRIAXON	S
GENTAMICIN	S
AMIKACIN	S
CIPROFLOXACIN	S
NORFLOXACIN	S
OFLOXACIN	S
CO-TRIMOXAZOL	S
NITROFURANTOIN	S
FOSFOMYCIN	S
КЛЕБСИЛЛЕЗ ФАГ. ПОЛИВАЛ.Г.УФА	R
ПИОБАКТЕРИОФАГ. КОМПЛ, Г.Н.НОВ	R

Рис. 3. Результат посева мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам после контрольного обследования

В начале июня 2016 анализ мочи ребенку родители начали выполнять с помощью портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках (рис. 4).



Рис. 4. Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» позволяет выполнить полуколичественное исследование 11 параметров [10]:

1. Глюкоза (GLU),
2. Билирубин (BIL),
3. Относительная плотность (SG),
4. pH (PH),
5. Кетоновые тела (KET),
6. Скрытая кровь (BLD),
7. Белок (PRO),
8. Уробилиноген (URO),
9. Нитриты (NIT),
10. Лейкоциты (LEU),
11. Аскорбиновая кислота (VC).

Благодаря малому весу (180 г) и наличию протокола беспроводной связи аппарат удобен для персонального использования и передачи данных наблюдающему врачу. Результаты анализов передаются через протокол Bluetooth в мобильное приложение Nethealth.ru, доступное для операционных систем Android и iOS. Все результаты хранятся в хронологическом порядке в личном кабинете пользователя на сайте Nethealth.ru и были доступны только наблюдающему специалисту и непосредственно родителям ребенка.

Платформа Nethealth.ru также предоставляет возможность врачу комментировать полученные анализы, а пользователям – задать все интересующие их вопросы, а также сопроводить их дополнительными данными в виде различных загружаемых документов.

На рисунке 5 представлен интерфейс мобильного приложения

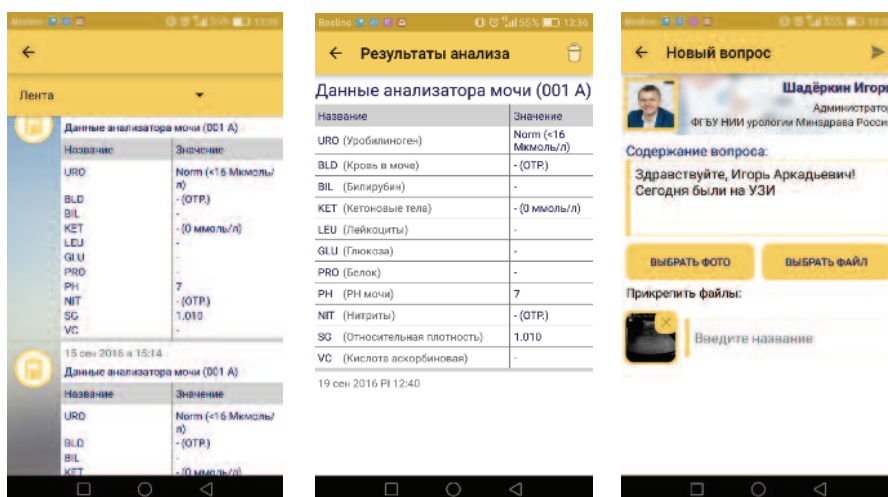


Рис. 5. Интерфейс мобильного приложения Nethealth.ru для проведения дистанционного мониторинга пациентов

Nethealth.ru и возможность передачи дополнительных данных врачу, обсуждения результатов анализов.

Мама ребенка была обучена пользоваться анализатором самостоятельно. Обладая достаточно высоким уровнем самоподготовки в вопросах анализа мочи, она не испытывала затруднений как в оценке результатов, так и в использовании анализатора. Особое внимание уделялось лейкоцитарной эстеразе, нитритам и эритроцитам в случае выявления. Дополнительные вопросы по работе с аппаратом обсуждались при очной встрече и с помощью прочих средств связи удалено.

Всего за период наблюдения (начало октября 2016) было выполнено более 120 анализов (практически ежедневно). В результате ни один из анализов не продемонстрировал наличия в моче лейкоцитарной эстеразы, нитритов или эритроцитов. Клинических проявлений инфекции мочевых путей за весь период также не наблюдалось.

Средний уровень рН мочи был равен 6,5; средняя плотность мочи - 1010; уровень белка в моче повышался в единичных случаях.

Родители ребенка на основании уровня рН мочи корректировали диету ребенка до нейтральных значений.

Контроль УЗИ выполнялся дважды: в июне и в сентябре 2016 года. Данных за расширение чашечно-лоханочной системы или мочеточника справа не получено.

Интересным с точки зрения практического значения является эпизод, связанный с гипертермией у ребенка в июле 2016. На фоне гипертермии до фебрильных значений в анализе мочи у ребенка изменений не было. Тем не менее, ребенок был госпитализирован. В стационаре изменений в анализе мочи также не было выявлено. Эпизод гипертермии свя-

зали с прорезыванием зубов и через 3 дня мама с ребенком были выписаны домой. В одну палату с наблюдаемым нами ребенком В. поступила девочка 3-х лет также с гипертермией. Девочке также был выполнен экспресс-анализ мочи, который продемонстрировал наличие нитритов и лейкоцитарной эстеразы, что было подтверждено дальнейшим исследованием в лаборатории лечебного учреждения и повлияло на смену тактики лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) у детей и подростков встречается в 1% случаев, при этом доля билатерального рефлюкса у детей с ПМР составляет 50,9%. Частота рецидивов после эндоскопической коррекции устьев мочеточника может составлять 8-32% в зависимости от степени ПМР. При 2-3 стадии ПМР эффективность эндоскопического вмешательства может достигать 91,6% [11]. При этом одним из основных показаний для вмешательства на этапе принятия решения является наличие клинически значимой ИМП.

Учитывая ПМР в единственную функционирующую почку у нашего пациента, контроль инфекции мочевых путей с помощью экспресс-анализов мочи является оптимальным вариантом мониторинга состояния пациента. Возможность самостоятельного выполнения анализа родителями ребенка и беспроводной передачи данных позволяет оперативно оценивать состояние, устраняет барьеры, связанные с необходимостью выполнения анализа в лаборатории и дает возможность обсудить результаты с врачом на очной встрече.

Эффективность коррекции устья мочеточника в данном наблюдении в течение более, чем 1 года

остаётся на высоком уровне. Признаков рецидива ПМР или инфекции мочевых путей за период наблюдения выявлено не было. Родители не испытывают затруднения с использованием портативного анализатора мочи, удовлетворены возможностью постоянного контроля состояния ребенка, считают удобным передачу данных наблюдающему врачу. Не меньшую значимость имеет возможность проведения дифференциальной диагностики при любом эпизоде гипертермии. Наблюдение за пациентом продолжается.

Кроме того, на основании собственных клинических наблюдений мы считаем, что проведение дистанционного мониторинга на основе выполнения анализа мочи будет крайне эффективным и необходимым методом в программе реабилитации пациентов с нарушениями мочеиспускания, особенно у пациентов, которые выполняют периодическую самокатетеризацию. Постоянный мониторинг анализов мочи позволит своевременно начать антибиотикопрофилактику у пациентов этой группы, так как вероятность инфицирования мочевой системы при проведении самокатетеризации гораздо выше, чем при самостоятельном мочеиспускании. Те же проблемы высокого риска инфицирования есть и у пациентов с так называемым «ленивым мочевым пузырем», при этом состоянии мочеиспускание происходит редко, емкость мочевого пузыря повышена, вероятность инфицирования выше. Своевременное определение ИМП позволит вовремя начать антибиотикопрофилактику или же уже лечение. Кроме того, мы считаем, что постоянный мониторинг анализов мочи будет полезен пациентам с ИМП после введения ботулинического токсина, так как в этом случае есть вероятность задержки мочи и соответственно повышается риск ее инфицирования. ■

Ключевые слова: дистанционный мониторинг, анализ мочи в домашних условиях, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, портативный анализатор мочи, ЭТТА АМП-01.

Key words: remote monitoring, urine test at home, vesicoureteral reflux, portable urine analyzer, ETТА AMP-01.

Резюме:

Дистанционный мониторинг здоровья человека может открыть клиницистам широкие возможности в реабилитации пациентов и профилактике осложнений в поздний послеоперационный период. В урологической практике дистанционный мониторинг состояния мочи можно считать одним из основополагающих.

Данная публикация посвящена дистанционному мониторингу пациента 1,5 лет с врожденной аномалией развития мочеполовой системы, мультикистозом левой почки, пузырно-мочеточниковым рефлюксом II-III степени в единственную функционирующую правую почку, хроническим пиелонефритом латентного течения.

В мае 2015 года в связи с гипертермией ребенок был госпитализирован по месту жительства. В ходе обследования были выявлены признаки воспалительных изменений в анализах мочи и крови, по данным УЗИ - эхо-признаки пиелоектазии, расширения мочеточника справа. Ребенку был установлен уретральный катетер, атака пиелонефрита купирована.

17.06.2015 выполнена диагностическая цистоскопия, эндоскопическая коррекция устья правого мочеточника объемобразующим веществом. В начале июня 2016 анализ мочи ребенку родители начали выполнять с помощью портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках.

Всего за период наблюдения (начало октября 2016) было выполнено более 120 анализов (практически ежедневно). В результате ни один из анализов не продемонстрировал наличия в моче лейкоцитарной эстеразы, нитритов или эритроцитов. Клинических проявлений инфекции мочевых путей за весь период также не наблюдалось. Существенную роль наличие анализатора сыграло при проведении дифференциальной диагностики при любом эпизоде гипертермии. Наблюдение за пациентом продолжается.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Remote monitoring of the patient after endoscopic correction of the right ureter opening**

T.N. Garmanova, I.A. Shaderkin, A.A. Tsoy

Remote monitoring has great opportunities for clinicians in the rehabilitation of patients and the prevention of complications in the late postoperative period. In urological practice remote monitoring of urine status can be considered as one of the most important.

This publication is dedicated to remote monitoring of 1.5 years old patient with congenital malformations of the genitourinary system, left multicystic dysplastic kidney, 2nd – 3rd degree vesicoureteral reflux in a single functioning right kidney, chronic pyelonephritis, latent course.

In May 2015 the patient was hospitalized in the community due to hyperthermia. The survey showed signs of inflammatory changes in the blood and urine, according to the US - the echo signs pyeloectasia, dilatation of the right ureter. The was drained by urethral catheter, pyelonephritis attack was stopped.

On July 6th 2015 the patient underwent diagnostic cystoscopy, endoscopic correction of the right ureter opening with bulking agent. At the beginning of June 2016 the patient's parents started performing in-home urinalysis with a portable urine analyzer "ETTA AMP-01".

More than 120 tests were performed during the observation period (almost daily). As a result, none of the tests showed presence of leukocyte esterase, erythrocytes or nitrites in urine. Clinical manifestations of urinary tract infections for the entire period were also not observed. An important role was shown in the differential diagnosis of any episode of hyperthermia. Patient monitoring continues.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Законодательное регулирование телемедицинских услуг: мнение экспертов. Доступно <http://open.gov.ru/events/5515242/>.
2. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydroureterosis. *J Urol*. 2010;184(3):1145-51. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.066
3. Л.Б. Меновщикова, Ю.Э. Рудин Ю.Э., Т.Н. Гарманова Т.Н., В.А. Шадркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. – М.: Издательство «Перо», 2015. – 240 с.
4. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ and Woolf AS, "Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis," *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (3): 739–744.
5. Elder JS, Diaz M, Caldama AA, et al., Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis—I: reflux resolution and urinary tract infection, *J Urol* 2006; 175 (2): 716–722.
6. Williams GJ, Wei L, Lee A and Craig JC, Long-term antibiotics for preventing re-current urinary tract infection in children, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no.3, article CD001534, 2006.
7. Hannula A, Venhola M, Renko M, et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(8):1463-9.
8. Venhola M, Huttunen N-P, and Uhari M, Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children, *Scandinavian J Urol Nephrol* 2006; 40 (2): 98–102.
9. Badachi Y, Pietrera P, Liard A, Pfister C, Dacher JN. Vesicoureteric reflux and functional voiding dysfunction in children *J Radiol*. 2002 Dec; 83 (12 Pt1): 1823-7.
10. Искусство анализа. Обзор портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках / Evercare.ru / Новости и события мира телемедицины, mHealth, медицинских гаджетов и устройств. [Online]. Available: <http://evercare.ru/iskusstvo-analiza-obzor-portativnogo-analizatora-mochi-etta-amp-01-na-test-poloskakh1>. [Accessed: 21-Oct-2016].
11. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Гарманова Т.Н., Алиев Д.К. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса препаратом Vantris®: три года наблюдения. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2014; (1): 76-79.

REFERENCES (1-2, 9-10)

1. Zakonodatelnoe regulirovanie telemeditsinskih uslug: mnenie ekspertov. [Legislative regulation telemedicine services: expert opinion]. available from: <http://open.gov.ru/events/5515242/>. (in Russian)
3. Menovschikova LB, Rudin YuE, Garmanova TN, Shaderkina VA. Klinicheskie rekomendatsii po detskoj urologii-andrologii. [Clinical guidelines on pediatric urology-andrology] M.: Izdatelstvo «Pero», 2015. – 240 p. (in Russian)
10. Iskusstvo analiza. Obzor portativnogo analizatora mochi "ETTA AMP-01" na test-poloskakh / Evercare.ru / Novosti i sobyitiya mira telemeditsiny, mHealth, meditsinskih gadzhetov i ustroystv. [Online]. Available: <http://evercare.ru/iskusstvo-analiza-obzor-portativnogo-analizatora-mochi-etta-amp-01-na-test-poloskakh1>. [Accessed: 21-Oct-2016]. (in Russian)
11. Rudin Yu.E., Maruhnenko D.V., Garmanova T.N., Aliev D.K. Endoskopicheskaya korrktsiya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa preparatom Vantris®: tri goda nablyudeniya [Long-term results of endoscopic correction of VUR in complex cases using Vantris as a non-biodegradable tissue augmenting substance]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014; (1): 76-79 (In Russian)

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

Экспресс-анализ мочи

- Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях



Вес: 180 г

300 анализов на одном заряде батареи

Ресурс: 5000 исследований

Гарантия 12 месяцев

Беспроводной протокол передачи данных

Простота эксплуатации

Результат за 1 минуту

Бесплатное мобильное приложение

- Условия применения:

в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований,
для частного применения в домашних условиях

11 исследуемых параметров

- ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



Комплексное этапное лечение порока полового члена у мальчиков с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря

Ю.Э. Рудин¹, Д.В. Марухненко¹, Д.К. Алиев¹, Ю.Э. Чекериди²

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

² ГБУЗ МОДКТОБ (Московская областная детская травматолого-ортопедическая больница)

Сведения об авторах:

Рудин Ю.Э. – д.м.н., заведующий отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

E-mail: rudin761@yandex.ru

Rudin Yu.E. – Dr. Sc., Head of Pediatric Urology Department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation. E-mail: rudin761@yandex.ru

Марухненко Д.В. – к.м.н., заведующий детским уроандрологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ»

Минздрава России. E-mail: dimamarukhnenko@yandex.ru

Marukhnenko DV – PhD, head of the children's uroandrological department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation. E-mail: dimamarukhnenko@yandex.ru

Алиев Д.К. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: j.k.aliev@gmail.com

Aliev DK – Post-graduate of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health Russian Federation.

E-mail: j.k.aliev@gmail.com

Чекериди Ю.Э. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Московской областной детской травматолого-ортопедической больницы, E-mail: dr.chekeridi@mail.ru

Chekeridi E. Yu – PhD, deputy chief physician at the medical unit of Moscow Regional Children's trauma and orthopedic hospitals, E-mail: dr.chekeridi@mail.ru

Эписпадия – редкий врожденный порок развития полового члена, входящий в единый комплекс пороков: экстрофия мочевого пузыря и эписпадия. Заболевание встречается 1:100 000 новорожденных и характеризуется расщеплением, незаращением дорсальной стенки уретры на различном протяжении. Соотношение мужской и женской эписпадии составляет 5:1. Данная патология может сочетаться с другими аномалиями: экстрофией мочевого пузыря, крипторхизмом, паховой грыжей. Выделяют головчатую, венечную, стволую, субтотальную и тотальную форму эписпадии. Все мальчики с экстрофией мочевого пузыря имеют тотальную эписпадию. Головчатая, венечная и среднестолбовая формы эписпадии не имеют нарушений удержания мочи и чаще всего не сопровождаются грубой деформацией кавернозных тел. Субтотальная форма сопровождается частичным неудержанием мочи. При тотальной форме эписпадии и экстрофии мочевого пузыря отмечается расщепленная головка, полностью открытый мочеиспускательный канал по дор-

сальной поверхности, крайняя плоть также расщеплена и локализуется преимущественно в области уздечки по вентральной поверхности. Лонные кости не соединены между собой, расстояние между ними может достигать 3-4 см, при экстрофии до 5-8 см (рис. 1). Дети с тотальной эписпадией имеют откры-



Рис. 1 Пациент М., 17 лет. А. Диастаз расхождения лонных костей 12см. Б. Укорочение длины члена на 50% (5-7см)

тый сфинктер мочевого пузыря, полное недержание мочи с постоянным выделением ее наружу. Как следствие недержания мочи мочевой пузырь имеет малый объем и истонченную стенку. Половой член у больных с эписпадией значительно уменьшен в размерах, у детей с экстрофией мочевого пузыря половой член укорочен в среднем на 50% от нормальных величин и имеет выраженную дорсальную деформацию (член постоянно направлен вверх и в состоянии эрекции прижимается головкой к передней брюшной стенке) [1].

Коррекция эписпадии предусматривает создание протяженного герметичного мочеиспускательного канала, достаточной ширины без сужений и мочевого свища, устранение дорсальной деформации кавернозных тел без укорочения их длины и формирование анатомически правильной головки полового члена с наружным отверстием уретры на вершине. Хирургическое лечение тотальной и субтотальной форм эписпадии, сопровождающихся недержанием мочи, также предусматривает выполнение пластики шейки мочевого пузыря.

Традиционные методики лечения эписпадии, включая операции Cantwell-Ransley, Mitchell-Bägli, Duplay и Young привели к доказанному улучшению результатов реконструкции уретры и удлинению полового члена с улучшенными косметическими результатами [2]. Однако отдаленные результаты лечения показывают, что у каждой методики существуют определенные недостатки: укорочение ствола полового члена и сохранение деформации кавернозных тел, риск интраоперационного повреждения сосудисто-нервного пучка, частое возникновение свищей уретры и неудовлетворительный косметический результат [3].

Целью нашего исследования является разработка комплекса мер необходимых для полноценной коррекции эписпадии – формирование уретры, устранение деформации и удлинение кавернозных тел в сочетании с улучшением удержания мочи у детей с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2000 по 2014 гг. нами прооперировано 110 пациентов с эписпадией и экстрофией в возрасте от 5 дней до 18 лет. Операции новорожденным проводили на базе отделения новорожденных детской клинической больницы Св. Владимира (гл. врач. Попов В.В). Больных с эписпадией было 51: субтотальная эписпадия – у 27 детей, тотальная эписпадия – у 24. Экстрофия мочевого пузыря имела у 57 пациентов, и с экстрофией клоаки было 2 мальчика. Условно все пациенты были разделены на три группы.

В первую группу вошли 10 пациентов, прооперированных в период с 2000 по 2006 гг. по поводу эписпадии в различных клиниках Москвы и России по методике Duplay. Этим больным формировали только мочеиспускательный канал, мобилизация кавернозных тел не проводилась, не выполняли иссече-

ния рубцовой хорды и расправления кавернозных тел. Больным с экстрофией мочевого пузыря не предпринимались попытки сведения костей таза в области лонного сочленения, поскольку остеотомии таким детям не выполняли.

Вторую группу составили 18 детей, операции которым выполнены в период с 2006 по 2010 гг. Пациентам проведена пластика уретры по методике Cantwell с мобилизацией кавернозных тел, перемещением созданной уретры под кавернозные тела, в сочетании с операцией по сведению лонных костей и пластикой шейки мочевого пузыря. Однако отделения ножек кавернозных тел от ветвей лонных костей и пластики белочной оболочки по дорсальной поверхности полового члена не выполняли.

В третью группу включены 82 мальчика, которым проведен весь комплекс мер направленных на увеличение длины кавернозных тел полового члена. Пациенты оперированы в период с 2010 по 2014 гг. 32 больных имели эписпадию и 50 – экстрофию мочевого пузыря, возраст пациентов колебался от 1 года до 19 лет. (Средний возраст 4,36 лет).

Всем больным выполняли следующие обязательные исследования: клинический анализ крови, определение группы крови, резус-фактора, биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ, общий анализ мочи. Всем пациентам, способным удерживать мочу, проводилась урофлоуметрия для оценки качества мочеиспускания до и после операции. Выполнялось ультразвуковое исследование органов мочеполювой системы для исключения сочетанной патологии. Некоторым пациентам по показаниям выполнялись дополнительные исследования: цистография и экскреторная урография, цистоуретроскопия.

Особое внимание уделялось оценке внешних проявлений порока развития, анатомическим особенностям и функциональному состоянию полового члена. Измеряли длину по-

лового члена, положение меатуса (при эписпадии), ширину и длину уретральной площадки, определяли форму и диаметр наружного отверстия уретры. Длина пениса измерялась с помощью линейки, от пенисубитального угла до вершины головки в максимально натянутом положении (рис. 2).



Рис. 2. Измерение длины кавернозных тел у больного В. 10 лет с субтотальной эписпадией и укорочением полового члена

Исходное функциональное состояние полового члена устанавливали, ориентируясь на данные анамнеза со слов родителей (частота и качество утренних спонтанных эрекций). Оценить степень деформации кавернозных тел при эписпадии достаточно сложно, а у мальчиков младшего возраста в особенности, поскольку спонтанные эрекции возникают довольно редко из-за низкого уровня тестостерона. Полноценную искусственную эрекцию удавалось достигнуть только под общим наркозом, во время операции путем заполнения кавернозных тел физиологическим раствором. Для объективной оценки степени деформации кавернозных тел мы использовали транспортир. Углом деформации полового члена считали градус отклонения головки полового члена от ее нормального положения (рис. 3).

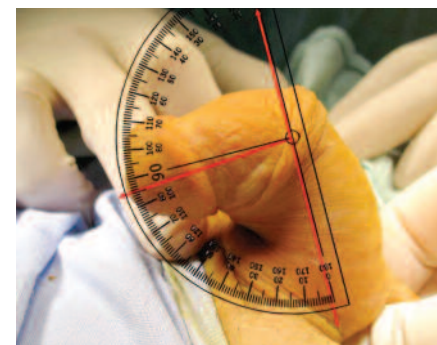


Рис. 3. Измерение угла деформации кавернозных телу больного А. 16 лет с субтотальной эписпадией и 95° дорсальной деформацией кавернозных тел

Оперативное лечение: Нами предложен комплекс мер, направленных на устранение всех причин влияющих на укорочение длины кавернозных тел у больных с эписпадией и экстрофией.

Для мальчиков с экстрофией мочевого пузыря комплексный подход предусматривал несколько этапов лечения:

1 этап. Первичное закрытие дефекта мочевого пузыря. При операции закрытия мочевого пузыря у новорожденных детей в первые 3-5 дней после рождения наибольшее значение имеют:

- мобилизация кавернозных тел от седалищных костей на протяжении 2-3 см;
- максимально близкое сведение и фиксация лонных костей.

Выполнение операций в новорожденном возрасте обусловлено большей подвижностью и эластичностью костей таза, что позволяет надежно соединить лонные кости без остеотомий. Однако какой бы реконструктивный метод не применялся для закрытия или адаптации таза в раннем детстве, симфиз будет всегда повторно открываться со временем, что обусловлено недоразвитием (гипоплазией) с укорочением лонных костей и отставанием их роста в дальнейшей жизни [4]. Если оптимальные сроки для операции в новорожденном периоде были упущены, мы выполняли закрытие мочевого пузыря с двусторонней подвздошной остеотомией по Chiari силами наших коллег ортопедо-травматологов. Отломки тазовых костей в зоне остеотомии фиксировали с помощью спиц Киршнера и накладывали иммобилизирующую кокситную гипсовую повязку на 1-1,5 мес.

2 этап. Формирование уретры и расправление кавернозных тел. Важными этапами этой операции мы считаем:

- полное выделение кавернозных тел от рубцовой хорды;
- иссечение диспластичной спонгиозной ткани уретры;

- удлинение кавернозных тел за счет пластики белочной оболочки;

- методом нанесения поперечных насечек по дорсальной поверхности;

- методом графтинга (вставки), если нанесения насечек недостаточно для полного расправления кавернозных тел;

- выполнение максимально полной мобилизации уретральной площадки от вершины головки до основания кавернозных тел, позволяющей соотнести длину создаваемой уретры с длиной кавернозных тел;

- выполнение максимальной мобилизации ножек кавернозных тел от седалищных костей;

- создание герметичной уретры достаточной ширины тубуляризованным кожным лоскутом;

Для улучшения результатов лечения, в качестве предоперационной подготовки применялись инъекции хорионического гонадотропина человека и местные аппликации препарата тестостерона и дигидротестостерона короткими курсами 7-10 дней, что способствовало кратковременному увеличению длины полового члена в среднем на 25-30% и улучшению кровообращения кавернозных тел, кожи ствола полового члена и крайней плоти [5]. Большой размер члена позволяет лучше выполнить все этапы операции мобилизовать кавернозные тела, выделить уретральную площадку, сформировать уретру, выполнить пластику крайней плоти, укрыть уретру и ушить послеоперационную рану на стволе члена без натяжения [6].

Мы использовали модификацию пластики уретры по Santwell, считаем ее наиболее эффективной для удлинения и устранения деформации кавернозных тел и предупреждения послеоперационных осложнений. Суть данной техники заключается в выделении кавернозных тел от уретральной площадки. Кавернозные тела освобождают на всем протяжении от основания

вплоть до вершины, однако отделения кавернозных тел от головки не проводят. Таким образом, пенис разделяется на составные части: правое и левое кавернозные тела, уретральная площадка с подлежащим спонгиозным телом, правая и левая сосудисто-нервные ножки (a. dorsalis penis, n. dorsalis penis.) (рис. 4) [7]. Важно помнить, что при экстрофии и эписпадии положение сосудисто-нервного пучка идет не по дорсальной, а по наружной (боковой) поверхности белочной оболочки кавернозного тела. Сосудисто-нервный пучок должен быть обязательно визуализирован и сохранен при выделении кавернозного тела для предупреждения некроза головки полового члена и эректильной дисфункции.



Рис.4 Полное выделение уретральной площадки до вершины головки

3 этап. Пластика шейки мочевого пузыря для создания удерживающего механизма. Во время первичного закрытия мы всегда выполняем пластику шейки мочевого пузыря. Создается препятствие оттоку мочи из сформированного мочевого пузыря, что при хорошем заживлении раны и сформированной шейке обеспечивает рост мочевого пузыря, увеличение его объема, это приводит к увеличению времени «сухих промежутков». Это особенно важно у детей с малыми размерами пузырной площадки (микроцистисом). Однако не всегда удается добиться хорошего заживления раны. Нередко (25%) возникает несостоятельность швов на шейке мочевого пузыря. Не удается добиться полного удержания мочи [8]. Поэтому с

целью улучшения качества жизни и социальной адаптации пациентам с недержанием мочи, выполняли повторную пластику шейки мочевого пузыря по методике Kelly с двусторонней наацетабулярной остеотомией. Выполнялась и мобилизация ножек кавернозных тел. Больным с субтотальными формами эписпадии и сохраненным удержанием мочи проводился лишь второй этап данного комплекса – формирование уретры и расправление кавернозных тел.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты прослежены в сроки от 6 месяцев до 14 лет (табл. 1).

Хорошим результатом считали следующие показатели характеризующие эффективность проведенного лечения.

1. Полное заживление послеоперационной раны и отсутствие подтекания мочи в виде свищей уретры;
2. Свободное мочеиспускание, с нормальными показателями урофлоуметрии;
3. Отсутствие деформации кавернозных тел (ровный половой член во время эрекции);
4. Отсутствие кожных подвес-

ков, деформирующих кожных рубцов на стволе полового члена, наружное отверстие уретры на вершине головки (адекватный косметический результат);

Хороший результат отмечен у 69 пациентов (62,7%). Из них 2 ребенка из первой, 8 – из второй и 59 детей – из третьей группы.

Удовлетворительным результатом считали показатели умеренного нарушения потока мочи, смещение наружного отверстия на основании головки, остаточную деформацию кавернозных тел до 15 градусов (не влияющую на репродуктивную функцию) и рубцы кожи на стволе полового члена. Таких больных было 12 (10,9%).

Отрицательный результат в виде свищей уретры, стриктуры уретры и деформации кавернозных тел были получены у 29 больных (26,4%) на этапах лечения. Эти дети были в последующем повторно оперированы.

Анализ послеоперационных осложнений представлен в таблице 2. Наиболее часто в качестве осложнения мы наблюдали свищ уретры у 11 больных (10%). Подтекание мочи из сформированной уретры наблюдали чаще у больных 1 и 2 группы. Сужение уретры выявлено у 9 пациентов (8,2%). Это осложнения также

чаще выявляли у больных 1-ой и 2-ой группы. Остаточная деформация кавернозных тел обнаружена у 8 мальчиков (7,3%), дивертикул уретры сформировался у одного ребенка (0,9%) из 1-ой группы. Свищи уретры у 11 больных были ушиты путем реконструкции уретры. Двум больным дважды проводилось ушивание свища уретры. Стеноз уретры наблюдали у 9 мальчиков (8,2%). Один ребенок имел предстенотический дивертикул уретры, который был иссечен при повторной операции. Эндоскопическое рассечение зоны сужения уретры выполнено 5 больным с хорошим эффектом. Трем пациентам (4,5%) проведена пластика уретры с имплантацией свободного лоскута крайней плоти или слизистой щеки (двум пациентам) в область сужения.

Отдельно оценивалась длина полового члена в состоянии эрекции или при максимальном растяжении кавернозных тел в длину. Известно, что средняя длина полового члена у взрослых мужчин, оперированных по поводу экстрофии, составляет 50% от нормы [9,10]. В нашем исследовании при оценке длины кавернозных тел у пациентов 1-ой группы средняя длина члена была 55% от нормы (6-7см) во взрослом состоянии. У больных 2-ой группы отмечалось увеличение показателей длины кавернозных тел (средняя длина 65% от нормы), у пациентов из третьей группы средняя длина составила 75-85% от нормы (табл. 3).

В качестве примера приводим результаты операции у больных различных групп. На рисунке 1 представлен пациент 17 лет с экстрофией мочевого пузыря из 1-ой группы, которому не выполняли ни остеотомий, ни сведения лонных костей. Как видно на цистограмме, диастаз костей лонного сочленения составляет 12 см. При этом отмечается заметное укорочение полового члена (длина члена 5-7см).

Больному К., 12лет из 2-ой группы выполнена пластика шейки мочевого пузыря с двусторонней

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения в различных группах больных

Группы больных	Хороший результат	Удовлетворительный результат	Отрицательный результат
1 группа (n=10)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	6 (5,5%)
2 группа (n=18)	8 (7,3%)	3 (2,7%)	7 (6,4%)
3 группа (n=82)	59 (53,6%)	7 (6,4%)	16 (14,5%)
ВСЕГО:	69 (62,7%)	12 (10,9%)	29 (26,4%)

Таблица 2. Характер осложнений в зависимости от метода лечения эписпадии

Группа пациентов	Характер осложнений				Число осложнений
	Свищ уретры	Стриктура уретры	Деформация кавернозных тел	Дивертикул уретры	
1 группа (пластика уретры по Duplay, без сведения костей лона) n=10	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	6 (60%)
2 группа (пластика уретры по Cantwell + сведение лонных костей) n=18	3 (16,7%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	0 (0%)	7 (38,9%)
3 группа (этапное лечение) n=82	6 (7,3%)	5 (6,1%)	5 (6,1%)	0 (0%)	16 (19,5%)
Всего n=110	11 (10%)	9 (8,8%)	8 (7,3%)	1 (0,9%)	29 (26,4%)

надацетабулярной остеотомией, сведением и фиксацией лонных костей. На рентгенограмме костей таза диастаз лонных костей составил 4 см, отмечено, увеличение длины полового члена (рис. 5).



Рис. 5. Пациент К., 12 лет. А. Рентгенограмма костей таза через 4 недели после операции, видны зоны подвздошной остеотомии с обеих сторон. Б. отмечено увеличение кавернозных тел (8-9 см)

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленный нами опыт лечения пациентов с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря позволил установить основные факторы определяющие длину кавернозных тел:

- исходная длина кавернозных тел (врожденная);
- диастаз лонных костей;
- степень мобилизации ствола и ножек кавернозных тел;
- степень дорсальной деформации кавернозных тел за счет гипоплазии белочной оболочки по дорсальной поверхности;
- длина искусственной уретры (у ранее оперированных больных).

На рисунке 6А представлена схема положения кавернозных тел у пациента с экстрофией мочевого пузыря и диастазом костей лонного сочленения. За счет расхождения лонных костей наблюдается растяжение ножек кавернозных тел в стороны, тем самым укорачивается длина пениса. На рисунке 6Б стрелками указано направление мобилизации ножек кавернозных тел, что способствует удлинению полового члена. На рисунке 6В продемонстрировано, что при сведении лонных костей длина полового члена еще больше увеличивается. Очень важным моментом

во время операции для первичного закрытия экстрофированного мочевого пузыря является максимальное сведение костей лона и фиксация их в таком положении. Без двусторонней остеотомии костей таза это удастся успешно сделать только у новорожденных в первые 5-10 дней после рождения. Если эти сроки упущены, наилучшие результаты первичного закрытия мочевого пузыря при экстрофии можно добиться, выполняя двустороннюю подвздошную надацетабулярную остеотомию по Chiari [11,12].

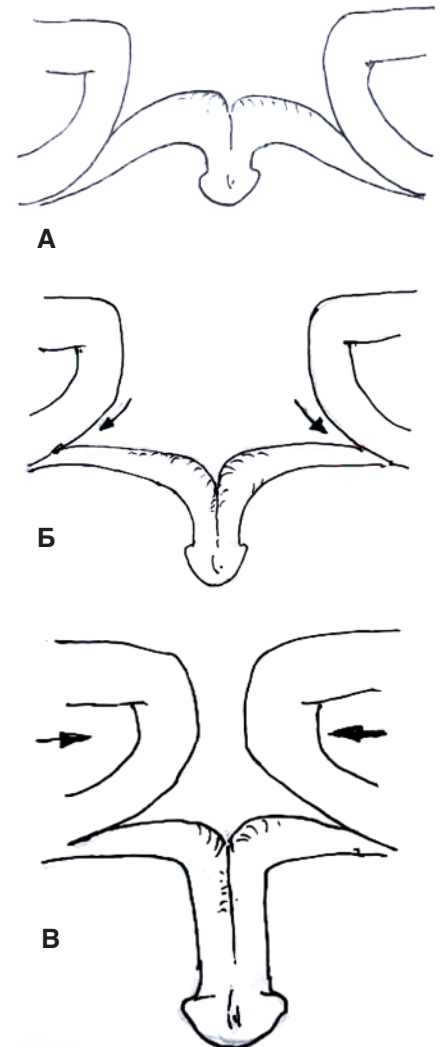


Рис. 6. Схема отражающая прямую зависимость длины кавернозных тел от диастаза лонных костей и степени мобилизации ножек кавернозных тел от лонных костей

Таблица 3. Длина полового члена (см) у больных с эписпадией через 6 месяцев после хирургического лечения

Возраст	Норма \pm SD	1 группа	2 группа	3 группа
Новорожденные	3,0 \pm 0,4	-	-	-
0-5 мес	3,9 \pm 0,8	-	-	-
6-12 мес	4,3 \pm 0,8	-	-	-
1-2 года	4,7 \pm 0,8	-	3,3	3,7
2-3 года	5,1 \pm 0,9	-	3,6	4,4
3-4 года	5,5 \pm 0,9	-	3,8	5,0
4-5 лет	5,7 \pm 0,9	-	4,0	5,0
5-6 лет	6,0 \pm 0,9	-	4,2	4,8
6-7 лет	6,1 \pm 1,0	3,9	4,2	4,8
7-8 лет	6,2 \pm 1,0	3,7	4,2	4,8
8-9 лет	6,3 \pm 1,0	3,8	4,3	5,0
9-10 лет	6,3 \pm 1,0	3,8	4,4	5,0
10-11 лет	6,4 \pm 1,1	3,7	4,5	5,0
Взрослые	13,3 \pm 1,6	7,3	9,0	10,5

Существует несколько вариантов мобилизации ножек кавернозных тел: без отсечения от лонных костей и полного отсечения

ножек кавернозных тел от места их прикрепления к костям. Последний вариант предложили J.H. Kelly и соавт. в 1971 (рис.7) [13]. Однако нужно знать, что отсепаровка ножек кавернозных тел от кости может повлечь за собой повреждение (пересечение) сосудисто-нервных пучков полового члена, что приводит к ишемии и некрозу головки полового члена и импотенции. Поэтому, автор предложил отделять кавернозные тела вместе с частью надкостницы, тем самым сохраняя сосуды и нервные стволы полового члена. Данная методика успешно используется нами последние три года.

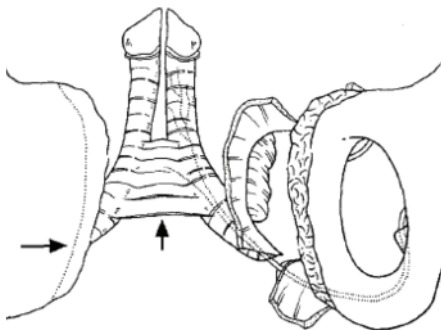


Рис.7. Схема периостальной мобилизации ножек кавернозных тел

Еще одним фактором, влияющим на длину кавернозных тел, является степень их дорсальной деформации. У больных с эписпадией и экстрофией имеется деформирующая хорда (зачаток порочной спонгиозной ткани уретры) расположенной по дорсальной поверхности в области уретральной площадки). Существуют данные патоморфологических исследований, выявившие отклонения в строении белочной оболочки дорсальной порции кавернозных тел у больных с экстрофией и эписпадией [14]. Явления гипоплазии, разрастания соединительной ткани считают причиной медленного роста и укорочения длины белочной оболочки кавернозных тел по дорсальной поверхности, сохранения дорсальной деформации. Для увеличения ее длины нами предложена модификация операции, заключающаяся в выполнении множественных поверхностных поперечных насечек белочной

оболочки по дорсальной поверхности. Это позволяет добиться выпрямления полового члена за счет удлинения дорсальной части кавернозных тел (рис.8). В случае грубых

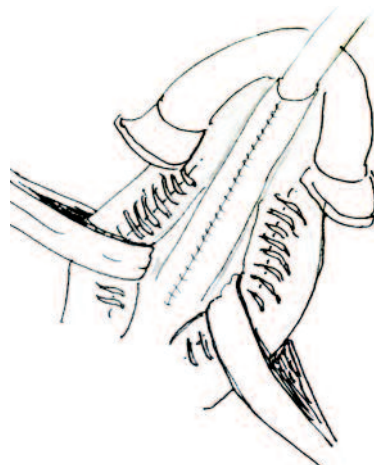


Рис.8. Схема нанесения поверхностных поперечных насечек на белочную оболочку кавернозных тел по дорсальной поверхности

рубцовых изменений белочной оболочки, когда нанесенных насечек оказывается недостаточно, мы выполняем пластику белочной оболочки со вставкой свободного лоскута препуция по типу «графтинга». Суть метода заключается в

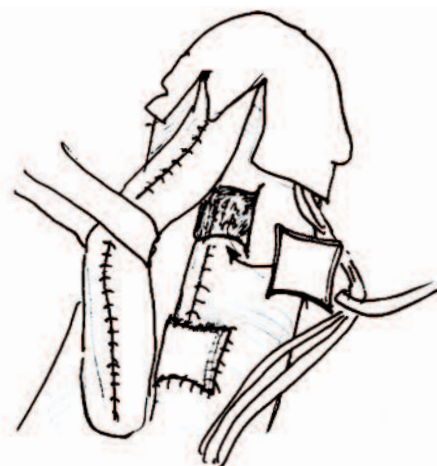
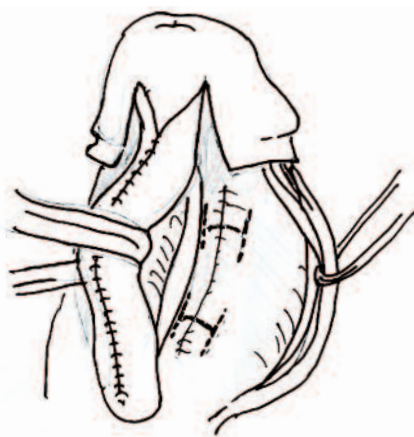


Рис.9. Схема аугментирующей пластики белочной оболочки путем «графтинга» - вшивания квадратных свободных лоскутов кожи крайней плоти в рассеченную белочную оболочку дорсальной поверхности кавернозных тел

выполнении двух параллельных Н-образных разрезов на дорсальной поверхности белочной оболочки. При тракции и мобилизации кавернозного тела вверх Н-образный разрез превращается в дефект белочной оболочки квадратной формы, который закрывают свободным лоскутом внутреннего листка крайней плоти [15]. При выраженной деформации и длинных кавернозных телах требуется аугментация белочной оболочки 4 лоскутами «графтами», по 2 на каждое кавернозное тело (рис. 9).

Наш опыт показал, что для полного расправления кавернозных тел необходимо обеспечить максимальное удлинение уретральной площадки это возможно при полном выделении головчатого отдела уретры, для того чтобы длина соответствовала длине кавернозных тел. Мобилизация уретральной площадки в области головки позволяет увеличить длину уретры дополнительно на 4-8 мм. За счет этого имеется возможность избежать перемещения уретры на вентральную поверхность в области венечной борозды (гипоспадического меатуса). Кроме того, удастся сформировать анатомически более правильный вариант наружного отверстия уретры на вершине. Важным моментом при этом является сохранение соединения между головкой, кавернозными телами и уретральной площадкой, в отличие от полного «дизэмблинга»,

применяемого при операции Perovic [14] или Mitchell-Bagli [16], когда половой член разделяется на кавернозные тела, рассеченные на всем протяжении, с соответствующими половинками головки и уретральную площадку. Тем самым удается сохранить более адекватное кровоснабжение головки и дистальной части создаваемой уретры, снижая при этом риск возникновения осложнений в виде стеноза меатуса, обусловленного ишемией тканей мобилизованной уретральной площадки, и образования свищей.

У ранее оперированных больных на степень деформации члена может влиять укорочение уретры, когда длина мобилизованных кавернозных тел оказывается больше длины ранее сформированной уретры. В таких случаях для полного расправления кавернозных тел требуется аугментация (увеличение длины уретры). С этой целью мы ис-

пользовали у двух больных пластику уретры поперечным тубуляризованным лоскутом крайней плоти на сосудистой ножке.

ВЫВОДЫ

1. Выявление всех факторов влияющих на длину кавернозных тел при эписпадии и экстрофии, позволяет определить пути наиболее радикальной коррекции данного порока развития.

2. Пациентам с экстрофией мочевого пузыря показано выполнение первичного закрытия мочевого пузыря вместе со сведением и фиксацией лонных костей, с мобилизацией ножек кавернозных тел от седалищных костей. В случае если этого не было сделано в раннем новорожденном периоде, показано выполнение данной операции в сочетании с двусторонней подвздошной остеотомией по Chiari.

3. Модификация пластики уретры по Santwell в сочетании с множественными поверхностными поперечными насечками по дорсальной поверхности белочной оболочки и выделением уретральной площадки в области головки более предпочтительна, т.к. обеспечивает достаточную мобилизацию кавернозных тел и при этом сохраняется адекватное кровоснабжение дистальной части создаваемой уретры, снижая риск возникновения осложнений в виде ишемии тканей и образования свищей.

4. Предложенный комплекс мер по лечению эписпадии позволяет достичь оптимальных косметических и функциональных результатов, а также снизить частоту осложнений с 60% до 19,51%, а также распрямить кавернозные тела и увеличить длину полового члена на 20-25%. ■

Ключевые слова: эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

Key words: epispadias, bladder exstrophy, surgical treatment, long-term results.

Резюме:

Введение. Основные проявления эписпадии характеризуются частичным или полным расщеплением уретры. Половой член укорочен за счет расхождения лонных костей, имеет дорсальную деформацию различной степени из-за гипоплазии белочной оболочки по дорсальной поверхности. Головка полового члена уплощена, крайняя плоть покрывает лишь ее вентральную поверхность. Мальчики с субтотальной и тотальной эписпадией имеют частичное или полное недержание мочи.

Материалы и методы. Ретроспективно исследовано 110 пациентов, оперированных с 2000 по 2014 гг по поводу эписпадии и экстрофии мочевого пузыря в возрасте от 5 дней до 18 лет. Больных с эписпадией было 51, из них 27 с субтотальной и 24 мальчика с тотальной эписпадией. Экстрофия мочевого пузыря – у 57 пациентов, и с экстрофией клоаки – 2 мальчика. Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 10 пациентов, оперированных в различных клиниках по методике Duplay. Во вторую группу включено 18 детей, которым проведена пластика уретры по методике Santwell с мобилизацией кавернозных тел, перемещением созданной уретры под кавернозные тела, в сочетании

Summary:

A complex Suquential treatment of penile malformation in boys with epispadias and bladder exstrophy

Yu.E.Rudin, D.V.Maruhnenko, D.K.Aliev, Yu.E.Chekeridi

Introduction. Main symptoms of epispadias are characterized by partial or complete splitting of the urethra. The penis is shortened due to the separation of symphysis pubis and has dorsal deformation because of tunica albuginea hypoplasia on its dorsal side. The glans penis is flattened and the foreskin covers only its ventral side. Boys with subtotal and total epispadias have partial or complete urinary incontinence.

Materials and methods. 110 patients, who underwent surgery for epispadias and bladder exstrophy (aged 5 days to 18 years), were retrospectively analyzed from 2000 to 2014. Among the patients, 51 of them were suffering from epispadias (27 boys had subtotal and 24 – total epispadias). Bladder exstrophy was found in 57 patients and cloacal exstrophy – in 2 boys. All patients were divided into three groups. The first group comprised 10 patients who received surgery by the method proposed by Duplay. The second group included 18 children who received Cantwell urethral reconstructive surgery with the mobilization of cavernous bodies and shift of the newly-formed urethra under the cavernous bodies. The

с операцией по сведению лонных костей и пластикой шейки мочевого пузыря. Третью группу составили 82 мальчика, которым проведен весь комплекс мер направленных на увеличение длины кавернозных тел полового члена. 1-ый этап: первичное закрытие дефекта мочевого пузыря в случае экстротрофии мочевого пузыря с периостальной мобилизацией ножек кавернозных тел. 2-ой этап: выполнялось формирование уретры и расправление кавернозных тел по методике Cantwell в модификации. Выполнялось полное выделение уретральной площадки до вершины головки, мобилизация кавернозных тел с полным выделением их от рубцовой хорды, удлинением дорсальной порции кавернозных тел (путем нанесения множественных поперечных насечек белочной оболочки или графтинга), уретропластика. 3-ий этап: пластика шейки мочевого пузыря для создания удерживающего механизма у мальчиков с недержанием мочи.

Результаты: Отдаленные результаты прослежены в сроки от 6 месяцев до 14 лет. Среди осложнений мы наблюдали свищ уретры, стриктуру уретры, остаточную деформацию кавернозных тел и дивертикул уретры, выявленный у одного ребенка. Осложнения в первой группе наблюдения составили 60%, во второй группе – 38,9%. Осложнения в третьей группе при применении комплексного этапного подхода к лечению составили всего 19,5%.

Выводы: Предложенный комплекс мер по лечению эписпадии позволяет достичь оптимальных косметических и функциональных результатов, снизить частоту осложнений с 60% до 19,51%, а также увеличить длину полового члена с 50% до 85% от нормальных показателей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

procedure was combined with the surgery for osteosynthesis of pubis symphysis disruption and urinary bladder neck reconstruction. The third group comprised 82 boys who received a package of measures to magnify the length of cavernous bodies of the penis. In first stage, primary correction of urinary bladder deficiency was performed (in case of bladder exstrophy combined with the mobilization of periosteal corpus cavernosum cruris). During the second stage, urethral formation was being conducted combined with cavernous bodies dilatation according to the modified Cantwell protocol. In this case, the following procedures were performed: complete removal of the urethral plate up to the end of the glans penis; mobilization of the cavernous bodies coupled with their complete separation from cicatricial scarring and elongation of the dorsal part of the cavernous bodies (by performing multiple incisions in the tunica albuginea, which is referred as grafting); urethroplastics. The third stage included plastic surgery of the cervix vesicae in order to create a mechanism for urine retention in boys who suffer from urinary incontinence.

Results. Distinct results were traced in patients aged from 5 months to 14 years. Among the complications, we observed urethral fistula, urethral stricture, residual deformations of the cavernous bodies and the urethral diverticuli, which was found in one child. Complications were observed in 60% of the patients in the first group and in 38.9% - in the second. The third group, in which complex step-by-step approach was applied, demonstrated complications only in 19.5% of cases.

Conclusions. The proposed package of measures aimed at treating epispadias allows to achieve suitable cosmetic and functional results, lower the frequency of complications from 60% to 19.51% and magnify the length of the penis from 50% to 85% (compared to normal values).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполовой системы. Киев. Здоровье, 1987. С. 331-332
2. Gearhart JP, Jeffs RD. The bladder exstrophy-epispadias complex. In Walsh PC, Campbell MF, eds. Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, P.1939.
3. Hafez AT, El-Sherbiny MT, Shorrab AA, El-Mowafi H. Complete primary repair of bladder exstrophy in children presenting late and those with failed initial closure: single center experience. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1549-1552.
4. Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P. Pediatric urology, 2nd edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010. P. 386-411.
5. Perovic SV, Vukadinovic V, Djordjevic ML, Djakovic NG. Penile disassembly technique for epispadias repair: variants of technique. *J Urol* 1999;162(3 Pt 2):1181-1184.
6. Surer I, Baker LA, Jeffs RD, Gearhart JP. The modified Cantwell-Ransley repair in exstrophy and epispadias: 10 year experience. *J Urol* 2001;164(3 Pt 2):1040-1042.
7. Cantwell FV. Operative treatment of epispadias repair by transplantation of the urethra. *Ann Surg* 1895;22(6):689-694.
8. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Чекериди Ю.Э., Рассовский С.В., Руненко В.И. Способы коррекции экстротрофии мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия* 2009;(4): 26-31
9. Jaureguizar E, Lobato R. Penile length in adult after bladder exstrophy reconstruction. *J. Pediatric urology* 2008;4(1):77.
10. Silver RI, Yang A, Ben-Chaim J, Jeffs R, Gearhart JP. Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. *J Urol* 1997;157(3): 999-1003.
11. Ransley PG, Duffy PG, Wollin M. Bladder exstrophy closure and epispadias repair. In: Spitz L, Nixon HH, eds. Operative Surgery. London: Butterworths; 1988:620-632.
12. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. СПб., ООО «Раритет-М», 1999, С.15-17
13. Kelley JH, Eraklis AJ. A procedure for lengthening the phallus in boys with exstrophy of the bladder. *J Pediatr Surg* 1971; 6(5):645-649.
14. Perovic SV, Djinnovic RP. New insight into surgical anatomy of epispadiac penis and its impact on repair. *J Urol*. 2008; Volume 179(2): 689-695.
15. Рудин Ю.Э. Патент на изобретение № 2429790. Способ хирургического лечения порока полового члена при эписпадии и экстротрофии мочевого пузыря. URL: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1478808065125
16. Mitchell ME Bagli DJ. Complete penile disassembly for epispadias repair: the Mitchell technique. *J Urol*. 1996;155(1):300-304.

REFERENCES (1, 8, 12, 15)

1. Lopatkin N.A., Lyul'ko A.V. Anomalii mocheполоvoj sistemy. [Anomalies of the urogenital system]. Kiev. Zdorov'e, 1987. P. 331-332. (in Russian)
8. Rudin Yu. E., Maruhnenko D. V., Chekeridi Yu. E., Runenko V.I. Sposobyi korrektsii ekstrofi mochevogo puzirya u detey. [Methods for the correction of bladder exstrophy in children] *Detskaya hirurgiya*. 2009;(4):18-22. (in Russian)
12. Ashkrafi K.U., Holder T.M. *Detskaya hirurgiya*, Rukovodstvo St.Petersburg. ООО «Raritet-M», 1999, s.15-17. (in Russian)
15. Rudin Yu.E. Patent na izobretenie № 2429790. Sposob hirurgicheskogo lecheniya poroka polovogo chlena pri epispadii i ekstrofi mochevogo puzirya. [The method of surgical treatment of malformation of the penis with epispadias and exstrophy of the bladder]. Available from: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1478808065125

К 60-летию со дня рождения Усупбаева Акылбек Чолпонкуловича



6 декабря 2017 года исполнилось 60 лет директору Республиканского Научного Центра Урологии при Национальном Госпитале Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, заведующему кафедрой урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, доктору медицинских наук, профессору Усупбаеву Акылбек Чолпонкуловичу.

Усупбаев А.Ч. родился в 1956 г. в Таласской области Кыргызской Республики. После окончания КГМИ в 1980г начал работать рядовым урологом в ГКБ №1 затем стал главным врачом ГКБ СМП г. Бишкек (2003г). По его личной инициативе был построен Республиканский Научный Центр Урологии НГ МЗ КР, который в настоящее время оказывает высококвалифицированную помощь населению.

А.Ч. Усупбаев – видный ученый, клиницист и педагог. В 1991 году защитил кандидатскую диссер-

тацию на тему «Клинико-функциональное состояние почек и гепатобилиарной системы у больных, перенесших почечную колику», в 2000 году защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-функциональная взаимосвязь почечно-каменной болезни с заболеваниями органов пищеварения, их лечение и профилактика». С 2000 г. является Главным специалистом МЗ КР, председателем диссертационного совета и аттестационной комиссии по присвоению квалификационной категории врачам урологам, председателем Ассоциации урологов и андрологов КР, а также членом Всемирной, Европейской ассоциации урологов и стран СНГ. С 2001 года является заведующим кафедрой урологии и андрологии Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, профессором кафедры урологии КРСУ. С 2016 года – президент Кыргызской ассоциации клинической химии и лабораторной диагностики.

С 2003 г. вся деятельность А.Ч. Усупбаева связана с Республиканским Научным Центром Урологии, на базе которого им и его учениками организованы отделения урогинекологии, андрологии, мочекаменной болезни и реконструктивно-восстановительной хирургии с эндоурологией.

На базе Республиканского Научного Центра Урологии, по инициативе профессора Усупбаева А.Ч., с 2004 г. ежегодно проводятся месячные и недельные благотворительные акции по вопросам мужского здоровья в КР. Были разработаны и внедрены новые современные малоинвазивные методы диагностики и лечения мочекаменной болезни в Кыргызской Республике.

Внедрены лапароскопические операции в урологии, операции по замене пола, слинговые операции при недержании мочи у мужчин и женщин, различные виды пластических операций на мочеиспускательном канале.

Разрабатываются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний в урологии. Проводятся все виды операций при опухолях почек, мочевого пузыря и простаты, активно внедряются симультанные операции на смежных органах.

Усупбаев А.Ч. высоко-квалифицированный хирург-уролог под руководством которого защищены 4 докторские и 26 кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 400 научных статей, 6 монографий, учебник «Урология» на кыргызском, русском и английском языках, 1 учебное пособие, имеет 31 методических рекомендаций, 36 патентов на изобретение, 19 удостоверений на рационализаторские предложения.

Профессор А.Ч. Усупбаев является отличником здравоохранения и образования КР (1999 г.); награжден почетной грамотой КР (2006 г.); ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач КР» (2011 г.), он лауреат Академической премии имени И.К. Ахунбаева (2011 г.); за вклад в развитие изобретательской деятельности и патентного дела, награжден золотой медалью им. В.И. Блинникова Евразийской патентной организацией (2012 г.);

Доктор медицинских наук, профессор, Усупбаев А.Ч. в настоящее время находится в расцвете сил и полон научных замыслов, желаем ему дальнейшего роста, благополучия и крепкого здоровья!!! 🍀





**«Медицина – это не сфера обслуживания в виде
медицинских услуг, а искусство врачевания»**

(В.В. Путин, Президент Российской Федерации)



Москва 2016
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

