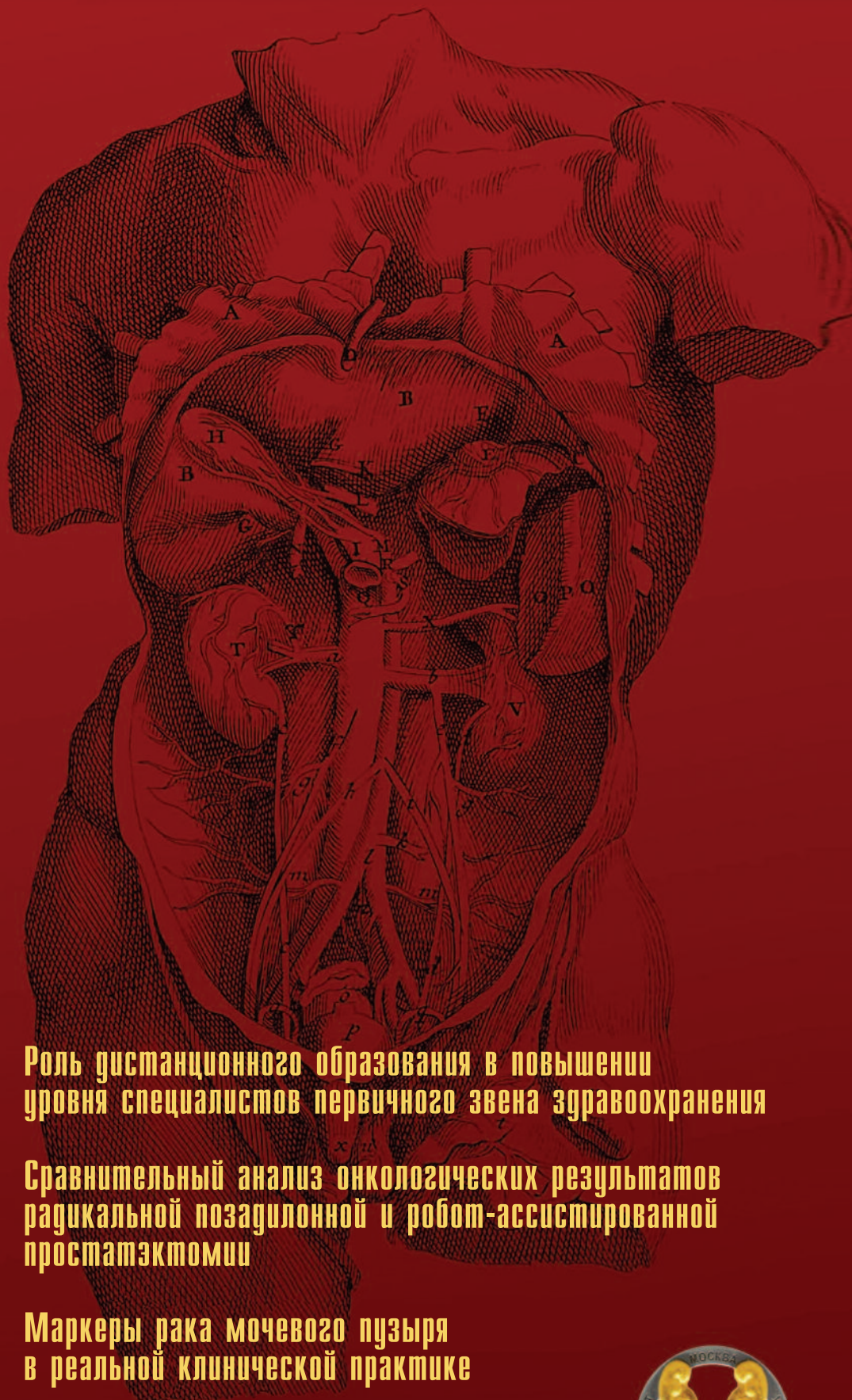


УРОЛОГИЯ



Роль дистанционного образования в повышении уровня специалистов первичного звена здравоохранения

Сравнительный анализ онкологических результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии

Маркеры рака мочевого пузыря в реальной клинической практике

Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом



Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2015

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>	Е.П. Какорина , <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>
М.К. Алчинбаев , <i>д.м.н., профессор (республика Казахстан)</i>	А.Д. Каприн , <i>д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН (Москва)</i>
С.Х. Аль-Шукри , <i>д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)</i>	В.Л. Медведев , <i>д.м.н., профессор (Краснодар)</i>
А.В. Амосов , <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	А.И. Неймарк , <i>д.м.н., профессор (Барнаул)</i>
В.И. Вощула , <i>д.м.н., профессор (Республика Беларусь)</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>

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
(№ 2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 № 22/49)
Тираж 5000 экз.

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, А.В. Казаченко,
И.А. Шадёркин, В.А. Шадёркина, О.В. Золотухин,
Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, А.А. Цой,
М.В. Григорьева, М.М. Зеленский*

Роль дистанционного образования в повышении уровня знаний специалистов первичного звена здравоохранения. 4

О.В. Константинова, В.А. Шадеркина

Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. 11

*Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко
В.В. Потапов, Я.В. Зулин*

Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. 16

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади,
А.Н. Шевченко И.В. Каплиева, Л.К. Трпитакис*

Экспрессия маркеров неангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. 20

*А.В. Говоров, А.О. Васильев, М.В. Ковылина,
Е.А. Прилепская, Г.А. Ковнацкая, Д.Ю. Пушкарь*

Эффективность криодействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания и оттаивания. 24

ОНКОУРОЛОГИЯ

П.И. Раснер, Д.В. Котенко, Д.Ю. Пушкарь

Сравнительный анализ онкологических результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы. 30

*А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, М.П. Кривенко, Г.А. Ковченко,
Э.З. Рабинович, Л.М. Никонова, Ф.Д. Ромих*

Согласование результатов определения уровня хромогранина А различными тест-системами. 36

*А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк,
Д.Д. Арзамасцев, Д.В. Торбик*

Использование суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы: наш первый опыт. 42

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Рошин,
Д.В. Перепечин, Ю.А. Лошилов, Л.М. Никонова,
Е.В. Касатонова, М.О. Положенцева*

Сравнительное исследование ряда коммерческих маркеров рака мочевого пузыря в реальной клинической практике. 48

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE ORGANIZATION

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, A.V. Kazachenko,
I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina, O.V. Zolotukhin,
D.A. Voitko, M.Y. Prosyannikov, A.A. Tsoi,
M.V. Grigorieva*

The distance education in the training of the primary medicine care specialists. 4

O.V. Konstantinova, V.A. Shaderkina

Epidemiological evaluation of the urolithiasis in outpatient practice. 11

*E.V. Kulchavenya, D.P. Kholto bin, S.Y. Shevchenko,
V.V. Potapov, Y.V. Zulin*

The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice. 16

EXPERIMENTAL UROLOGY

*O.I. Kit, E.M. Franciyanc, S.N. Dimiriadi,
I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki*

Neangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. 20

*A.V. Govorov, A.O. Vasiliev, M.V. Kovilina,
E.A. Prilepskaya, G.A. Kovnatskaya, D.Yu. Pushkar*

Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing. 24

ONCOUROLOGY

P.I. Rasner, D.V. Kotenko, D.Y. Pushkar

Comparative analysis of the oncological outcomes after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. 30

*A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, M.P. Krivenko, G.A. Kovchenko,
Je.Z. Rabinovich, L.M. Nikonova, P.D. Romikh*

Comparison of chromogranin-A levels determined by different test systems in patients with prostate diseases. 36

A.I. Neymark, B.A. Tachalov, D.D. Neymark, D.D. Arzamasev, D.V. Torbik

Application of the superselective roentgen-endovascular chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience. 42

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, D.A. Roschin,
D.V. Perepechin, Y.A. Loschilov, L.M. Nikonova,
E.V. Kasatonova, M.O. Polozhentseva*

Comparative investigation of several commercial test systems for bladder cancer diagnostics in actual clinical practice. 48

ЭНДОУРОЛОГИЯ

И.Г. Паршенкова, В.В. Дутов, А.А. Румянцев, Э.А. Мамедов
Малоинвазивные методы лечения мочекаменной
болезни единственной почки..... 54

АНДРОЛОГИЯ

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник
Современный взгляд на применение силденафила цитрата... 60

*К.К. Антонов, А.А. Еркович, Д.Д. Цырендоржиев,
Н.Н. Кузнецова, В.Я. Фарбинович, Р.М. Курбаналиев*
Патогенетическая роль хронического бактериального
простатита в формировании андрогенодефицита
у пациентов фертильного возраста..... 66

О.И. Аполихин, Т.С. Лукаш, Е.А. Ефремов, С.С. Красняк
Современный взгляд на проблему эректильной дисфункции
у пациентов после хирургической коррекции сердечно-
сосудистых заболеваний (обзор литературы)..... 72

Н.С. Тагиров, О.Е. Тера
Эффективность Простагинола в комплексном
лечении хронического простатита..... 78

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

*М.Ю. Гвоздев, Н.В. Тупкина, Г.Р. Касян, Ю.В. Иванова,
А.В. Глотов, Д.М. Дерягина, Д.Ю. Пушкар*
Сравнительный рандомизированный анализ эффективности
и безопасности субуретральных петель TVT-O и TVT-Abbrevo
при коррекции недержания мочи у женщин..... 82

Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин
Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным
доступом: современный взгляд на проблему..... 88

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*В.Н. Цыганков, А.М. Францевич, А.А. Теплов,
А.А. Грицкевич, Б.К. Момджан, С.С. Пьяникин*
Применение сосудистого окклюдера в лечении профузной
макрогематурии после резекции почки у больного
светлоклеточным раком..... 94

А.В. Прохоров
Редкий случай абсцесса семенного канатика,
осложненного наружным свищом мошонки,
острым гнойным деферентитом и эпидидимитом..... 98

*К. М. Ньюшко, М. А. Борисов, А. С. Калпинский,
Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн*
Резекция подковообразной почки у больной
почечно-клеточным раком..... 102

НА СТЫКЕ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

С.К. Яровой, Р.Р. Максудов
Нефролитиаз и метаболические остеопатии
на фоне соматических заболеваний..... 108

*В.Н. Синюхин, В.Н. Ташлицкий, А.В. Сивков,
С.В. Арзуманов, Т.А. Коробова*
Фуранкарбоксиловая кислота у больных при терминальной
стадии почечной недостаточности: описание методики
определения и собственные результаты..... 116

ENDUROLOGY

I.G. Parashenkova, V.V. Dutov, A.A. Rumiantsev, E.A. Mamedov
Minimally invasive approaches to the treatment of
solitary kidney urolithiasis..... 54

ANDROLOGY

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, Ya. I. Melnik
Contemporary view on sildenafil citrate..... 60

*K.K. Antonov, A.A. Erkovich, D.D. Tsirendorjiev,
N.N. Kuznecova, V.Y. Farbirovich, R.M. Kurbanaliev*
Pathogenetic role of the chronic bacterial prostatitis
in the development of androgen
deficiency in fertile patients (review)..... 66

O.I. Apolikhin, T. S. Lukash, E.A. Efremov, S.S. Krasnyak
The modern view on the problem of erectile dysfunction
in patients with cardiovascular diseases demanding
surgical correction..... 72

N.S. Tagirov, O.E. Tera
Efficacy of Prostatinol in the complex treatment
of chronic prostatitis..... 78

URINATION DISORDERS

*M.Y. Gvozdev, N.V. Tupikina, G.R. Kasjan, Y.V. Ivanova,
A.V. Glotov, D.M. Deryagina, D.Y. Pushkar*
Comparative analysis of the efficacy and safety
of suburethral slings TVT-O and TVT-Abbrevo
in female incontinence treatment..... 82

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin
Prosthetic reconstruction of the pelvic floor using vaginal
approach: contemporary view..... 88

CLINICAL CASE

*V.N. Tsigankov, A.M. Frantsevic, A.A. Teplov, A.A.
Gritskevich, B.K. Momdjan, S.S. Piyanikin*
Vascular occlusion device for profuse
macrohematuria after the partial nephrectomy
in patients with kidney cancer..... 94

A.V. Prokhorov
A rare case of abscess of the spermatic cord, complicated
external fistula of the scrotum, acute purulent
deferentitis and epididymitis..... 98

*K.M. Nyushko, M.A. Borisov, A.S. Kalpinskiy,
B.Y. Alekseev, A.D. Kaprin*
Partial nephrectomy of the horseshoe kidney in female
patient with renal cancer..... 102

AT THE JUNCTION SPECIALTIES

S.K. Jarovoi, R.R. Maksudov
Nephrolithiasis and metabolic
osteopathy due to somatic diseases..... 108

*V.N. Sinyukhin, V.N. Tashlitskiy, A.V. Sivkov,
S.V. Arzumanov, T.A. Korobova*
Furancarboxylic acid in patients with terminal
renal insufficiency: description method
and own experience..... 116

Роль дистанционного образования в повышении уровня знаний специалистов первичного звена здравоохранения

The distance education in the training of the primary medicine care specialists

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, A.V. Kazachenko, I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina, O.V. Zolotukhin, D.A. Voitko, M.Y. Prosyannikov, A.A. Tsoi, M.V. Grigorieva

Introduction. Distance medical education is a today's reality. Medical specialists should use nowadays the newest and the most actual knowledge in their work. This article outlines the development and application of the Distance Education Program for primary care physicians.

Materials and methods. The unique distance education program was developed in the National Scientific Institute of Urology in 2009 during the realization of the "Urology" program, which was being constantly improved. Initially only the urologists were the target group, further on the Program for primary care physicians was developed as well.

Results. Distance educational urological program for primary care specialists named "Basics of prophylaxis, diagnostics, treatment and rehabilitation of oncurological diseases" was conceived as 72-hour video course with 19 lectures and interim testing, creation of clinical case and exam. Pilot project recruited 30 physicians in Lipetzki region: 23 successfully finished the course, 4 finished the course partly and 3 withdrawn from participation.

Conclusions. Distance medical education is a contemporary reality. All the necessary technical conditions for the realization of good distance training are already developed and present and need to be implemented in different clinical branches.

О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, А.В. Казаченко¹, И.А. Шадёркин¹, В.А. Шадёркина¹, О.В. Золотухин^{2,3}, Д. А. Войтко¹, М.Ю. Просянников¹, А.А. Цой¹, М.В. Григорьева¹, М.М. Зеленский¹

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

²БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж

³Кафедра урологии и андрологии ИДПО ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», Воронеж

Дистанционное обучение – взаимодействие преподавателя и учащихся между собой на расстоянии, имеющее все присущие учебному процессу компоненты (цели, содержание, методы, организационные формы, средства обучения) и реализуемое специфическими средствами интернет-технологий или другими средствами, предусматривающими интерактивность [1]. Это одна из самых молодых форм образования в медицинской среде. Термин «дистанционное образование» все больше входит в обиход преподавательского состава учебных учреждений и медицинских работников. Причиной этого является необходимость постоянного пополнения и обновления знаний, полученных во время обучения в ВУЗе и организационные сложности в получении непрерывного образования. Так, курс по урологии в медицинском ВУЗе студенты проходят на 4-м году обучения, а его длительность составляет всего 38 часов, из которых 10 часов – лекций и 28 часов – практических занятий. По мнению большинства урологов этого явно недостаточно для получения необходимого объема профессиональных знаний.

Последипломное образование в нашей стране зародилось в 30-е годы XIX века, когда университеты Моск-

вы, Казани и Киева стали практиковать обучение врачей, с целью повышения их квалификации. Также применяли стажировки в зарубежных клиниках. В 1885 году в Санкт-Петербурге был открыт первый в мире клинический институт для усовершенствования врачей, ныне Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования [2].

Медицинское последипломное образование в СССР стало единой государственной системой в 1964 году. В 1965 году все институты усовершенствования врачей были переданы Минздраву СССР, а в 1968 году – введена интернатура [2].

Поиск оптимальной модели учебной подготовки привёл в конце 90-х годов XX века к признанию необходимости непрерывного медицинского последипломного образования, что выразилось в изменении парадигмы от «образование на всю жизнь» на «образование через всю жизнь» [2].

Медицинское последипломное образование можно разделить на несколько видов:

1. Получение основной специальности (интернатура, клиническая ординатура, аспирантура);
2. Повышение квалификации (усовершенствование);
3. Профессиональная переподготовка;
4. Самообразование.

Предполагается, что в процессе трудовой деятельности, чтобы соответствовать современным требованиям, врач может освоить неограниченное число программ повышения квалификации и не реже чем 1 раз в 5 лет должен проходить курсы подтверждения квалификации, сдавая сертификационные экзамены [3, 4]. Для повышения/подтверждения квалификации ему необходимо посещение курсов повышения квалификации, минимальная продолжительность которых составляет 18 часов [5]. При этом, курсанту приходится посещать и теоретические и практические занятия очно, что связано с прямыми материальными затратами и неудобством для всех участников образовательного процесса. Не ставя под сомнение необходимость очного обучения, особенно когда это касается хирургических, технологических и практических навыков, представляется, что теоретическая часть курса может быть слушателями освоена заочно.

Следствием очной организации обучения является возникновение значительного объема непрямых затрат, обусловленных отрывом врача от лечебно-диагностического процесса, проблемами оказания своевременной и качественной помощи из-за нехватки персонала в ЛПУ, возрастанием нагрузки на других специалистов и т.п. Кроме того, немаловажной проблемой, также связанной с непрямыми затратами, является отрыв от семьи, неучастие в воспитании детей, уход за пожилыми родителями и др. В масштабах страны, где по данным Росстата в государственной системе здравоохранения работает 703 000 врачей, при условии, что согласно требованиям каждый из них периодически, 1 раз в 5 лет пройдет повышение квалификации, по расчетам до 10 000 врачей одновременно должны оставлять свое рабочее место для последилового образования. С учетом того, что в первичном звене здравоохранения, особенно в регионах РФ, имеется дефицит медицинских кадров, это существенно затрудняет функционирование всей системы оказания медицинской помощи [5, 6, 7].

Особенно актуально повышение знаний для врачей первичного звена (терапевт, хирург, врач общей практики). Им в своей профессиональной деятельности приходится сталкиваться с целым рядом заболеваний не только по своей основной специальности, но и другим смежным областям: урология, онкология, гинекология и т.д. [8]. Врач первичного звена должен не только знать о заболевании, но и уметь своевременно принять решение по дальнейшей маршрутизации больного. В 2014 году в связи с сокращением финансирования здравоохранения с 554 до 383 млрд. руб. в год в крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Тверь и др.) отмечена тенденция к сокращению специалистов и коечного фонда узкого профиля (урология, гинекология, неврология, пульмонология и т.д.). В связи с этим нагрузка на врачей первичного звена возросла многократно [9].

На протяжении многих лет, согласно лицензии, Научно-исследовательский институт урологии ведет научную, образовательную и клиническую деятельность. Наряду с этим, большое внимание уделяется методической и научно-организационной работе в здравоохранении. Одним из региональных проектов института является Программа «Урология» (далее Программа), разработанная в 2009 году совместно со специалистами Воронежской Государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко при поддержке министерства здравоохранения и руководства области.

Программа «Урология» является комплексной, этапной программой оказания медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями. Основные принципы данной Программы: профилактика, планирование, этапность, стандартизация, образование, консультативная помощь и контроль качества. Благодаря им удается достичь главной цели Программы – рационально использовать имеющиеся ресурсы [10]

Основное направление Программы – профилактика, представленная тремя уровнями: первичная, вторичная и третичная. Вторичная профилактика,

т.е. выявление заболевания на ранних стадиях и предотвращение развития осложнений, возложено преимущественно на первичную специализированную помощь амбулаторно-поликлинического звена.

Чтобы помочь специалистам первичного звена разобраться в основных вопросах этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики урологических и онкоурологических заболеваний, сотрудниками НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина в рамках Программы был разработан дистанционный образовательный курс для врачей-терапевтов. Мы начали реализацию самостоятельной образовательной программы для регионов РФ, так как не смогли найти в доступной информационной среде, включая интернет, указаний на дистанционные образовательные курсы по урологии, созданные специально для врачей первичного звена.

В настоящее время программа «Урология» постоянно совершенствуется. Она полностью соответствует стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015 – 2030 гг., разработанной Минздравом России [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Форма дистанционного медицинского образования в России известна не так давно. В 2012 году вышел Федеральный Закон № 273 «Об образовании в Российской Федерации», согласно статье 16 которого «реализация образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий» стала юридически правомерна [12]. Позднее данный ФЗ был дополнен Приказом Минобрнауки России № 2 от 09.01.2014 «Об утверждении Порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ». В данном приказе уделяется большое внимание технической стороне вопроса, созданию условий для функционирования

электронной информационной среды: справочных и образовательных ресурсов, справочных и телекоммуникационных технологий и соответствующих технологических средств. Одновременно с этим приказом при создании образовательных программ предоставляется возможность обучающейся организации самостоятельного определения объема аудиторной нагрузки и соотношение объема занятий, без отрыва от производственного процесса» [13].

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина является одним из ведущих специализированных учреждений страны, в котором реализуется последипломное образование по урологии. За годы существования института в нем накоплен огромный опыт образовательной деятельности: подготовлены 218 ординаторов и 138 аспирантов по специальности «урология», сотни врачей прошли специализацию на рабочем месте по отдельным направлениям урологии [14].

Одним из важных направлений деятельности института является научно-методическое обеспечение медицинских учреждений России в области урологии. В ходе работы по Программе были выявлены региональные различия в уровне знаний и качестве оказания медицинской помощи пациентам с урологическими и онкоурологическими заболеваниями специалистами ЛПУ области [15]. Для решения данной проблемы в 2009 году в рамках Программы «Урология» были проведены первые дистанционные курсы для урологов. В 2014 году на специально созданной интернет-площадке UroEdu.ru для врачей первичного звена Липецкой области был проведен образовательный курс по диагностике и лечению онкоурологических заболеваний. При его организации использован опыт и знания не только коллектива НИИ урологии, но также опыт очных курсов сотрудниками ВГМА им. Н.Н. Бурденко по обучению урологии врачей первичного звена, проводимых на территории Воронежской области.

Тематики и содержание видеокурса были специально адаптированы

к уровню знаний и потребности врачей первичного звена таким образом, чтобы в доступной практически-ориентированной форме дать представление об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике, лечении, профилактике и организации оказания этапной медицинской помощи пациентам с урологическими и онкоурологическими заболеваниями.

Основными векторами при создании видеокурса служили:

- новые технологии в обучении;
- дистанционное образование;
- модульность;
- повышение уровня образования первичного звена;
- использование современных данных в подготовке материала;
- адаптивность материала для врачей первичного звена.

Методика и основные этапы дистанционного образовательного курса представлены на рисунке 1.

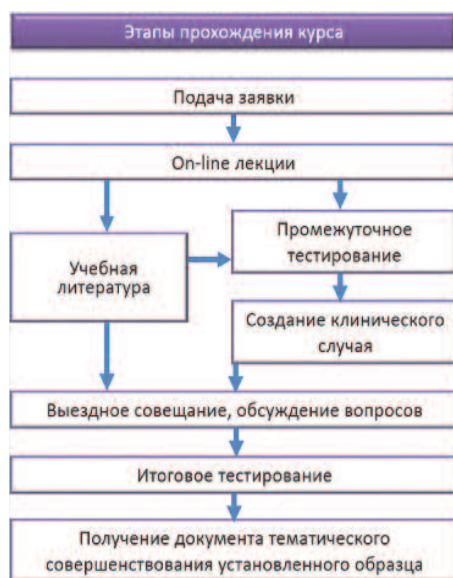


Рис. 1. Методика (основные этапы) образовательного курса с использованием дистанционных технологий

Подача заявки, регистрация: на первом этапе курсант подает заявку для прохождения образовательного курса. Для этого необходимо предварительно зарегистрироваться на образовательном портале **UroEdu.ru**. В течение суток после подачи заявки модератор проведения курса рассматривает, подтверждает или не подтверждает ее. В случае подтверждения курсанту предоставляется возможность прохождения образовательного курса.

Во время обучения курсант предоставляет почтой следующий пакет документов:

1. Копия диплома о высшем профессиональном образовании;
2. Копии документов о послеузовском обучении (интернатура, ординатура, аспирантура);
3. Копии документов о дополнительном профессиональном образовании (профессиональная переподготовка);
4. Копия сертификата специалиста;
5. Копия трудовой книжки или других документов, подтверждающих стаж работы по специальности;
6. Копии документов, подтверждающих факт изменения фамилии, имени, отчества;
7. Заполненную анкету курсанта;
8. Заполненное заявления на обработку персональных данных.

On-Line лекции: курс состоит из предварительно подготовленных и записанных в специальном формате (включая изображение лектора и демонстрации слайдов/видео) лекций. Первоначально для обучения открыта только первая видеолекция (рис. 2).

Промежуточное тестирование: после просмотра материала необходимо перейти в раздел «промежуточное тестирование» по соответствующей ссылке. В этом разделе в течение 5 минут необходимо ответить на 5 вопросов по материалу, прослушанной лекции. В случае успешного прохождения (не менее 60% правильных ответов) предоставляется возможность просмотра последующих лекций, выстроенных в логическом порядке (рис. 3).

Учебная литература: на протяжении всего обучения наряду с просмотром видеоматериала и прохождением тестирования курсант совершенствует свои знания, изучая научную и специальную литературу по темам видеолекций. Учебно-методический материал предоставляется организаторами курса.

Создание клинического случая: является важным элементом обуче-

ния. Курсантам предлагается ряд заранее подготовленных клинических случаев по теме занятия, после изучения которых созданный собственный клинический случай по материалу видеолекции проверяется модератором и обсуждается с другими курсантами.

Выездное совещание, обсуждение вопросов: по окончании образовательного курса сотрудниками НИИ урологии вместе с Управлением Здравоохранения региона проводит выездное совещание, куда приглашаются курсанты, успешно прошедшие образовательный курс. В ходе совещания осуществляется письменное итоговое тестирование и по его результатам производится выдача документов установленного образца о прохождении тематического совершенствования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Специалистами НИИ урологии подготовлен дистанционный образовательный видеокурс по урологии для терапевтов: «Основы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкоурологических заболеваний» продолжительностью 72 часа.

В создании данного образовательного курса приняли участие 12 сотрудников института – 3 доктора медицинских наук, 6 кандидатов медицинских наук и 5 инженерно-технических разработчиков. Всего в рамках данного курса подготовлено 19 видеолекций.

Каждая видеолекция создана на основе современных данных с использованием научных источников

не старше 5 лет, содержит не только текстовый материал в виде слайдов, но и анимацию и/или видеоизображения, позволяющие более наглядно преподнести учебную информацию (рис. 2).

Продолжительность каждой видеолекции составляла один академический час, после чего для продолжения обучения и перехода к следующему лекционному материалу курсанту предлагалось пройти тестирование в режиме «on-line». Для выбора ответа в среднем отводилось до одной минуты (рис. 3).

Таким образом, курсант при прохождении образовательного курса в среднем затрачивал до одного часа в день для дистанционного образования. Кроме того, ему требовалось дополнительное время для работы с учебной литературой и на создание клинических случаев.

Отличительными характеристиками образовательного курса явились:

1. Обязательная электронная регистрация на ресурсе;
2. Исключение анонимности обучаемого – во время регистрации указываются персональные данные: фамилия, имя, отчество, страна, город и место работы, специальность;
3. Подтверждение квалификации обучающегося;
4. Модерация на протяжении всего курса;
5. Интерактивный режим;
6. Свобода в выборе времени занятий;
7. Промежуточное тестирование в форме программ-контроля после каждой прослушанной видеолекции;
8. Независимая автоматизированная оценка результатов тестирования, после

которой открывается доступ к следующим лекциям;

9. Этапность прохождения образовательного курса;
10. Возможность общения с профессорско-преподавательским составом;
11. Возможность оценки учащимися качества образовательного материала, каждой лекции и курса в целом;
12. Привлечение в качестве преподавателей ведущих специалистов НИИ урологии;
13. Создание клинического случая по тематике прослушанной видеолекции;
14. Проведение выездного совещания и экзамена;
15. Выдача документа установленного образца о повышении квалификации, подписанного преподавателями курса;
16. Длительное хранение в базе данных информации о специалистах, прошедших курс обучения и результатах тестирования;
17. Защита персональных данных

Первый «пилотный» проект по разработанной методике был реализован для врачей первичного звена Липецкой области. Для апробации курса управлением здравоохранения Липецкой области было отобрано 30 сотрудников первичного звена (терапевты и врачи общей практики), из них: 23 – завершили образовательную программу, 4 – не прошли весь образовательный курс, 3 – отказались от обучения. Критериями отбора курсантов для прохождения образовательного курса стали:

- специальность – врач первичного звена;
- познания в области работы с персональным компьютером и сетью интернет; 🇷🇺



Рис.2. Формат представления лекционного материала

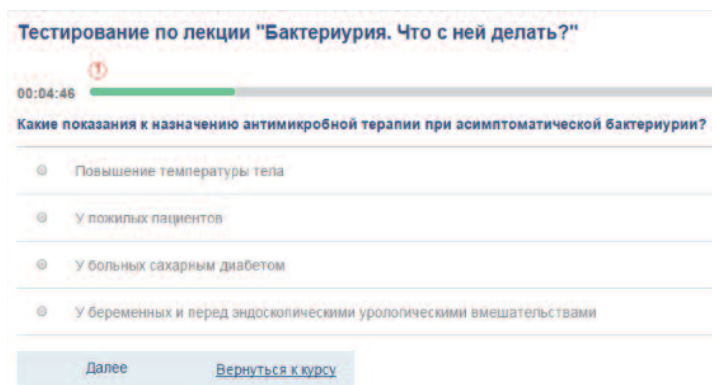


Рис. 3. Образец формы промежуточного тестирования в режиме «on-line» на образовательном портале UroEdu.ru

- наличие персонального компьютера;
- возможность доступа в интернет (скорость интернета – от 2МБ/сек на прием).

Образовательный курс начал свою работу 10 мая 2014 года и продолжался 2 месяца. Заключительное совещание состоялось 10 июля 2014 года в актовом зале Липецкой городской больницы скорой медицинской помощи №1. В рамках совещания были рассмотрены итоги реализации образовательного курса, проведено итоговое тестирование. 23 врача-терапевта из г. Липецка, Ельца, Чаплыгина, Грязи, а также из Краснинского, Измалковского, Тербунского районов успешно прошли дистанционное обучение по программе «Урология» и получили документы установленного образца об окончании курса (рис. 4)



Рис. 4. Вручение документов установленного образца по результатам сдачи итогового тестирования, г. Липецк 10.07.2014

В рамках выездного совещания также было проведено анонимное анкетирование курсантов с целью выяснения отношения курсантов к дистанционной форме обучения и проведенному курсу.

По результатам анонимного анкетирования были получены следующие результаты:

1. 20 человек (87%) обучение осуществляли в домашних условиях,

двое (8,7%) – на работе и один (4,3%) – комбинировал место учебы;

2. Трудности в прохождении обучения отметили 52,2%. Основными из указанных в графе «жалобы/предложения» явились: нехватка времени 9 (75%), сложность представленного материала 3 (25%);

3. 100% опрошенных отметили полезность и современность информации, полученной в ходе проведенного курса;

4. На вопрос о возможности дальнейшего прохождения обучения в формате дистанционного образования ответили «да» – 18 опрошенных (78,2%), ответили «нет» – 3 (13%), «сомневаюсь» – 2 (8,7%).

При оценке экономической эффективности дистанционного образования установлено, что при обучении 23 врачей первичного звена в Липецкой области удалось сэкономить около 400 тыс. руб. Для сравнения была взята стоимость очного образовательного курса по урогинекологии продолжительностью 72 часа в Российской медицинской академии Постдипломного Образования, которая стоит 16 тыс. рублей для одного учащегося [16].

Предположительно, смоделировав формулу экономических затрат, можно узнать приблизительную общую стоимость курса повышения квалификации длительностью 72 часа.

$$P_{\text{общ}} = N * (P_{\text{курса}} + P_{\text{проезда}}^2 + (K * n))$$

$P_{\text{общ}}$ – общая стоимость прохождения курса повышения квалификации

$P_{\text{курса}}$ – стоимость образовательного курса (из расчета стоимости платных услуг)

$P_{\text{проезда}}$ – стоимость проезда транспортом к месту командировки и обратно (поезд – купе, самолет – эконом класс и т.д.)

K – сумма командировочных расходов на найм жилья и питание

n – число дней командировки

N – число обучаемых

Таким образом, учитывая среднюю стоимость проведения аналогичного курса в очном режиме, предположительная стоимость обучения для 23 специалистов составила 368 тыс. руб. Если к этим расходам добавить командировочные расходы на проезд в оба конца (до Москвы и обратно в среднем 5 000 рублей), найм жилья и питание (до 550 рублей в сутки) [17], то сумма увеличивается до 660,1 тыс. руб. Учитывая тот факт, что средняя стоимость проживания в крупных городах России намного больше и составляет в среднем от 1500 до 2000 руб/сут, то сумма увеличивается многократно.

В результате реализации образовательного курса на территории Липецкой области удалось добиться не только совершенствования теоретических знаний, но и существенной экономии финансовых средств.

В настоящий момент дистанционный образовательный курс по урологии для врачей первичного звена успешно реализуется в Липецкой, Калужской, Тамбовской, Воронежской, Пензенской областях, Дмитровском районе Московской области и республике Карачаево-Черкесия. Всего на данный момент прошли обучение 50 врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные условия требуют от медицинских работников использования новейших и актуальных знаний для оказания медицинской помощи. Дистанционное образование не является полной альтернативой очным курсам повышения квалификации, в первую очередь, когда речь идет о практических мануальных навыках. Однако, данная форма обучения все больше входит в арсенал средств медицинского образования, особенно в его теоретической части.

В НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина разработан оригинальный программный инструментальный и метод проведения дистанционного обучения, который полностью соответ-

ствуется требованиям нормативных документов. На этой основе подготовлен и успешно реализован в Липецкой области курс повышения квалификации по урологии для врачей первичного звена. Большинство обучавшихся успешно закончили курс и получили документы установ-

ленного образца. По результатам анкетирования подавляющим большинством обучающихся новая форма представления информации охарактеризована, как приемлемая. Необходимо подчеркнуть экономические преимущества дистанционного образования: его малозатратность. Это

особенно актуально в ситуации экономического кризиса, «оптимизации» финансирования здравоохранения и образования. Необходимо дальнейшее совершенствование и расширение практики применения дистанционных форм медицинского последипломного образования. ■

Резюме:

Введение. В настоящее время дистанционное медицинское образование – это не далекое будущее, а сегодняшнее настоящее. Современные условия работы требуют от медицинских работников использование новейших и актуальных знаний для оказания медицинской помощи. В статье продемонстрирован опыт создания и реализации Программы дистанционного медицинского образования врачей первичного звена основам урологии.

Материалы и методы. В 2009 году при реализации Программы «Урология» коллективом НИИ урологии была разработана уникальная концепция дистанционного образования. Эта концепция постоянно модернизировалась и совершенствовалась. Вначале образование проводилось только урологов, позднее была разработана образовательная Программа по урологии для специалистов первичного звена.

Результаты. Дистанционная образовательная программа по урологии для первичного звена: «Основы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкоурологических заболеваний» длительностью 72 часа представляла собой видеокурс из 19 лекций, в течение которого проводилось промежуточное тестирование, создание клинического случая и сдача экзамена. Пилотный Проект обучения 30 врачей был реализован в Липецкой области. Из них: 23 – успешно прошли образовательную Программу, 4 – не прошли весь образовательный курс, 3 – отказались от прохождения. В статье также произведено сравнение расходов на проведение дистанционного и очного обучения.

Заключение. Дистанционное медицинское образование в настоящее время это не далекое будущее, а сегодняшнее настоящее. В настоящее время созданы технические условия для обеспечения эффективного дистанционного медицинского обучения и повышения квалификации по различным направлениям диагностики, лечения и принципов реабилитации.

Ключевые слова: последипломное образование, дистанционные образовательные технологии, последипломное образование в России, Программа «Урология».

Key words: distance education, distance education technologies, postgraduate education in Russia, the program «urology».

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.А. Введение в Интернет-образование. М.: Логос, 2003. 45 с.
2. Медицинское последипломное образование. // URL: <http://www.spruce.ru/attestation/demands/education/education.html>.
3. Федеральный закон № 415 от 07.07.2009 (ред. от 26.12.2011) «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам». // URL: <http://www.1nep.ru/pro/legislation/118650>.
4. Приказ МЗ РФ № 27918 от 29.03.2013 «Об утверждении условий и порядка выдачи сертификата специалиста медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста». // URL: http://orgma.ru/files/VRACHU/normativn_docs
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Гарманова Т.Н. Дистанционные образовательные технологии в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 4. С. 4-8.
6. Питер Д. Росстат посчитал, сколько в России врачей разных специальностей. // Доктор Питер. 2014 г. URL: <http://doctorpiter.ru/articles/8736>.
7. Скворцова В.И. О федеральных медучреждениях и дефиците врачей. // Форум Общероссийского народного фронта. 2013 г. // URL: http://www.przrf.ru/news/full/first_person/Veronika-Skvortcova-ofederalnyh-med-uchrezhdeniyah/.
8. Дьяченко В.Г. Руководство по социальной педиатрии. М. 2010. // URL: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=viewarticle&artid=2397>.
9. Фаляхов Р., Алексеева О., Зиганшина Н. Больницы и школы заплатят за оборону. // Газета.ru. 2012 г. URL: <http://www.gazeta.ru/financial/2012/07/18/4684733.shtml>.
10. Аполихин О.И. Доклад Программа «Урология» – пример модели модернизации здравоохранения. // XII Съезд Российского общества урологов. Москва. 2013 г.
11. Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015 – 2030 гг. // http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&src=s&source=web&cd=1&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ipksz.ru%2Fimages%2Fstories%2FIPKSSZ%2Fnovosti%2F2015%2Fdoc%2FStrategiya_razvitiya_zdrav2015_2030.doc&ei=3.
12. Федеральный закон РФ № 273 от 29.12.2012 «Об образовании в Российской Федерации». // URL: <http://www.base.garant.ru/70291362>.
13. Приказ МЗ РФ № 2 «Об утверждении порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ» от 09.01.2014 (Зарегистрировано в Минюсте России 4 апреля 2014 г. N 31823). // URL: <http://www.usperm.ru/library/law/1479-2>.
14. История НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина 1979-2015 гг. 2015. URL: <http://uro.ru>.
15. Шадеркин И.А. Дистанционные технологии как инструмент непрерывного медицинского образования в России // Вестник российского общества урологов 2014. | N 2. С. 2-4.
16. Платные образовательные услуги Российской Медицинской Академии последипломного Образования, 2015 г. // URL: <http://www.rmapo.ru/adddeducation/598-platnye-obrazovatelnye-uslugi.html>.
17. Постановление правительства Российской Федерации N 749 от 13 октября 2008 года «Об особенностях направления работников в служебные командировки». // URL: <http://www.rg.ru/2008/10/17/komandirovka-dok.html>.

УРОЛОГИЯ



*Не тердай ритм в профессии!
Не тердай ритм профессии!*



UroEdu.ru

Профессиональное образование в урологии

Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике

Epidemiological evaluation of the urolithiasis in outpatient practice

O.V. Konstantinova,
V.A. Shaderkina

We have carried out the retrospective analysis of 1355 medical records of the patients with urolithiasis referred to the ambulance of National Scientific Institute of Urology in a period of 1 year. Chi-square statistical test was used for analysis of data. The most visited months of the year were April and November (spring-autumn period). The minimal and maximal age of the patients (based on the analysis of 923 patients) was 8 months and 83 years. Female patients were dominating among adult patients. The incidence of urolithiasis is also significantly higher in the working age group, both in women and men. In male patients the number of working age group patients is 3 times more than that in the non-working age group males. Analysis on 109 patients have shown, that the co-morbidities are often present, namely dyslipidemia, arterial hypertension and metabolic syndrome. Purine metabolism is affected not only in case of uric acid urolithiasis, but also in more than 50% of patients with calcium-oxalate and magnesium-ammonium-phosphate stones. Treatment with Blemaren (Esparma, Germany) in monotherapy regimen for patients with uric acid and calcium-oxalate urolithiasis showed high efficacy with regard to litholysis, prophylaxis and treatment of uric acid and derivatives' crystalluria and also to prophylaxis of oxalate crystalluria. The overall efficacy was 96.9%.

О.В. Константинова, В.А. Шадеркина

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

Мочекаменная болезнь имеет высокую медико-социальную значимость, что обусловлено достаточно высокой заболеваемостью, достигающей 10% в мире и ее ежегодным ростом во многих странах [1, 2]. В Российской Федерации в 2012 году заболеваемость составила 550,5 человек на 100 тыс. населения, а ее прирост за период с 2002 по 2012 год превысил 25% [3]. В последние десятилетия отмечены неоспоримые успехи в развитии высокотехнологичных инструментальных и оперативных методов удаления мочевых камней [4, 5, 6]. На современном междисциплинарном уровне с позиций доказательной медицины проводятся исследования, касающиеся этиологии и патогенеза заболевания [7, 8, 9], разработки медикаментозных методов лечения и метафилактики уролитиаза [10, 11, 12]. Несмотря на это, проблема рецидивирования мочевых камней остается нерешенной [13, 14]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о большом опыте, накопленном в познании многих аспектов мочекаменной болезни. Однако существует ряд вопросов, связанных с эпидемиологией уролитиаза, которые представляют не только научный интерес, но имеют значение при планировании лечебного процесса и его лекарственного обеспечения.

Медикаментозное воздействие, направленное на коррекцию нарушений обмена камнеобразующих ве-

ществ у пациентов с мочекаменной болезнью, назначается пациентам в следующих ситуациях: при наличии камня в почке, после его самостоятельного отхождения, после различных видов инструментальных или оперативных вмешательств. Основными задачами консервативного лечения представляются следующие: литолиз мочевого камня (при моче-кислом уролитиазе), предотвращение роста имеющихся конкрементов и появления новых и рецидивных камней. Не менее важным является выявление сопутствующих заболеваний у данной категории больных, в частности, таких как сахарный диабет, ожирение и артериальная гипертензия [15, 16]. В связи с вышеизложенным была выполнена настоящая работа.

Цель исследования – определить некоторые эпидемиологические закономерности мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт больных мочекаменной болезнью, обратившихся с целью обследования и получения специализированной медицинской помощи в поликлиническое отделение Научно-исследовательского института урологии им. Н.А. Лопаткина с января по декабрь 2014 года. Для статистического анализа полученных данных был использован критерий χ^2 [17]. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в течение одного года в поликлиническое отделение института урологии обратилось за медицинской помощью 1355 человек с диагнозом «мочекаменная болезнь». Из них 923 (68,1%) пациентам потребовалась госпитализация, 432 (31,9%) больных нуждались в амбулаторном лечении.

Был изучен половой и возрастной состав 923 госпитализированных пациентов.

Выявлено, что среди госпитализированных пациентов было 485 (52,5%) лиц женского пола в возрасте от 8 месяцев до 83 лет и 438 (47,5%) лиц мужского пола в возрасте от 1 года до 78 лет. Статистически значимых различий в частотах встречаемости пациентов разного пола не обнаружено: $\chi^2 = 2,292$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$. Также не выявлено достоверных различий по полу среди больных в группе пациентов детского возраста: $\chi^2 = 2,296$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$. В группе взрослых больных преобладали женщины: $\chi^2 = 4,660$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$ (табл. 1). В разных популяциях эти соотношения могут быть другими, хотя в ряде стран отмечено возрастание числа женщин с мочекаменной болезнью и изменение указанного соотношения [2].

Также был изучен половой состав больных в зависимости от возраста. Обнаружено, что среди пациентов женского пола количество лиц

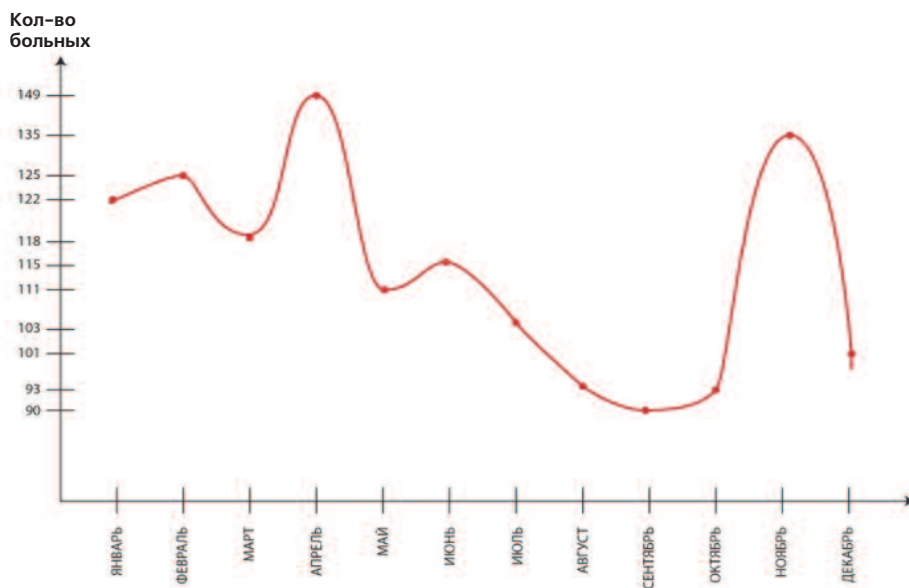


Рис. 1. Обращаемость пациентов с уролитиазом в течение года

трудоспособного возраста (16-54 гг.) в полтора раза превышало число больных нетрудоспособного возраста (старше 54 лет): $\chi^2 = 15,516$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$. Среди больных мужчин количество лиц трудоспособного возраста (16-59 лет) было в 3,7 раза больше числа лиц нетрудоспособного возраста (старше 59 лет): $\chi^2 = 122,456$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$ (табл. 2). Сравнительная оценка частот встречаемости лиц мужского и женского пола трудоспособного возраста среди пациентов с мочекаменной болезнью показала отсутствие достоверных различий: $\chi^2 = 2,050$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$. Среди больных нетрудоспособного возраста преобладали женщины: $\chi^2 = 35,912$, $\chi^2_{крит.} = 3,841$.

Выполнен анализ обращаемости пациентов с уролитиазом в поликли-

ническое отделение по месяцам (рис.1). Выявлена неравномерность обращения больных в зависимости от месяца, при этом наибольшее количество обращений отмечено в апреле и ноябре, оно составило 149 и 135, соответственно, $\chi^2 = 31,977$, $\chi^2_{крит.} = 19,675$. Полученная информация не противоречит данным ряда авторов, доказавших, что пик гиперэкскреции одного из камнеобразующих веществ – щавелевой кислоты – приходится на весенний период, а почечные колики чаще отмечаются в теплое время года [2]. Повышение содержания в моче литогенных веществ может сопровождаться обострением заболевания и необходимостью получения медицинской помощи.

Из 1355 пациентов, обратившихся в поликлиническое отделение, 432 (31,9%) не нуждались в госпитализации. Их амбулаторное ведение заключалось в комплексном обследовании и назначении лекарственных средств. Обследование пациентов включало ультразвуковое исследование почек, общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови и мочи для изучения обмена камнеобразующих веществ (кальций и мочевая кислота), липидного и углеводного обмена. В случае самостоятельного отхождения камня или при хирургическом лечении выполнялась инфракрасная спектрофотометрия мочевых камней или фрагментов кон-

Таблица 1. Распределение больных по полу

Категория пациентов	Возраст	Кол-во больных (%)	Достоверность различий (p=0,05)
Дети			
Женский пол	8 мес. -18 лет	41 (4,4%)	Не достоверны $\chi^2 < \chi^2_{крит}$
Мужской пол	12 мес. -18 лет	57 (6,2%)	
Взрослые			
Женский пол	19-78	444 (48,1%)	Достоверны $\chi^2 > \chi^2_{крит}$
Мужской пол	19-83	381 (41,3%)	

Таблица 2. Распределение больных по полу и возрасту

Пол больных	Трудоспособный возраст (жен. 16-54 г. муж. 16-59 л.)	Нетрудоспособный возраст (жен. - старше 54л.; муж. - старше 59 л.)	Достоверность различий (p=0,05)
Количество больных (%)			
Женский	264 (59,5%)	180 (40,5%)	Достоверны $\chi^2 > \chi^2_{крит}$
Мужской	299 (78,5%)	82 (21,5%)	Достоверны $\chi^2 > \chi^2_{крит}$

* - достоверные различия между женщинами разного возраста и между мужчинами разного возраста

крементов для определения их химического состава. При необходимости осуществляли рентгенологическое исследование мочевой системы, компьютерную томографию и микробиологический анализ мочи.

Химический состав конкрементов был определен только у 109 амбулаторных больных, поэтому дальнейшие исследования были проведены в этой группе. У 79 (72,5%) пациентов диагностирован кальциевый (в том числе кальций-оксалатный) уролитиаз, 17 (15,6%) пациентов имели магниевые-аммониевые фосфатные камни или смешанные с карбонатпатитом, у 13 (11,9%) человек выявлена мочекаменная форма мочекаменной болезни. У 82 (75,2%) из 109 больных были обнаружены сопутствующие нарушения и заболевания: дислипидемия, метаболический синдром, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Преобладающим оказалось сочетание дислипидемии с артериальной гипертензией. Анализ данных биохимического обследования этих пациентов выявил нарушения пуринового обмена, проявляющихся гиперурикемией и/или гиперурикурией не только у пациентов с мочекаменной формой, но и у 42 (53,2%) больных с кальциевым уролитиазом и в 10 (58,8%) случаях у больных с магниевыми-аммониевыми-фосфатными конкрементами.

Гиперкальциурия была выявлена у 63 (79,7%) пациентов с кальцие-

вым уролитиазом, у 5 (38,5%) больных с мочекаменной формой заболевания и у 5 (29,4%) – с магниевыми-аммониевыми-фосфатными камнями (табл. 3).

Для лечения пациентов, в зависимости от формы уролитиаза и выявленных нарушений обмена камнеобразующих веществ, были применены препараты, направленные на коррекцию этих нарушений. Нарушение пуринового обмена является фактором риска кристаллообразования и камнеобразования у подавляющего большинства пациентов с мочекаменной болезнью и считается патогенетическим звеном таких тяжелых нарушений и заболеваний как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия [15, 18]. В связи с этим был проведен анализ эффективности медикаментозного лечения 32 больных: 13 пациентов с мочекаменной и 19 – с кальций-оксалатным уролитиазом и с нормальной очистительной функцией почек по биохимическим данным, у которых диагностировали гиперурикурию. С этой целью применяли лекарственный препарат блемарен (компания Esparma, Германия) (табл. 4).

В состав блемарена входят три вещества: лимонная кислота, калия гидрокарбонат, натрия цитрат. Дозировку блемарена каждому пациенту подбирали индивидуально и она соответствовала диапазону 6-18 г в сутки в 2-3 приема для достижения и поддержания рН мочи в интервале

6,2-6,8. рН мочи определяли с помощью индикаторных полосок и цветовой шкалы, прилагаемых к препарату. Длительность лечения варьировала от 1 до 6 месяцев. 7 больных с мочекаменными камнями почек без инфекционно-воспалительного процесса получали блемарен в течение 2-3,5 месяцев в качестве литолитического средства. Размер конкрементов до лечения варьировал от 0,8 до 2,1 см. Растворение камней было подтверждено ультразвуковым методом у всех указанных пациентов. Для лечения кристаллурии мочевой кислоты и ее профилактики препарат был назначен трем пациентам с мочекаменным уролитиазом и 19 больным кальций-оксалатным. Длительность курса лечения составила 1 месяц. По данным общего клинического анализа мочи у 21 пациента по окончании приема препарата не выявлено кристаллов в моче, у одного больного диагностировали кристаллурию оксалатов. Для метафилактики камнеобразования трое больных мочекаменной формой принимали блемарен в течение 6 месяцев. При обследовании по окончании лечения показатели общего клинического анализа мочи были в норме. При ультразвуковом исследовании почек конкрементов не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что блемарен оказал лечебное действие на 31 пациента из 32, получавших его в качестве медикаментозной монотерапии, и его общая эффективность составила 96,9%. У 106 (97,2%) больных не обнаружено побочного действия блемарена. Необходимо отметить, что среди них были пациенты, получавшие лечение по поводу сопутствующих заболеваний, в том числе, артериальной гипертензии. Трое больных предъявили жалобы на диспептические явления, однако это не потребовало отмены препарата.

Таблица 3. Встречаемость нарушений обмена основных камнеобразующих веществ при различных формах уролитиаза

Нарушения обмена	Нарушения обмена при различных формах МКБ (%)		
	Мочекаменная (n=13)	Кальциевая (n=79)	Фосфатная (n=17)
Гиперурикемия и/или гиперурикурия	100	53,2	58,8
Гиперкальциурия	38,5	79,7	29,4

Таблица 4. Эффективность лечения блемареном больных мочекаменной и кальций-оксалатным уролитиазом

Цель назначения блемарена	Количество больных	Положительный эффект (количество больных)	Эффективность (%)
Литолиз	7	7	100
Лечение кристаллурии мочевой кислоты и ее предотвращение	22	22	100
Предупреждение кристаллурии оксалатов			95,5
Профилактика рецидива мочекаменных камней	3	3	100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение.

1. Выявлена тенденция к

превалированию женского пола среди взрослых больных мочекаменной болезнью.

2. Мочекаменная болезнь чаще встречается в трудоспособном возрасте, как среди пациентов мужского, так и женского пола. Наибольшее преобладание (более, чем в 3 раза) больных трудоспособного возраста по сравнению с пациентами нетрудоспособного возраста отмечено среди больных мужского пола.

3. Наибольшее количество обращений больных мочекаменной бо-

лезнью в поликлиническое отделение приходится на весенне-осенний период: апрель и ноябрь.

4. У 75,2% больных уролитиазом отмечаются сопутствующие нарушения и заболевания: дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром.

5. Нарушения пуринового обмена могут наблюдаться не только у больных мочекаменной болезнью, но и у пациентов с кальциевым уролитиазом и магниевым-аммониево-фосфатными конкрементами.

6. Общая эффективность блемарена для лечения больных с гиперурикемией и кристаллурией мочевой кислоты, для профилактики кристаллурии мочевой кислоты и кальций-оксалатом уролитиазом, а также при проведении литолиза мочекаменных конкрементов в отсутствие инфекционно-воспалительного процесса, составляет 96,9%. Побочное действие препарата в виде диспепсии отмечено менее, чем у 3% пациентов. ■

Резюме:

Проведен ретроспективный анализ 1355 амбулаторных карт больных мочекаменной болезнью, обратившихся в поликлинику НИИ урологии в течение одного года. Для анализа медико-социальных данных был использован метод математической статистики: критерий χ^2 . Установлено, что наибольшее количество обращений больных мочекаменной болезнью в поликлиническое отделение отмечали в весенне-осенний период: апрель и ноябрь. В результате изучения данных, представленных в амбулаторных картах 923 пациентов, выявлено, что среди взрослых пациентов преобладали лица женского пола. Также обнаружено, что мочекаменная болезнь чаще встречается в трудоспособном возрасте, как у мужчин, так и у женщин. Наибольшее преобладание (более, чем в 3 раза) больных трудоспособного возраста по сравнению с пациентами нетрудоспособного возраста отмечено среди мужчин. Изучение результатов обследования и анамнестических данных 109 больных уролитиазом показало, что у 75,2% пациентов выявляются сопутствующие нарушения и заболевания, такие как дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром. Нарушения пуринового обмена, проявляющиеся гиперурикемией и/или гиперурикемией встречаются не только у больных мочекаменной болезнью, но и у 53,2% больных с кальциевым уролитиазом и в 58,8% случаях у пациентов с магниевым-аммониево-фосфатными конкрементами.

Результаты применения блемарена (компания Esparma, Германия) для лечения 32 пациентов с мочекаменной болезнью и кальций-оксалатным уролитиазом показали его высокую эффективность при осуществлении литолиза мочекаменных конкрементов, предупреждения и лечения кристаллурии мочевой кислоты и ее солей, а также для предотвращения кристаллурии оксалатов при мочекаменной болезни и кальций-оксалатном уролитиазе у пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием инфекционно-воспалительного процесса. Общая эффективность составила 96,9%. Побочное действие препарата в виде диспепсии отмечено менее, чем у 3% пациентов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, амбулаторное наблюдение, форма уролитиаза, медикаментозное лечение, блемарен.

Key words: urolithiasis, outpatient, urolithiasis forms, medication, blemaren.

ЛИТЕРАТУРА

- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. // Clin Cases Miner Bone Metab. 2008. Vol. 5, N 2. P.101-6.
- Yasui T, Ando R, Okada A, Tozawa K, Iguchi M, Kohri K. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practice. // Hinyokika Kyo. 2012. Vol. 58, N 12. P.697-701.
- Аполухин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012гг.) по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 2. С. 2-12
- Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. // Ther Adv Urol. 2011. Vol. 3, N 1. P.13-18
- Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. С. 19-24
- Abdelhafez ME, Amend B, Bedke J, Kruck S, Nagele U, Stenzl A, Schilling D. Minimally renal stones invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large. // Urology. 2013. Vol. 81, N 2. P. 241-245
- Nouvenne A, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Prati B. Role of IBM on litogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3-4. С. 223
- Borysewicz-Sańczyk H., Porowski T., Hryniewicz A. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children. // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012. Vol. 18, N2. P. 53-57.
- Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 1. P.1-12
- Yasui T, Suzuki S, Itoh Y, Tozawa K, Tokudome S, Kohri K. Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. // Urol Int. 2008. Vol. 81, N 2. P. 135-138.
- Hussain M, Rizvi SA, Askari H, Sultan G, Lal M, Ali B, Naqvi SA. Management of stone disease: 17 years experience of a stone clinic in a developing country. // J Pak Med Assoc. 2009. Vol. 59, N 12. P. 843-846.
- Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 1. P. 21-30
- Jaggi M, Nakagawa Y, Zipperle L, Hess B. Tamm-Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. // Urol Res. 2007. Vol. 35, N 2. P.55-62.
- Schwille PO, Schmiedl A, Wipplinger J. Idiopathic recurrent calcium urolithiasis (IRC): variation of fasting urinary protein is a window to pathophysiology or simple consequence of renal stones in situ? A tripartite study in male patients providing insight into oxidative metabolism as possible driving force towards alteration of urine composition, calcium salt crystallization and stone formation. // Eur J Med Res. 2009. Vol. 14, N 9. P.378-392
- Filgueiras Pinto Rde S1, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. // Fam Pract. 2013. Vol. 30, N 3. P. 276-281
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. // Int J Urol. 2013. Vol. 20, N 2. P.208-213
- Пакет статистических компьютерных программ SPSS.
- Daudon M, Knebelmann B. Epidemiology of urolithiasis. // Rev Prat. 2011. Vol. 61, N 3. P.372-378.

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*
- ✓ Оксалатные

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса



esparma®

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71. www.esparma-gmbh.ru www.esparma.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема

The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice

E. V. Kulchavenya, D. P. Kholobin, S. Y. Shevchenko, V. V. Potapov, Y. V. Zulin

Chronic prostatitis is one of the commonest urological diseases, the prevalence of which and the quota of patients with which in municipal and private outpatient practices are underestimated.

Statistical tickets of the private medical outpatient facility «Avicenna» (Novosibirsk), of municipal polyclinic 26 (Novosibirsk) and polyclinic 1 of the City Hospital KMK (Novokuznetsk) were used for analysis with regard to infectious-inflammatory urogenital diseases and to their structure.

Overall number of patients in these 3 centers was 8368 with 3459 patients' visits related to the infectious-inflammatory diseases – from balanoposthitis to pyelonephritis. In the outpatient practice in municipal setting 2,5% of cases were chronic prostatitis cases (5,8% from all infectious-inflammatory diseases). In the private setting there is a tendency to growth for the share of the patient with chronic prostatitis up to 11,5-17,7% (from 37,1% up to 42,3% in the general structure of the inflammatory diseases).

In view of clinical significance of chronic prostatitis and importance of modern diagnostic, therapy and prophylaxis approaches, it could be stated that the role of the chronic prostatitis is overestimated. Epidemiological control for chronic prostatitis should be unified.

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, Д.П. Холтобин^{3,4}, С.Ю. Шевченко^{1,2,5}, В.В. Потапов^{2,6}, Я.В. Зулин⁵

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

³ Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск

⁴ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный университет

⁵ ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26» г. Новосибирска

⁶ поликлиника КМК МБЛПУ ГКБ №1, г. Новокузнецк

Хронический простатит (ХП) является одним из наиболее частых урологических диагнозов, однако не ясна истинная распространенность ХП, поскольку данные литературы весьма противоречивы. Так, Н.И. Доста и Н.С. Севостьянов уверены, что среди воспалительных урогенитальных заболеваний хронический простатит является наиболее распространенной патологией [1]. Ю.Л. Набока и соавт. подчеркивают, что хронический бактериальный простатит (ХБП), имея высокий удельный вес в структуре урологической заболеваемости, в последние десятилетия не обнаруживает тенденции к снижению распространенности [2]. Л.Е. Старокожко и соавт. полагают, что в разных возрастных группах удельный вес ХБП колеблется от 30 до 73% [3]. С ними соглашается целый ряд других авторов [4-5]. Л.В. Осадчук и соавт. голословно утверждают, что простатит – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет и им, по мнению авторов, страдают от 30 до 65% мужчин старше 25 лет. Каких-либо подтверждений данному тезису авторы не приводят [6]. Т.Н. Моисеева и соавт. убеждены, что ХБП болеют от 20 до 70% мужчин в возрасте 20–50 лет [7]. По данным В.П. Авдошина и соавт. хронический простатит диагностируется у 10% пациентов моложе 50 лет и

у 30–70% пациентов – старше 50 лет [8].

Напротив, П.В. Глыбочко и соавт. считают проблему ХП переоцененной и отмечают, что заболеваемость простатитом составляет всего около 9% [9]. Отчасти с ними соглашаются Б.Х. Одилов и соавт., указывая, что ХП страдает от 5 до 8% мужчин, но уточняют, что ХП занимает первое место среди урологических заболеваний у мужчин в возрасте до 50 лет и третье место у мужчин старше 50 лет – не приводя, впрочем, никаких этому доказательств [10].

Международные данные также поддерживают точку зрения о большой распространенности ХП. J.N. Krieger и соавт. изучили 5 групп пациентов, состоящих из 10617 мужчин, и у 873 (8,2%) обнаружили ХП, в одной из групп частота простатита, диагностированного врачом, составляла 4,9 случаев на 1000 человеко-лет [11]. В другом исследовании среди 868 опрошенных мужчин симптомы, характерные для простатита, были выявлены у 9,7% мужчин (в популяции до 50 лет – у 11,5%, а в старшем возрасте – у 6,6%) [12].

Цель исследования – определить место ХП в структуре поликлинического приема врача-уролога.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы статистические талоны амбулаторного урологического приема за 2013 год частного медицинского центра «Авиценна»

г. Новосибирск, муниципальной городской поликлиники № 26, г. Новосибирск, и поликлиники № 1 МБЛПУ Городской клинической больницы КМК, г. Новокузнецк. Среди них выбрали пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, и детально проанализировали их структуру.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2013 году за урологической помощью в эти три центра обратились 8368 человек, среди которых 3459 (41,3%) – по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. МЦ «Авиценна» специализируется на восстановлении репродуктивной функции и лазерной деструкции конкрементов мочевых путей, поэтому доля больных с урогенитальными инфекциями (УГИ) там была минимальна – 27,3%; в муниципальных поликлиниках – почти в два раза выше – 42,7-47,8%. Детально структура пациентов уролога поликлиники представлена в таблице 1.

При анализе структуры УГИ были выявлены значительные разли-

чия как между муниципальными учреждениями и частным центром, так и между поликлиниками двух городов (табл. 2).

Существенные различия в частоте ХП (5,8 – 42,3%) в структуре УГИ объясняется, по нашему мнению, наличием или отсутствием платных услуг. В поликлинике № 26 Новосибирска всех пациентов принимают по полису обязательного медицинского страхования, в МЦ «Авиценна» существует только платный прием, а в поликлинике № 1 Новокузнецка наряду с муниципальным приемом работает кабинет платных услуг. Больные ХП – или, что более вероятно, – пациенты с неясными симптомами, которые они сами интерпретировали как проявление простатита, – предпочитают обращаться к «платному» врачу, полагая (отчасти справедливо!) что у врача поликлиники не будет возможности уделить ему должного внимания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический простатит – очень удобный диагноз для коммерческой медицины. Диагноз хронического бактериального простатита имеет четкие

критерии: олиоспермия/повышенное содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы/рост патогенных микроорганизмов или их микроскопическое/ПЦР обнаружение в дериватах половых желез; жалобы на боль в промежности; эхогенная неоднородность предстательной железы и увеличение ее размеров, определяемые при ультразвуковом исследовании. Однако с так называемым абактериальным простатитом ясности нет до сих пор. Действительно ли он абактериален, или это дефекты работы местной лаборатории? Объясняется ли боль именно воспалением предстательной железы? Какие основания полагать, что синдром хронической тазовой боли связан с воспалением предстательной железы? Каковы критерии подтверждения/исключения диагноза хронический абактериальный простатит, особенно в случае отсутствия активного воспаления? Что в действительности спровоцировало воспаление предстательной железы? На эти вопросы существует слишком много ответов, что означает, что единственно верного нет.

Мы отнюдь не умаляем значимость хронического простатита во всех его проявлениях, признаем важность своевременной диагностики, адекватной терапии и оптимальной профилактики, не сомневаемся в серьезности возможных осложнений, но должны признать, что роль и место хронического простатита переоценено, в действительности это не такое уж частое заболевание.

Большую путаницу в оценку эпидемического значения ХП вносит разнородность терминов. Эпидемиология как наука оперирует двумя основными понятиями: заболеваемость и болезненность (распространенность). Заболеваемость – это число впервые выявленных в течение года больных с определенным диагнозом в пересчете на 100 000 населения, а болезненность (распространенность) – число всех заболевших с данным диагнозом (впервые зарегистрированные в данном году + те, которые были выявлены в прошлом и обратились по поводу этого заболевания в данном году),

Таблица 1. Структура амбулаторного урологического приема в трех центрах (n-%)

Диагнозы	МЦ «Авиценна»	Поликлиника КМК ГБ №1 г. Новокузнецк	ГБУЗ НСО Гор. поликлиника № 26 г. Новосибирска
Урогенитальные инфекции (в том числе ХП)	477 – 27,3% 202 – 11,5%	1470 – 47,8% 545 – 17,7%	1512 – 42,7% 88 – 2,5%
Мочекаменная болезнь	497 – 28,4%	489 – 15,9%	605 – 17,1%
Доброкачественная гиперплазия ПЖ	152 – 8,7%	761 – 24,8%	960 – 27,1%
Гидронефроз	42 – 2,4%	13 – 0,4%	30 – 0,8%
Онкоурологические заболевания	136 – 7,8%	337 – 10,9%	0 – 0%
Бесплодие	445 – 25,4%	5 – 0,2%	0 – 0%
Прочее	0 – 0%	0 – 0%	437 – 12,3%
Всего	1749 – 100%	3075 – 100%	3544 – 100%

Таблица 2. Структура УГИ среди амбулаторных пациентов уролога в трех центрах (n-%)

Диагнозы	МЦ «Авиценна»	Поликлиника КМК ГБ №1 г. Новокузнецк	ГБУЗ НСО Гор. поликлиника № 26 г. Новосибирска
Хронический пиелонефрит	79 – 16,6%	339 – 23,1%	925 – 61,2%
Хронический цистит	28 – 5,9%	314 – 21,4%	313 – 20,7%
Хронический простатит	202 – 42,3%	545 – 37,1%	88 – 5,8%
Острый цистит	35 – 7,3%	135 – 9,2%	114 – 7,5%
Острый пиелонефрит	6 – 1,25%	56 – 3,8%	25 – 1,7%
Острый простатит	6 – 1,25%	67 – 4,5%	4 – 0,3%
Прочее	121 – 25,4%	14 – 0,9%	43 – 2,8%
Всего	477 – 100%	1470 – 100%	1512 – 100%

также в пересчете на 100 000 населения. И заболеваемость, и болезненность – показатели крайне вариабельные и зависят от территории, развитости клинико-диагностической службы (реалии таковы, что в действительности оценивается выявляемость, а не истинная заболеваемость), меняются с течением времени. Поэтому, встречая в тексте научной статьи утверждение, что заболеваемость простатитом составляет столько-то процентов, приходишь в недоумение – что это означает?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический простатит – заболевание, имеющее несомненное ме-

дицинское и социальное значение. Сегодня не существует механизмов определения истинной заболеваемости мужского населения хроническим простатитом – как в целом, так и по категориям. В структуре амбулаторного приема уролога муниципальной поликлиники в рамках обязательного медицинского страхования доля больных хроническим простатитом составила 2,5% (5,8% среди всех инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы). Наличие платных услуг увеличило долю ХП в общей структуре урологического приема до 11,5 – 17,7% (37,1 – 42,3% среди всех инфекционно-воспалительных за-

болеваний мочеполовой системы).

Авторы статьи не претендуют на истинную оценку заболеваемости и болезненности хроническим простатитом в зависимости от его категории, для этого необходимо крупномасштабное многоцентровое эпидемиологическое исследование с четко определенными критериями; инициировать такое исследование может, например, Российское Общество Урологов. Тем не менее, полагаем, что полученные данные позволяют взглянуть на проблему в новом свете и дать основание для проведения дальнейших исследований. ■

Резюме:

Хронический простатит считается одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, однако его истинная заболеваемость и болезненность, равно как и доля в структуре урологического приема муниципальных и коммерческих лечебных учреждений изучена недостаточно.

Были проанализированы статистические талоны амбулаторного урологического приема за 2013 год частного медицинского центра «Авиценна», г. Новосибирск, муниципальной городской поликлиники № 26, г. Новосибирск, и поликлиники № 1 МБЛПУ Городской клинической больницы КМК, г. Новокузнецк. Среди них выбрали пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, и детально проанализировали их структуру.

Всего в 2013 году за урологической помощью в эти три центра обратились 8368 человек, среди которых 3459 (41,3%) – по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы суммарно – от баланопостита до пиелонефрита. В структуре амбулаторного приема уролога муниципальной поликлиники в рамках обязательного медицинского страхования доля больных хроническим простатитом составила 2,5% (5,8% среди всех инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы). Наличие платных услуг увеличило долю в общей структуре урологического приема до 11,5 – 17,7% (что составляет от 37,1% до 42,3% среди всех инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы).

Не умаляя значимости хронического простатита, признавая важность своевременной диагностики, адекватной терапии и оптимальной профилактики, не сомневаясь в серьезности возможных осложнений, следует признать, что роль и место хронического простатита переоценено.

Считаем необходимым разработать унифицированный подход к эпидемической оценке роли ХП.

Ключевые слова: хронический простатит, заболеваемость, структура, эпидемиология, диагностика, урогенитальные инфекции.

Key words: chronic prostatitis, incidence, spectrum, epidemiology, diagnostic, urogenital tract infection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доста Н.И., Севостьянов Н.С. Простатит: современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. // Рецепт. 2014. Т. 93, № 1. С.124-130.
2. Набока Ю.Л., Коган М.И., Черницкая М.Л., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2012. - № 3. - С. 11.
3. Старокожко Л.Е., Чеботарев В.В., Крашенинников В.Л., Гайдамака И.И. Оценка эффективности ректальных свечей на гидрофильной основе при хроническом бактериальном простатите. // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2012. - Т. 25, № 1. С. 70-72.
4. Шагохин М.Н. Фармакокоррекция оксидантных нарушений при хроническом простатите. // Современные проблемы науки и образования, 2012. № 1. С. 51.
5. Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Ферзаули А.Х., Коган М.И., Гудима И.А., Черный А.А. Микробиологический спектр и антибиотикоустойчивость уропатогенов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 39. С. 28-30.
6. Осадчук Л.В., Попова А.В., Ворошилова Н.А. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 77-81.
7. Моисеева Т.Н., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лечения хронического бактериального простатита с применением монотерапии антибиотиками и комбинацией антибиотиков с препаратом вобэнзим. // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 40. С. 24-29.
8. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Пульбере С.А., Макаров О.В., Михайликов Т.Г. Оценка клинической эффективности препарата лонгидаза в комплексном лечении больных хроническим простатитом. // Эффективная фармакотерапия, 2012. - № 43. С. 22-25.
9. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Мянник С.А. Применение растительных препаратов в лечении хронического простатита. // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 43. С. 26-31.
10. Одилов Б.Х., Джаборова Т.М., Бобиев Г.М., Рахимов И.Ф. Влияние тимодина на показатели крови больных при комплексной терапии хронического простатита. // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук, 2014. Т. 155, № 2. С. 77-81.
11. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. // Int J Antimicrob Agents. 2008. Vol. 31, Suppl 1. P. 85-90.
12. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. // J Urol. 2001. Vol. 165, № 3. P. 842-845.

ТАБЛЕТКА СИЛДЕНАФИЛА с модифицированным* составом:

- Дает качественную эрекцию¹
- Обеспечивает минимум побочных эффектов²
- Не вызывает привыкания³



Силденафил
ДИНАМИКО

УДОВОЛЬСТВИЕ ДЛЯ МУЖЧИНЫ И СЧАСТЬЕ ДЛЯ ЖЕНЩИНЫ. БЕЗ ПРИВЫКАНИЯ

*По сравнению с таблеткой оригинального силденафила. Более подробная информация содержится в медицинской инструкции препарата.

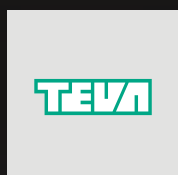
Наименование активного вещества: силденафила цитрат (в пересчете на силденафил – 25 мг, или 50 мг, или 100 мг в таблетке). Показание к применению: лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Способ применения и дозы: внутрь, примерно за 1 час до сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Сведения о показаниях к применению препарата, способах его применения, режиме дозирования, противопоказаниях, мерах предосторожности и возможных побочных действиях содержатся в инструкции по медицинскому применению.

1. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.
2. В целом сопоставимо с другими препаратами из группы ингибиторов ФДЭ-5.
3. Отсутствуют данные, подтверждающие возникновение привыкания к препарату.

Информация предназначена для медицинских работников.

ООО «Тева»: Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35; www.teva.ru



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С
ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс

Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats

O.I. Kit, E.M. Franciyanc, S.N. Dimiriadi, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki

In patients subjected to the kidney ischemia during the partial nephrectomy due to renal cancer it is important to study the pathogenesis of ischemic changes, which is necessary for selection of optimal ischemia time during the operation. The aim of the study was to study the expression of angiogenesis and fibrinolysis related biomarkers in cortical layer of the kidney in the acute ischemia setting in rats of different age and sex. The study model was «two kidneys – one clamp». The biomarkers selected for analysis using IFA were VEGF-A, VEGF-R, u-PA and plasmin. Among the different sub-groups of animals the young females were more resistant to ischemia with regard to development of pre-renal disturbances. Different results during the comparison of the animals in groups «old females – young males» and «young females – old males» let us suppose, that the sexual hormones could be playing some protector role in a setting of acute kidney ischemia, which warrants further investigation of estrogen-androgen balance in the development of the renal damage.

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, А.Н. Шевченко
И.В. Каплиева, Л.К. Трпитакки*

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Минздрава России, Ростов-на-Дону*



пухлы почки составляют 2–3% всех злокачественных новообразований. В последнее время в лечении больных локализованным раком почки предпочтение отдают органосохраняющему подходу [1]. Основным преимуществом резекции почки является сохранение максимального объема функционирующей почечной паренхимы. Согласно последним данным, канцер-специфическая выживаемость после радикальной нефрэктомии и резекции почки примерно одинакова. Кроме того, у пациентов с сохраненным органом реже развивается почечная недостаточность, что, в свою очередь, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает общую выживаемость. Выполнение резекции почки является существенным фактором, обеспечивающим психологический комфорт пациента и повышающим качество жизни. Обычно резекция почки выполняется в условиях тотальной тепловой ишемии органа с пережатием почечных сосудов [2]. На сегодняшний день время такой ишемии не превышает 30 минут, поскольку более длительная тепловая ишемия может быть связана с необратимыми изменениями проксимальных канальцев и ассоциирована с достоверным увеличением частоты развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде с 1,7 до 10,2%

[3, 4]. Однако безопасный порог времени тепловой ишемии почки, а значит и развития ее острого повреждения, у разных людей может отличаться. Для выявления этих особенностей, возможно зависящих от пола, возраста и других причин, с целью оптимального использования времени для оперативного вмешательства, необходимо исследовать различные функциональные показатели повреждения почек на всех этапах их ишемии у разных категорий лиц.

Известно, что гипоксия является главным стимулом ангиогенеза в ишемизированном органе. Когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из физиологического дремлющего в активное состояние, что приводит к включению процесса ангиогенеза [5]. Этот процесс регулируется факторами роста и цитокинами, а также системами протеолитических ферментов, среди которых ведущую роль играет фибринолитическая система, обеспечивающая локальный внеклеточный протеолиз [6].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилось изучение уровней фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), экспрессии рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R), урокиназного активатора плазминогена (u-PA) и плазмينا в корковом веществе на разных сроках ишемии одной из почек у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы 130 белых беспородных крыс обоего пола массой 180-200 г (молодые животные) и 300-350 г (старые животные). При работе придерживались «Общих этических принципов проведения экспериментов на животных», которые согласованы с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Исследование проводилось на модели «две почки, один зажим». Наркотизированные животные размещались в положении «на спине». Шерсть на животе удаляли, операционное поле обрабатывали 70° этиловым спиртом. Разрез проводили вдоль белой линии живота от мечевидного отростка грудины до лонного сочленения, рассекали кожу и

соединительную ткань. Выделяли сосудистую ножку правой почки, которую затем клипировали зажимом Холстеда. Рану на протяжении периода ишемии прикрывали салфеткой, смоченной стерильным физиологическим раствором. Через определенные промежутки времени животных забивали декапитацией, не выводя из наркоза. Для исследования забирали правую (ишемизированную) почку, выделяли корковый слой; 100 мг ткани промывали 1х фосфатно-солевым буфером (PBS), гомогенизировали в 1 мл 1х PBS и оставляли на ночь при температуре минус 20°С. Для полного разрушения клеточных мембран проводили два цикла замораживания-оттаивания. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 5000 g (2-8°С). Супернатант отбিরали, делили на аликвоты и хранили при температуре минус 20°С или минус 80°С. Перед измерением раз-

мороженные образцы центрифугировали. Исследование ткани коркового вещества ишемизированной почки проводили методом ИФА с применением стандартных тест-систем; изучали уровень u-PA и плазмина (Technoclonе, Австрия), VEGF-A и VEGF-R1 (BenderMedSystems, США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень p<0,05 принимали как значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения уровня VEGF-A и VEGF-R в корковом слое почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблицах 1, 2. Прежде всего, был обнаружен различный уровень VEGF-A и VEGF-R в корковом веществе крыс в зависимости от пола, но не от возраста: содержание маркера не-оангиогенеза у самцов превосходило показатель у самок в среднем в 1,4 раза, а его рецептора – в 1,6 раза (табл. 1, 2).

Было обнаружено увеличение содержания VEGF-A в подвергнутой ишемии почке трех групп крыс (старых самок, старых и молодых самцов) в 1,6, 1,7 и 1,7 раза, соответственно, относительно показателей в интактной ткани, начиная с 15 мин ишемии (табл. 1). В сроки 20 мин и 25 мин уровень маркера оставался практически на этом же уровне. Параллельно повышению содержания VEGF-A происходило снижение относительно показателя в интактной ткани уровня VEGF-R в корковом веществе ишемизированной почки старых самок, старых и молодых самцов в 2,8 раза, 2,4 раза и 1,5 раза соответственно (табл. 2).


В этой связи значительно возросла величина коэффициента VEGF-A/VEGF-R в указанных образцах во все исследуемые сроки ишемии, характеризующая эффективность процесса ангиогенеза (табл. 3). 

Таблица 1. Содержание VEGF-A (пг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		792,4 ± 68,3	825,8 ± 81,3	1150,6 ± 94,8	1102,4 ± 93,6
ишемия почки	15 мин	1230,8 ± 91,5*	428,8 ± 43,7*	2004,6 ± 152,7*	1857,6 ± 142,8*
	20 мин	1419,4 ± 118,3*	480,3 ± 51,6*	1752,7 ± 127,9*	1750,1 ± 112,6*
	25 мин	1190,6 ± 124,1*	556,5 ± 53,4*	2120,2 ± 186,3*	1370,5 ± 141,3*

*достоверно по отношению к интактной ткани

Таблица 2. Содержание VEGF-R (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		8,1 ± 0,6	7,2 ± 0,7	14,6 ± 1,2	10,2 ± 0,3
ишемия почки	15 мин	2,9 ± 0,3*	6,9 ± 0,7	6,2 ± 0,6*	6,7 ± 0,7*
	20 мин	5,5 ± 0,5*	6,9 ± 0,6	5,7 ± 0,4*	9,4 ± 0,3*
	25 мин	5,4 ± 0,5*	6,2 ± 0,5	6,5 ± 0,6*	7,1 ± 0,7*

*достоверно по отношению к интактной ткани

Таблица 3. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		97,8 ± 8,6	114,7 ± 10,3	78,8 ± 7,4	108,1 ± 7,4
ишемия почки	15 мин	424,4 ± 31,9*	62,1 ± 5,8*	323,3 ± 29,6*	277,3 ± 21,6*
	20 мин	258,1 ± 19,3*	69,6 ± 7,2*	307,5 ± 33,2*	186,2 ± 20,8*
	25 мин	220,5 ± 24,1*	89,8 ± 9,4*	326,2 ± 30,9*	193,0 ± 17,2*

*достоверно по отношению к интактной ткани

При анализе результатов изучения уровня VEGF-A, VEGF-R и их соотношения было обнаружено, что ни в один из сроков эксперимента не зарегистрировано увеличения исследуемых показателей в ткани коркового вещества ишемизированной почки молодых самок.

Учитывая, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) – это стресс-индуцированный белок [7], увеличение уровня маркера и его соотношения с рецептором на фоне снижения последнего, можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода, выражающийся в активации ростового ангиогенеза в ишемизированной почке.

Одной из функциональных систем, участвующей в изменении морфоструктуры тканей при различных повреждающих воздействиях, является тканевая система активации плазминогена. Установлено, что при гисто-

логическом исследовании почечных сосудов после ишемического острого повреждения почки (ОПП) обнаруживаются изменения активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена типа 1 в почках [8]. Результаты изучения уровня плазмина в корковом слое почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблице 4.

Установлено, что через 20 мин после начала ишемии увеличение уровня плазмина в ишемизированной почке регистрируется в корковом веществе старых самок и молодых самцов в 1,4 раза и 1,6 раза, соответственно, относительно величин аналогичных показателей в интактной ткани. В корковом веществе изучаемой почки молодых самок в этот срок исследования содержание плазмина, напротив, снижалось в 1,3 раза, а в соответствующем образце старых самцов оставалось без изменений. Через

25 мин после начала ишемии уровень плазмина в корковом веществе старых самок и молодых самцов резко возрастал и становился выше уровня, регистрируемого в интактной ткани, в 2,5 раза и 2 раза соответственно. В этот срок обнаружено увеличение уровня этого показателя в корковом веществе правой почки старых самцов в 1,3 раза. В корковом веществе ишемизированной почки молодых самок в этот период отмечалось дальнейшее снижение уровня плазмина в среднем в 2,1 раза (табл. 4).

Сопоставляя сроки активации в корковом веществе почек VEGF и плазмина можно предположить, что не плазмин при ишемии является индуктором фактора роста эндотелия сосудов, а гидролитический фермент урокиназа (u-PA), синтезируемая почечным эпителием.

Результаты изучения содержания и активности u-PA в корковом слое почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблицах 5, 6. Обнаружено, что содержание u-PA в корковом веществе интактных почек у старых животных было выше, чем у молодых. Так у старых самок уровень фермента был в среднем в 4,6 раза выше, чем у молодых, а у старых самцов – в 2,8 раза. При этом содержание u-PA в корковом веществе самцов было выше, чем у самок соответствующего возраста: у старых самцов относительно старых самок – в 1,3 раза, у молодых самцов относительно молодых самок – в 2,1 раза (табл. 5).

Через 15 мин после начала ишемии регистрируется равнозначное снижение уровня урокиназы в корковом веществе ишемизированной почки старых самок и молодых самцов в 1,3 раза, сопровождаемое повышением ее активности в 2 раза и 1,5 раза соответственно. Практически такое же соотношение содержания и активности урокиназы сохранялось и через 20 мин от начала ишемии. Через 25 мин содержание u-PA в корковом веществе ишемизированной почки старых самок и молодых самцов было в среднем в 1,7 раза ниже, чем в соответствующей интактной

Таблица 4. Содержание плазмина (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		61,8 ± 5,3	92,8 ± 8,3	104,8 ± 9,3	59,8 ± 5,2
ишемия почки	15 мин	71,5 ± 6,8	85,3 ± 7,1	99,7 ± 7,1	64,5 ± 5,8
	20 мин	84,6 ± 6,2*	71,8 ± 5,8*	57,9 ± 5,9*	94,8 ± 7,3*
	25 мин	154,5 ± 13,7*	43,9 ± 3,6*	48,9 ± 4,6*	120,7 ± 11,6*

*достоверно по отношению к интактной ткани

Таблица 5. Содержание u-PA (ед/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		19,2 ± 2,0	3,9 ± 0,4	25,4 ± 1,9	8,0 ± 0,6
ишемия почки	15 мин	15,2 ± 1,3*	4,0 ± 0,4	24,8 ± 2,3	6,1 ± 0,4*
	20 мин	12,5 ± 10,4*	4,2 ± 0,4*	24,9 ± 2,6	5,3 ± 0,4*
	25 мин	11,1 ± 9,6*	6,8 ± 0,7*	19,6 ± 1,4*	4,8 ± 0,5*

*достоверно по отношению к интактной ткани

Таблица 6. Активность u-PA (ед/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

группы крыс		самки		самцы	
		старые	молодые	старые	молодые
интактные		0,11 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,1 ± 0,01
ишемия почки	15 мин	0,22 ± 0,02*	0,11 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,01*
	20 мин	0,24 ± 0,02*	0,07 ± 0,01*	0,22 ± 0,03	0,14 ± 0,02*
	25 мин	0,32 ± 0,03*	0,07 ± 0,01*	0,28 ± 0,02*	0,31 ± 0,03*

*достоверно по отношению к интактной ткани

ткани, а активность, напротив, в 2,9 раза и 3,1 раза выше.

В корковом веществе изучаемой почки старых самцов достоверные изменения содержания и активности u-PA зарегистрированы только через 25 мин ишемии: уровень фермента был снижен в 1,3 раза, а активность повышена в 1,6 раза относительно показателей в соответствующей интактной ткани (табл. 5, 6). В корковом веществе ишемизированной почки молодых самок изменение содержания u-PA обнаружено только через 25 мин ишемии и заключалось в его увеличении в 1,7 раза, тогда как активность u-PA снижалась, начиная с 20 мин, в 1,4 раза относительно показателя в интактной ткани и оставалась

на этом уровне через 25 мин (табл. 5, 6).

Совпадение временных характеристик активации урокиназы и повышения уровня VEGF-A, позволяет предположить, что именно u-PA в корковом веществе ишемизированной почки старых самок и молодых самцов уже через 15 мин ишемии, а позже и старых самцов запускает каскад VEGF-A – зависимого ангиогенеза, как приспособительной реакции ткани на ишемию. В этой связи интересной остается реакция ткани коркового вещества ишемизированной почки молодых самок, компенсаторные возможности которой, похоже, значительно превосходят аналогичные образцы животных других обследованных групп.

Таким образом, среди изученных групп животных особо выделялись молодые самки, у которых изменения изучаемых регуляторных факторов наступали позже, чем во всех остальных группах. Обнаруженная динамика реагирования на ишемию в ряду «старые самки – молодые самцы и молодые самки – старые самцы» наводит на мысль о вовлеченности половых гормонов в процессы, развивающиеся при остром прекращении кровообращения в почке, и о потенциально защитной роли этих веществ. Достаточно перспективным представляется изучение влияния эстроген-андрогенного баланса на развитие вызываемых ишемией изменений. ■

Резюме:

Изучение патогенеза изменений, развивающихся в почечной ткани при острой ишемии почки, может оказаться полезным с точки зрения определения оптимальной продолжительности ишемии для различных групп больных почечно-клеточным раком, являющихся кандидатами для выполнения резекции почки. Целью работы явилось изучение уровня маркеров ангиогенеза и фибринолитической системы в корковом веществе клипированной почки крыс разного возраста и пола в динамике острой ишемии. Исследование проводилось на модели «две почки – один зажим». Методом ИФА в корковом веществе ишемизированной почки исследовали содержание VEGF-A, VEGF-R, u-PA и плазмину. Установлено, что среди изученных групп животных особо выделялись молодые самки, у которых преренальные нарушения наступали позже, чем во всех остальных группах. Обнаруженная динамика реагирования на ишемию в ряду «старые самки – молодые самцы и молодые самки – старые самцы» наводит на мысль о вовлеченности половых гормонов в процессы, развивающиеся при остром прекращении кровообращения в почке, и о потенциально защитной роли этих веществ. Достаточно перспективным представляется изучение влияния эстроген-андрогенного баланса на развитие вызываемых ишемией изменений.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R), урокиназный активатор плазминогена (u-PA), плазмин, иммуноферментный анализ, экспериментальная тепловая ишемия почки.

Key words: vascular endothelial growth factor human (VEGF-A), vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R), urokinase-type plasminogen activator (u-PA), plasmin, acute renal ischemia, warm ischemia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции. // Онкоурология. 2012. N 2. С. 21-28.
2. Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке. // Онкоурология 2014. N 2. С. 16-21.
3. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И., Перлин Д.В., Фигурин К.М. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе. // Онкоурология. 2007. N 2. С. 5-11.
4. K. Gaitonde. Robot – assisted partial nephrectomy. Эксп. и клин. урология. 2011. N 2. С. 106-108.
5. Махачев С. М., Османов А. О., Рамазанов М. Р. 2003. Механическое стимулирование ангиогенеза. Изд-во «Медицина». 160 с.
6. Парфенова Е. В., Плеханова О. С., Ткачук В. А. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе. Биохимия. 2002. № 67. – С. 139-156.
7. Петрова Л.В., Кушлинский Н.Е., Ильина Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта. // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. N 5. С. 7-8.
8. Roelofs JJ, Rouschop KM, Leemans JC. Tissue type plasminogen activator modulates inflammatory responses and renal function in ischemic reperfusion injury. // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 131- 140.

Эффективность криовоздействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания и оттаивания

Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing

A. V. Govorov, A. O. Vasiliev, M. V. Kovilina, E. A. Prilepskaya, G. A. Kovnatskaya, D. Yu. Pushkar

The effectiveness of cryodestruction of the tissues depends on the quality of visualization of the process, of fast freezing and slow process of thawing, and also of repeating of the freeze-thaw cycles. The main factors that have a damaging effect on the tissue under the influence of low temperatures are: formation of intracellular and extracellular ice crystals, increase of the concentration of electrolytes and mechanical damage of structural components of cells. Thermal parameters used in the past with cryotherapy were inaccurate, leading to treatment failure. Conducted modern theoretical and experimental studies in vitro/in vivo showed that the achievement a temperature minus 40° C is lethal to cancer cells. Experimental studies on biological models have related to the limitations that are caused by the activation of hydrolytic enzymes in response to the extinction of the life of the organism. Disorganization of enzyme systems are leading to a shift of the pH to the acid side and causing the collapse of the biological structures of the body (autolysis). Despite the fact that currently becomes cryosurgery a perspective treatment of various cancers, its application is not possible without experimental verification. According to the results of our own research, first facts were obtained on the characteristics of low temperature cryodestruction effect, also there were revealed dependence of cryogenic treatment results on the used variety of instructional techniques and guidance. Determination of the critical temperature threshold values for the cell death, as well as understanding the processes of freezing and thawing can significantly increase the effectiveness of the procedure.

А.В. Говоров¹, А.О. Васильев¹, М.В. Ковилина¹, Е.А. Прилепская¹, Г.А. Ковнацкая², Д.Ю. Пушкарь¹

¹ *Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России*

² *Городская клиническая больница № 50, Москва*

Современная криохирургия берет свое начало с работы, описанной I.S. Соорер и соавт. в 1961 г. [1]. В работе было представлено изобретение для замораживания ткани мозга. Описанный авторами криохирургический зонд с вакуумной термоизоляции для лечения паркинсонизма по сути явился прототипом для последующих криозондов широкого применения, в том числе в урологии.

Первая криоабляция предстательной железы (ПЖ) была проведена в 1966 г. M. Gonder и соавт. с использованием одного трансуретрального датчика (иглы) 26 Fr для лечения инфравезикальной обструкции, вызванной увеличением ПЖ [2]. В 1974 г. M. Megalli и соавт. впервые применили введение криоиглы через прокол кожи промежности [3].

В связи с отсутствием точного контроля над процессом замораживания, частота осложнений (недержание мочи, отхождение струпа слизистой оболочки уретры, формирование ректальной фистулы) была достаточно велика. Данный факт привел к значительному снижению интереса к криохирургии вплоть до конца 1980-х годов. Тем не менее, принимая во внимание потенциальные выгоды от проведения криоабляции, работы по изучению данной методики были продолжены. В 1988 г. G.M. Onik и соавт. опубликовали данные о введении игл и контроле за формированием «ледяного шара» при помощи

ультразвукового исследования [4]. В 1994 г. были разработаны температурные сенсоры, обеспечившие точное достижение требуемой температуры, что привело к значительному повышению эффективности лечения [5]. Внедрение J. K. Cohen в середине 1990-х годов в практику уретрального катетера, согревающего слизистую оболочку уретры, привело к снижению частоты недержания мочи и отхождения струпа уретры [6].

В 1996 г. Американская ассоциация урологов признала криоабляцию предстательной железы методом терапии локализованного рака предстательной железы (РПЖ) и перестала считать данную методику экспериментальной, рекомендовав последнюю как вариант первичной и сальважной терапии. В «Клинических рекомендациях» Европейской ассоциации урологов 2010 г. криоабляция ПЖ отнесена к альтернативным методам лечения злокачественной опухоли ПЖ. В настоящее время криоабляция ПЖ проводится стационарно и амбулаторно, сопровождается небольшим количеством осложнений и позволяет добиться высокой безрецидивной выживаемости [7, 8].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о зависимости повреждения и гибели раковых клеток от таких параметров криовоздействия, как скорость охлаждения и последующего оттаивания, достигнутой температуры, продолжительность воздействия низкой температуры, а также от проведения повтор-

ного цикла криовоздействия. Количественные пороговые значения указанных параметров играют важную роль в повреждении клеток. Результаты проведенных исследований подчас трудно сопоставимы и зачастую противоречивы, так как получены при проведении экспериментов с использованием различных методик и условий криовоздействия. В этой связи, изучение особенностей криодеструкции биологических тканей в эксперименте по-прежнему остается актуальным.

Экспериментальные работы на трупных органах связаны с ограничениями, которые обусловлены активацией гидролитических ферментов в ответ на угасание жизнедеятельности организма [9, 10, 11]. Дезорганизация ферментных систем приводит к сдвигу рН в кислую сторону, вызывая распад биологических структур организма (аутолиз). Выраженность явлений, характерных для процесса аутолиза, зависит от количественного содержания протеолитических ферментов в конкретных органах и тканях. Так, например, повышенное содержание лизосомальных ферментов в поджелудочной железе, селезенке, печени и надпочечниках обуславливает появление первоначальных признаков аутолиза именно в этих органах.

В предстательной железе аутолиз проявляется десквамацией железистого эпителия под действием фибринолизина и кислой фосфатазы. Макроскопически трупная ПЖ выглядит дряблой, лишенной тургора; при микроскопическом исследовании можно обнаружить отслоение внутренней оболочки кровеносных сосудов, набухание и помутнение клеток с растворенными клеточными ядрами, зернистость и изменение окраски протоплазмы и др.

Проведенный анализ мировой литературы показал отсутствие экспериментальных работ, оценивающих эффективность криоабляции на трупной предстательной железе. Большинство экспериментальных работ по данной тематике сконцентрированы на исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Некоторые авторы доказали эффективность криодеструкции у больных с РПЖ, проведя им в последующем радикальную простатэктомию. Исследования *ex vivo* единичны и описывают опыт проведения криоабляции других органов.

Цель исследования – изучение эффекта криодеструкции предстательной железы в эксперименте в зависимости от использования различных температурных и временных режимов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено нами на предстательной железе людей, умерших от различных заболеваний. Учитывая, что процессы аутолиза начинаются в трупной ПЖ в первые часы после смерти, мы старались забирать орган в максимально короткие сроки (от одного до трех часов после исхода). Исследование проведено на 10 трупных ПЖ.

В качестве криоаппарата при проведении эксперимента нами использовался аппарат для криотерапии 3-го поколения SeedNet Gold, криоиглы различных модификаций (IceSeed или IceRod, 17 G – 1,5 мм), позволяющие создавать «ледяной шар» различной формы и диаметра, а также температурные датчики для контроля за достигнутой температурой в ходе эксперимента. В качестве криогена использовался аргон, для размораживания ткани применялся гелий. Давление газов в системе составляло 240 бар для аргона и 150 бар для гелия [12]. Хладопроизводительность криоаппарата корректировалась в зависимости от необходимого температурного режима (100% – максимальная, 20% – минимальная хладопроизводительность). С целью моделирования «естественности» эксперимента в мочевого пузырь вводился катетер, согревающий слизистую оболочку уретры, по которому на протяжении всего эксперимента циркулировал подогретый до 43,2°C физиологический раствор (со скоростью около 550 мл/мин). Во

всех случаях было выполнено по 2 цикла замораживания. Оттаивание было активным, учитывая отсутствие кровоснабжения в ПЖ и окружающих тканях.

Согласно рекомендации фирмы-изготовителя, для замораживания ПЖ, длина которой составляла менее 3,5 см, нами были использованы криоиглы IceSeed, создающие «ледяной шар» размером 19x26,5 мм. Для замораживания ПЖ, длина которой больше или равна 3,5 см, нами использовались криоиглы IceRod, создающие «ледяной шар» размером 27x50 мм. Замораживание предстательной железы проводилось по схеме: быстрое замораживание – активное оттаивание.

Длительность первого и второго цикла замораживания зависела от скорости замораживания и, как следствие, хладопроизводительности криоаппарата, а также от объема ПЖ и достигнутой температуры (минус 40°C). При максимальной хладопроизводительности криоаппарата каждый из циклов замораживания в среднем составил 5 минут. Активное оттаивание ПЖ проводилось до плюс 10°C, интервалы между циклами замораживания составили в среднем 20 минут.

Принимая во внимание тот факт, что начавшиеся процессы аутолиза могут исказить данные, полученные при микроскопическом исследовании замороженной ткани, эффективность криоабляции была проанализирована путем последующей оценки макроскопической картины замороженной ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Целесообразность проведения повторного цикла замораживания-оттаивания подтверждена результатами многочисленных экспериментальных работ, по данным которых установлено, что эффективность использования повторного цикла замораживания-оттаивания состоит в увеличении степени криодеструкции и зоны некроза [13]. При объеме

ПЖ более 100 см³ и/или длине предстательной железы больше или равной 4,5 см может быть проведено более 2-х циклов замораживания-оттаивания (количество циклов определяется объемом ПЖ, ее длиной и картиной трансректального ультразвукового исследования). Ограничением для использования многократных циклов замораживания-оттаивания является сравнительно большая продолжительность процедуры, а также разная характеристика теплофизических свойств замораживаемых тканей (ПЖ, семенные пузырьки и т.д.). По данным ряда авторов, моделирование условий криовоздействия (достижение температуры минус 50, минус 70°C) при проведении однократного цикла замораживания-оттаивания не приводит к существенному улучшению результата [14, 15].

Эффективность криовоздействия изучена нами при проведении одного и двух циклов замораживания-оттаивания. Криовоздействие проводили по схеме: быстрое замораживание – активное оттаивание. Использована максимальная хладопроизводительность криоаппарата (100%). Замораживание ткани ПЖ прекращалось при достижении температуры минус 40°C. После активного оттаивания цикл замораживания-оттаивание повторялся. Для проведения эксперимента в правую и левую доли трупной ПЖ нами было введено по 1 крио-игле IseSeed и по 1 термодатчику для контроля за достигнутой температурой (рис. 1).

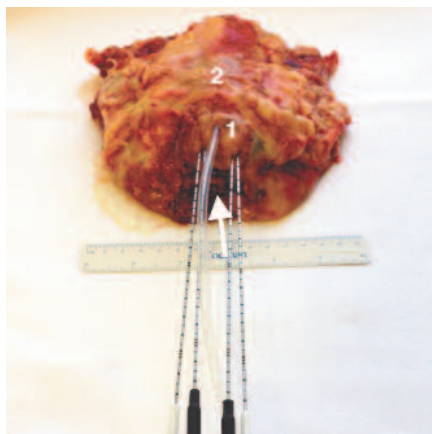


Рис. 1. Макропрепарат трупной ПЖ (1) и мочевого пузыря (2) и прямой кишки (указана стрелкой). В правую и левую доли ПЖ введено по 1 криоигле IseSeed и по 1 термодатчику. По уретре проведен катетер Нелатона № 14 Ch

Было показано, что при проведении однократного цикла замораживания формируется «ледяной шар» размером 15x23 мм, тогда как при проведении повторного цикла замораживания формировался «ледяной шар» диаметром 18x26 мм (рис. 2).

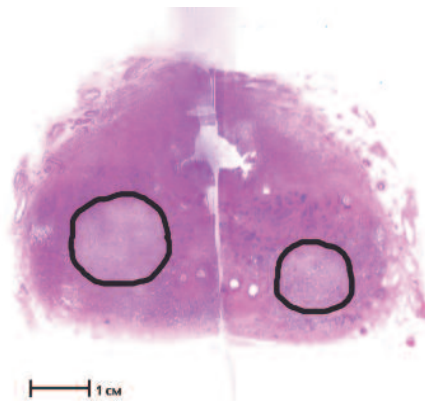


Рис. 2. Зона полного клеточного некроза и частичной криодеструкции после однократного (на рисунке справа) и повторного цикла замораживания-оттаивания (на рисунке слева)

Проведенные различными авторами исследования *in vivo/ in vitro* показали, что при быстром замораживании опухолевых клеток происходит достоверное усиление криоповреждающего эффекта. Морфологические исследования показали, что выраженность деструктивных изменений в опухолевых клетках в зоне прямого некроза и зоне частичной криодеструкции, а также распространенность необратимых повреждений были большими после криовоздействия с быстрым замораживанием [16, 17].

В ходе эксперимента нами также было изучено влияние скорости замораживания на эффективность криодеструкции. Коррекция скорости замораживания в пределах всей зоны криовоздействия достигалась путем снижения хладопроизводительности криоаппарата в отдельной группе криоигл. Максимальная скорость замораживания реализовывалась при давлении аргона 240 бар и хладопроизводительности криоаппарата 60-40%. Замораживание ткани ПЖ прекращалось при достижении температуры минус 40°C. После активного оттаивания проводился повторный цикл замораживания-оттаивания. Эксперимент проведен с использованием

1 криоиглы IceRod и 1 термодатчика, введенных в левую долю трупной ПЖ (рис. 3).

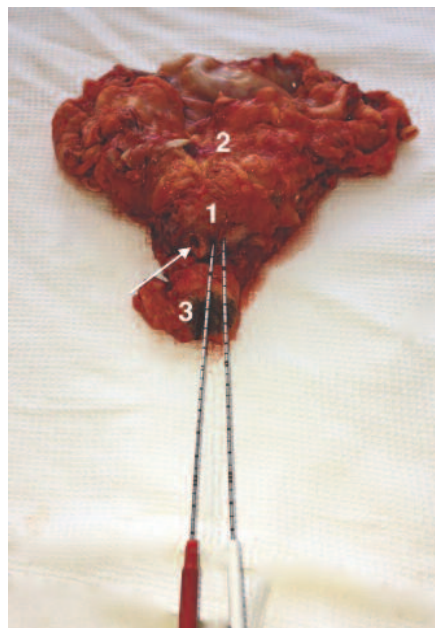


Рис. 3. Макропрепарат трупной ПЖ (1), мочевого пузыря (2) и прямой кишки (3). В левую долю предстательной железы введена криоигла IseRod и термодатчик. Стрелкой указана уретра

В ходе нашего исследования было отмечено, что снижение скорости замораживания приводит к увеличению продолжительности и, как следствие, к снижению эффективности криовоздействия. Данный факт подтверждает гипотезу о том, что эффективность криодеструкции пропорциональна скорости замораживания [17].

Снижение температуры на периферии криовоздействия было сопряжено с распространением «ледяного шара» за пределы капсулы ПЖ, что было отчетливо видно макроскопически на передней поверхности

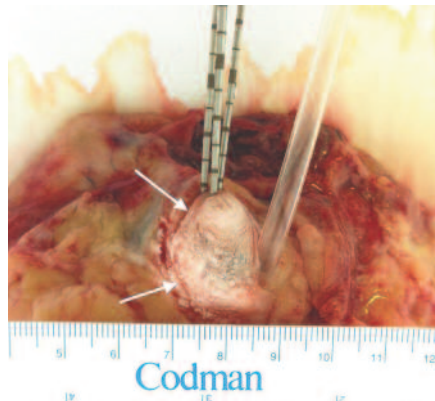


Рис. 4. Макропрепарат трупной ПЖ. Визуализация ледяного шара (указан стрелками)

ПЖ (рис. 4). Данной методике проведения криовоздействия может быть присуще ограничение ввиду возможной травматизации окружающих тканей.

Как было отмечено ранее, оттаивание в ходе нашего эксперимента было активным, учитывая отсутствие кровоснабжения в самой трупной ПЖ и окружающих ее тканях. Проведенные ранее эксперименты *in vivo/in vitro* подтверждают, что при активном оттаивании отмечается достоверное снижение терапевтического эффекта [18, 19]. Выживание большего числа клеток ПЖ в пределах зоны криодеструкции в последующем может явиться источником рецидивирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными параметрами, коррелирующими с гибелью опухолевых клеток, являются быстрота замораживания, достигнутая минимальная температура и скорость оттаивания. На практике быстрая скорость замораживания (больше 50°C/мин) может быть достигнута только вблизи криодатчика [16]. В исследовании, проведенном P.L. Steponkus и соавт. [17], было показано, что чем выше скорость замораживания, тем больше количество клеток, погибших от внутриклеточной кристаллизации. Оттаивание, наоборот, должно происходить медленнее, т.к. при этом клеточная дегидратация выражена в большей степени [18]. Под медленным оттаиванием принято понимать полное исчезновение акустической тени не ранее, чем через 30 минут. Медленное оттаивание можно назвать более важным механизмом гибели клетки, чем быстрое замораживание, т.к. во время оттаивания происходит процесс рекристаллизации – слияние отдельных кристаллов льда, приводящих к созданию гипотоничной внеклеточной среды и дополнительному разрушению клеточных мембран [19].

В проведенных экспериментах с различными тканями животных исследователям удалось установить оптимальную летальную температуру для

опухолевых клеток, которая находится в диапазоне от минус 40 до минус 50 °С. Тем не менее, разные мнения об оптимальной летальной температуре злокачественных клеток и времени замораживания в криохирургии рака сохраняются и по сей день [20]. Причина расхождения во мнениях заключается в использовании различных клеток и тканей при проведении экспериментов *in vivo*, что связано с их различной чувствительностью к низкой температуре.

Оптимальная продолжительность цикла замораживания не установлена, однако проведенные эксперименты показали, что длительное по времени замораживание производит больший деструктивный эффект на опухолевые клетки [21]. Продолжительность цикла замораживания может и не иметь такого значения, если оно проводится при температуре ниже минус 50°C [22]. P. Mazur в своем исследовании установил, что эффективность криовоздействия будет такой же, как при минус 50°C, если длительное по времени замораживание будет происходить в диапазоне от минус 10 до минус 25 °С [14].

K. Tatsutani и соавт. провели серию экспериментов *in vitro* на культуре клеток РПЖ и показали, что для полного уничтожения раковых клеток необходимо достижение температуры минус 40°C, и что двойной цикл замораживания более эффективен, чем одиночный [13]. По данным авторов, повторный процесс замораживания усиливает степень криодеструкции ткани, увеличивая период ее нахождения в так называемой зоне «критических температур» и интенсифицируя процессы кристаллизации и рекристаллизации.

К подобному выводу также пришел D.K. Whittaker, доказавший, что внутриклеточных кристаллов льда образуется больше при втором цикле замораживания, что связано с проведением длительного по времени оттаивания [23]. Автором было доказано, что длительное пассивное оттаивание, проводимое между циклами, может значительно повысить эффективность данной методики, а проведение повторного

цикла замораживания способствует расширению границ «ледяного шара» по периферии.

По данным В. Gowardhan и соавт. при замораживании ткани формируется центральная зона полного клеточного некроза, величина которой зависит от выбранного типа криодатчика. Повреждение клеток в этой зоне выражено в наибольшей степени. По периферии центральная зона окружена зоной клеточного повреждения (зона частичной криодеструкции) и зоной гипотермии (зона дегидратации клеток) [24]. S. Cytron и соавт. в своем исследовании показали, что зона центрального некроза также может быть существенно расширена при втором цикле замораживания, когда повторное снижение температуры ткани до минус 40 °С усиливает некроз [25].

ВЫВОДЫ

В результате проведенных собственных исследований впервые в России в эксперименте получены данные об особенностях криоповреждающего действия низкой температуры, а также выявлена зависимость результата криовоздействия от использованных различных методических приемов. Продемонстрировано, что снижение скорости замораживания ткани ПЖ приводит к увеличению времени криоабляции, что, по данным большинства авторов, снижает распространенность необратимых повреждений по сравнению с быстрым замораживанием. Использование длительной экспозиции может привести к распространению «ледяного шара» за пределы ПЖ, что может иметь значение у пациентов с РПЖ Т3. Однако, существующие ограничения ввиду возможности повреждения соседних органов и тканей, должны быть приняты во внимание. Проведение повторных циклов замораживания-оттаивания увеличивает «эффективную» зону криодеструкции, что позволяет добиться уничтожения большего числа клеток, чем при однократном цикле. ■

Резюме:

Эффективность криодеструкции зависит от качества визуализации процесса, быстрого замораживания и медленного оттаивания ткани, а также от проведения повторного цикла замораживания-оттаивания. Основными факторами, оказывающими повреждающее действие на ткань при воздействии низких температур, являются формирование внутриклеточных и внеклеточных кристаллов льда, повышение концентрации электролитов, а также механическое повреждение структурных компонентов клетки. Тепловые параметры, используемые в прошлом при криотерапии, были неточны, что приводило к неэффективности лечения. Проведенные современные теоретические и экспериментальные исследования как *in vitro* так и *in vivo* показали, что достижение температуры ниже минус 40 °С является летальным для раковых клеток.

Экспериментальные работы на биологических моделях связаны с ограничениями, которые обусловлены активацией гидролитических ферментов в ответ на угасание жизнедеятельности организма. Дезорганизация ферментных систем приводит к сдвигу pH в кислую сторону, вызывая распад биологических структур организм. Несмотря на то, что в настоящее время криохирургия становится перспективным методом лечения различных онкологических заболеваний, ее применение невозможно без экспериментального обоснования. В результате проведенных собственных исследований впервые получены данные об особенностях криоповреждающего действия низкой температуры, а также выявлена зависимость результата криовоздействия от использованных различных методических приемов и указаний. Определение пороговых значений критической температуры для гибели клеток, а также понимание процессов замораживания и оттаивания способны значительно повысить эффективность проводимой процедуры.

Ключевые слова: криотерапия, криодеструкция, процессы замораживания и оттаивания, эксперимент.

Key words: cryotherapy, cryodestruction, the processes of freezing and thawing, experiment.

ЛИТЕРАТУРА

- Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. // *J Nerv Ment Dis*. 1961. Vol. 133. P. 259-263.
- Gonder MJ, Soanes WA, Schulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. // *Invest Urol*. 1966. Vol. 3. P. 372-378.
- Megalli MR, Gursel EO, Veenema RJ. Closed perineal cryosurgery in prostate cancer. New probe and technique. // *Urology*. 1974. Vol. 4. P. 220-222.
- Onik GM, Cohen K, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. // *J Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 1291-1299.
- Lee F. US-guided percutaneous cryoablation of the prostate cancer. // *Radiology*. 1994. Vol. 192. P. 769-776.
- Cohen JK, Miller RJ, Shuman BA. Urethral warming catheter for use during cryoablation of the prostate. // *Urology*. 1995. Vol. 45. P. 861-864.
- Lam JS, Shvarts O, Beldegrun AS. A new era for cryotherapy of prostate cancer? // *Cont Urol*. 2004. Vol. 16, N 10. P. 46-61.
- Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, Katz A, Pisters L, Rukstalis D, Shinohara K, Thrasher JB. Best practice policy statement on Cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. // *Journal of Urology*. 2008. Vol. 180. P. 1993-2004.
- Rivoire ML, Voiglio EJ, Kaemmerlen P. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. // *J Surg Oncol*. 1996. Vol. 61. P. 242-248.
- Robilotto AT, Clarke D, Baust JM. Development of a tissue engineered human pros-tate tumor equivalent for use in the evaluation of cryoablative techniques. // *Technol Cancer Res Treat*. 2007. Vol. 6. P. 81-89.
- Smith JJ, Fraser J, MacIver AG. Ultrastructure after cryosurgery of rat liver. // *Cryo-biology*. 1978. Vol. 15. P. 426-432.
- Говоров АВ, Васильев АО, Пушкарь ДЮ. Особенности криодеструкции предстательной железы. // *Ж. Медицинская техника*. 2015. Vol. 1. P. 40-45.
- Tatsutani K, Rubinsky M, Onik G, Dahiya R. Effect of thermal variables on frozen human primary prostatic adenocarcinoma cells. // *Urology*. 1996. Vol. 48. P. 441-447.
- Mazur P. Physical-chemical factors underlying cell injury in cryosurgical freezing. In: Rand R, Rinfret A, von Leden H, editors. // *Cryosurgery*. Charles C. Thomas; Springfield, IL.: 1968. P. 32-51.
- Staren ED, Sabel MS, Gianakakis LM, Wiener GA, Hart VM, Gorski M, Dowlatshahi K, Corning BF, Haklin MF, Koukoulis G. Cryosurgery of breast cancer // *Arch Surg*. 1997. Vol. 132. P. 28-33.
- Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. // *Am J Physiol*. - 1984. Vol. 143. P. 125-142.
- Steponkus PL, Lynch DV. Freeze/thaw induced destabilization of the plasma mem-brane and the effects of cold acclimation. // *J Bioenerg Biomembr*. 1989. Vol. 21. P. 21-41.
- McGrath JJ, Carvalho EG, Huggins CE. An experimental comparison of intracellular ice formation and freeze-thaw survival of HeLa S-3 cells. // *Cryobiology*. 1975. Vol. 12. P. 540-550.
- Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. // *Cryobiology*. 1985. Vol. 22. P. 175-182.
- Neel HB, DeSanto LW. Cryosurgical control of cancer: effects of freeze rates, tumor temperatures, and ischemia. // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1973. ol. 82. P. 716-723.
- Burge SM, Shepherd JB, Dawber RP. Effect of freezing the helix and the rim or edge of the human and pig ear. // *J Dermatol Surg Oncol*. 1984. Vol. 10. P. 816-819.
- Staren ED, Sabel MS, Gianakakis LM, Wiener GA, Hart VM, Gorski M, Dowlatshahi K, Corning BF, Haklin MF, Koukoulis G. Cryosurgery of breast cancer. // *Arch Surg*. 1997. Vol. 132. P. 28-33.
- Whittaker DK. Repeat freeze cycles in cryosurgery of oral tissues. // *Br Dent J*. 1975. Vol. 139. P. 459-465.
- Gowardhan B, Greene D. Cryotherapy for the prostate: an in vitro and clinical study of two new developments; advanced cryoneedles and a temperature monitoring system. // *BJU Int*. 2007. Vol. 100. Suppl. 2. P. 295-302.
- Cytron S, Greene D, Witzsch U, Nylund P, Bjerklund Johansen TE. Cryoablation of the prostate: technical recommendations. // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009. Vol. 1. P. 1-8.

Первая в мире робот-ассистированная хирургическая система с 3D изображением высокой четкости da Vinci Si

- Опция второй консоли хирурга (позволяет работать на одном операционном поле двум хирургам одновременно)
- HD 3D-изображение
- Стойка с четырьмя интерактивными роботизированными манипуляторами (диапазон движения больше, чем у человеческой руки; полное невелирование тремора рук)
- Инструменты «ЭндоРист®» (EndoWrist®) (головки имеют 7 степеней свободы и угол раскрытия до 75 градусов; более 40 разновидностей инструментов)
- Движение «Интуитив®» (Intuitive®) (точное повторение всех движений хирурга с возможностью настройки масштаба перемещений)



GALILMEDICAL



* На правах рекламы

Система для криотерапии SeedNet предназначена для лечения широкого спектра злокачественных и доброкачественных опухолей в урологии

- Компьютерный контроль процессов замораживания и оттаивания
- Возможность использования одновременно до 25 игл и 5 температурных датчиков (термосенсоров)
- Удобное в использовании программное обеспечение
- Ультратонкие криоабляционные иглы 17 калибра
- Прицельная и точная абляция с минимальной травмой
- Острый наконечник иглы для чрескожного введения без разреза
- Точный контроль размера и формы ледяного шара
- Возможность использования под контролем компьютерного томографа
- Конец иглы, легко видимый при использовании любых средств визуализации

Эксклюзивный дистрибьютор в РФ

медицинские партнеры®

тел.: (495) 921-30-88
www.mpamed.ru

ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ! ПРИ ВЫБОРЕ НЕОБХОДИМОЙ ПРОДУКЦИИ ПОЛУЧИТЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА И НЕ ПРИНИМАЙТЕ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ!

Сравнительный анализ онкологических результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы

Comparative analysis of the oncological outcomes after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer

P.I. Rasner, D.V. Kotenko, D.Y. Pushkar

Radical prostatectomy is a main treatment modality for the patients with localized prostate cancer. We have performed a comparative retrospective evaluation of the outcomes for robot-assisted (RALP) and open retropubic radical prostatectomies (RPE) concerning the overall and cancer-specific survival and biochemical recurrence.

Materials and methods. Two groups were included in this study. The first group consisted of 512 patients with RALP. The second group consisted of 71 patients with RPE. All operations were done on in urological clinic of MSMSU in a period from 2008 to 2013. Median follow-up was 38.9 max for RALP (max 63.9 months) group and 22.6 months (max 46) in RPE group. Groups were comparable with regard to age, comorbidities and oncological characteristics.

Results. Postoperative pathological stage distribution was similar in groups. Pelvic lymphadenectomy was carried out in approximately one third of patients in both groups. pN1 stage was detected at the level of 1%. Extraprostatic extension of the tumor was detected in 25.4% of RALP patients and 35.2% of RPE patients. Seminal vesicle invasion was evident in 10.8% and 9.9% of patients in RALP and RPE groups, correspondingly.

Biochemical recurrence developed in 21.9% of RALP patients and 15.9% of RPE patients, with the difference according to the Kaplan-Meier analysis being statistically insignificant. Overall survival at the last follow-up round was 98.2% for RALP and 98.6% for RPE with the cancer-specific survival 100% in both groups.

Conclusion. Based on survival analysis, retropubic and robot-assisted radical prostatectomies provide durable and excellent oncological results.

П.И. Раснер, Д.В. Котенко, Д.Ю. Пушкарь

кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России

На сегодняшний день радикальная простатэктомия является основным методом лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Смертность от этого заболевания в течение 15 лет с момента выполнения радикальной простатэктомии составляет 7 – 20%. При этом выживаемость без биохимического рецидива заболевания за аналогичный период наблюдений может достигать 75% [2, 3]. Необходимо отметить, что эти данные были получены в результате наблюдения за пациентами, перенесшими открытую радикальную позадилоную простатэктомию (РПП), выполненную в ряде крупных европейских клиник. Однако сегодня в США и странах Западной Европы большинство таких операций выполняется с помощью роботической системы DaVinci [4].

Радикальная простатэктомия, независимо от техники ее выполнения, преследует цель избавления пациента от злокачественного процесса в предстательной железе и является, по сути, онкологической операцией. Именно поэтому анализ онкологических результатов операции представляет наибольший интерес для оценки эффективности различных хирургических методик. Существует несколько формальных критериев оценки онкологической эффективности – фиксация позитивного хирургического края (ПХК), биохимический рецидив, общая и раково-специфическая выживаемость [5].

Мы провели сравнительный анализ эффективности радикальной робот-ассистированной простатэктомии (РАРП) и радикальной позадилоной простатэктомии (РПП) по приведенным выше критериям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное исследование вошли две группы пациентов с верифицированным локализованным раком предстательной железы, перенесших хирургическое лечение в период с декабря 2008 по декабрь 2013 года, в клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Первую группу составили 512 пациентов, которым была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Вторую группу составил 71 пациент, перенесший радикальную позадилоную простатэктомию. Подробная характеристика пациентов приводится в таблице 1.

На рисунке 1 представлено распределение пациентов согласно исходному баллу злокачественности по системе градации Глисона.

В обеих группах подавляющее большинство пациентов до операции имело балл Глисона 3+3=6 и лишь у 6% пациентов в каждой группе суммарный балл превышал 8 при различном сочетании первичного и вторичного балла.

Основным онкологическим показателем, отражающим распространенность опухолевого поражения, является стадия заболевания по системе TNM. На рисунке 2 приведено распределение больных согласно

Таблица 1. Общая характеристика пациентов групп РАРП и РПП, включенных в исследование

Параметры	Тип операции								p
	РАРП – 512 пациентов				РПП – 71 пациент				
	М	N	σ	m	М	N	σ	m	
Возраст (лет)	61,2	512	6,211	0,275	62,211	71	5,27	0,625	0,209
Рост (см)	175,8	443	6,19	0,294	175	63	6,027	0,759	0,339
Вес (кг)	84,4	443	12,37	0,588	83,889	63	14,338	1,806	0,781
Индекс массы тела	27,3	508	3,765	0,167	27,313	63	3,943	0,497	0,951
Сумма баллов по шкале IPSS	9,3	469	6,822	0,315	9,215	65	6,707	0,832	0,943
Сумма баллов по опроснику QoL	3,14	465	1,619	0,075	3,273	66	1,641	0,202	0,533
ИИФ (за 1 мес. до госпитализ.)	16,441	431	10,124	0,488	14,5	68	11,551	1,401	0,15
Объем предстательной железы (см³)	41,5	510	18,62	0,824	45,8	71	30,247	3,59	0,101
Максимальная скорость потока мочи (мл/с)	14,9	378	7,149	0,368	14,9	67	7,207	0,881	0,927
ПСА (нг/мл)	10,6	510	8,952	0,396	10,7	71	8,776	1,042	0,917
Индекс коморбидности Чарлсона	2,428	511	0,895	0,040	2,827	71	0,974	0,116	0,001
Количество перенесенных биопсий	1,249	510	0,722	0,032	1,338	71	0,755	0,09	0,334

Таблица 2. Распределение больных групп РАРП и РПП по стадиям заболевания, уточненным после выполнения операции

Стадия	РАРП	РПП	p
Частота диагностики стадии pT3 (%)	35,98	43,9	0,1311
Частота диагностики стадии pT2 (%)	63,82	56,1	0,0948

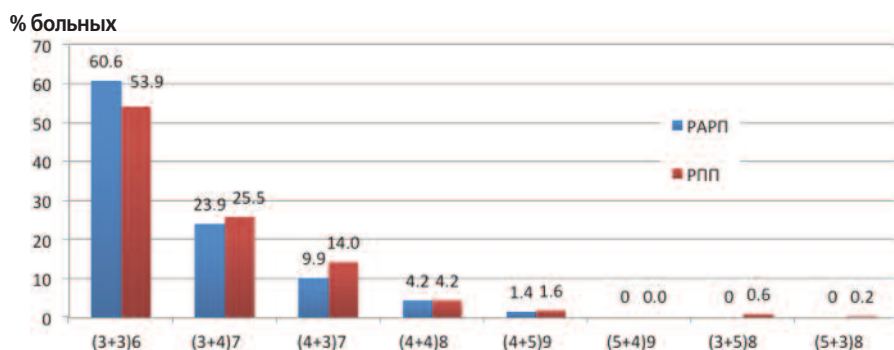


Рис. 1. Дооперационные показатели злокачественности рака предстательной железы по шкале Глисона в группе РАРП и РПП в процентном соотношении

дооперационно выставленным стадиям заболевания в процентах в обеих исследуемых группах. Не отмечено статистически достоверной разницы этого показателя между группами (p= 0,013).

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием про-

граммы SPSS. С целью проверки корректности применения методов параметрической статистики для всего набора наблюдений рассчитаны коэффициенты асимметрии и эксцесса. При выполнении условий корректной применимости методов параметрической статистики использовались критерии

Пирсона и Стьюдента, в противном случае – критерии Колмагорова-Смирнова и Манна-Уитни. Общая безрецидивная выживаемость пациентов в исследуемых группах вычислялась с применением метода Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение больных по стадиям заболевания, уточненным после радикальной простатэктомии, приведено на рисунке 3 и в таблице 2.

Сравнительный анализ послеоперационной стадии заболевания выявил тождественность данных в обеих группах. Это еще раз доказывает тот факт, что не существует формальных онкологических критериев выбора тактики хирургического лечения локализованного РПЖ. Обе сравниваемые хирургические методики могут быть предложены пациенту с раком предстательной железы, признанным локализованным по данным предоперационного

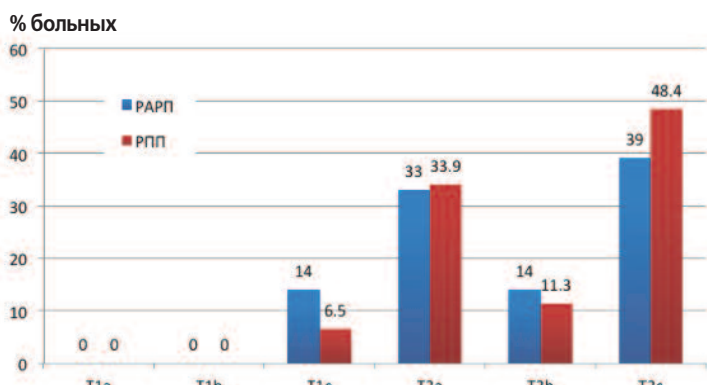


Рис. 2. Дооперационная стадия рака предстательной железы в группах РАРП и РПП в процентном соотношении

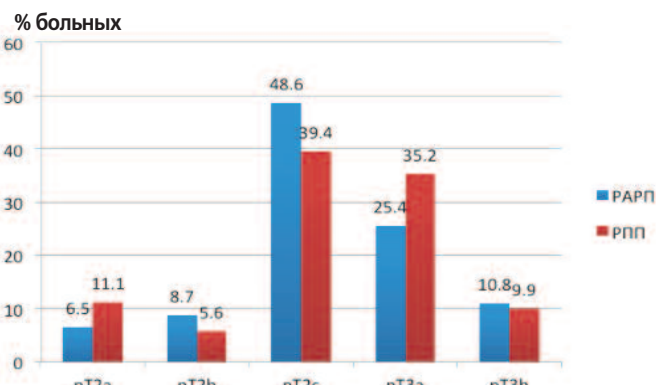


Рис. 3. Распределение больных групп РАРП и РПП по стадиям заболевания, уточненным после выполнения операции

обследования. Ограничения касаются лишь пациентов с отягощенным кардиологическим статусом и выраженным спаечным процессом в брюшной полости, при которых имеются противопоказания к выполнению операций трансабдоминальным доступом в условиях пневмоперитонеума.

Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) была выполнена примерно трети пациентам независимо от использованной методики операции, т.к. показания к выполнению ТЛАЭ универсальны (табл. 3). Мы выставляем показания к этой операции на основании данных номограммы Партина. Если по данным номограммы вероятность поражения лимфатических менее 2% и признаки тазовой лимфаденопатии при МРТ отсутствуют, лимфаденэктомия не выполнялась. Модифицированная лимфаденэктомия (зона запирающей ямки) выполнялась всем пациентам с вероятностью поражения лимфатических узлов от 2-х до 10%. Расширенная лимфаденэктомия применялась при вероятности поражения, превышающей 10%. Частота поражения регионарных лимфоузлов (N1) колебалась в пределах 1% от всех выполненных операций, что ожидаемо у пациентов с исходно локализованной формой заболевания. Статистически значимых различий в частоте поражения лимфоузлов в группах РАРП и РПП не обнаружено ($p = 0,33$).

Несколько менее оптимистичная картина имела место при анализе частоты наличия экстрапростатической инвазии (ЭПИ) и инвазии в семенные пузырьки. Эти данные становятся доступны только через 3-5 суток после выполнения радикальной простатэктомии. Именно столько времени обыч-

но требуется патоморфологу для формулировки заключения. До операции диагноз основывается на результатах МРТ и мультифокальной биопсии предстательной железы, которая не может ответить на вопрос о распространенности опухолевого процесса – в исследуемом материале не содержатся образцы парапростатической ткани. ЭПИ рака предстательной железы зафиксирована у 25,4% пациентов в группе РАРП и 35,2% в группе РПП. Инвазия в семенные пузырьки зафиксирована у 10,8% и 9,9% пациентов в группах РАРП и РПП, соответственно (табл. 4). Данные показатели сопоставимы, статистически значимой разницы между ними нет.

Следующий показатель, который подвергся сравнительному анализу в ходе данной работы – частота позитивного хирургического края и технических дефектов. Мы предлагаем ввести новый термин – «технический дефект» (ТД) в список стандартно описываемых параметров патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии. Под «техническим дефектом» мы предлагаем понимать ситуацию, когда имеет место положительный хирургический край при отсутствии ЭПИ в зоне ПХК. При этом у этого же больного ЭПИ может быть в другом месте, и там может определяться или не определяться ПХК. Само понятие ПХК имеет большое значение для прогноза течения заболевания и определения необходимости последующего раково-специфического лечения. К таким вариантам лечения относится назначение гормональной и/или дистанционной лучевой терапии. Не оспаривая этот термин, мы вводим понятие технического дефекта

для выявления «качества работы хирурга». Если ПХК имеет место в зоне ЭПИ – то «вины хирурга» в этом нет, т.к. не имея возможности интраоперационного экспресс-определения характеристик тканей на наличие злокачественности, любой хирург имеет шанс допустить ПХК в зоне ЭПИ. Но если ПХК определяется вне зоны ЭПИ, то это «вина» хирурга. В нашей клинике учет количества «технических дефектов» используется с целью совершенствования собственной хирургической техники каждым отдельным специалистом. Если кто-то в своей практике допускает много технических дефектов (больше других), то он должен пересмотреть свое понимание онкологических принципов операции и более бережно выполнять выделение предстательной железы и сосудисто-нервного пучка (СНП).

На рисунке 4 представлено сравнение частоты ПХК и ТД в группах РАРП и РПП. Очевидна закономерность, согласно которой в группе РАРП частота ПХК превышает таковую в группе РПП в два раза, а частота ТД – в три раза ($p = 0,002$). Треть ПХК в группе РАРП и четверть ПХК в группе РПП располагались в зоне верхушки предстательной железы. Процент апикального ПХК подсчитан относительно общего количества ПХК в каждой группе, а не относительно числа пациентов в группах.

Одним из основных факторов, существенно увеличивающих риск ПХК при РАРП, является необходимость сохранения анатомической целостности сосудисто-нервного пучка (СНП). Мы провели анализ зависимости частоты встречаемости ПХК и степени сохранности сосудисто-нервных пучков в двух группах больных. Степень сохранности СНП мы оценивали на основании заключения патоморфолога, который описывал «отсутствие», «частичное присутствие» и «полноценное присутствие» структурных элементов СНП в препарате удаленной предстательной железы и семенных пузырьков.

В соответствие с этими формальными критериями мы ввели понятия «частичного» и «полного сохранения»

Таблица 3. Частота выполнения ТЛАЭ и выявления N1 в группах РАРП и РПП

Операция	Выполнена ТЛАЭ	Имеется N1
РАРП	182 (35,5%)	5 (0,98%)
РПП	27 (38%)	1 (1,4%)
<i>p</i>	0,86	0,09

Таблица 4. Частота с ЭПИ и распространение опухоли на семенные пузырьки в группах РАРП и РПП

Степень инвазии	РАРП	РПП	<i>p</i>
Экстрапростатическая инвазия	130 (25,4%)	25 (35,2%)	0,18
Инвазия в семенные пузырьки	55 (10,8%)	7 (9,9%)	0,62

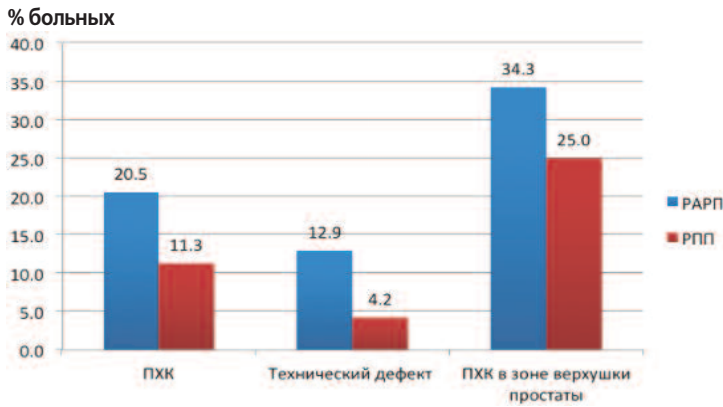


Рис. 4. Частота ПХК и ТД у пациентов в группах РАРП и РПП в процентах

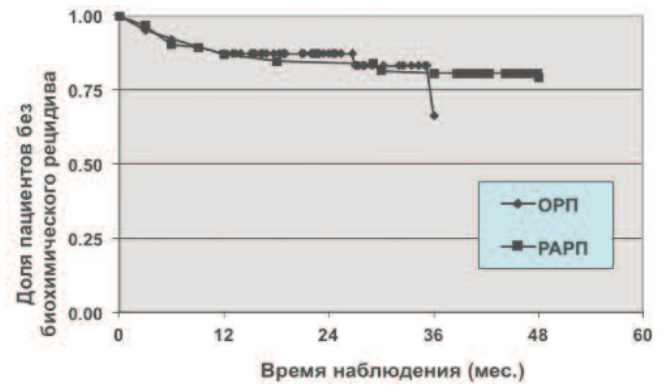


Рис. 5. Кривая Каплана-Мейре, отражающая безрецидивную выживаемость у пациентов после РАРП и РПП

СНП. В таблице 5 приведены сведения о количестве пациентов с признаками наличия ПХК при разной степени сохранности СНП в обеих исследуемых группах в процентах. Необходимо отметить, что общее количество пациентов в этой таблице несколько меньше, чем общее количество больных в каждой из исследуемых групп. Причина этого – отсутствие данных о СНП в заключении патоморфолога у 37 больных группы РАРП и двух больных – группы РПП. Очевидно, что независимо от степени сохранения пучков, ПХК в 2,5 – 4 раза реже определялся в группе РПП. Логично предположить, что более тщательное сохранение СНП может быть фактором риска ПХК. При этом известно, что сохранение СНП является

крайне важным позитивным прогностическим фактором и приводит к существенному увеличению доли пациентов с реабилитированной эректильной функцией и быстрым восстановлением удержания мочи.

Мы изучали частоту биохимических рецидивов рака предстательной железы, выявленных в результате ежеквартального контроля уровня ПСА сыворотки крови после операции, проводившегося у всех без исключения пациентов. Медиана наблюдения составила в группе РАРП 38,9 мес (max 63,9), в группе РПП – 22,6 мес (max 46). Согласно решению международного консенсуса, биохимическим рецидивом после хирургического лечения считается повышение ПСА $\geq 0,2$ нг/мл как

минимум в двух последовательно выполненных измерениях. В таблице 6 приведены данные по частоте биохимического рецидива в обеих исследуемых группах.

Последним и наиболее важным критерием, оценивающим эффективность лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы, включенным в наше исследование, стал анализ выживаемости. На основании анализа данных общей выживаемости и данных частоты биохимического рецидива построены оценки кривых функций выживаемости в группах РАРП и РПП за 4-летний период (рис. 5).

Визуальный анализ графического представления функций выживаемости, построенных по методу Каплана-Мейера, показывает расположение кривых выживаемости, приближающееся к параллельному, в когортах РАРП и РПП, что свидетельствует о незначимых ежегодных колебаниях уровня смертности в данных группах и идентичности онкологического результата лечения.

Анализируя данные приведенного графика Каплана-Мейера и таблицы 7, следует признать тождественность онкологических результатов у больных, перенесших радикальную робот-ассистированную простатэктомию и радикальную позадилонную простатэктомию. ■

Таблица 5. Количество пациентов с ПХК в группах РАРП и РПП при разной степени сохранения СНП

Степень сохранения СНП	РАРП (n=475)		РПП (n=69)	
	Количество пациентов (%)	ПХК, n(%)	Количество пациентов (%)	ПХК, n(%)
Без сохранения	187 (39,6%)	46 (24,6%)	37 (53,5%)	5 (13,5%)
Частичное	93 (19,6%)	16 (17,2%)	21 (30,4%)	2 (9,5%)
Полное	195 (41,1%)	40 (20,5%)	11 (15,9%)	1 (9,1%)

Таблица 6. Характеристики пациентов группы РАРП и РПП, с выявленным биохимическим рецидивом

	РАРП	РПП
Медиана наблюдения (мес.)	38,9	22,6
Максимальный период наблюдения (мес.)	63,9	46
Среднее время до развития б/х рецидива (мес.)	12,0	12,0
Медиана времени развития б/х рецидива (мес.)	9,0	9,0
Доля пациентов с б/х рецидивом за период наблюдения	21,9 %	15,9 %

Таблица 7. Данные по БХР и продолжительности жизни после операции в группах РАРП и РПП

Тип операции	РАРП – 512 пациентов				РПП – 71 пациент				p
	M	N	σ	m	M	N	σ	m	
Б/х рецидив (мес.)	2,6	204	6,86	0,48	1,85	65	6,04	0,749	3,765
Продолжительность жизни после операции (мес.)	19	9	11,9	3,97	14	1	7,4	1,88	1,27

Общая выживаемость пациентов за период наблюдения составила 98,2% в группе РАРП и 98,6% – в группе РПП. Причины смерти приведены в таблице 8. Обращает на себя внимание, что ни у одного из пациентов причиной смерти не стал рак предстательной железы.

Наиболее частая причина летальных исходов – сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, инфаркт миокарда. Нам не удалось выявить связи между баллом по шкале Глисона, стадией заболевания, уровнем ПСА и возрастом с причиной смерти и продолжительности жизни после операции.

С учетом вышеизложенного, раковоспецифическая выживаемость по нозологии «рак предстательной железы» за время наблюдения в обеих группах может быть признана 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные мировой литературы, касающиеся онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии, крайне скудны. Лишь в нескольких работах представлены данные о 5-летней частоте биохимического рецидива. В двух работах продолжительность периода наблюдений составила более 60 месяцев [6, 7]. В исследовании М. Мепон и соавт. было включено 1384 пациента. Частота безрецидивной выживаемости спустя 3-5 и 7 лет наблюдения после выполнения РАРП составила 90%, 87% и 81% соответственно. Авторы установили, что уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, наличие перинеуральной ин-

вазии и степень риска по шкале D'Amico являются независимыми прогностическими факторами биохимического рецидива. D.B. Samadi и соавт., и К.С. Zorn и соавт. в своих работах продемонстрировали, что риск биохимического рецидива не меняется в процессе приобретения опыта хирургом [8, 9]. Недостатком обеих работ является небольшой период наблюдения за больными.

Наличие ПХК является известным фактором риска для развития рецидива заболевания [5]. Сторонники роботической хирургии говорят о более качественном онкологическом контроле при выполнении РАРП благодаря улучшенной 3D визуализации [10, 11], что особенно ярко проявляется при апикальной диссекции. Частота позитивного хирургического края варьировала от 6,5% до 32%, со средним значением равным 15%. Следует отметить, что во многих исследованиях не указывается конкретный протокол, согласно которому получают гистологический материал для исследования. Между тем используемая методика изготовления препаратов является одним из тех факторов, которые влияют на частоту выявления позитивного хирургического края. Среднее значение позитивного края для стадии pT2 равнялось 9% (4-23%), 37% (29%-50%) – для стадии pT3 и 50% – для стадии pT4. На долю верхушки предстательной железы пришлось 5% случаев (1-7%), передней поверхности – 0,6% (0,2 – 2%) случаев, шейки мочевого пузыря – 1,6% случаев (1-2%), заднелатеральной поверхности

предстательной железы – 2,6% (2 – 21%). Мультифокальный положительный хирургический край встречался в 2,2% случаев (2-9%) [10, 11, 13].

Несколько исследований посвящены предполагаемым факторам риска образования ПХК. В одном из наиболее крупных исследований, проведенном V. Ficarra и соавт., изучались факторы риска позитивного края у группы из 322 пациентов [12]. Единственными клиническими прогностическими факторами любого варианта позитивного хирургического края являлись объем предстательной железы и стадия опухоли. Обширное исследование V.R. Patel и соавт., в которое вошло более 8000 пациентов, в том числе более 1200 пациентов с позитивным хирургическим краем подтверждает полученные V. Ficarra и соавт. данные [12, 14].

A.E. Krambeck и соавт. был оценен риск развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии в течение 1-43 лет после операции. Он составил 83,5-92,2% для РАРП и 84-92,4% для РПП [15]. Это полностью совпадает с полученными нами данными. Единственная работа, в ходе которой было отмечено различие в частоте возникновения биохимического рецидива, было исследование, проведенное K.L. Lo и соавт. [16]. Авторы обнаружили наличие биохимического рецидива в 20% случаев пациентов после РПП (срок наблюдения 42 месяца), по сравнению с отсутствием рецидива в группе РАРП (срок наблюдения 6 месяцев). Однако принимая во внимание различный период на-

Таблица 8. Характеристика пациентов, умерших в группе РАРП и РПП за время наблюдения с указанием причины смерти

№	Группа	Возраст (операция/смерть)	ПСА до операции	Стадия pT	Балл Глисона	Продолжит. жизни после операции	Причина смерти
1.	РАРП	67/68	7,25	T2c	3+3=6	14	Инфаркт миокарда
2.	РАРП	60/62	12,19	T2c	3+3=6	26	ССЗ
3.	РАРП	67/68	9,5	T3a	3+4=7	12	ССЗ
4.	РАРП	55/59	7,1	T2b	3+3=6	44	Рак легких
5.	РАРП	61/62	8,2	T3a	3+4=7	15	ТЭЛА на фоне рака прямой кишки
6.	РАРП	64/64	8,1	T2c	3+4=7	5	Инфаркт миокарда
7.	РАРП	62/63	9,43	T2c	4+3=7	12	Рак желудка
8.	РАРП	64/66	9,5	T2c	3+4=7	22	Рак кишечника
9.	РАРП	67/69	7,18	T2b	4+3=7	26	Рак легких
1.	РПП	63/65	6,25	T2c	3+3=6	14	ССЗ
2.	РПП	67/69	7,3	T2c	4+3=7	15	Инфаркт миокарда

* ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

блюдения и столь короткий временной отрезок после РАРП, авторы не смогли выполнить достоверную статистическую обработку результатов. Анализ сравнительных работ, посвященных изучению частоты безрецидивной выживаемости после перенесенных РАРП и РПП не выявил статистически значимых различий между роботической и открытой техниками простатэктомии [13, 15].

Выводы

Радикальная простатэктомия была и остается золотым стандартом хирургического лечения локализованного рака предстательной железы. Появление робот-ассистированной методики ее выполнения, существенно улучшившей функциональные результаты этой операции, не оказало значительного влияния на он-

кологические результаты. По данным анализа современной литературы и нашим собственным данным следует констатировать, что независимо от техники выполнения – позадилоной или робот-ассистированной, радикальная простатэктомия обеспечивает высокий онкологический результат и удовлетворительные показатели безрецидивной и раково-специфической выживаемости. ■

Резюме:

Радикальная простатэктомия является основным методом лечения локализованного рака предстательной железы. Нами проведен сравнительный ретроспективный анализ эффективности радикальной робот-ассистированной простатэктомии (РАРП) и радикальной позадилоной простатэктомии (РПП) с позиции общей и раково-специфической выживаемости, а также частоты биохимического рецидива.

Материалы и методы. Первую группу составили 512 пациентов, которым была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП). Вторую группу – 71 пациент, перенесший радикальную позадилоную простатэктомию (РПП). Больные были оперированы с декабря 2008 по декабрь 2013 года, в клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Медиана наблюдения составила в группе РАРП 38,9 мес (max 63,9), в группе РПП 22,6 мес (max 46). Группы были сравнимы между собой по возрасту, сопутствующей патологии и онкологическим характеристикам.

Результаты. Сравнительный анализ послеоперационной стадии заболевания выявил тождественность данных в обеих группах. Тазовая лимфаденэктомия выполнялась примерно трети пациентов. Частота поражения регионарных лимфоузлов колебалась в пределах 1%. Экстрапростатическая инвазия зафиксирована у 25,4% пациентов в группе РАРП и 35,2% в группе РПП. Инвазия в семенные пузырьки отмечена у 10,8% и 9,9% пациентов в группах РАРП и РПП, соответственно.

Биохимический рецидив заболевания наступил у 21,9% в группе РАРП и 15,9% в группе РПП. Анализ графика Каплана-Мейера доказывает тождественность онкологических результатов у больных, перенесших радикальную робот-ассистированную простатэктомию и радикальную позадилоную простатэктомию. Общая выживаемость пациентов за период наблюдения составила 98,2% в группе РАРП и 98,6% при раково-специфической выживаемости 100%.

Заключение. Позадилоная или робот-ассистированная радикальная простатэктомия обеспечивает высокий онкологический результат и прекрасные показатели безрецидивной и раково-специфической выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, позадилоная простатэктомия, роботическая простатэктомия, онкологические результаты, выживаемость.

Key words: prostate cancer, retropubic radical prostatectomy, robotic-assisted radical prostatectomy, oncological outcome, survival.

ЛИТЕРАТУРА

- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. // Eur Urol. 2011. Vol. 59. P. 61–71.
- Wilson T, Torrey R. Open versus robotic-assisted radical prostatectomy: which is better? // Curr Opin Urol. 2011. Vol. 21. N. 3. P. 200–205.
- Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C, Zorn KC. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. // Eur Urol. 2012. Vol. 61. P. 664–675.
- Mottrie A, De Naeyer G, Novara G, Ficarra V. Robotic radical prostatectomy: a critical analysis of the impact on cancer control. // Curr Opin Urol. 2011. Vol. 21. P. 179–184.
- Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? // BJU Int. 2008. Vol. 102. P. 1413–1418.
- Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. // Eur Urol. 2010. Vol. 58. P. 838–846.
- Suardi N, Ficarra V, Willemsen P, De Wil P, Gallina A, De Naeyer G, Schatteman P, Montorsi F, Carpentier P, Mottrie A. Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years. // Urology. 2012. Vol. 79. P. 133–138.
- Samadi DB, Muntner P, Nabizada-Pace F, Brajtford JS, Carlucci J, Lavery HJ. Improvements in robot-assisted prostatectomy: the effect of surgeon experience and technical changes on oncologic and functional outcomes. // J Endourol. 2010. Vol. 24. P. 1105–1110.
- Zorn KC, Wille MA, Thong AE, Katz MH, Shikanov SA, Razmaria A, Gofrit ON, Zagaja GP, Shalhav AL. Continued improvement of perioperative, pathological and continence outcomes during 700 robot-assisted radical prostatectomies. // Can J Urol. 2009. Vol. 16. P. 4742–4749.
- Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. // BJU Int. 2003. Vol. 92. P. 205–210.
- Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, S. D. Herrell, P. E. Clark, R. Baumgartner and M. S. Cookson. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. // J Urol. 2007. Vol. 178. P. 2385–2389. discussion 2389–2390.
- Ficarra V, Novara G, Secco S, D'Elia C, Boscolo-Berto R, Gardiman M, Cavalleri S, Artibani W. Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. // J Urol. 2009. Vol. 182. P. 2682–2688.
- Ofer Yossepowitch, Alberto Briganti, James A. Eastham, Jonathan Epstein, Markus Graefen, Rodolfo Montironi, Karim Touijer. Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update. // Eur Urol. 2014. V. 65. P. 303–313.
- Patel VR, Coelho RF, Rocco B, Orviato M, Sivaraman A, Palmer KJ, Kameh D, Santoro L, Coughlin GD, Liss M, Jeong W, Malcolm J, Stern JM, Sharma S, Zorn KC, Shikanov S, Shalhav AL, Zagaja GP, Ahlering TE, Rha KH, Albala DM, Fabrizio MD, Lee DI, Chauhan S. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. // J Urol. 2011. Vol. 186. P. 511–516.
- Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, Gettman MT. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. // BJU Int. 2009. Vol. 103. P. 448–453.
- Lo KL, Ng CF, Lam CN, Hou SS, To KF, Yip SK. Short-term outcome of patients with robot-assisted versus open radical prostatectomy: for localised carcinoma of prostate. // Hong Kong Med J. 2010. Vol. 16. P. 31–35.

Согласование результатов определения уровня хромогранина А различными тест-системами

Comparison of chromogranin-A levels determined by different test systems in patients with prostate diseases

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev, M. P. Krivenko, G. A. Kovchenko, E. Z. Rabinovich, L. M. Nikonova, P. D. Romikh

Introduction. Chromogranin-A (CgA) is the most popular marker for neuroendocrine tumors. CgA demonstrates acceptable diagnostic value in neuroendocrine differentiation (NED) of prostate cancer (PC). At the same time there are conflicting data in the literature on NED detection frequency in PC patients, based on blood serum CgA level, which may be the result of variability of testing methods. There are two widely used blood serum CgA detection methods: DAKO (Denmark) and Euro-Diagnostica (Sweden). According to the producing companies' data, CgA reference values are: for Euro-Diagnostica (ED) - 0-3 nmol/L, for DAKO - 2-18 U/L. During our previous studies we had a problem with interpreting CgA values defined by different testing methods, which resulted in diagnostic errors. That is why the main purpose of this work is to compare CgA values, defined by using DAKO and ED testing methods in various prostate diseases.

Methods and Materials. The samples from 84 prostate disease patients and 29 healthy volunteers were analyzed. CgA level for all patients was defined using both DAKO and ED testing methods in the same blood sample.

Results. Prevalence of the number of patients (10-40%) with elevated CgA level has been found with DAKO testing method, compared to ED testing method. Linear regression analysis revealed functional link and defined equations for DAKO and ED CgA values coordination. The ED method reference value of 3.0 nmol/L corresponds to the DAKO value of 28 U/L (not to the DAKO value of 18 U/L, indicated by the producing company). Applying coordinated reference DAKO CgA values we have managed to get CgA values close to those obtained with ED testing method.

Conclusions. Officially claimed high CgA reference value for DAKO (18 U/L) is not exactly correct and leads to hyperdiagnostics in NED of prostate cancer. Mathematically corrected max CgA level according to DAKO test method data is 28 U/L.

А.В. Сивков¹, Н.Г. Кешисhev¹, М.П. Кривенко², Г.А. Ковченко¹, Э.З. Рабинович¹, Л.М. Никонова¹, Ф.Д. Ромих¹

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

² ФГБУ науки Институт проблем информатики Российской Академии наук (ИПИ РАН)

Хромогранин (Хг) представляет собой кислый гликопротеин, состоящий из 439 аминокислот. Данный гликопротеин присутствует в ядрах большинства нейроэндокринных клеток [1].

Семейство хромогранinov состоит из трех различных водорастворимых кислых гликопротеинов – хромогранин А (ХгА), хромогранин В (ХгВ), секретогранин II или хромогранин С (ХгС). По всей длине молекулы Хг распределены основные аминокислотные остатки, особенно ими богат С-конец молекулы. По этим аминокислотным остаткам происходит расщепление молекулы, в результате чего образуются вазостатин и хромостатин. ХгВ сходен по химической структуре с ХгА, но распространен менее широко [2, 3].

ХгА широко используется в качестве иммуногистохимического маркера нейроэндокринной дифференцировки (НЭД). При наличии стимулирующих факторов происходит высвобождение ХгА, других пептидных гормонов и нейропептидов. В панели маркеров НЭД ХгА обладает наибольшей диагностической ценностью.

ХгА экспрессируется опухолями, имеющими нейроэндокринное происхождение, из различных эмбриональных отделов первичной кишки – верхнего (foregut), из которого дифференцируются бронхи,

легкие, желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, поджелудочная железа; среднего (midgut), предшественника дистального отдела двенадцатиперстной кишки, тощей, подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, а также аппендикса; нижнего (hindgut), из которого развиваются дистальные отделы толстой кишки и прямая кишка [4, 5].

ХгА может повышаться при гастро-энтеро-панкреатических опухолях, нейроэндокринных опухолях (НЭО) поджелудочной железы, синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа, опухолях мозгового слоя надпочечников, опухоли паращитовидных желез, феохромоцитоме, нейробластомах, некоторых гипофизарных опухолях и др. [6].

Специфичность ХгА в диагностике НЭО зависит от природы и локализации образования, в некоторых случаях она достигает 100%, например, при метастатическом раке истинно нейроэндокринных опухолей [7, 8, 9, 10].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям ХгА является обязательным маркером биохимического обследования для диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [11]. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), бронхо-

легочной системы (70%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%). При этом, в различных исследованиях была выявлена зависимость ХгА от распространенности процесса [4].

Среди факторов, вызывающих ложноположительное повышение ХгА крови, можно выделить:

- нарушение функции почек [12, 13];
- болезнь Паркинсона, нелеченная гипертензия и беременность;
- лечение гормонами, в том числе глюкокортикоидами [14, 15];
- хронический атрофический гастрит типа А [16];
- лечение ингибиторами протонной помпы или блокаторами H2-рецепторов [17].

Чувствительность и специфичность определения плазматических уровней ХгА при различных нейроэндокринных заболеваниях варьирует от 70% до 95%. Наиболее высокие показатели ХгА наблюдают в случае опухолей с выраженной секреторной активностью [18].

Не существует единого международного стандартизированного подхода к определению ХгА. Коммерческие наборы для определения ХгА отличаются типом используемых антител (моноклональные и поликлональные), а также методом анализа (иммуоферментный и радиоиммунный). Подобные различия в методах неизбежно приводят к неоднородности результатов [19, 20].

В России официально зарегистрированы две тест-системы определения ХгА: тест-система компании ДАКО (Дания) и компании Euro-Diagnostica (ЕD Швеция).

Оба метода проводятся путем иммуоферментного анализа, представляют собой количественное определение ХгА крови. В наборах ДАКО и ЕD используются плазма крови (сыворотка крови), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) или гепариновая плазма. Для определения ХгА в наборах ЕD и ДАКО применяются разные единицы измерения: нмоль/л и Ед/л соответственно. Согласно

данным компаний производителей референсные значения для ЕD и ДАКО составляют 0-3 нмоль/л и 2-18 Ед/л соответственно [21, 22].

Референсные значения для ЕD рассчитывались на основе 97,5 процентиля для образцов, собранных у 120 доноров крови (60 мужчин и 60 женщин в возрасте 20-65 лет). Ожидаемый диапазон референсных значений ХгА составил 0-3 нмоль/л. Расчеты были выполнены в соответствии с правилами Consensus Standards for Medical Testing: NCCLS EP17 – А [23]. К сожалению, мы не смогли получить данные о методиках расчета референсных диапазонов для ХгА компании ДАКО.

В урологии ХгА применяется для определения НЭД, главным образом, при раке предстательной железы (РПЖ). Повышенные значения данного маркера могут свидетельствовать о присутствии нейроэндокринных клеток в ткани ПЖ [24, 25]. Обнаружение НЭД диктует необходимость назначения патогенетической терапии, включая аналоги соматостатина [26]. В ходе наших предыдущих исследований возникла проблема интерпретации (согласования) значений ХгА, определенных разными тест-системами, что вело к диагностическим ошибкам. [27]. Поэтому, целью нашей работы стало сравнение показателей ХгА, определенных тест-системами ДАКО и ЕD при различных заболеваниях предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 304 мужчин с доброкаче-

ственной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), хроническим простатитом, простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) низкой степени, ПИН высокой степени, локализованным РПЖ (ЛРПЖ), метастатическим РПЖ (МРРПЖ), кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). Также была набрана контрольная группа здоровых мужчин. У 113 пациентов мы смогли определить ХгА двумя тест-системами. Кроме того, всем пациентам были выполнены клинический и биохимический анализы крови для выявления сопутствующих патологических процессов, а также определен уровень простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови. С учетом анамнеза у пациентов исключали заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, онкологические процессы, неконтролируемую артериальную гипертензию, предшествующие хирургические манипуляции на органах мочевой системы. При обнаружении указанных заболеваний пациенты в исследование не включались.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования мы получили явно завышенные показатели при различных заболеваниях ПЖ при использовании тест-системы ДАКО по сравнению с ЕD (табл. 1).


В группе больных, где уровень ХгА определялся с помощью ЕD, повышенный ХгА ($X_{гА} \geq 3$ нмоль/л) 

Таблица 1. Число больных с повышенным уровнем ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica при заболеваниях предстательной железы

Заболевание	n	Превышение референсных значений	
		ЕD: >3 нмоль/л	ДАКО: >18 Ед/л
Контрольная группа	29	0	6
ДГПЖ	3	0	0
Хронический простатит	8	0	1
ПИН низкой степени	9	0	1
ПИН высокой степени	5	0	1
ЛРПЖ	24	1	9
МРРПЖ	7	0	3
КРРПЖ	28	5	13
ВСЕГО пациентов	113		

был выявлен у 5 пациентов КРПЖ и у 1 – ЛРПЖ, тогда как в группе, где использовалась тест-система ДАКО превышение верхней границы нормы (18 Ед/л) было определено 34 пациента, в том числе у 6 мужчин контрольной группы.

С чем связано такое несоответствие? Первый возможный ответ – это погрешности технологий определения ХгА. Второй причиной может быть несоответствие референсных значений той или иной тест-системы. Таким образом, мы столкнулись со сложностями интерпретации значений сывороточного ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica.

Для определения диагностической ценности двух тест-систем нами был проведен сравнительный многофакторный математический анализ показателей ХгА при различных заболеваниях ПЖ. Были приняты следующие обозначения: ХгА D – для измерений в тест-системе компании ДАКО, ХгА E – для Euro-Diagnostica. Все пациенты были разделены на следующие группы: контрольную, в которую вошли здоровые мужчины и еще 7 групп с различными заболеваниями ПЖ. Всего были проанализированы данные 113 мужчин, из которых 29 – составили контрольную группу.

С целью формирования статистических моделей для имеющихся данных был проведен их предварительный анализ. В первую очередь это касалось контрольной группы, которую можно рассматривать как однородную совокупность наблюдений. В таблице 2 представлены оценки первых моментов (среднего μ и стандарта σ) и коэффициента вариации σ/μ , а также результаты проверки гипотезы о том, что для имеющихся данных применимо нор-

мальное распределение. В последнем случае использовались критерий асимметрии (равенство нулю нормированного 3-го центрального момента) и критерий эксцесса (равенство определенному значению нормированного 4-го центрального момента) и 1% значение уровня значимости.

Из этого можно сделать вывод о том, что:

1. Измерения маркеров ХгА E и ХгА D осуществляются в пропорциональных единицах (похожие значения коэффициента вариации σ/μ), т.е. ни одно из этих измерений не имеет явных преимуществ с точки зрения точности.

2. Для измерений ХгА E и ХгА D нет предпосылок принять гипотезу о нормальном распределении, поэтому требуется осторожность при использовании методов, ориентированных на эту модель данных.

Несмотря на то, что в обеих тест-системах анализируется одна и та же характеристика, сомнения относительно согласованности формируемых измерений привели к желанию исследовать статистическую зависимость значений ХгА. В соответствии со сделанным замечанием об осторожности использования нормального распределения для исследования зависимости использовался критерий хи-квадрат для таблицы сопряженности 5x5 [26]. Получившиеся статистические значения приведены в таблице 3, где для 1% уровня значимости указан результат принятия гипотезы о независимости измерений ХгА E и ХгА D.

Из данной таблицы следует, что между маркерами ХгА E и ХгА D есть ярко выраженная связь и она не маскируется ошибками измерений. Интересно, что аналогичный анализ

для ПСА и ХгА E, а также для ПСА и ХгА D показал, что гипотеза о независимости может быть принята (табл. 3), что свидетельствует о том, что ХгА E и ХгА D являются иными, специфическими характеристиками процессов, протекающих в организме пациентов, нежели чем ПСА.

Таблица 3. Статистическая зависимость значений ХгА (ДАКО и Euro-Diagnostica) и ПСА

Пара маркеров	χ^2_{16}	Гипотеза о независимости
ХгА E, ПСА	21,90	Принимается
ХгА D, ПСА	21,30	Принимается
ХгА E, ХгА D	125,67	Отвергается

Для нашего исследования более важным, чем установление наличия зависимости, является описание закона этой зависимости. Визуальный анализ рисунка 1 позволяет выдвинуть предположение о том, что связь значений измерений маркеров, как для контрольной группы, так и в остальных случаях можно описать как линейную.



Рис. 1. Линейная зависимость значений ХгА (ДАКО и Euro-Diagnostica)

Таким образом, приходим к задаче линейного регрессионного анализа [28], решение которой дает следующую модель зависимости:

$$\text{ХгА D} = 3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА E} + \varepsilon_D \quad (\text{уравнение 1}).$$

Понятно, что совершенно аналогично можно построить регрес-

Таблица 2. Статистический анализ (μ , σ , σ/μ) значений ХгА мужчин контрольной группы

Маркер	μ	σ	σ/μ	Гипотеза о нормальности распределения	
				Критерий асимметрии	Критерий эксцесса
ХгА E	1,31	0,59	45%	Отвергается	Принимается
ХгА D	14,70	7,12	48%	Отвергается	Отвергается

сию ХгА Е по ХгА D, а именно:

$$\text{ХгА Е} = -0,25827 + 0,11287 \cdot \text{ХгА D} + \epsilon_{\text{Е}}$$

(уравнение 2).

Оценки для квадратичного отклонения ошибки ϵ принимают соответственно значения 4,66641 для ϵ_{D} и 0,55298 для $\epsilon_{\text{Е}}$. О степени адекватности построенных регрессионных моделей можно судить по значению так называемого коэффициента детерминации R^2 – доли дисперсии прогнозируемой переменной (например, в уравнении 1 – это ХгА D), объясняемой рассматриваемой моделью зависимости (в уравнении 1 – это формула $3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА Е}$). Значения R^2 обычно представляются в процентах и считается, что для подходящих, хорошо подобранных моделей $R^2 > 50\%$. Оценка R^2 строится с помощью выборочной дисперсии прогнозируемой переменной (в уравнении 1 – это ХгА D) и выборочной дисперсии ошибки представления (в уравнении 1 – это оценка диспер-

сии ϵ_{D}). При анализе зависимости результатов измерений различными тест-системами получаем значение $R^2=91\%$, что говорит о приемлемости выбранной модели линейной зависимости. Заметим, что для рассматриваемой линейной регрессии коэффициент детерминации равен квадрату обычного коэффициента корреляции ρ для ХгА Е и ХгА D, т.е. $\rho = \sqrt{R^2} = 0,95$.

Воспользуемся установленной связью между двумя способами измерения ХгА и согласуем результаты по референсным значениям. Имеющаяся контрольная выборка позволяет оценить процентиля распределения значений маркера. Соответствующие значения даны в таблице 4.

Строки таблицы привязаны к элементам вариационного ряда для контрольной выборки, по этой причине значения процентов не кратны 10 и имеют не совсем привычный вид. Значение ХгА Е = 2,99 для 97% (в последней строке таблицы) не противоречит референсным значе-

ниям 0-3, поэтому может быть принято за базовое.

На основании соотношений в уравнениях 1 и 2 получаем, что средние значения ХгА D и ХгА Е при заданных параметрах ХгА Е и ХгА D можно вычислить по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{ХгА D} &= 3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА Е}, \\ \text{ХгА Е} &= -0,25827 + 0,11287 \cdot \text{ХгА D}, \end{aligned}$$

из которых видно, что значению ХгА Е=3,00 соответствует ХгА D=27.84≈28, а не регламентированное значение 18. Обратное, если бы мы взяли ХгА D=18, то должны были получить ХгА Е=1,77.

При согласовании референсных значений (0-3 нмоль/л – для ХгА Е и 0-28 Ед/л – для ХгА D) получаем данные, представленные в таблице 5.

Сравнение пары столбцов (ЕD: 0-3) и (ДАКО:2-18) с парой (ЕD:0-3) и (ДАКО:0-28) в этой таблице показывает, что несогласованность значений ХгА, определенных с помощью тест-систем ДАКО и Euro-Diagnostica, практически исчезла.

Таблица 4. Пороговые значения ХгА для тест-систем ДАКО и Euro-Diagnostica

Частота правильного диагностирования «здоровых»	Пороговое значение для ХгА Е	Пороговое значение для ХгА D
41%	1,03	12,60
52%	1,18	12,94
59%	1,20	13,20
69%	1,40	14,49
79%	1,86	18,20
90%	2,48	22,85
97%	2,99	44,00

Таблица 5. Число больных с повышенным уровнем ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica согласно регламентным и согласованным значениям

Заболевание	n	Регламентные референсные значения		Согласованные референсные значения
		ЕD: >3 нмоль/л	ДАКО: >18 Ед/л	ДАКО: >28 Ед/л
Контрольная группа	29	0	6	2
ДГПЖ	3	0	0	0
Хронический простатит	8	0	1	0
ПИН низкой степени	9	0	1	0
ПИН высокой степени	5	0	1	0
ЛРПЖ	24	1	9	3
МРРПЖ	7	0	3	0
КРРПЖ	28	5	13	5
ВСЕГО пациентов	113	6	34	10

ВЫВОДЫ

Исходя из полученных данных, следует отметить:

- Официальное референсное значение верхнего уровня ХгА, заявленное ДАКО, недостаточно точно и ведет к гипердиагностике НЭД при заболеваниях предстательной железы. Это в определенной мере объясняет противоречивость литературных данных о частоте повышения ХгА уровня крови у больных РПЖ.
- Математически-скорректированный показатель верхней границы ХгА при использовании тест-системы ДАКО равен 28 Ед/л.
- Выявленная зависимость позволяет улучшить диагностику НЭД РПЖ и скорректировать результаты исследований, полученных ранее при использовании тест-системы ДАКО. ■

Резюме:

Введение. Хромогранин-А (ХгА) - широко используемый маркер нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) опухолей. В литературе присутствуют противоречивые данные о частоте выявления НЭД у больных РПЖ на основе определения уровня ХгА сыворотки крови, что, возможно, обусловлено применением различных тест-систем. В России зарегистрированы две тест-системы для определения ХгА в сыворотке крови: DAKO (Дания) и Euro-Diagnostica (Швеция). Референсные значения ХгА для тест-систем составляют: Euro-Diagnostica (ED – 0-3 нмоль/л, DAKO – 2-18 Ед/л. В ходе наших предыдущих исследований возникла проблема интерпретации (согласования) значений ХгА, определенных разными тест-системами, что вело к диагностическим ошибкам. Поэтому, целью нашей работы стало сравнение показателей ХгА, определенных тест-системами DAKO и ED при различных заболеваниях предстательной железы.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты исследования 84 пациентов с различными заболеваниями предстательной железы и 29 здоровых мужчин контрольной группы. Всем им был определен уровень ХгА из одной и той же пробы крови с использованием тест-систем DAKO и ED.

Результаты. В ходе исследования установлено превалирование числа пациентов (на 10-40%) с повышенным уровнем ХгА, определенным при использовании тест-системы DAKO, по сравнению с ED. С помощью линейного регрессионного анализа выявлена функциональная связь и созданы уравнения для согласования значений ХгА, определенных тест-системами ED и DAKO. Установлено, что референсному показателю ED = 3,0 нг/мл соответствует показатель для DAKO ≈ 28 Ед/л (а не регламентированные производителем 18 Ед/л). При применении согласованных референсных значений ХгА DAKO, удалось достичь показателей близких таковым при определении ХгА тест-системой ED.

Выводы. Официальное референсное значение верхнего уровня ХгА, заявленное DAKO (18 Ед/л), недостаточно точно и ведет к гипердиагностике НЭД при заболеваниях предстательной железы. Математически-скорректированный показатель верхней границы ХгА при использовании тест-системы DAKO должен составлять 28 Ед/л.

Ключевые слова: хромогранин А; заболевания предстательной железы; нейроэндокринная дифференцировка.

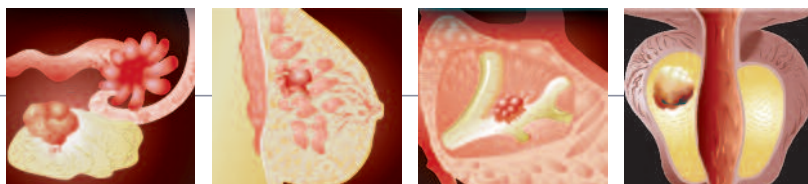
Key words: chromogranin-A, prostate disease, neuroendocrine differentiation.

ЛИТЕРАТУРА

- Defetos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. // *Endocr Rev*. 1991. Vol. 12, N 2. P. 181-187.
- Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. // *Prostate*. 1999. Vol. 39, N 2. P. 135-148.
- Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? // *Prostate*. 1997. Vol. 30, N 1. P. 1-6.
- Любимова Н.В., Костылева О.И., Маркович А.А. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей: методические и клинические аспекты. // URL: <http://www.cyto.ru/index.php/shkola-tsitologa/33-publikatsii/409-biokhimicheskie-markery-nejroendokrinykh-opukholej-metodicheskie-i-klinicheskie-aspekty>.
- Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80, Suppl. 1. P. 12-15.
- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, Corbetta S, Spada A. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. // *Eur J Endocrinol*. 2003. Vol. 148, N 1. P. 39-43.
- Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, Wilander E. A polyclonal antiserum against chromogranin A and B – a new sensitive marker for neuroendocrine tumours. // *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990. Vol. 122, N 2. P. 145-155.
- O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. // *Clin Chem*. 1989. Vol. 35, N 8. P. 1631-1637.
- Sobol RE, Memoli V, Defetos LJ. Hormonenegative, chromogranin A-positive endocrine tumors. // *N Engl J Med*. 1989. Vol. 320, N 7. P. 444-447.
- Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. // *Endocr Relat Cancer*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 473-482.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. // *Neuroendocrinology*. 2009. Vol. 90, N 2. P. 194-202.
- Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. // *Kidney Int*. 1990. Vol. 37, N 3. P. 955-964.
- Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. // *J Endocrinol*. 1995. Vol. 144, N 1. P. 49-59.
- Giovannella L, La Rosa S, Ceriani L, Uccella S, Erba P, Garancini S. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. // *Int J Biol Markers*. 1999. Vol. 14, N 3. P. 160-166.
- Rozansky DJ, Wu H, Tang K, Parmer RJ, O'Connor DT. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 94, N 6. P. 2357-2368.
- O'Toole D. Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum. // *Gastroenterol Clin Biol*. 2006. Vol. 30, N 2. P. 276-291.
- Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. // *Eur J Clin Invest*. 2001. Vol. 31, N 9. P. 802-811.
- Prestifilippo A, Giusi P, Vilate MP, Giuffrida D. Chromogranin A and Neuroendocrine Tumors // In book: *Neuroendocrine Tumor*. [Anthony Lowell eds]. 2012. P. 11-17.
- O'Connor DT, Defetos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. // *N Engl J Med*. 1986. Vol. 314, N 18. P. 1145-1151.
- Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. // *Eur J Endocrinol*. 1997. Vol. 136, N 1. P. 67-73.
- Chromogranin A reliable marker in the diagnosis and follow up of neuroendocrine tumors (NET). // RRL: http://www.daco.com/chromogranin_a_brochure-29006-01dec2011_print_highres.pdf
- Human Chromogranin A ELISA Kit. // URL: www.biochemmack.ru
- Tolen DW, Linnet K, Kondratovich M, Armbruster DA, Garrett PE, Jones RL, Kroll MH, Lequin RM, Pankratz TJ, Scassellati GA, Schimmel H, Jane Tsai J. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. EP17-A. Vol. 24, N 2. P. 137-141.
- Abrahamsson PA, Falkmer S, Fält K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". // *Pathol Res Pract*. 1989. Vol. 185, N 3. P. 373-380.
- Khan MO, Ather MH. Chromogranin A – serum marker for prostate cancer. // *J Pak Med Assoc*. 2011. Vol. 61, N 1. P. 108-111.
- Sciarra A, Innocenzi M, Ravazoli M, Minisola F, Alfàrone A, Cattarino S, Cattarino S, Monti G, Gentile V, Di Silverio F. Neuroendocrine target therapies for prostate cancer. // *Urologia*. 2011. Vol. 78, N 2. P. 137-141.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Профоров С.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М., Кривенко М.П. Показатели хромогранина А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. N 1. С. 25-30.
- Справочник по прикладной статистике. В 2-х томах [Под ред. Ллойда Э., Ледермана У., Тюрин Ю.Н.]. М.: Финансы и статистика. – 1989.

Онкомаркеры

Более 70 опухолевых маркеров
для рутинных и научных исследований
Контрольные материалы



HE4 CA125 Ингибин В AMH/MIS	Рак яичника
SCC	Плоскоклеточные карциномы различных локализаций
UBC NMP22 BTA	Рак мочевого пузыря
HCE ProGRP Mesomark® Cyfra 21-1	Уникальная панель маркеров опухолей легких
Катехоламины и их метаболиты (метанефрин, норметанефрин)	Феохромоцитомы
TRAP5b Dkk-1	Маркеры метастазов в кости

РЭА CA19-9 CA242 CA72-4 Tu-M2 PK TIMP-1 Гемоглобин HbHr комплекс	Опухоли ЖКТ
CA15-3 TPA TPS uPA/PAI-1 sHER-2	Рак молочной железы
общий ПСА свободный ПСА IGF-I IGF-II	Рак предстательной железы
Хромогранин А, Серотонин, 5-ГИУК	Нейроэндокрин- ные опухоли
S100 sCD44	Злокачественная меланома



119991, Москва, Ленинские Горы, МГУ
тел. (495) 647 27 40, 932 92 14, факс (495) 939 09 97
e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru

Использование суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы: наш первый опыт

Application of the superselective roentgen-endovascular chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience

A.I. Neymark, B.A. Tachalov, D.D. Neymark, D.D. Arzamascev, D.V. Torbik

Aim of the study: to evaluate efficacy and safety of the superselective roentgen – endovascular chemoembolization (SREC) in patients with localized prostate cancer (PCa).

Materials and methods. SREC was carried out in PCa patients with a mean age of 72.3±2.1 years in a period from 2011 to 2014. Mean total PSA level was 13.1±3.9 ng/ml (range 0.8-17 ng/ml). Mean prostate volume was 59±9.3 ml (41-93 ml). Lower urinary tracts symptoms were evident in 66.6% of patients. Follow up was in the range from 3 up to 24 months.

Results. Effect after SREC was evident in 30 patients (83.3%), objectively – PSA response, decrease in prostate volume and increase in micturition quality. Mean total PSA at follow up point 6 months was 3.4±0.02 ng/ml. By last follow up it PSA level was decreased by 60% with regard to the initial value ($p<0.05$).

Significant reduction in prostate volume was evident at 3 months after SREC ($p<0.05$) and was at an average 49.1% from the initial value (29.6±4.8 ml). All patients with obstructive voiding reported amelioration. Maximal effect on Qmax and IPSS score was observed at 6 months after SREC.

Control biopsy was carried out 12 months after SREC in 16 patients. In 12 cases fibrosis and epithelial dystrophy were the findings in the absence of cell atypia, in 2 patients – treatment-induced pathomorphosis.

SREC had a very good safety profile without any substantial complications.

Conclusion. Our first experience with chemoembolization in patients with PCa showed efficacy and safety of this method in patients not fit for radical treatment.

А.И. Неймарк¹, М.А. Тачалов², Б.А. Неймарк¹, Д.Д. Арзамасцев³, Д.В. Торбик¹

¹Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Барнаул)

²Урологическое отделение отделенческой клинической больницы на ст. Барнаул ОАО «РЖД» (г. Барнаул)

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Отделение рентген-операционных методов диагностики и лечения. (г. Барнаул)

Рак предстательной железы (РПЖ) наиболее распространенное злокачественное новообразование у мужчин. Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения в развитых странах, современные диагностические медицинские технологии и результат работы скрининговых программ по ранней выявляемости злокачественных новообразований являются основными причинами прогрессивного прироста уровня заболеваемости РПЖ в индустриально развитых странах, в том числе и России, с достижением уровня заболеваемости более 30 на 100 тыс. мужского населения [1, 2].

Пик заболеваемости РПЖ приходится на возрастную категорию 70 – 75 лет и выше. Ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и выраженная соматическая патология ограничивают использование радикальной простатэктомии и наружной лучевой терапии.

Оптимизация существующих и поиск новых малоинвазивных методов лечения, которые отличаются малой травматичностью, быстротой проведения, сокращением времени проведения или отсутствием необходимости анестезиологического пособия, а также позволяющих до-

стичь максимальной эффективности и радикальности без существенного снижения качества жизни является одной из актуальных задач современной медицины.

В последние годы отмечается повышенный интерес врачей различных специальностей к новой отрасли медицины – эндоваскулярной хирургии, называемой так же рентгенохирургией или интервенционной радиологией. Основа данного направления была заложена в 50-ые годы прошлого столетия С. Сельдингером, разработавшим методику чрезкожной пункции кровеносного сосуда с последующей его катетеризацией. Достоинствами эндоваскулярных вмешательств являются минимальная инвазивность, низкий операционный риск, сокращение времени восстановительного периода, отсутствие необходимости в проведении анестезиологического пособия, возможность проведения у пожилых людей и у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Первоначально использование эндоваскулярной эмболизации в урологической практике нашло свое применение при купировании опасных для жизни кровотечений из мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ). Эмболизация артерий ПЖ использовалась в течение мно-

гих лет для остановки кровотечения в связи с прогрессирующим РПЖ, а также для остановки кровотечения после операций на ПЖ [3].

Эмболизация артерий ПЖ при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) показала хорошую эффективность и безопасность, что подтверждено исследованиями отечественных и зарубежных авторов [4, 5, 6, 7, 8].

Основным источником кровоснабжения ПЖ является нижняя пузырная артерия – ветвь внутренней подвздошной артерии, от которой к железе отходит от 2 до 5 и более артерий. Дополнительными источниками являются ветви средней прямокишечной, внутренней половой и запирающей артерий (рис 1).

Возможности суперселективной катетеризации мелких артериальных сосудов позволяют не только проводить эмболизацию, но и вводить лекарственные препараты непосредственно в ткань органа.

Химиоэмболизация (ХЭ) – это инновационный метод лечения злокачественных новообразований различной локализации, сочетающий в себе эмболизацию артерии, питающей опухоль, эмболизирующим материалом, в состав которого введен противоопухолевый препарат.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ХЭ артерий ПЖ выполнялась под местной анестезией трансфеморальным доступом по методике Сельдингера. Под рентгеновским контролем проводилась суперселективная катетеризация ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА) поочередно с обеих сторон с последующей химиоэмболизацией сосудов, питающих ПЖ, путем введения химиопрепарата и полимерных микросфер (рис. 2, 3, 4). Химиопрепаратом для проведения данной процедуры служил веромитомицин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применялись микросферы НераSphere™ (Гепасферы) – это новейший эмболизационный материал размером микросфер 300-500 мкм и высокими абсорбционными свойствами, производимый компанией Biosphere Medical (Франция).

На базе отделения рентгеноперационных методов диагностики и лечения Краевой клинической больницы в период с 2011 по 2014 гг. проведено лечение 36 пациентов с РПЖ методом рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации. Все пациенты имели верифицированный РПЖ: стадии T2a – 6 пациентов и стадии T2c – 30 пациентов. Средний возраст пациентов составил 72,3±2,06 года. Все пациенты имели выраженную сопутствующую патологию, что являлось препятствием к выполнению радикальных методов лечения. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) колебался от 0,8 до 17 нг/мл, средний – 13,1±3,9 нг/мл. Объем ПЖ был от 41 до 93 см³ (средний – 59±9,3 см³). Отсутствие генерализации опухолевого процесса подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии, ультразвуковым исследованием внутренних органов и ПЖ, остеосцинтиграфией, рентгенографией или компьютерной томографией легких.

Противопоказаниями для выполнения суперселективной химиоэмболизации явились:

- непереносимость рентгеноконтрастных веществ;
- наличие острых инфекционно-воспалительных заболеваний; [4]

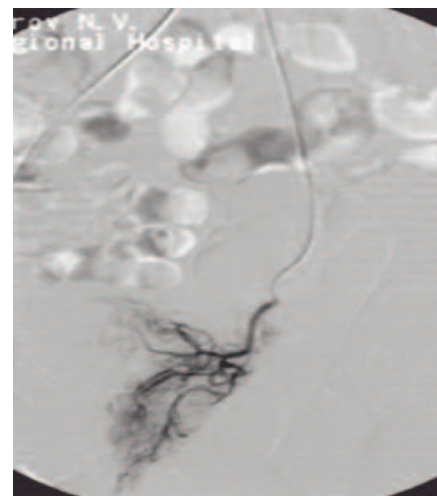


Рис. 2. Ангиографический катетер подведен суперселективно к простатическим ветвям нижней мочепузырной артерии



Рис. 3. Выполнена химиоэмболизация слева (зеленая стрелка). Суперселективная катетеризация простатических артерий справа (красная стрелка)



Рис. 4. Накопление химиоэмболизата в тканях предстательной железы

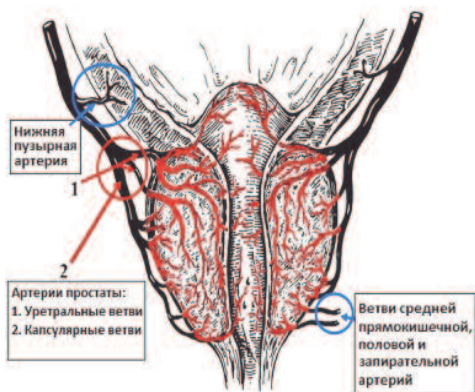


Рис. 1. Кровоснабжение предстательной железы

- декомпенсированная патология внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов);
- декомпенсированная патология эндокринной системы;
- нарушения сердечного ритма независимо от причины;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- состояние после перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в срок до 6 месяцев;
- наличие флотирующих тромбов в бассейне вен нижних конечностей;
- анемия;
- окклюзионно-стенозирующие поражения подвздошных сосудов;
- аномалии анатомического строения подвздошных сосудов, не позволяющие выполнить операцию.

До проведения ХЭ 8 пациентов получали антиандрогенную терапию в монорежиме, 4-м – была выполнена хирургическая кастрация. У 24 (66,6%) пациентов отмечены симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей, у 4-х – имелись цистостомические дренажи.

Срок наблюдения за больными

после ХЭ составил от 3 до 24 месяцев. Результаты лечения оценивались по динамике уровня ПСА в сыворотке крови, данным трансректального ультразвукового исследования ПЖ (степень редукции объема ПЖ, ее эхоструктура и васкуляризация), анкетирования по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS), данным урофлоуметрии. Контрольными точками для оценки эффективности лечения стали: 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца. 16 (44,4%) пациентам выполнена контрольная трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «MS EXCEL» и «STATISTICA 6,0». Показатель достоверности различий (p) определялся с использованием критерия Стьюдента. Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительный эффект от проведения суперселективной рент-

генэндоваскулярной химиоэмболизации достигнут у 30 (83,3%) пациентов. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным трансректального ультразвукового исследования и улучшения качества мочеиспускания. Снижение уровня ПСА отмечено уже через один месяц после проведения химиоэмболизации, при этом средний уровень составил $9,2 \pm 0,8$ нг/мл. Максимальное снижение уровня ПСА отмечено к 6-му месяцу после проведения химиоэмболизации. Медиана ПСА через 6 месяцев составила $3,4 \pm 0,02$ нг/мл. При дальнейшем наблюдении было выявлено достоверное снижение уровня ПСА до 60 % от первоначального уровня ($p < 0,05$).

Достоверное уменьшение объема ПЖ отмечено через 3 месяца после химиоэмболизации ($p < 0,05$) и составило 49,1% от первоначального ($29,6 \pm 4,8$ см³). Среднее значение объема ПЖ через 1 месяц – $39,8 \pm 8,6$ см³. На протяжении всего периода наблюдения значимого увеличения объема ПЖ не наблюдалось (рис. 5).

Через 6 месяцев после ХЭ определялись следующие эхографические признаки: нечеткие, неровные контуры ПЖ, усиление неоднородности эхоструктуры за счет участков неравномерного повышения эхогенности. У всех пациентов, у которых наблюдался положительный эффект от проведения ХЭ, не выявлялись участки с гиперваскуляризацией ПЖ.

После проведения химиоэмболизации отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается данными урофлоуметрии и оценкой симптомов нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS (табл. 1).

У всех пациентов, имеющих обструктивную симптоматику, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное улучшение показателей Q_{max} и баллов IPSS наблюдалось через 6 месяцев после ХЭ. При дальнейшем наблюдении не было

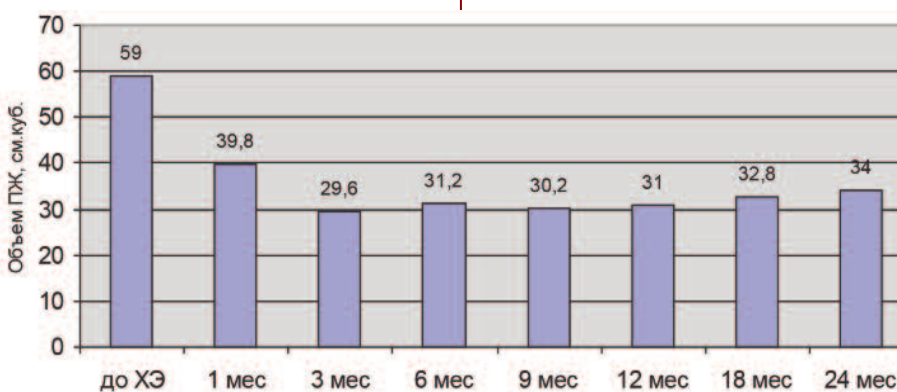


Рис. 5. Динамика объема ПЖ по результатам ТРУЗИ

Таблица 1. Динамика максимальной скорости мочеиспускания и баллов суммарной оценки симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей после ХЭ

Показатели	Сроки лечения				
	До лечения	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Q_{max} (мл/сек)	$9,6 \pm 2,2$	$14,6 \pm 0,8$	$15,8 \pm 1,2$	$15,2 \pm 0,6$	$14,8 \pm 0,4$
p		0,031	0,024	0,028	0,030
IPSS (баллы)	$12,8 \pm 1,6$	$8,6 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$
p		0,041	0,018	0,022	0,024

* p – уровень значимости различия между показателями до лечения и в различные сроки после лечения.

отмечено ухудшения мочеиспускания. Всем пациентам, имеющим цистостомические дренажи, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Одному пациенту перед удалением цистостомы выполнена биполярная трансуретральная резекция ПЖ.

В первые 10 дней после химиоэмболизации у 18 (50%) пациентов наблюдался болевой синдром, не требующий применения наркотических анальгетиков; у 8 (22,2%) – гипертермия, у 6 (16,6%) – лейкоцитоз, ускорение СОЭ. У одного (2,7%) пациента отмечена гематома небольших размеров в области пункции бедренной артерии, не потребовавшая хирургического вмешательства. Через 14 дней после проведения химиоэмболизации у одного пациента мы наблюдали ишемию и частичный некроз головки полового члена. Данное состояние купировано консервативными методами. Других осложнений не было.

Через 12 месяцев 16 пациентам выполнена контрольная биопсия, по

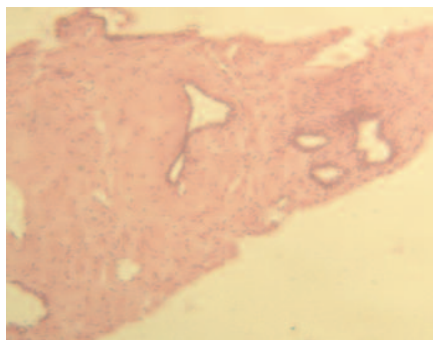


Рис. 6. Морфологические изменения в ткани ПЖ после химиоэмболизац: фиброзная ткань, в которой встречается единичные и группы простатических мелких желез с атрофией эпителия без атипии, очаговые лимфоидные инфильтраты

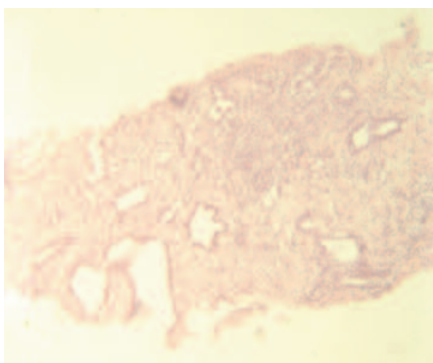


Рис. 7. Биопсия ПЖ: аденокарцинома, сумма баллов по Глиссону – 4

результатам которой в 12 случаях наблюдался фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в 2-х – лечебный патоморфоз. В двух препаратах сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы без клинической прогрессии заболевания (рис. 6, 7).

У 6 пациентов, перенесших ХЭ, не было достигнуто положительного эффекта, что связано с трудностями транспортировки химиоэмболизата в ткань ПЖ в связи с особенностями кровообращения ПЖ (разветвленная сосудистая сеть). Неэффективность ХЭ оценивалась во время самой процедуры (отсутствие достаточного накопления химиоэмболизата в ткани ПЖ на контрольных ангиограммах). Этим пациентам предложены другие варианты лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения пациентов с РПЖ, имеющих выраженную сопутствующую патологию и не подлежащих радикальному лечению и/или гормональной терапии, является актуальной в онкоурологии. На сегодняшний день таким пациентам предлагаются альтернативные методы лечения, такие как HIFU-терапия, криотерапия и радиочастотная абляция. Химиоэмболизация при РПЖ является довольно новым и эффективным методом лечения, расширяющими возможности медицинской помощи различным группам пациентов. Опыт химиоэмболизации при РПЖ показал эффективность и безопасность ее применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

Возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможно без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учеными на протяжении столетий в области других методик. По сути химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований,

интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболотерапии.

Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии проводилась еще в 70-е годы XX столетия [9]. Показаниями к ней считались местнораспространенные опухоли, рецидивы в зоне первичной опухоли или региональных лимфатических узлах, а также единичные отдаленные метастазы, выявленные после хирургического лечения. При раке прямой кишки проводили внутриартериальную инфузию 5-фторурацила в нижнюю брыжеечную артерию перед оперативным лечением [10], а также длительную инфузию адриабластина и 5-фторурацила в верхнюю прямокишечную артерию [11]. Такая терапия улучшала абластичность хирургического вмешательства и снижала риск метастазирования [12].

Популярность метода ХЭ обуславливается малой травматичностью, а также низкой частотой осложнений. Однако для получения максимального эффекта от химиоэмболизации необходимо учитывать такие показатели как тип опухоли, ее происхождение, локализацию, чувствительность пораженной ткани к химиопрепаратам, а также тип и количество эмболизирующего носителя препарата.

Исследования последних лет продемонстрировали хороший и стойкий эффект от проведения эмболизации артерий ПЖ при ДГПЖ. Достижения интервенционной хирургии при ДГПЖ позволили разработать новый метод лечения РПЖ, связанный с суперселективной катетеризацией артерий ПЖ и введением в ткань ПЖ химиопрепарата совместно с эмболизирующим материалом, что позволяет непосредственно воздействовать на опухолевые клетки и значительно уменьшать кровоток в ПЖ. Для оценки онкологических результатов химиоэмболизации при РПЖ необходимо большее количество пациентов и более длительный период наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день методика химиоэмболизации получила широкое распространение при лечении опухолей различной локализации.

Это объясняется ее эффективностью, т.к. химиоэмболизация сочетает в себе механизмы регионарной химиотерапии и эмболизации питающих опухоль сосудов, ведущей к ишемии и некрозу пораженной ткани.

Первый опыт химиоэмболизации при локализованном РПЖ показал эффективность и безопасность применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению. ■

Резюме:

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы: С 2011 по 2014 г. проведена суперселективная химиоэмболизация (ХЭ) у 36 пациентов с РПЖ. Средний возраст больных составил 72,3±2,06 года. Уровень ПСА до лечения – от 0,8 до 17 нг/мл, средний уровень ПСА – 13,1±3,9 нг/мл. Объем предстательной железы (ПЖ) колебался от 41 до 93 см³ (59±9,3). У 66,6% пациентов выявлены нарушения функции нижних мочевыводящих путей. Срок наблюдения после ХЭ составил 3 – 24 мес.

Результаты: Эффект от ХЭ достигнут у 30 (83,3%) пациентов. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным ТРУЗИ и улучшения качества мочеиспускания. Медиана ПСА через 6 месяцев составила – 3,4±0,02 нг/мл. При дальнейшем наблюдении отмечено достоверное снижение уровня ПСА на 60 % от исходного (p < 0,05).

Достоверное уменьшение объема ПЖ диагностировано через 3 месяца после ХЭ (p < 0,05) и составило 49,1% от первоначального (29,6±4,8 см³). У всех пациентов, имеющих симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное увеличение показателей Q max и уменьшение баллов IPSS наблюдалось через 6 месяцев после ХЭ.

Через 12 месяцев 16 пациентам выполнена контрольная биопсия. В 12 случаях наблюдался фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в двух – лечебный патоморфоз. Еще в двух препаратах сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы, без клинической прогрессии заболевания.

Процедура ХЭ переносилась удовлетворительно и не вызывала каких-либо значимых осложнений.

Заключение. Первый опыт химиоэмболизации при локализованном РПЖ показал эффективность и безопасность ее применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

Ключевые слова: рак предстательной железы, суперселективная рентгенэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация артерии предстательной железы.

Key words: prostate cancer, superselective, roentgen-endovascular, embolization prostatic arterial chemoembolization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году [Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.] М., 2015. Табл. 7.
2. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez T, Trecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Longterm results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. // Lancet. 2002. Vol. 360, N. 9327. P. 103-106.
3. Jeong CW, Park YH, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Minimally invasive management of postoperative bleeding after radical prostatectomy: transarterial embolization. // J Endourol. 2010. Vol. 24, N. 9. P. 1529-1533.
4. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. // J Vasc Interv Radiol. 2011. Vol. 22, N. 1. P. 11-19.
5. Е. А. Яковец, А. И. Неймарк, А. А. Карпенко, Я. В. Яковец. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском. // Андрология и генитальная хирургия. 2010. № 1. С. 38-43.
6. Carnevale FC, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. // J Vasc Interv Radiol. 2012. Vol. 23, N. 3. P. 4.
7. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, Pereira J, Oliveira AG. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and midterm follow-up. // Eur Radiol. 2013. Vol. 23, N. 9. P. 2573-2574.
8. Gao YA, Huang Y, Zhang R, Yang YD, Zhang Q, Hou M, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. // Radiol. 2014. Vol. 270, N. 3. P. 920-928.
9. Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Региональная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1979. 208 с.
10. Мосидзе Б.А. Пути улучшения комбинированного лечения рака прямой кишки. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Л., 1987. 29с.
11. Ютринов О.Г., Троицкий И.Л., Браун Е.М. Предоперационная внутриартериальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Украинский реферативный журнал. 1993. № 1. С. 48-50.
12. Таразов П.Г. Опухоли желудка и кишечника. // В кн.: Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) [Под ред. Гранова А.М., Давыдова М.И.]. СПб.: Фолиант, 2007. С. 275-281.



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

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

➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала

Сравнительное исследование ряда коммерческих маркеров рака мочевого пузыря в реальной клинической практике

Comparative investigation of several commercial test systems for bladder cancer diagnostics in actual clinical practice

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, D.A. Roschin, D.V. Perepechin, Y.A. Loschilov, L.M. Nikonova, E.V. Kasatonova, M.O. Polozhentseva

A constant upwards trend is observed in Russian federation with regard to the bladder cancer (BCA) incidence. Early diagnostics plays a crucial role for the treatment efficacy. Biomarkers are contemporary used for diagnostics with some substances considered to be feasible for this application (tumor antigens, proliferation, adhesion and angiogenesis markers, etc.) More than 10 test systems were integrated in the clinic, which were more effective than urine cytology (UC), but nevertheless had some limitations. Thus, hematuria and inflammation are often leading to false positives.

This study concentrated at the comparison of four test systems (UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1) for BCA diagnostics with conventional bladder ultrasound and UC. Sensitivity and specificity were following: UBC (ICA) – 62.2% and 57.8%, UBC (IFA) – 64.4% and 57.8%, BTA (ICA) – 68.9% and 55.6%, BTA (IFA) – 73.3% and 57.8%, NMP-22 – 48.9% and 68.9%, CYFRA 21-1 – 21.4% and 84.4%, UC – 20.5% and 93.3%, ultrasound – 91.1% and 86.7%. Two control groups were used: urothelial chronic inflammation patients and healthy volunteers. Chronic inflammation group presented with false positives at the rate of: UBC (ICA) – 80%; UBC (IFA) – 66.6%; BTA (ICA) – 96.7%; BTA (IFA) – 90%; NMP-22 – 30%.

It is important to state that ideal marker or set of the markers for BCA as alternative to UC are lacking. Different clinical factors could influence the sensitivity and specificity of these tests. One of the most important questions is whether if one or several markers could be used for the follow up of patients after transurethral resection due to non-muscle invasive cancer for recurrence control as alternative to cystoscopy.

Based on our data patients in the EAU good and intermediate risk groups could benefit from the combination of the markers and ultrasound as alternative to cystoscopy for recurrence control.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Роцин, Д.В. Перепечин, Ю.А. Лоцилов, Л.М. Никонова, Е.В. Касатонова, М.О. Положенцева
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

В настоящее время в Российской Федерации отмечается прирост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) [1]. К факторам, от которых зависит эффективность лечения и на которые можно повлиять, относятся ранняя диагностика опухоли, адекватность и правильность проводимого лечения, своевременное выявление рецидивов, оптимальная программа динамического наблюдения [2, 3].

В древности врачи стремились найти «панацею» – лекарство от всех болезней. В настоящее время научная мысль направлена на поиск «идеального» опухолевого маркера. Данное понятие включает в себя 100% специфичность и чувствительность, корреляцию с размером опухоли, стадией заболевания. «Идеальный» маркер подходит для быстрой диагностики субклинической первичной или рецидивной опухоли и оценки эффективности лечения.

Применение опухолевых маркеров РМП целесообразно при обследовании лиц группы риска уротелиального рака, с подозрением на опухоль мочевого пузыря или для оптимизации динамического наблюдения пациентов после органосохраняющего лечения [4, 5].

Исторически наиболее ранним методом лабораторной диагностики РМП является цитологическое исследование мочи (ЦИМ), которое позволяет визуально выявить наличие опухолевых клеток. Данный метод имеет небольшую чувствительность

(30-35%) и специфичность (40-44%), а его диагностическая ценность при высокодифференцированных опухолях невысока. К другим недостаткам относят зависимость результатов исследований, от квалификации диагноста, ложноотрицательные результаты из-за малого числа клеток, ложноположительные результаты вследствие повреждений уротелия: дистрофических, десквамативных, диспластических и метапластических [6-8].

Такое положение вещей потребовало разработки новых методов диагностики РМП, лишенных указанных выше недостатков. В качестве маркеров было изучено несколько групп соединений: опухолевые антигены, маркеры пролиферации, адгезии, ангиогенеза и ряд других. Научный поиск позволил внедрить в практику до десятка диагностических тест-систем, более эффективных, нежели ЦИМ, однако, также имеющих серьезные ограничения, т.к. на частоту ложноположительных результатов при использовании многих тест-систем оказывают влияние гематурия и сопутствующее воспаление [9-11].

При анализе литературы можно отметить, что крупные исследования, изучавшие данную проблему, разнообразны, в связи с чем их не всегда можно положительно оценить с точки зрения доказательной медицины, в частности, различны оценки степени дифференцировки опухоли по классификациям ВОЗ от 1998 и 2004 годов. Важной проблемой остается оценка эффективности применения

опухолевых маркеров при рутинной диагностике.

В связи с изложенным, целью нашего исследования стало изучение роли ряда коммерческих маркеров в первичной и дифференциальной диагностике РМП в реальной клинической практике. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- изучить диагностическую ценность наиболее широко применяемых опухолевых маркеров РМП, в сравнении с ЦИМ и трансабдоминальным ультразвуковым исследованием мочевого пузыря (УЗИ);

- изучить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в том числе при хроническом воспалении уретерия;

- изучить частоту ложноположительных результатов у лиц без РМП и хронического воспаления уретерия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 100 пациентов из реальной клинической практики: мужчин – 72 (72%), женщин – 28 (28%). Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от нозологической формы (рис. 1).

Основная группа исследования состояла из 45 больных РМП в возрасте 24 – 79 ($63 \pm 12,3$) лет и стадией заболевания T1NxM0. Из них у 18 – опухоль была первичной. Еще 27 пациентов находились на динамическом наблюдении после ранее перенесен-

ного лечения по поводу мышечно-неинвазивного РМП в различные сроки. Гистологическое строение опухоли во всех случаях было представлено уротелиальным раком. Распределение больных по степени дифференцировки было следующим: G1- 17 (37,8%), G2 – 24 (53,3%), G3 – 4 (8,9%). Пациенты, у которых был рецидив РМП в анамнезе, получили комбинированное лечение в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря с внутривезикулярной химиотерапией митомицином или доксорубицином.

В контрольную группу I включили 30 пациентов в возрасте 18-65 ($52 \pm 14,5$) лет с хроническим воспалением уретерия вследствие коралловидного нефролитиаза. Мужчин было 23 (76,7%), женщин – 7 (23,3%), у всех больных подтверждено наличие коралловидных конкрементов: в правой почке – у 12 (40%); в левой – у 12 (40%); двухсторонних – у 6 (20%). Ни у кого в группе не было онкологических заболеваний в анамнезе. Им проводили УЗИ, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с контрастированием, осуществляли забор материала для определения онкомаркеров. Далее пациентам в связи с МКБ выполняли перкутанную нефролитолапаксию с пиелоскопией на стороне операции и цистоскопией. Такое всестороннее обследование позволило с высокой вероятностью исключить наличие опухолевого поражения уретерия. Посев мочи был положительным в 10 слу-

чаях (33,3%), титр возбудителей варьировал от 10^4 до 10^7 . Высеянные возбудители: *e. coli*; *e. faecium*, *proteus mirabilis*, *pseudomonas aureginosa*, *serratia marcescens*, *kl. pneumoniae*. Контроль уровня маркеров РМП после операции не проводили.

Контрольная группа II составили 25 человек в возрасте 18-48 ($32 \pm 8,1$) лет, мужчин – 17 (68%), женщин – 8 (32%), с отсутствием воспалительных заболеваний мочевых путей в анамнезе. Это были доноры, которых готовили в клинике для родственной аллотрансплантации почки или мужчины с секреторной формой бесплодия, не имевшие мочевой инфекции или заболеваний передающихся половым путем в анамнезе. Участникам группы провели УЗИ, а пациентам донорам еще и КТ органов брюшной полости с контрастированием. У всех пациентов значение общего анализа мочи были в пределах референсных значений. Рост микрофлоры в посеве мочи отсутствовал.

Исследуемые маркеры и методы диагностики РМП. Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, цитологическое исследование и общий анализ мочи, а также исследование опухолевых маркеров: ВТА, UBC, NMP-22, CYFRA 21.1, причем UBC и ВТА изучали в двух формах тест-систем: на основе иммунохроматографического (ИХА) экспресс-анализа и иммуноферментного (ИФА). Определение ВТА, UBC, NMP-22 осуществляли в одной порции мочи, а CYFRA 21.1 – в сыворотке крови методом ИФА (таб. 1). Иммуноферментный анализ более трудоемкий и длительный, однако позволяет определить количественное содержание маркера.

В ходе настоящей работы изучали следующие тест-системы:

- набор для определения NMP-22 ИХА методом "NMP-22 BladerChek Test", (Alere Scarborough Inc., США);

- набор для определения ВТА ИХА методом, "ВТА stat test," (Polymedco Inc., США);

- набор для определения UBC



Рис. 1. Группы исследования

Таблица 1. Тест-системы, изученные в оригинальном исследовании

Тест	Характеристика теста	Среда исследования	Метод исследования
УВС	растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18	моча	ИХА – экспресс-тест ИФА
ВТА	одноцепочечный белок, ассоциированный с фактором Н комплемента человека (hCFHrg), обладающий свойствами росткового фактора	моча	ИХА – экспресс-тест ИФА
NMP-22	белок ядерного матрикса	моча	ИХА
CYFRA 21.1	растворимый фрагмент цитокератина 19	кровь	ИФА

Таблица 2. Положительные и отрицательные результаты изучаемых методов, в зависимости от наличия или отсутствия РМП

Метод	Опухоль присутствовала (n=45)		Опухоль отсутствовала (n=45)	
	Результат положительный	Результат отрицательный	Результат положительный	Результат отрицательный
УВС (ИХА)	28	17	19	26
УВС (ИФА)	29	16	19	26
ВТА (ИХА)	31	14	20	25
ВТА (ИФА)	33	12	19	26
NMP-22	22	23	14	31
CYFRA 21-1	9	33	7	38
ЦИМ	8	31	3	42
УЗИ	41	4	6	39

ИХА методом, "УВС Rapid" (IDL, Швеция);

- набор для определения ВТА ИФА методом (Polymedco Inc., США);
- набор для определения УВС ИФА методом (IDL, Швеция);
- набор для определения CYFRA 21.1 на иммунохимическом анализаторе «Architect» (Abbott, США).

Для ИФА исследований использовали автоматический 2-х планшетный иммуоферментный анализатор "GEMINI" (Stratec Biomedical Systems AG, Швейцария).

Более подробные данные о вышеперечисленных широко применяемых в реальной клинической практике за рубежом маркерах РМП, были представлены нами в опубликованном ранее обзоре [12].

Цитологический анализ осадка мочи осуществляли в препаратах, окрашенных по Романовскому-Гимза в автоматическом режиме на аппарате «Эмкостейкер-авто» (АФОМК8-Г-01). Затем окрашенные препараты были проанализированы одним высококвалифицированным специалистом с использованием светооптического микроскопа «Leica DFC 320» и регистрацией изображений цифровой фотокамерой в соответствии с международными стандартами. Ультразвуковые ис-

следования выполняли на аппарате «Aloka 5000» (Япония) с использованием конвексного мультисигментного датчика 2,5-5,0 МГц. В качестве верифицирующего метода выступала цистоскопия с биопсией под флуоресцентным или узкоспектральным контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам основной группы, в общей сложности, выполнено 90 «циклов» обследования: в 45 из которых первичная или повторная опухоль присутствовала. Проанализированы распределение положительных и отрицательных результатов исследования маркеров РМП, цитологического исследования мочи и УЗИ пациентов основной группы, в зависимости от наличия или отсутствия опухоли (таб. 2).

На первом этапе обработки материала мы рассчитали показатели чувствительности и специфичности тестов вне зависимости от того, была ли опухоль первичной и визуализировалась лучевыми методами, или требовалось контрольное обследование пациентов, ранее перенесших оперативное лечение. При этом каждый диагностический «цикл» рассматривался как самостоятельная единица наблюдения (рис. 2).

Наибольшая, среди маркеров РМП специфичность, отмечена у CYFRA 21.1 – 84,4%, однако чувствительность теста оказалась достоверно более низкой, чем у маркеров, определяемых в моче – 21,4% ($p < 0,05$). Высокая специфичность (93,3%) при низкой чувствительности (31,1%) была характерна для ЦИМ. ИХА-тест NMP-22 показал относительно высокую специфичность (68,9%) при относительно небольшой чувствительности – 48,9%. Наиболее сбалансированными были диагностические показатели маркеров УВС (чувствительность – 62,2-64,4%; специфичность – 57,8%) и ВТА (чувствительность – 68,9-73,3%; специфичность – 55,6-57,8%). При определении этих маркеров выявлены незначительные отличия между тестами на базе ИФА и ИХА, в пользу первого метода. Специфичность ИФА и ИХА тестов достоверно не отличалась. УЗИ продемонстрировало наибольшую чувствительность и специфичность, что можно объяснить классом аппаратуры, заведомой онкологической настроенностью и высокой квалификацией УЗИ-специалистов. Полученные данные подчеркивают обязательность применения ультразвукового исследования мочевого пузыря,

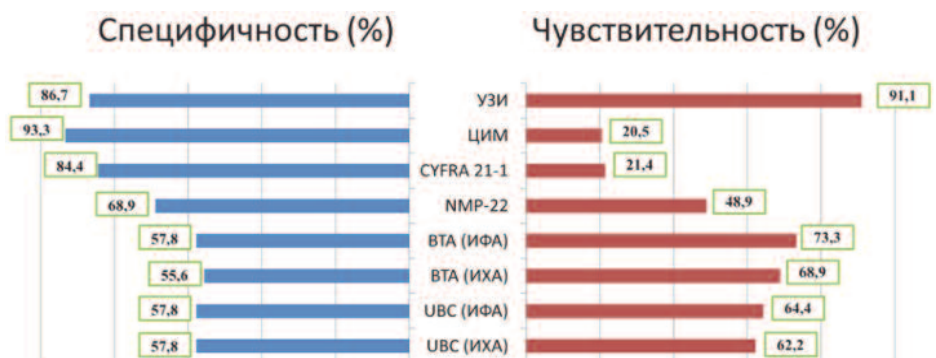


Рис. 2. Чувствительность и специфичность маркеров, ЦИМ и УЗИ при РМП

как при первичной диагностике (скрининге) РМП, так и при динамическом наблюдении.

При анализе результатов исследования, мы не обнаружили статистических различий в частоте положительных и отрицательных результатов тест-систем при первичном и рецидивном РМП, что может быть связано как с истинным отсутствием различий, так и небольшим объемом статистической выборки.

Отдельную группу составили 18 пациентов, у которых у которых удалось проследить результаты применения маркеров при динамическом наблюдении после проведенного органосохраняющего лечения мышечно-неинвазивного РМП. Сроки контрольного обследования колебались в пределах от 6 до 24 месяцев.

Основной задачей данного фрагмента исследования была попытка оценить: может ли УЗИ в комбинации с неинвазивными тестами стать альтернативой контрольной цистоскопии. Случайным образом отобранные пациенты относились к группе хорошего или промежуточного прогноза РМП по шкале Европейского общества урологов (EAU). Проводили забор комплекса опухолевых маркеров перед операцией, далее осуществляли повторное исследование комплекса маркеров РМП перед каждой цистоскопией. У 15 (83,3%) пациентов при контрольных обследованиях рецидива РМП не выявлено. В одном случае (5,6%) зарегистрировано ложноположительное повышение ВТА (ИХА), еще у одного пациента (5,6%) было отмечено повышение уровня UBC (ИХА и ИФА).

У трех больных (16,7%) при динамическом наблюдении был выявлен ре-

цидив опухоли мочевого пузыря. При этом дважды имели место ложноотрицательные результаты тестов: у одного пациента с рецидивом высокодифференцированного уротелиального рака не отмечено повышения уровня NMP-22; у другого – с умереннодифференцированным раком – повышения UBC (ИХА). При этом данных за наличие опухоли по ЦИМ и УЗИ не отмечено.

Следующим этапом описываемого исследования стала оценка влияния хронического воспаления уротелия на результаты применения изучаемых маркеров и методов диагностики РМП (рис. 3).

Обращает на себя внимание крайне высокая частота ложноположительных результатов определения ВТА (90,0-96,7%) и UBC (66,6-80,0%) обоими методами на фоне воспалительного процесса в уротелии. Сопоставление данных ИХА и ИФА показало, что в последнем случае ложноположительные результаты встречаются реже. Частота ложноположительных результатов для NMP-22 составила 30%, тогда как они отсутствовали при ЦИМ и УЗИ.

В группе контроля II ни у одного из обследованных лиц положительных тестов маркеров РМП выявлено не было, т.е. в случае интактного уротелия, в отличие от группы контроля I, ложноположительные результаты отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве клинических исследований, посвященных лабораторной диагностике РМП, как правило, анализируют искусственно отобранные (в соответствии с протоколом)

группы больных, у которых производили диагностику с использованием одной-двух тест-систем. Работ по сравнительному изучению чувствительности и специфичности комплекса из 5 опухолевых маркеров, определенных в одной порции мочи, в доступной литературе нами не найдено. Данное исследование выполнено на реальном клиническом материале, что обуславливает несколько более скромные результаты чувствительности и специфичности изученных маркеров по сравнению с данными исследований в специально отобранных группах [8, 12].

Особенностью настоящей работы является то, что в одной из контрольных групп изучены результаты тестирования пациентов с хроническим воспалением уротелия. Как было продемонстрировано, в этой группе отмечена чрезвычайно высокая частота ложноположительных результатов ВТА и UBC тестов. Вероятно у лиц с присутствующей мочевой инфекцией применение указанных тестов нецелесообразно. Исследований с дизайном, аналогичным для контрольной группы I, в доступной литературе нами не найдено. Высокую частоту ложноположительных тестов маркеров РМП при наличии хронического воспаления можно объяснить перестройкой уротелия, наличием сопутствующих микрогематурии и лейкоцитиурии. Влияние предшествующих вмешательств на диагностическую ценность тест-системы отмечают так же M. Balci и соавт., использовавшие NMP-22 и ЦИМ для выявления резидуальной опухоли перед повторной трансуретральной резекцией мочевого пузыря (ТУР). Авторы отметили ограниченную эффективность данного метода, как при отдельном использовании тестов, так и при их комбинации ЦИМ [13].

Высокая чувствительность при низкой специфичности опухолевых маркеров либо обратное соотношение, в своих работах отмечали M. Babjuk и соавт. в 2008 году. Авторы сделали вывод о недостаточной чувствительности лабораторной диагностики

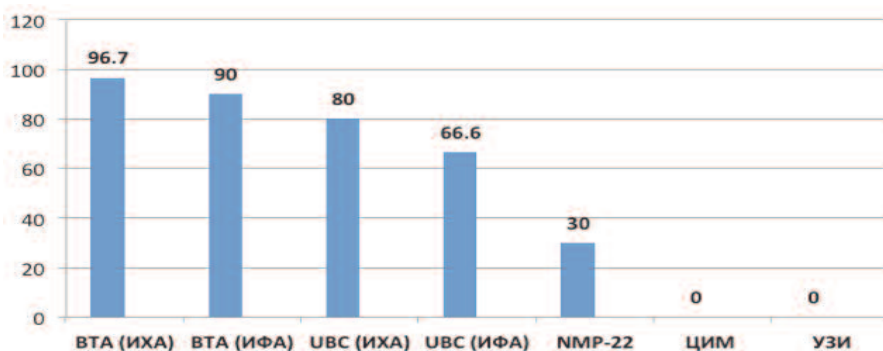


Рис. 3. Частота ложноположительных результатов маркеров РМП при хроническом воспалении уротелия

для выявления опухолевого рецидива [14]. По мнению В. Nisman и соавт., более целесообразно комбинировать использование маркеров РМП с УЗИ [15]. Полученные нами данные также свидетельствуют о возможности комбинации опухолевого маркера и УЗИ при динамическом наблюдении за больными после органосохраняющего лечения.

Возможно на итоги применения тест-систем маркеров РМП может влиять и характер опухоли (рецидивный, первичный), что еще в 2002 г. отмечали Р. Quek и соавт. [16]. Однако в настоящем исследовании нам не удалось статистически достоверно выявить различия при диагностике первичных и рецидивных новообразований.

Исходя из полученных данных, можно предложить для обсуждения следующие рекомендации по использованию опухолевых маркеров на различных этапах диагностики РМП:

Первичная диагностика рака. При первичной диагностике РМП в настоящее время наиболее оптимальными методами являются УЗИ и цистоскопия. Определение уровня маркеров РМП возможно до проведения цистоскопии. Однако относительно невысокая специфичность и чувствительность большин-

ства исследованных коммерческих тестов не позволяет отказаться от цистоскопии и биопсии на этапе первичной диагностики. В пользу этого же говорит и высокая частота ложноположительных результатов маркеров РМП при сопутствующем инфекционно-воспалительном процессе в уретелии, например, при сопутствующей МКБ и т.п.

Скрининг. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), США, зарегистрировало только NMP-22 в качестве теста, который можно использовать для скрининга и диагностики РМП у лиц групп риска, например, контактирующих с известными канцерогенами или курящих. В России базовым методом выявления РМП в ходе профосмотров остается УЗИ (возможно в комбинации с ЦИМ).

Динамическое наблюдение группы хорошего прогноза. Мы не получили статистического различия между результатами исследования опухолевых маркеров (BTA, NMP-22 или UBC). В связи с этим представляется оправданным применение одного из этих маркеров в сочетании с УЗИ до контрольной цистоскопии, через 6 месяцев после операции и далее после проведенного органосохраняющего лечения. В случае

отрицательного результата обоих исследований от очередной цистоскопии возможно воздержаться. При этом следует иметь в виду, что в сроки до 3-х месяцев после операции (особенно после внутривезикулярного введения химиопрепарата) или сохраняющегося воспалительного процесса в мочевом пузыре, велика вероятность ложноположительного повышения уровня маркеров. ЕАУ рекомендует после года наблюдения в дальнейшем проводить цистоскопию раз в год в течение 5 лет. Выполнение одного из тестов (BTA, NMP-22 или UBC) в комбинации с УЗИ каждые 6 месяцев может стать реальной альтернативой цистоскопии. Наличие признаков опухоли хотя бы по результатам одного из этих исследований является показанием к цистоскопии (таб. 3).

Группа плохого прогноза. Пациенты данной группы являются потенциальными кандидатами на радикальную цистэктомию, поэтому сокращение числа цистоскопий при динамическом наблюдении нецелесообразно. Этим больным часто проводят BCG-терапию, которая может способствовать длительному повышению уровня маркеров РМП в моче, что ограничивает их применение для динамического наблюдения [17].

Группа промежуточного прогноза. ЕАУ не дает специальных рекомендаций относительно данной группы больных. Согласно «Алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований» все пациенты должны быть обследованы в течение первого года раз в три месяца, далее в течение 2-4 лет – раз в 6 мес., далее – 1 раз в год [19]. Согласно нашему мнению в группе больных промежуточного риска, которые набрали 1-4 балла по шкале ЕАУ, при отрицательном результате УЗИ и опухолевого маркера, проведение цистоскопии может быть отложено (таб. 4).

Таблица 3. Оптимизация динамического наблюдения за больными РМП после органосохраняющего лечения с использованием опухолевых маркеров

Группа риска по развитию рецидива РМП по классификации ЕАУ	Число баллов	Путь оптимизации с использованием опухолевых маркеров
Низкий риск	0	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров (BTA, NMP-22 или UBC) – реальная альтернатива цистоскопии
Промежуточный риск	1-4	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров (BTA, NMP-22 или UBC) возможна как альтернатива цистоскопии
Промежуточный риск	5-9	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров дискуссионная; возможно сокращение частоты цистоскопий
Высокий риск	10-17	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров не является альтернативой цистоскопии

Таблица 4. Сравнительный анализ использования опухолевых маркеров при раке мочевого пузыря [5, 11, 12, 17]

Тест	Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Мнение FDA
ЦИМ	Микроскопия	16-90	около 90	Одобен
BTA	Количественный ИФА/экспресс-тест	57-88	48-92	1997/1998: одобрен для диагностики и мониторинга
NMP-22	Количественный ИФА/ИХА	47-100	60-90	2002: одобрен для диагностики и мониторинга 2003: одобрен для скрининга в группах риска
UBC	Количественный ИФА/ИХА	66-87	83-90	нет

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ни один из изученных в настоящей работе тестов не соответствует критериям «идеального» опухолевого маркера. На результаты их применения оказывает действие целый ряд

факторов, влияющих на вариабельность чувствительности и специфичности в различных клинических ситуациях. На частоту ложно-положительных результатов исследования сильное влияние оказывает наличие воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, гематурия, предшествовавшие трансуретральные вмешательства, внутривезикулярное введение химиопрепаратов или вакцины BCG.

При первичной диагностике РМП определение маркеров не способно заменить цистоскопию. При динамическом наблюдении после органосохраняющего лечения мышечно-неинвазивного РМП, более предпочтительной является комбинация опухолевого маркера (ВТА, NMP-22 или UBC) и УЗИ в группе хорошего или промежуточного прогноза, при числе баллов по шкале EAU 1-4. При

более агрессивной опухоли выполнение регулярной цистоскопии при динамическом наблюдении обязательно.

Необходима разработка новых и более эффективных (чувствительных и специфичных) тест-систем для ранней диагностики РМП, с минимальными ограничениями по влиянию сопутствующего воспалительного процесса и ранее перенесенного лечения. ■

Резюме:

В настоящее время в Российской Федерации отмечается прирост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). Улучшение результатов лечения зависит от эффективности диагностики на ранних стадиях опухолевого процесса. Использование опухолевых маркеров является современным подходом, на роль которых было предложено несколько групп соединений (опухолевые антигены, маркеры пролиферации, адгезии, ангиогенеза и ряд других). Научный поиск позволил внедрить в практику более десятка диагностических тест-систем, которые были более эффективны, нежели цитологическое исследование мочи (ЦИМ), однако также имели серьезные ограничения. Так на частоту ложноположительных результатов при использовании тест-систем сильно влияет наличие гематурии и сопутствующего воспаления. Данное исследование было посвящено сравнительному анализу использования трех систем (UBC, ВТА, NMP-22, CYFRA 21-1) для диагностики рака мочевого пузыря по сравнению с ультразвуковой диагностикой и ЦИМ. Чувствительность UBC (ИХА) составила – 62,2%, специфичность – 57,8%; UBC (ИФА) – 64,4% и 57,8%; ВТА (ИХА) – 68,9% и 55,6%; ВТА (ИФА) – 73,3% и 57,8%; NMP-22 – 48,9% и 68,9%; CYFRA 21-1 – 21,4% и 84,4%; ЦИМ – 20,5% и 93,3%; УЗИ – 91,1% и 86,7%, соответственно. Было взято две контрольных группы: больные с хроническим воспалением уротелия и условно здоровые лица. В группе контроля хронического воспаления частота ложноположительных анализов составила: UBC (ИХА) – 80%; UBC (ИФА) – 66,6%; ВТА (ИХА) – 96,7%; ВТА (ИФА) – 90%; NMP-22 – 30%.

Важно отметить, что «идеального» маркера РМП и палитры маркеров, как альтернативы ЦИМ не существует. На результаты исследования влияет целый ряд факторов, отражающийся на чувствительности и специфичности онкомаркеров в различных клинических ситуациях. Важным вопросом является использование опухолевого маркера как альтернативы цистоскопии при динамическом наблюдении за больными после органосохраняющего лечения по поводу мышечно-неинвазивного рака. Основываясь на наших данных, мы склоняемся к тому, что комбинация маркера и УЗИ в группе хорошего или промежуточного прогноза по шкале Европейского общества урологов потенциально может быть альтернативой цистоскопии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, опухолевые маркеры, динамическое наблюдение.

Key words: bladder cancer, tumor markers, surveillance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. – 250 с.
2. Oosterlinck W. The management of superficial bladder cancer. // *BJU Intern.* 2001. Vol. 87. P. 135-140.
3. Mueller JI, Schrader AJ, Schrader M, Schnoeller T, Jentzmk F. Management of muscle-invasive bladder cancer. // *Minerva Urol Nefrol.* 2013. Vol. 65. N 4. P.235-248.
4. Trivedi D, Messing EM. Commentary: the role of cytologic analysis of voided urine in the workup of asymptomatic microhematuria. // *BMC Urol.* 2009. N.9. P-13.
5. Puerta-Gil P, Garcia-Baquero R, Jia AY, Ocaña S, Alvarez-Múgica M, Alvarez-Ossorio JL, Cordon-Cardo C, Cava F, Sánchez-Carbayo M. miR-143, miR-222, and miR-452 are useful as tumor stratification and noninvasive diagnostic biomarkers for bladder cancer // *Am J Pathol.* 2012. Vol. 180, N 5. P. – 1808-1815.
6. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. // *Mod Pathol.* 2009 Vol. 22, (Suppl 2). P.- 53-59.
7. Nakamura K, Kasraean A, Iczkowski KA, Chang M, Pendleton J, Anai S, Rosser CJ. Utility of serial urinary cytology in the initial evaluation of the patient with microscopic hematuria. // *BMC Urol.* 2009. Vol. 9, P. 9-12.
8. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, Tammela TL. // Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. // *Eur Urol.* 2002. Vol. 41. N3. P. – 284-289.
9. Abogunrin F, O'Kane HF, Ruddock MW, Stevenson M, Reid CN, O'Sullivan JM, Anderson NH, O'Rourke D, Duggan B, Lamont JV, Boyd RE, Hamilton P, Nambirajan T, Williamson KE. The impact of biomarkers in multivariate algorithms for bladder cancer diagnosis in patients with hematuria // *Cancer.* 2012. Vol. 118. N 10. P. 2641-2650.
10. Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D, Warnecke JM, Sczakiel G. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. // *Urol Oncol.* 2010. Vol. 28, N 6. P. 655-661.
11. Ritter R, Hennenlotter J, Kührs U, Hofmann U, Aufderklamm S, Blutbacher P, Deja A, Hohneder A, Gerber V, Gakis G, Stenzl A, Schwentner C, Todenhöfer T. Evaluation of a new quantitative point-of-care test platform for urine-based detection of bladder cancer. // *Urol Oncol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 337-344.
12. Сивков А.В., Рошин Д. А., Перепечин Д.В., Никонова Л.М., Положенцева М.О., Молекулярно – генетические маркеры рака мочевого пузыря в клинической практике. // *Экспериментальная и клиническая урология.* N 3. С. 48 -54.
13. Balci M, Tuncel A, Guzel O, Aslan Y, Sezgin T, Bilgin O, Senel C, Atan A. Use of the nuclear matrix protein 22 Bladder Chek test in the diagnosis of residual urothelial cancer before a second transurethral resection of bladder cancer. // *Int Urol Nephrol.* 2015 Vol. 47, N.3 P. 473-477.
14. Babjuk M, Soukup V, Pesl M, Kostirová M, Drncová E, Smolová H, Szakacsová M, Getzenberg R, Pavlík I, Dvoráček J. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1 bladder urothelial carcinoma. // *Urology.* 2008. Vol. 71, N 4. P. 718-722.
15. Nisman B, Yutkin V, Peretz T, Shapiro A, Barak V, Pode D. The follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer by urine cytology, abdominal ultrasound and urine CYFRA 21-1: a pilot study. // *Anticancer Res.* Vol. 29, N. 10. P. 4281-4285.
16. Quek P, Chin CM, Lim PH. The role of BTA stat in clinical practice. // *Ann Acad Med Singapore.* 2002. Vol. 31, N 2, P. 212-216.
17. Klap J, Schmid M, Loughlin KR. Biomarkers in patients treated with BCG: an update. *Can J Urol.* 2014; Vol. 21, N. 4, P. 7335-43.
18. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. // [Под редакцией Чиссова В.И.] Изд. 2-е, переработанное и дополненное. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России», 2010. 543 с.
19. Родина И.А. Исследование значимости опухолеассоциированных маркеров UBC, Tu M2-ПК и TPS в онкоурологии: Дис... канд. мед. наук., М., 2006. 126 с.

Малоинвазивные методы лечения мочекаменной болезни единственной почки

Minimally invasive approaches to the treatment of solitary kidney urolithiasis

I.G. Parashenkova, V.V. Dutov,
A.A. Rumiantsev, E.A. Mamedov

Aim of the study: to evaluate the efficacy of the minimally invasive approaches to the treatment of solitary kidney urolithiasis (ESWL, PCNL, RIRS).

Materials and methods. Study group included 62 patients with ESWL, 49 patients with PCNL and 9 patients with RIRS. Efficacy control included the early post-operative stone related outcomes and the outcomes at 3 months of follow up.

Results. ESWL efficacy was 85.5%. Outcome-related parameters were initial stone size ($p < 0.0001$) and upper tract urodynamics ($p < 0.0001$). Complication (32.2%) and additional manipulations (16.1%) rates were moderate, which stems from the pre-stenting of the kidney before the ESWL in patients with large (> 13 mm) and multiple stones. PCNL efficacy was 93.9%. Stone free rate was not affected by stone size ($p = 0.594$) and initial upper tract urodynamics ($p = 0.205$). Complications were evident in 44.9% of cases, the necessity for secondary manipulations was rather low (26.5%).

Correlations with clinical form of the solitary kidney and complications of ESWL or PCNL were not present; the causation for contralateral kidney loss was also not relevant.

Efficacy of the RIRS was 77.8% with high complication rate of 66.6%. The group was relatively small, further evaluation is necessary.

Conclusions. ESWL, PCNL and RIRS are highly effective approaches to solitary kidney stones. Of outmost importance is the proper selection of patients for every treatment modality, preoperative preparation, operational technique and postoperative care.

*И.Г. Паршенкова, В.В. Дутов, А.А. Румянцев, Э.А. Мамедов
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»*

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из распространенных урологических заболеваний. В общей популяции встречается у 5,3% населения, имея тенденцию к неуклонному росту в связи с изменением социальных, бытовых и экологических условий жизни [1].

В последние годы наблюдается увеличение доли пациентов с камнями единственной почки (ЕП), которые составляют 2 – 6% от общего количества больных, страдающих МКБ [2].

Учитывая тяжесть течения, высокий риск развития обтурационной анурии, гнойно-септических осложнений, частоту рецидивирования, отсутствие функционального резерва почки, наличие хронического пиелонефрита и быстро прогрессирующей почечной недостаточности, уrolитиаз ЕП выделяют в отдельную клиническую форму МКБ [3].

Научно-технический прогресс второй половины XX века значительно изменил тактику в диагностике и лечении МКБ ЕП, привел к формированию нового, малоинвазивного направления в лечении уrolитиаза. В результате этого послеоперационная летальность снизилась с 7% до 1,3%. Именно принцип минимальной инвазивности лечебного воздействия является ведущим направлением в развитии современной хирургии [4]. Несмотря на весь арсенал малоинвазивных технологий и открытых оперативных вмешательств,

их место в общей структуре применяемых методов лечения МКБ ЕП является предметом научной дискуссии [5].

Представляем опыт применения малоинвазивных методов (дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛТ), ретроградной уретеронефролитотрипсии (РНЛТ)) лечения камней ЕП в урологической клинике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с января 2000 года по декабрь 2013 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДУВЛ была выполнена у 62 больных МКБ ЕП, ЧНЛТ – у 49, РНЛТ – у 9 пациентов, находившихся на лечении. Конкременты выявлены в единственной функционирующей почке у 54 (45%) человек, в единственной «приобретенной» почке также у 54 (45%) человек, а в единственной врожденной почке у 12 (10%) человек. Возраст пациентов колебался от 18 до 82 лет, при среднем значении $56,8 \pm 12,2$ лет, причем 75,8% пациентов были старше 50 лет. Отмечалось преобладание лиц женского пола в соотношении 1,6:1,0. В подавляющем числе наблюдений – 96 (80%) человек – конкременты диагностированы в почке. У 20 (16,7%) больных выявлены конкременты мочеточника, а одновременная локализация камней в почке и мочеточнике отмечена у 4-х (3,3%) пациентов. У 69 (57,5%) больных камни были одиночными, множественные и кораллоподобные конкременты выявлены у 32 (26,7%) и

19 (15,8%) человек соответственно. В зависимости от размеров конкрементов распределение пациентов было следующим: до 1 см – 20 (16,7%) больных, 1,1-2 см – 52 (43,3%), 2,1-3 см – 28 (23,3%), более 3,0 см – 20 (16,7%) пациентов. Рентгенопозитивные камни (85 больных – 70,8%) выявлены в подавляющем числе наблюдений. Рецидивный нефролитиаз ЕП имел место у 31 (25,8%) пациента и возникал в среднем через $7,9 \pm 6,1$ лет после первичного удаления конкрементов. Больных с резидуальными камнями, оставленными во время предыдущих оперативных вмешательств, было 6 (5%) человек.

Диагностический алгоритм обследования помимо общепринятых лабораторных методов включал в себя: посев мочи на флору и чувствительность, УЗИ мочевого пузыря, обзорную и экскреторную урографию, компьютерную томографию (по показаниям), динамическую нефросцинтиграфию (по показаниям).

Жалобы на тупые боли в области поясницы отмечали все 120 пациентов. Хронический пиелонефрит был диагностирован у 94 (78,3%) больных, а клинико-лабораторные признаки хронической почечной недостаточности (ХПН) на момент поступления были установлены у 79 (65,8%) пациентов. Бактериурия в диагностическом титре исходно была верифицирована у 50 (41,7%) пациентов, которым в последующем была проведена антибиотикотерапия с контрольным посевом мочи. Среди выделенных микроорганизмов преобладали грамотрицательные штаммы (64%), а именно *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* и другие. Строго придерживались допустимой границы концентрации микроорганизмов в моче для выполнения ДУВЛ, ЧНЛТ и РНЛТ – не более 10^4 КОЕ/мл.

Предварительное дренирование почки потребовалось 56 (46,7%) больным, ввиду возникших анурии и острого обструктивного пиелонефрита. Дренирование было осуществлено при помощи чрескожной

пункционной нефростомии (ЧПНС) 24 (20%) пациентам, внутреннего стента – 22 (18,3%) пациентам, катеризации мочеточника – 7 (5,8%) пациентам, а также одновременно ЧПНС и стента 3 (2,6%) больным.

ДУВЛ проводили на аппаратах третьего поколения «Lithostar-Plus» у 26 (41,9%) больных и «Modularis URO Plus» – 19 (30,7%) больных фирмы «Siemens» (Германия), на отечественном литотрипторе «ЛГК – Компакт 9701У» – у 6 (9,7%) пациентов фирмы «МИТ» (Россия), а также на литотрипторе «Dornier Lithotripter S II» – у 11 (11,7%) больных фирмы «Dornier MedTech» (Германия). Дистанционную литотрипсию выполняли пациентам с размером камня менее 2 см. Суммарно произведено 94 сеанса ДУВЛ. Для фрагментации камня требовалось от одного до 4-х сеансов, в среднем $1,5 \pm 0,7$ сеанса длительностью $51,6 \pm 8,7$ минут, с интервалом между ними не менее 7 дней. Уровень ударно-волновых импульсов за один сеанс не превышал 3000, составив в среднем 2700 ± 295 импульсов.

ЧНЛТ выполняли с помощью ригидных уретероскопов 19–22 Ch и ригидных нефроскопов 24–26 Ch, а также гибкого уретеронефроскопа 7,5 Ch фирмы «Karl Storz» (Германия). Помимо перечисленных инструментов во время РНЛТ также применяли ригидный уретеропиелоскоп 9,5 Fr фирмы «Karl Storz» (Германия). Для дробления конкрементов был применен аппарат для контактной литотрипсии «Swiss Lithoclast Master» фирмы «EMS» (Швейцария) и хирургический гольмиевый лазер «MEDILAS H20» («Dornier MedTech», Германия).

Для полного удаления камня методом ЧНЛТ больным потребовалось выполнить от одной до трех лечебных сессий, в среднем $1,2 \pm 0,5$ продолжительностью $72,7 \pm 22,9$ минут. При формировании рабочего хода чаще выполняли пункцию задних чашечек нижнего (65,3%), реже среднего (18,4%) сегментов. Формирования дополнительных чрескож-

ных доступов старались избегать с целью уменьшения травмы паренхимы органа, однако это потребовалось у 5 (10,2%) больных с множественными и коралловидными камнями. ЧНЛТ традиционно завершалась дренированием прооперированной почки с помощью нефростомы.

РНЛТ выполняли с использованием мочеточникового кожуха, а операция заканчивалась установкой катетера-стента. У 8 пациентов конкременты ЕП удалены за одну лечебную сессию. Одному больному с камнем 3 см выполнено двухэтапное вмешательство.

В послеоперационном периоде полноту элиминации конкремента оценивали по данным обзорной урографии и УЗИ органов мочевой системы. Контрольное обследование проводили через неделю, один и три месяца после лечения.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью Microsoft Statistica 6.1 и Spss v.17.0. Наличие связи между рассматриваемыми параметрами определялась при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ различия частотных данных производился с помощью критерия χ^2 . Достоверной считали разницу между сравниваемыми группами при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективным считали лечение, приводящее к фрагментации камня, с удалением основной массы конкремента непосредственно во время операции и/или отхождением резидуальных фрагментов в послеоперационном периоде в течение трех месяцев [8]. Критериями эффективности лечения являлось полное удаление камня ЕП и/или допускалось наличие осколков, чаще всего не превышающих 4 мм в диаметре, способных к самостоятельному отхождению после операции и восстановления уродинамики верхних мочевыводящих путей (ВМП). ■

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

Среди 62 пациентов с уролитиазом ЕП, перенесших ДУВЛ, разрушение конкремента отмечено у 56 (90,3%) пациентов: полное – у 44 (71%) человек, частичное – у 12 (19,3%). Отсутствие эффекта констатировано у 6 (9,7%). Степень разрушения конкремента находилась в прямой зависимости от размеров камня ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Степень очищения верхних мочевыводящих путей от фрагментов конкремента отсрочена во времени, что связано с их самостоятельным отхождением, и зависела от исходного состояния уродинамики ВМП ($p < 0,0001$). При отсутствии или незначительном нарушении уродинамики отхождение фрагментов конкремента происходило к моменту выписки из стационара 80,4% больных, а при умеренном – только к 3 месяцу 60% пациентов (табл. 2).

Эффективность ДУВЛ в исследовании составила 85,5%. Она зависела от изначального размера кон-

кремента ($p < 0,0001$). Наибольшая эффективность ДУВЛ (95%) отмечена при размере камня до 1 см, а при величине камня 1,1-1,5 см и 1,6-2 см эффективность достигнута у 90,5% и 71,4% больных соответственно.

Процесс отхождения резидуальных фрагментов был сопряжен с риском развития обструктивных осложнений, что потребовало выполнения дополнительных инвазивных манипуляций. Общий уровень осложнений ДУВЛ при камнях ЕП составил 32,2% (табл. 3). Все они наблюдались в послеоперационном периоде и чаще в единственно «приоб-ретенной» (30,3%), и особенно в единственно функционирующей (40,9%) почках, чем в единственной врожденной (14,3%). Взаимосвязи между возникновением осложнений в ходе лечения и клинической формой ЕП выявлено не было ($p > 0,05$). Потребность во вспомогательных манипуляциях возникла у 10 (16,1%) чело-век.

Увеличение времени литотрипсии (52,4±9 минут) ($p = 0,013$), большее количество сеансов (1,6±0,8 сеансов)

($p < 0,0001$), осложнений (38,1%) ($p = 0,043$) и вспомогательных манипуляций (21,4%) наблюдались у пациентов с камнями размером более 1 см и с изначальной умеренной степенью нарушения уродинамики ВМП. При величине конкремента до 1 см в среднем требовалось выполнить 1,2±0,4 сеансов литотрипсии продолжительностью 49,4±7,6 минут, осложнения наблюдались лишь в 20% случаев, а уровень вспомогательных манипуляций составил 5%. Срок лечения больного в стационаре при камне размером менее 1 см был 11±6,3 дня, при 1,1-1,5 см – 12,1±6,5 дня, а у пациентов с величиной конкремента более 1,6 см – 14,33±10,1 дня. Однако длительность нахождения пациента в стационаре в послеоперационном периоде достоверно не зависела от размера конкремента ($p = 0,504$).

ДУВЛ была неэффективной у 9 (14,5%) пациентов с изначальной локализацией конкрементов в нижней чашечке. В результате отсутствия эффекта от двух сеансов ДУВЛ 6 (9,7%) больным, с размером конкремента более 1,6 см, выполнена ЧНЛТ. Трех пациентам (4,8%), имеющим рентгеннегативные резидуальные фрагменты величиной 5 мм, была назначена литолитическая и литокинетическая терапия под динамическим наблюдением врача. Одной из причин отсутствия отхождения фрагментов были анатомические особенности почки (узкая и длинная шейка нижней чашечки, угол между лоханкой и нижней чашечкой). Данные факторы следует учитывать при определении показаний к ДУВЛ у больных с камнями нижней чашечки ЕП. Наличие резидуальных фрагментов конкремента в ЕП требует организации строго амбулаторного наблюдения.

Таблица 1. Результаты ДУВЛ в зависимости от размеров камня

Размеры камня	N, (%)	Результаты ДУВЛ		
		полное разрушение	частичное разрушение	отсутствие эффекта
до 1 см	20	17 (85%)*	2 (10%)*	1 (5%)
1,1 – 1,5 см	21	19 (90,5%)*	2 (9,5%)*	–
1,6 – 2 см	21	8 (38,1%)*	8 (38,1%)*	5 (23,8%)
всего	62 (100%)	44 (71%)	12 (19,3%)	6 (9,7%)

*разница между группами статистически достоверна ($p < 0,0001$)

Таблица 2. Клиренс почки в различные сроки после ДУВЛ в зависимости от состояния уродинамики ВМП

Степень нарушения уродинамики	N, (%)	Сроки отхождения фрагментов			
		на момент выписки	через месяц	через 3 месяца	не отошли
отсутствие	35*	20(57,1%)	10 (28,6%)	5 (14,3%)	–
незначительное	11*	3 (27,2%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	–
умеренное	10*	–	1 (10%)	6 (60%)	3 (30%)
всего	56(100%)	23(41,1%)	38 (67,9%)	53 (94,6%)	(5,4%)

*разница между группами статистически достоверна ($p < 0,0001$)

Таблица 3. Осложнения после ДУВЛ у больных с камнями единственной почки (абс./%)

Вид осложнений	N, (%)	Способы лечения		
		консервативная терапия	мочеточниковый стент	ЧПНС
острый пиелонефрит	6 (9,6)	3 (4,8)	2 (3,2)	1 (1,6)
почечная колика	14 (22,6)	7 (11,3)	4 (6,5)	3 (4,8)
всего:	20 (32,2)	10 (16,1)	6 (9,7)	4 (6,4)

Чрескожная нефролитотрипсия

ЧНЛТ была выполнена у 49 пациентов с МКБ ЕП. Полнота очищения почки от камня на момент

выписки составила 75,5%. Уровень эффективности ЧНЛТ у пациентов с МКБ ЕП к концу третьего месяца наблюдения составил 93,9%. Наилучший результат ЧНЛТ наблюдался при размере камня до 2 см – 100%, а при величине 2,1 – 3 см и более 3,1 см – только 95,6% и 90% соответственно. Однако ни размер камня ($p=0,594$), ни исходное состояние уродинамики ВМП ($p=0,205$), от которого зависит длительность отхождения резидуальных фрагментов, не влияли на эффективность ЧНЛТ (табл. 4).

У трех (6,1%) пациентов после операции определялись резидуальные фрагменты размером 9 мм. Они отмечались либо в «отшнурованных», либо в нижних чашечках, находящихся под острым углом к продольной оси ригидного нефроскопа, доступ к которым во время операции был технически невозможен. Поэтому в послеоперационном периоде было решено воздержаться от ДУВЛ резидуальных фрагментов, учитывая малую вероятность отхождения осколков, и выбрать тактику динамического наблюдения.

По мере увеличения исходного

размера конкремента увеличивалось количество необходимых лечебных сессий ($p=0,013$), время хирургического вмешательства ($p<0,0001$), длительность послеоперационного нахождения пациента в стационаре ($p<0,0001$). При исходном размере конкремента до 3 см требовалось выполнить одну лечебную сессию, а при величине камня более 3,0 см – две лечебные сессии. Продолжительность операции в зависимости от величины камня варьировала так: до 2 см – $58,3\pm 23,2$ минут, 2,1 – 3 см и более 3 см – $63,1\pm 19,1$ и $84,1\pm 20,9$ минут соответственно. Длительность послеоперационного нахождения пациента в стационаре в зависимости размера конкремента изменялась следующим образом: до 2 см – $12,3\pm 4,2$ дней, 2,1 – 3 см и более 3 см – $13,9\pm 8,3$ и $18,1\pm 9,9$ дней соответственно.

Несмотря на высокий показатель предоперационного дренирования почки (40,8%) больных осложнения в результате оперативного вмешательства возникали часто (44,9%) пациента. В тоже время уровень вспомогательных манипуля-

ций был невысок – им подверглись 13 (26,5%) больных (табл. 5). Зависимости между размером конкремента и количеством осложнений не отмечено ($p=0,361$). При величине камня до 3 см процент частота осложнений составил 44,8%, а при размере более 3,1 см – 45%. Все осложнения возникли у пациентов с камнями в «приобретенной» (38,9%) и единственно функционирующей почках (53,6%). Взаимосвязи между клинической формой ЕП, где образовался конкремент, и возникновением осложнений в ходе лечения не выявлено ($p=0,121$).

Ретроградная уретеронефролитотрипсия

Показания к РНЛТ определены у 9 пациентов, из них у 4-х диагностированы одновременно камни почки и мочеточника. Учитывая малое число наблюдений, статистическая обработка данных не проводилась. Уровень эффективности данного метода у пациентов с камнями ЕП непосредственно после операции составил 66,7%, а при контрольном обследовании через три месяца эффективность с учетом отхождения резидуальных фрагментов составила 77,8%. Продолжительность операции в среднем была $88,9\pm 20,3$ минут, а послеоперационный койко-день – $18,3\pm 11,4$ дня.

Неэффективной РНЛТ была признана у двух (22,2%) больных. У одного пациента произошла миграция резидуального фрагмента конкремента размером 8 мм в нижнюю чашечку, доступ к которому ригидным уретеропиелоскопом был невозможен, в результате чего в дальнейшем выполнен сеанс ДУВЛ с положительным эффектом. В другом случае доступ к конкременту размером 9 мм, локализованному в нижней чашечке, был невозможен из-за наличия узкой шейки чашечки. Для этого пациента была выбрана тактика динамического наблюдения.

Общий уровень осложнений при выполнении РНЛТ по поводу

Таблица 5. Клиренс почки в различные сроки после ЧНЛТ в зависимости от состояния уро-динамики ВМП

Степень нарушения уродинамики	N (%)	Длительность отхождения фрагментов			
		на момент выписки	через месяц	через 3 месяца	не отошли
отсутствие	7*	6 (85,7%)	1 (14,3%)	–	–
незначительное	11*	9 (81,8%)	2 (18,2%)	–	–
умеренное	14*	11 (78,6%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)	–
выраженное	17*	11 (64,7%)	–	3 (17,6%)	3 (17,6%)
всего	49(100%)	37 (75,5%)	41 (83,7%)	46 (93,9%)	3 (6,1%)

* разница между группами статистически не достоверна ($p>0,05$)

Таблица 5. Осложнения при выполнении ЧНЛТ у пациентов с камнями единственной почки

Вид осложнений	N (%)	Способы лечения	
		консервативная терапия	вспомогательные манипуляции
Интраоперационные осложнения			
кровотечение	4 (8,2%)	–	переливание крови (4/4)
перфорация лоханки	2 (4,1%)	–	установка катетера-стента (2/2)
потеря хода	1 (2%)	–	ЧПНС+стент (1/1)
Послеоперационные осложнения			
острый пиелонефрит	7 (14,3%)	6/7	катетеризация мочеточника (1/7)
почечная колика	7 (14,3%)	3/7	КУЛТ (3/7), катетеризация мочеточника (1/7)
подкапсульная гематома	1 (2%)	–	чрескожное дренирование (1/1)
всего	22 (44,9%)	9 (18,4%)	13 (26,5%)

камней ЕП составил 66,6% (табл. 6), причем все они наблюдались в послеоперационном периоде и были вызваны процессом отхождения резидуальных фрагментов. Вспомогательные манипуляции потребовалось выполнить у 4 (44,4%) человек.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДУВЛ является «золотым стандартом» лечения больных с камнями почки и мочеточника ЕП менее 2 см [6]. Эффективность ДУВЛ в исследовании составила 85,5%, что несколько ниже, чем у больных с двумя полноценными почками, ввиду выбора более щадящих режимов литотрипсии. Уровень осложнений (32,2%) и вспомогательных манипуляций (16,1%) оказался относительно невысоким, что связано с применением предварительного дренирования почки стентом или мочеточниковым катетером перед сеансом ДУВЛ у пациентов с крупными (более 13 мм) и множественными камнями. Ранее на пике освоения ДУВЛ 15-20 лет назад уровень вспомогательных манипуляций при МКБ ЕП достигал 80% [3]. В большинстве научных работ доказана безопасность ДУВЛ для лечения камней ЕП с незначительным влиянием на функцию почек и появление артериальной гипертонии в долгосрочной перспективе [7, 8].

За последние 20 лет ЧНЛТ стала методом первой линии лечения крупных, множественных, кораллоподобных камней ЕП и альтернативой открытому вмешательству, сводя травму паренхимы органа и риск возникновения осложнений к мини-

мальному уровню благодаря совершенствованию инструментария и техники операции [6]. Эффективность метода ЧНЛТ при конкрементах ЕП составляет от 59 до 81,5%, в нашем исследовании – 93,9%, что выше, чем в общей популяции.

Мы солидарны с исследователями, которые поддерживают стремление разделить оперативное лечение на две лечебные сессии при удалении больших конкрементов, с целью максимального сокращения сопутствующей кровопотери, количества абсорбируемой ирригационной жидкости, риска значительного повышения внутривисцерального давления, влекущих за собой ряд осложнений [9, 10]. Также мы согласны с мнением, что бездренажное ведение после ЧНЛТ неприемлемо у пациентов с камнями ЕП [11, 12]. Такие преимущества этой методики, как меньшая выраженность болевого синдрома, снижение потребности в обезболивании, быстрое заживление раны, минимальная экстравазация мочи из места сформированного доступа, укорочение пребывания больного в стационаре, быстрое восстановление трудоспособности в послеоперационном периоде, мы считаем сомнительными у данной категории больных. В нашем исследовании несмотря на высокий показатель предоперационного дренирования почки (40,8%) осложнения в результате оперативного вмешательства возникали часто (44,9%), но уровень вспомогательных манипуляций (26,5%) был невысок.

В настоящее время альтернативой ДУВЛ и ЧНЛТ у больных МКБ ЕП становится РНЛТ. Благодаря

использованию прямого трансуретрального доступа практически к любому отделу ЧЛС и отсутствию повреждения почечной паренхимы, минимизации риска геморрагических осложнений, возможности неоднократных повторных лечебных сессий, хорошей переносимости пациентами формируется тенденция к сопоставимости результатов РНЛТ с ЧНЛТ при значительно меньшем риске жизненно-опасных осложнений [13, 6]. В нашем исследовании эффективность РНЛТ составила 77,8%, однако требуется дальнейшее накопление клинического материала.

Разное по методу выполнения и объему оперативное пособие в каждом конкретном случае преследует цель восстановления оттока мочи и удаление максимального количества конкрементов, что является основными условиями для мобилизации резервных функциональных возможностей почки. Для повышения эффективности лечения в настоящее время используются комбинации ДУВЛ, ЧНЛТ и РНЛТ. Каждый резидуальный фрагмент для ЕП является «клинически значимым», ввиду его потенциального роста, поддержания хронического пиелонефрита, возникновения осложнений обтурационного характера. Наличие резидуальных фрагментов конкремента в ЕП требует обязательной организации амбулаторного наблюдения за больным [3, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДУВЛ, ЧНЛТ и РНЛТ являются высокоэффективными малоинвазивными методами лечения больных камнями ЕП. Правильный выбор показаний и противопоказаний, предоперационная подготовка, соблюдение технических аспектов операции, тщательное послеоперационное ведение играют основополагающую роль в достижении успешного результата лечения, сводя уровень возможных осложнений к минимуму. ■

Таблица 6. Осложнения после РНЛТ у пациентов с камнями единственной почки

Вид осложнений	N (%)	Способы лечения	
		консервативная терапия	вспомогательные манипуляции
Послеоперационные осложнения			
острый пиелонефрит	2	2/2	–
почечная колика	2	–	КУЛТ, установка наружного стента (2/2)
декомпенсация ХПН	1	–	проведение гемофильтрации (1/1)
стриктура мочеточника	1	–	эндоуретеротомия стриктуры (1/1)
всего	6 (66,6%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)

Резюме:

Цель исследования. Оценка эффективности малоинвазивных методов лечения (дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛТ), ретроградной уретеронефролитотрипсии (РНЛТ) у пациентов с камнями единственной почки (ЕП).

Материалы и методы. Проанализированы результаты ДУВЛ у 62 больных мочекаменной болезнью (МКБ) ЕП, ЧНЛТ – у 49, РНЛТ – у 9 пациентов. Эффективность методов оценивалась непосредственно после операции, а также к исходу третьего месяца наблюдения.

Результаты. Эффективность ДУВЛ в отобранной когорте пациентов составила 85,5%. На результат влияли изначальный размер конкремента ($p < 0,0001$) и состояние уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) ($p < 0,0001$). Уровень осложнений (32,2%) и вспомогательных манипуляций (16,1%) оказался относительно невысоким, что связано с применением предварительного дренирования почки ДУВЛ у пациентов с крупными (более 13 мм) и множественными камнями.

Эффективность ЧНЛТ составила 93,9%. Ни размер камня ($p = 0,594$), ни исходное состояние уродинамики ВМП ($p = 0,205$) на эффективность отхождения резидуальных камней не влияли. Осложнения возникали в 44,9% случаев, при этом уровень вспомогательных манипуляций составил 26,5%.

Взаимосвязи между клинической формой единственной почки (врожденная, «приобретенная», единственно функционирующая) при уролитиазе и возникновением осложнений в ходе ДУВЛ и ЧНЛТ не выявлено ($p > 0,05$).

Эффективность РНЛТ составила 77,8% при сопутствующем высоком уровне осложнений (66,6%). Требуется дальнейшее накопление клинического материала.

Заключение. ДУВЛ, ЧНЛТ и РНЛТ являются высокоэффективными малоинвазивными методами лечения камней единственной почки. Большое значение имеют правильный выбор показаний и противопоказаний к каждому методу, предоперационная подготовка, техника операции, послеоперационное ведение больного.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, единственная почка, дистанционная ударно-волновая литотрипсия; чрескожная нефролитотрипсия; ретроградная уретеронефролитотрипсия.

Key words: urolithiasis, solitary kidney, extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, retrograde ureteronephrolithotripsy.

ЛИТЕРАТУРА

- Curhan G.C. Epidemiology of stone disease. // Urol. clin. north Am. 2007. Vol. 34, N 3. P. 287-293.
- Москаленко С.А. Дистанционная литотрипсия в лечении различных форм нефролитиаза единственной почки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
- Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
- Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Эффективность и перспективы современной эндоурологии. // Материалы X съезда российских урологов. Москва, 1-3 октября 2002г. М.; 2012. С. 675-679.
- Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер; 2000. С. 384.
- Türk C., Knoll T., Petrik A. Guideline son urolithiasis. 2013 edition. Arnhem, The Netherlands: EAU; 2014.
- El-Assmy A., El-Nahas A.R. Long-term effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function: our experience with 156 patients with solitary kidney. // J Urol. 2008. Vol. 179, N 6. P. 2229-2232.
- Liou, L.S., Strem S.B. Long-term renal functional effects of shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and combination therapy: a comparative study of patients with solitary kidney. // J. Urol. 2001. Vol. 166; N 1. P. 36-37.
- Wickham J.E.A., Miller R.A. et al. Percutaneous nephrolithotomy: one stage or two? // BJU. 1984. Vol. 56; N 6. P. 582-585.
- Huang W.-H., Jiann B.-P. Risk factors of massive bleeding after percutaneous nephrolithotomy and its management. // JTUA. 2003. Vol. 14; N 2. P. 65-70.
- Sofer M., Lidawi G. et al. Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: first 200 cases in Israel. // Isr Med Assoc J. 2010. Vol. 12; N 3. P. 164-167.
- Lojanapiwat B., Soonthornphan S. et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in select-ed patients. // J Endourol. 2001. Vol. 15; N 7. P. 711-713.
- Чернышев И.В., Меринов Д.С., Епишов В.А., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р. Возможно-сти ретроградной интратенальной хирургии в лечении крупных и коралловидных камней почек. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 4. С. 67-73.
- Лопаткин Н.А., Яненко Э.К., Румянцев В.Б. Опасности и осложнения оперативного лечения больных мочекаменной болезнью единственной почки. // Урология. 2001. N 4. С. 3-7.

Современный взгляд на применение силденафила цитрата

Contemporary view on sildenafil citrate

*E.A. Efremov, E.V. Kasatonova,
Ya. I. Melnik*

The last epidemiological data were gathered in Russian Federation based on the questionnaire survey of 1225 respondents in year 2012. MIEF-5 analysis shows that only 10.1% are not having the erectile dysfunction (ED) with mild ED in 71.3%, moderate ED – 6.6% and severe ED in 12% of respondents. Thus, 1101 / 1225 patients (89.9%) had the symptoms of ED.

Nowadays the optimal treatment modality would be least invasive method promoting physiological way to sexual contacts given the age of the patient. FDE-5 inhibitors were revolutionary in urological practice. Sildenafil acts through the increase of the cGMP concentration in smooth muscle cells of corpora cavernosa, which leads to the growth of nitric oxide concentration in the cells and muscle relaxation.

Different studies show that sildenafil ameliorate the endothelium-dependent flow-related dilatation of the brachial artery in patients with heart insufficiency and diabetes mellitus type 2. In patients with heart insufficiency due to ischemic or non-ischemic cardiopathy without concurrent lung diseases sildenafil in the dosage 50 mg was effective with regard to increase of the cardiac index and decrease of pulmonic vascular resistance both in rest and in active state. In patients with diseases of coronary vessels it was shown that microcirculation in the nail bed was improved while on sildenafil. This contemporary data let the multidisciplinary specialist team be sure, that the safety profile of the sildenafil and its efficacy are acceptable for use in patients with comorbidities.

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник

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

Эректильная дисфункция (ЭД) характеризуется стойкой неспособностью к достижению или поддержанию эрекции, достаточной для успешного полового акта. Это расстройство эрекции широко распространено и по данным К.К. Chew и соавт. к 2025 году по приблизительным оценкам затронет 322 миллиона мужчин во всем мире [1].

Данные последнего отдельного исследования о распространенности ЭД в 6 регионах Российской Федерации были получены в 2012 г. на основе анализа данных анкетирования 1225 респондентов. При анализе опросника МИЭФ-5 было выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя степень – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1101 (89,9%) респондента [2].

На протяжении многих десятилетий лечение ЭД осуществлялось специалистами, которые не имели достаточных знаний о патофизиологии и механизмах эрекции. Так, в 1668 г. были впервые выполнены интракавернозные инъекции растворов солей, затем применялись многочисленные варианты пероральной терапии различными настойками (например, из тестикул животных), в 19 веке предложены подкожные инъекции яекулята, в 1936 г. была выполнена первая имплантация полового члена [3].

В настоящее время при лечении ЭД учитывается полиэтиологичная природа заболевания, однако первой линией терапии, несмотря на все мно-

гообразии причин ЭД, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5). Неинвазивность терапии иФДЭ-5 увеличили доступность лечения по сравнению с другими лечебными методиками, к которым относятся интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, вакуумные устройства, пенильные протезы и оперативные сосудистые реконструкции [3].

История применения иФДЭ-5 началась в марте 1998 года, когда препарат силденафил был разрешен к применению организацией Food and Drug Administration (FDA) в Соединенных Штатах Америки. С появлением на рынке этого первого эффективного таблетированного препарата для лечения ЭД, силденафил по праву стал флагманом и золотым стандартом первой линии терапии ЭД. Варденафил и тадалафил, которые были введены несколько позднее, также известны как селективные ингибиторы иФДЭ-5. Таким образом, силденафил является самым изученным в плане безопасности и эффективности препаратом среди иФДЭ-5.

Силденафила цитрат обеспечивает повышение концентрации циклического гуазин-монофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках кавернозного тела полового члена, что, в свою очередь, приводит к росту уровня оксида азота (NO) в этих клетках и, как следствие, к ослаблению данных клеток и усилению кровотока в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ, наблюдающейся при сексуальном возбуждении, угнетение ФДЭ5 приводит к увеличению цГМФ в кавернозном теле. Фармакологический эффект до-

стигается только при наличии сексуальной стимуляции [4].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В американском исследовании Massachusetts Male Aging Study частота встречаемости ЭД у мужчин в возрасте 40-70 лет составила 52%. В немецком исследовании Cologne Male Survey при анализе популяции частота ЭД составляла 10% у мужчин в возрасте 40-49 лет, 16% – в возрасте 50-59 лет, 34% – в возрасте 60-69 лет и более 50% – в возрасте от 70 до 80 лет [5-7]. Таким образом, основную группу пациентов с эректильной дисфункцией составляют мужчины старше 50 лет, в этом возрасте возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта. Сексуальная дисфункция у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями является распространенным явлением. Многие больные прекращают половую жизнь из-за опасения, что физические усилия при сексуальной активности будут осложнены повторным инфарктом миокарда. Однако существует ряд исследований, доказывающих безопасность и эффективность применения силденафила цитрата у группы пациентов с ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8-9].

Во II/III фазах двойного слепого открытого исследования, проведенного FDA, более 3700 пациентов по поводу ЭД получали силденафил и почти 2000 получали плацебо. Примерно 25% пациентов страдали артериальной гипертензией и принимали антигипертензивные препараты, у 17% был диабет. В этих исследованиях, частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой в группе силденафила и плацебо. Зарегистрировано 28 пациентов, перенесших инфаркт миокарда за время исследования. Частота инфаркта миокарда составила 1,7% в

группе силденафила и 1,4% – в группе плацебо. Не было выявлено никаких различий в скорости возникновения сердечно-сосудистых заболеваний между двумя группами, ни один случай смерти не был связан с лечением. Гистоморфологические исследования не обнаружили каких-либо следов иФДЭ-5 в зоне некроза и ткани желудочков сердца, но в предсердиях следы иФДЭ-5 были обнаружены [10].

В исследованиях M. Guazzi и соавт. выявлено, что силденафил улучшает состояние эндотелия. Авторами отмечена зависимая от опосредованная дилатация плечевой артерии у больных с сердечной недостаточностью и при сахарном диабете 2 типа [11].

У больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемических болезней сердца без заболевания легких однократный прием 50 мг силденафила вызывал достоверное повышение сердечного индекса и снижение легочной сосудистой резистентности как в покое, так и при нагрузке. У пациентов с заболеваниями коронарных артерий установлено положительное влияние силденафила на кожную микроциркуляцию [12].

Сосудорасширяющее действие силденафила влияет как на артерии, так и на вены, поэтому наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль и гиперемия лица. Силденафил вызывает небольшое снижение систолического и диастолического артериального давления, но клинически значимая гипотензия наблюдается редко, в то же время совместный прием силденафила и нитратов вызывает более значимое падение артериального давления. По этой причине силденафил противопоказан для использования у пациентов в течение суток после приема нитратов короткого действия. Между тем, около 5,5 миллионов мужчин нуждаются в постоянном приеме нитратов, что оставляет вопрос дальнейших исследований по совместному приему этих веществ открытым [9].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В практике терапевта актуальным вопросом является применение силденафила при сахарном диабете, поскольку у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, расстройства эрекции встречается в три раза чаще, нежели в общей популяции пациентов. Более того, эректильная дисфункция может быть рассмотрена как ранний маркер сахарного диабета. Так, у 12% мужчин, страдающих эректильной дисфункцией, при обследовании был впервые диагностирован сахарный диабет. Еще у 50% ожидаемо разовьется ЭД в течение 5-10 лет после установления диагноза [13]. Механизм ЭД у мужчин с сахарным диабетом преимущественно вызван органическими факторами: васкулогенными и неврологическими. Goldstein и соавт. при исследовании применения силденафила цитрата в дозировке 50 мг у пациентов с сахарным диабетом сообщают о 52% улучшении эректильной функции по сравнению с группой плацебо [14]. Сходные данные получены M.S. Rendell и соавт., улучшение эректильной функции они отметили у 56% пациентов, принимающих силденафил в дозировке 100 мг против 10% – в группе плацебо. Таким образом, силденафил эффективен и хорошо переносится при лечении органической ЭД у мужчин с сахарным диабетом [15].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эректильная дисфункция является полиэтиологичным заболеванием и в ряде случаев может быть обусловлена различными психогенными факторами, которые требуют специализированной терапии. ЭД может как вызвать депрессию, так и быть ее следствием.

Отмечено, что при монотерапии антидепрессантами в 37% случаев

возникает антидепрессант-индуцированная ЭД, проявляющаяся снижением либидо, затрудненной эякуляцией и аноргазмией. В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на базе 20 урологических клиник, был оценен эффект силденафила при эректильной дисфункции у мужчин с легкой и умеренной степенью депрессивных расстройств. Силденафил не только показал себя эффективным препаратом для лечения эректильной дисфункции, но и вызывал заметное уменьшение симптомов депрессии и улучшение качества жизни: 60 (90,9%) из 66 мужчин, принимавших силденафил, сообщили, что лечение улучшило эрекцию и 59 (89,4%) отметили улучшение способности к проведению полового акта, по сравнению с 8 (11,4%) и 9 (12,9%) из 70 мужчин, получавших плацебо соответственно [16-17].

Проведен метаанализ 9 рандомизированных исследований с участием 398 мужчин с ЭД смешанной этиологии, которым проведено различное лечение: у 141 пациента применили только психотерапию, у 109 – только силденафил, у 68 – психотерапию совместно с приемом силденафила, 20 человек использовали вакуумные устройства и 59 человек вошли в контрольную группу. Наилучшие показатели успешного лечения получены для группы пациентов, в которой психотерапевтическое лечение сочеталось с приемом силденафила [18].

В другом исследовании было оценено влияние силденафила на психическое здоровье супружеской пары с помощью опросника самооценки и взаимоотношений (Self-Esteem And Relationship, SEAR). По результатам анкетирования через год приема препарата значительно увеличились такие показатели, как: общее благополучие, самообладание, удовлетворенность в отношениях. Авторы рекомендуют прием препарата для улучшения общего психического здоровья не только мужчины, но и пары в целом [19].

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В настоящее время в мире имеется большой опыт применения силденафила при различных урологических заболеваниях, осложненных ЭД.

Нарушение функции нижних мочевыводящих путей и ЭД

Существуют несколько клинических исследований, доказывающих эффективность иФДЭ-5 в лечении нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП). J.P. Mulhall и соавт. изучали влияние силденафила на СНМП у мужчин, обратившихся по поводу сексуальной дисфункции. После назначения силденафила у 60% улучшились показатели вопросника IPSS. Среднее уменьшение баллов по шкале IPSS в неделю было $2 \pm 0,6$. Авторы пришли к выводу, что силденафил способствует улучшению мочеиспускания у мужчин с легкой и умеренными формами СНМП и ЭД [20].

Много работ посвящено изучению роли иФДЭ-5 в сочетании с α -адреноблокаторами в повышении сексуальной функции. S.A.Kaplan с соавт. сообщили о результатах своей экспериментальной работы, демонстрирующей безопасность и эффективность комбинированного лечения с применением адреноблокатора альфузозина и силденафила в сравнении с группами монотерапии в лечении СНМП и ЭД. Через 12 недель терапии у больных всех групп отмечено улучшение показателей IPSS, Qmax и по шкале МИЭФ, но наилучшие результаты получены в группе комбинированной терапии. Исследователи пришли к выводу, что лечение силденафилом в комбинации с адреноблокатором было безопасным и эффективным при лечении как СНМП, так и ЭД [21]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном K. McVary с соавт. были отмечены сходные результаты. В этом 12-недельном исследовании 366 муж-

чин старше 45 лет с баллами по шкале МИЭФ-5 менее 25 и IPSS – более 12 баллов, получали силденафил в дозировке 50 и 100 мг или плацебо. Результаты показали снижение среднего балла IPSS на 6,32 баллов в группе силденафила по сравнению с 1,93 – в группе плацебо. По шкале МИЭФ-5 выявлено улучшение среднего балла на 9,17 по сравнению с 1,86 баллами при приеме плацебо ($p < 0,0001$) [22].

Таким образом, применение силденафила как самостоятельно, так и в комбинации с альфа-адреноблокаторами, продемонстрировало эффективность и безопасность при лечении СНМП, вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и эректильной дисфункцией.

Рак предстательной железы и ЭД

Лечение эректильной дисфункции силденафилом у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака предстательной железы (РПЖ) первоначально показали свою эффективность в неконтролируемых исследованиях, а затем подтверждены в контролируемом исследовании. 50 пациентов с ЭД после лучевой терапии локализованного рака предстательной железы, принимали 50 мг силденафила. При этом значительное улучшение эрекции отметили 66-74% пациента [23, 24].

Наиболее значимыми прогностическими факторами восстановления эректильной функции после радикальной простатэктомии является билатеральное сохранение сосудисто-нервных пучков и отсутствие эректильных расстройств до проведения оперативного лечения. По данным M. Tutolo и соавт. эффективность силденафила для лечения ЭД у 170 мужчин после радикальной нервосберегающей простатэктомии составила 80% [25]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании H. Padma-Nathan с соавт. сообщают, что раннее назначение иФДЭ-5 увеличивает восстановление спонтанных эрекции, причем эффективность силденафила возрастает со

временем, и лучшие результаты наблюдаются через 12-24 месяцев после операции [26].

Травма таза и ЭД

Травмы таза и промежности могут служить причиной эректильной дисфункции. P.J. Harwood и соавт. отметили, что в результате перелома костей таза и повреждения уретры 30% и 42% пациентов соответственно имели эректильную дисфункцию [25]. O.Z. Shenfield и соавт. сообщили, что после уретропластики назначение силденафила в дозировке 100 мг позволило значительно уменьшить проявление ЭД у 47% больных. Отмечено, что препарат наиболее эффективен при травмах мочеполювых органов с сохраненной иннервацией и кровоснабжением [27-28].

Фертильность и ЭД

Не менее важным является оценка влияния силденафила на фер-

тильность мужчин. После выхода силденафила на фармацевтический рынок многие научные работы были посвящены изучению влияния препарата на характеристики сперматозоидов *in vitro*. Исследование А.О. Куликова и соавт., проведенное в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в 2013 году, показало, что в условиях *in vitro* выявляется резкое увеличение общей подвижности сперматозоидов (А+В) при экспозиции с силденафилом в концентрации 25 нг/мл ($p < 0,001$) и тенденцию к угнетению общей подвижности (А+В) при концентрации препарата свыше 250 нг/мл ($p = 0,09$). Это может свидетельствовать о наличии стимулирующего влияния на сперматогенез и созревание сперматозоидов при низкой дозе препарата. Согласно полученным данным автором рекомендуется избегать максимальных терапевтических дозировок

силденафила у пациентов, планирующих беременность [29].

В настоящее время на российском рынке помимо оригинального препарата силденафила появился дженерик «Эрексеzil», производимый компанией ЗАО «Фармацевтический Завод ЭГИС», Венгрия. Результаты проведенных исследований показывают, что эффективность и безопасность препарата Эрексеzil сравнима с таковой у оригинального препарата [30]. В исследованиях было отмечено существенное положительное влияние Эрексезила на эректильную функцию. Отмечено улучшение качества жизни пациентов, принимавших этот препарат [31]. Доступные формы выпуска 50 мг и 100 мг №1 и №4 позволяют эффективно дозировать препарат, что обеспечивает индивидуальный подход в лечении каждого пациента. ■

Резюме:

В настоящее время при лечении эректильной дисфункции (ЭД) учитывается полиэтиологичная природа заболевания, однако первой линией терапии, несмотря на все многообразие причин ЭД, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5). Неинвазивность терапии иФДЭ-5 увеличили доступность лечения по сравнению с другими лечебными методиками, к которым относятся интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, вакуумные устройства, пенильные протезы и оперативные сосудистые реконструкции.

В статье рассмотрена безопасность и эффективность применения силденафила для лечения ЭД при различных сопутствующих заболеваниях: сердечно-сосудистых, сахарном диабете, психических расстройствах. Рассмотрены вопросы применения иФДЭ-5 после операций по поводу рака предстательной железы и ее доброкачественной гиперплазии, травме костей таза. Показана возможность применения силденафила у больных после инфаркта миокарда, при гипертонической болезни. Рассмотрен вопрос применения препарата при сахарном диабете. Освещены вопросы применения силденафила цитрата при эректильной дисфункции психогенного генеза. К эректильной дисфункции также приводят такие оперативные вмешательства, как радикальная простатэктомия, внутренняя уретротомия, промежностная уретропластика и прочие обширные операции на органах малого таза. Силденафил является препаратом, наиболее широко изученным у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии. Помимо этого, силденафил принимает все большее количество мужчин среднего и молодого возраста для которых актуален вопрос фертильности, поэтому освещено влияние силденафила на сперматогенез. Показано его стимулирующее влияние на сперматогенез и созревание сперматозоидов при низкой дозе препарата. Рекомендуется избегать максимальных терапевтических дозировок силденафила у пациентов, планирующих беременность.

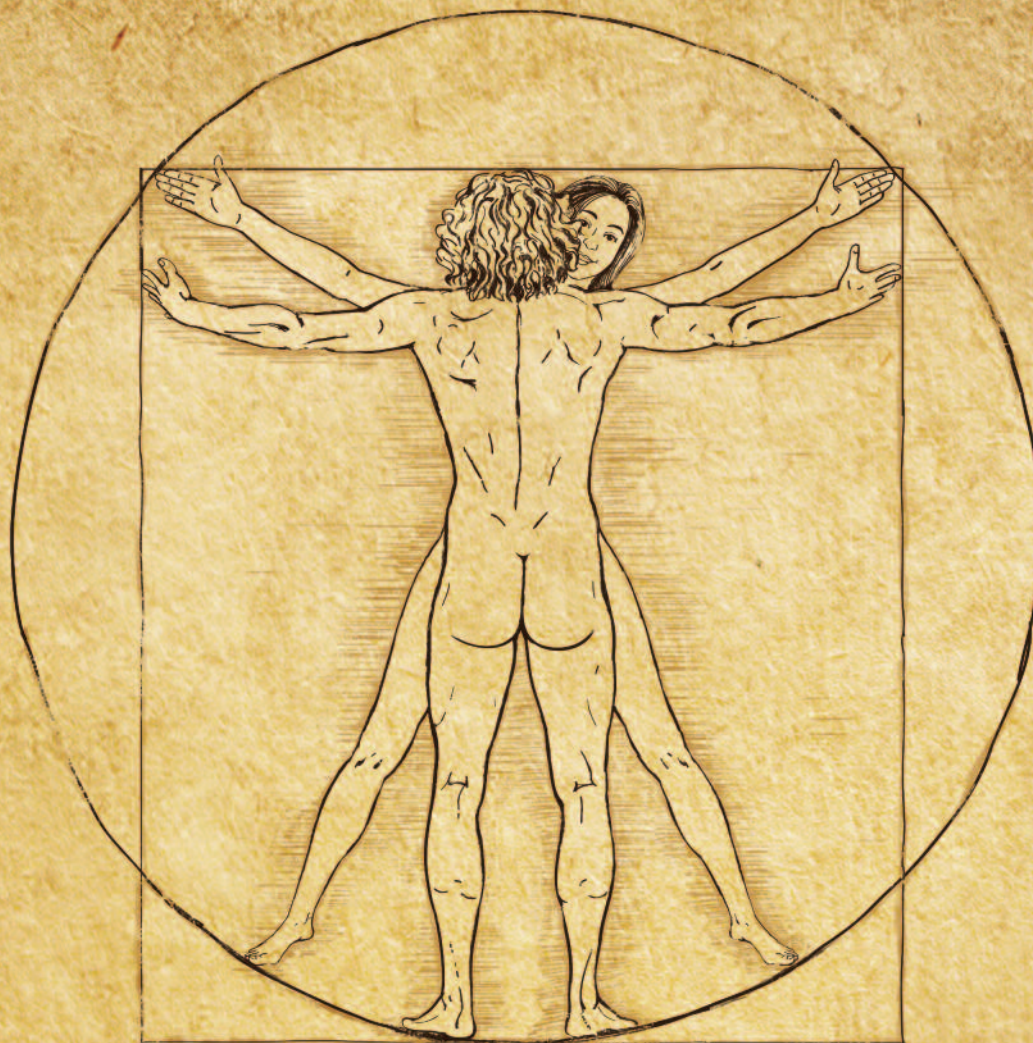
Анализ литературных данных показывает, что силденафил является эффективным и безопасным препаратом, устраняющим эректильную дисфункцию у перечисленных выше групп пациентов. Это справедливо как в отношении оригинального препарата, так и в отношении различных дженериков, в том числе препарата «Эрексеzil».

Ключевые слова: эректильная дисфункция, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, психические расстройства, рак предстательной железы, травма костей таза, фертильность.

Key words: erectile dysfunction, treatment, phosphodiesterase 5 inhibitors, cardiovascular disease, diabetes, mental disorders, prostate cancer, trauma pelvis, fertility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chew KK, Earle CM, Stuckey BGA, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. // *Int J Impot Res.* 2000. Vol. 12. P. 41–45.
2. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Ерквич А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации // *Урология.* 2012. N 6. С. 5–9.
3. Jonas U. The history of erectile dysfunction management. // *Int J Impot Res.* 2001. Vol. 3. P. 3–7.
4. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. // *Br J Pharmacol.* 2006. Vol. 147. P. 252–257.
5. Stolk EA, Busschbach JJ. Are patients and the general public likeminded about the effect of erectile dysfunction on quality of life? // *Urology.* 2003. Vol. 61, N 4. P. 810–815.
6. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. // *J Urol.* 1994. Vol. 151, N 1. P. 54–61.
7. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the «Cologne Male Survey». // *Int J Impot Res.* 2000. Vol. 12, N 6. P. 305–311.
8. Kahir O. The frequencies and characteristics of men receiving medical intervention for erectile dysfunction: Analysis of 6.2 million patients. // 28-th Annual EAU congress, 15–19 March, 2013. Milan. Italy, abst. N 126.
9. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tx: American Heart Association; 1997.
10. Zusman RM. Cardiovascular data on sildenafil citrate. // *Am J Cardiol.* 1999. Vol. 83 (1). P. 44.
11. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Guazzi MD. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. // *Clin Pharmacol Ther.* 2004. Vol. 76. P. 371–8.
12. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 59–66.
13. Shabsigh R, Perelman M, Lue TF, Broderick GA, Lockhardt D. Men's health issues: prevalence and correlates of erectile dysfunction. // *J Urol.* 2005. Vol. 174. P. 662–667.
14. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. // *N Engl J Med.* 1998. Vol. 338. P. 1397–1404.
15. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 1999. Vol. 281, N 5. P. 421–426.
16. Seidman SN, Roose SP, Menza MA, Shabsigh R, Rosen RC. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. // *Am J Psychiatry.* 2001. Vol. 158. P. 1623–1630.
17. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. // *Psychopharmacol Bull.* 1997. Vol. 33. P. 755–760.
18. Melnik T, Soares B, Nasello AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. Vol 3.
19. O'Leary MP, Althof SE, Cappelleri JC, Crowley A, Sherman N, Dutttagupta S. Self-esteem, confidence and relationship satisfaction of men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate: a multicentre, randomized, parallel group, double-blind, placebo controlled study in the United States. // *J Urol.* 2006. Vol. 175. P. 1058–1062.
20. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. // *J Sex Med.* 2006. Vol. 3, N 4. P. 662–667.
21. Kaplan SA, Gonzalez RR, Ogiste J, et al. Combination of an alpha-blocker, alfuzosin SR, and a PDE-5 inhibitor, sildenafil citrate, is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction. // *J Urol.* 2006. Vol. 175, Suppl. 4 P. 528. Abstract 1638
22. McVary K, Camps J, Henry G, Camps JL, Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and concomitant lower urinary tract symptoms. // *J Urol.* 2006. Vol. 175, Suppl. 4. P. 527–528. Abstract 1637
23. Zelefsky MJ, Mckee AB, Lee H, Leibel SA. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. // *Urology.* 1999. Vol. 53. P. 775–778.
24. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Stipetich RL, Abel LJ, Dorsey AT. Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. // *Urology.* 1999. Vol. 53. P. 1112–1116.
25. Tutolo M, Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abdollah F, Capitanio U, Bianchi M, Passoni N, Nini A, Fossati N, Rigatti P, Montorsi F. Optimizing postoperative sexual function after radical prostatectomy. // *Ther Adv Urol.* 2012. Vol. 4, N 6. P. 347–365.
26. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nervesparing radical prostatectomy. // *Int J Impot Res.* 2008. Vol. 20, N 5. P. 479–86.
27. Harwood PJ, Grotz M, Eardley I, Giannoudis PV. Erectile dysfunction after fracture of the pelvis. // *J Bone Joint Surg Br.* 2005. Vol. 87, N 3. P. 281–90.
28. Shenfield OZ, Gofrit OD, Gdor Y, Landau I, Katz R, Pode D. The role of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction with pelvic fracture urethral disruption. // *J Urol.* 2004. Vol. 172. P. 2350–2352
29. Куликов А.О. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез: Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2013. 178 с.
30. Randomized, openlabel, 2-way crossover, bioequivalence study of sildenafil 100 mg tablet and Viagra (reference) following a 100 mg dose in healthy subjects under fasting conditions. // Final integrated clinical and statistical report. Version Date: 2007-02-26.
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрексезил. // URL: http://www.egis.ru/images/science/bioequivalencestudy_2007.pdf



МУЖСКАЯ СИЛА ЭРЕКСЕЗИЛА®

Краткая инструкция по применению препарата Эрексезил®.

Торговое название препарата: Эрексезил®. Международное непатентованное название: силденафил. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав на 1 таблетку: действующее вещество: силденафила цитрат 35,12/70,24/140,48 мг (соответствует силденафилу 25/50/100мг). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ 5-ингибитор. Показания к применению: Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: Повышенная чувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Совместное применение с другими лекарственными средствами (ЛС) для лечения нарушений эрекции. Безопасность и эффективность силденафила в подобных комбинациях не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у детей до 18 лет. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у женщин. С осторожностью: ограничениями к применению являются: повышенная склонность к кровотечениям, обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные за последние 6 мес инфаркт миокарда, инсульт или угрожающие жизни аритмии. Побочное действие: головная боль, вазодилатация, головокружение, нарушение зрения, диспепсия. Способ применения и дозы: Препарат следует принимать внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. Рег. номер: ЛП-002461.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Патогенетическая роль хронического бактериального простатита в формировании андрогенодефицита у пациентов фертильного возраста

Pathogenetic role of the chronic bacterial prostatitis in the development of androgen deficiency in fertile patients

K.K. Antonov, A.A. Erkovich, D.D. Tsirendorjiev, N.N. Kuznecova, V.Y. Farbirovich, R.M. Kurbanaliev

Nowadays the data revealing relationship between chronic bacterial prostatitis (CBP) and androgen suppression is lacking. The aim of the study was to provide the pathogenetic explanation of the CBP role in the development of the androgen deficiency (AD) in fertile patients.

We have studied the relationship between the CBP and levels of pro-inflammatory cytokines – TNF-alpha, IL-1-beta and IL-4 – in the ejaculate of the patients with AD, and also the relationship between the levels of these substances and androgen state after the CBP treatment.

The patients with CBP demonstrated the decreased levels of total testosterone, bio-available testosterone and free testosterone, which is associated with the overproduction of the IL-1 and TNF-alpha.

Statistically significant increase in total testosterone concentration was shown to correspond with the decrease in the pro-inflammatory cytokines concentration and in the number of leukocytes.

Our results show that androgen deficiency in patients with CBP could be due to the overproduction of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 and TNF-alpha), which affect the patients with long-lasting history of the disease.

К.К. Антонов¹, А.А. Ерквич¹, Д.Д. Цырендоржиев², Н.Н. Кузнецова³, В.Я. Фарбинович⁴, Р.М. Курбаналиев^{1,5}

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра урологии

²ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии

³МБУЗ ГКБ№1, МЦ «Эргин» г. Кемерово

⁴ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, кафедра факультетской хирургии и урологии

⁵Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, кафедра урологии и андрологии до-и постдипломного обучения

В последние годы всё больше внимание исследователей привлекает вероятная взаимосвязь между хроническим бактериальным простатитом (ХБП) и клинико-лабораторными характеристиками андрогенодефицита (АД) [1, 2]. Известно, что у человека при острых, хронических и аутоиммунных заболеваниях наблюдается низкий уровень тестостерона в крови [3, 4]. Поскольку в большинстве случаев при этих заболеваниях происходит активация макрофагов, предполагается, что медиаторы макрофагов могут непосредственно влиять на регуляцию функций клеток Лейдига.

В основе любого воспалительного процесса в организме лежит дисбаланс между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Хронический бактериальный простатит не является исключением для реализации подобного патофизиологического сценария. Несмотря на неспецифичность тех или иных цитокинов по отношению к характеру воспалительного процесса, измерение их уровня позволяет определить активность воспалительного процесса, что необхо-

димо для выбора наиболее адекватной лечебно-диагностической тактики у пациентов с хроническим простатитом.

Многообразие оказываемых эффектов цитокинов на клетки организма позволяет открывать новые горизонты в изучении последствий развития воспаления. Многими авторами исследовались возможные параллели между уровнями некоторых цитокинов и гормонов. В исследованиях, проводимых на культуре клеток Лейдига, выделенной у мышей и крыс, был подробно продемонстрирован механизм ингибирующего влияния ИЛ-1 и ФНО-альфа на стероидогенез. Показано, что введение ИЛ-1 в культуру клеток Лейдига приводит к ингибированию активности транспортного стероидного острого регуляторного белка (StAR), обеспечивающего митохондриальный транспорт холестерина. В результате подавляющей активности ключевого этапа стероидогенеза под воздействием ИЛ-1 происходит нарушение конверсии предшественников тестостерона, в частности, 22-гидроксихолестерола, в тестостерон [5]. Ряд исследователей полагает, что ИЛ-1 ингибирует активность фермента, расщепляющего боковую

цепь холестерина (20, 22-десмолаза), который необходим для преобразования холестерина в прегненолон, что также приводит к нарушению синтеза тестостерона [6]. В исследовании Hales, проводимом на клетках Лейдига мышей, описано дозозависимое ингибирующее действие ИЛ-1 на циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), обеспечивающий экспрессию 20,22-десмолазы, 17,20-десмолазы и 3-бетагидроксистероиддегидрогеназы, без которых биосинтез тестостерона подавляется [7].

В литературе имеется достаточное количество результатов исследований, подтверждающих ингибирующий эффект и ФНО-альфа на продукцию тестостерона клетками Лейдига в эксперименте. Так, в одной из работ выполнялись инъекции рекомбинантного ФНО-альфа 6 мужчинам для оценки его влияния на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось. В ходе исследования измерялись уровни гонадотропинов, общего тестостерона (Т общ.) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). В результате было зафиксировано снижение уровней гонадотропинов и общего тестостерона и сделан вывод о том, что ФНО-альфа оказывает влияние на все уровни гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [8]. Другое исследование на человеке проводилось с использованием ИЛ-2 для лечения метастатического рака. Известно, что ИЛ-2 вызывает повышенную выработку ФНО-альфа, с чем, по мнению учёных, и было связано статистически значимое снижение уровня общего тестостерона в крови после курса инъекций ИЛ-2 [9]. Демонстрируя механизм ингибирующего действия ФНО-альфа на секрецию тестостерона, большинство исследований показывает его влияние на снижение активности цАМФ, аналогичное таковому у ИЛ-1, что приводит к нарушению каскада трансформаций предшественников тестостерона в культуре клеток Лейдига мышей. Некоторые независимые исследования свидетельствуют о вовлече-

нии сфингомиелинового пути под воздействием ФНО-альфа с последующим подавлением синтеза тестостерона [10,11]. Более поздние исследования, посвящённые влиянию ФНО-альфа на стероидогенез, говорят о действии через путь активации ядерного фактора каппаби, по-видимому, в ответ на активацию протеинкиназы С [12, 13].

Таким образом, результаты представленных исследований подтверждают факт о прямом ингибировании ИЛ-1 и ФНО-альфа экспрессии ферментов генов стероидогенеза и самого стероидогенеза, что способствует серьёзным нарушениям функционирования репродуктивной системы, ассоциированным с хроническим воспалительным процессом [14].

Считается, что использование методик измерения уровней цитокинов более специфично при диагностике простатита, чем исследование уровней лейкоцитов в секрете предстательной железы или семенной жидкости [15]. Безусловно, реализация этих методик способна определять объективность лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными видами хронического простатита. Известные данные о взаимосвязи концентрации уровней цитокинов и тестостерона создают предпосылки для изучения влияния хронического воспалительного процесса в предстательной железе на андрогенный статус пациентов. Имеющиеся исследования демонстрируют лишь наблюдаемую тенденцию к ассоциации ХБП и АД. Именно отсутствие убедительных данных о влиянии ХБП на супрессию показателей андрогенного статуса приводит к поиску возможных патогенетических механизмов, объясняющих ассоциацию ХБП и клинико-лабораторных проявлений АД.

Связь хронического воспалительного процесса в предстательной железе и дефицита тестостерона особенно актуальна у пациентов молодого, трудоспособного возраста из-за широкой распространённости хро-

нического простатита у данной популяционной группы и очевидного негативного влияния обозначенных состояний на фертильность.

Целью данного исследования было патогенетическое обоснование роли ХБП в формировании андрогенодефицита у пациентов фертильного возраста. Основной задачей исследования явилось определение влияния ХБП на уровни провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 в эякуляте у пациентов с андрогенодефицитом, а также оценка влияния уровней вышеуказанных цитокинов на андрогенный статус этих пациентов после лечения ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был обследован 41 пациент с хроническим бактериальным простатитом (средний возраст $26 \pm 3,9$ лет). У всех пациентов осуществлялся сбор жалоб, анамнеза и проводился осмотр уролога. Пациентам с клинически установленным диагнозом проводилось дообследование, включавшее бактериологическое и микроскопическое исследование секрета предстательной железы, исследование гормонального профиля и измерение уровней про- и противовоспалительных цитокинов в эякуляте.

Окраска мазков секрета предстательной железы осуществлялась по Романовскому-Гимзе, микроскопия проводилась при помощи микроскопа AxiostarPlusZeiss x1000. Для изучения андрогенного профиля у пациентов методом хемолюминесцентного анализа исследовался уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны сыворотки крови, а в последующем рассчитывался уровень биологически доступного тестостерона (БДТ) и свободного тестостерона (Т св.). Расчёт проводился при помощи номограммы для вычисления уровня свободного тестостерона (Vermeulen A, Verdonik L, Kaufman J.M.) [16], а БДТ рассчитывался

при помощи калькулятора расчёта биодоступного тестостерона, разработанного в отделении гормонологии, University Hospital of Ghent, Бельгия и размещённого на сайте Международного общества по вопросам старения мужчин – <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

Исследование уровня про- (ИЛ-1-бета и ФНО-альфа) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов проводилось в эякуляте иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и «DGR International inc.» (Германия).

В ходе исследования пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили 17 пациентов (средний возраст 27,3±4,2 года). Критерием для включения пациентов в группу было снижение уровня Т общ. ниже 12 нмоль/л.

Количество пациентов второй группы составило 24 человека, средний возраст – 27,4±3,8 года. Критерием включения пациентов в данную группу было отсутствие лабораторных признаков андрогенодефицита.

Наряду с клинико-лабораторными данными учитывались анамnestические данные, а именно – длительность заболевания у каждого пациента.

Для проведения сравнительного анализа была выделена группа контроля, в которую входили здоровые мужчины, сопоставимые по возрасту с пациентами групп исследования, средний возраст составил 27,1±5 года.

Всем пациентам назначалась антибактериальная терапия, соответствующая рекомендациям Европейской ассоциации урологов, заключающаяся в назначении левофлоксацина по 500 мг е/д курсом на 28 дней. В случае резистентности флоры секрета ПЖ к фторхинолонам, применялся препарат в соответствии с результатами антибиотикограммы. Помимо антибактериальной терапии проводился курс дренирующих предстательную железу процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнивая полученные данные в группах пациентов, сопоставимых по возрасту, было отмечено статистически значимое различие в ряде показателей, характеризующих особенности течения воспалительного процесса, а также статистически значимое различие между характеристиками андрогенного статуса.

Следует отметить, что в отличие от пациентов I группы, у пациентов II группы анамнез заболевания был значительно короче, составив 4,5 месяца против 1,5 лет. При этом пациенты не занимались самолечением, а обратились к врачу практически сразу после появления первых симптомов, то есть на пике обострения.

Уровень ИЛ-1-бета преобладал в количественном отношении у пациентов II группы с хроническим бактериальным простатитом без лабораторных признаков андрогенодефицита, составив 166,8±33,6 пг/мл против 121,2±24,6 пг/мл ($p \leq 0,01$) у пациентов с сочетанием ХБП и андрогенодефицита (табл.1). Аналогичная тенденция наблюдалась и с ФНО-альфа, уровень которого был максимальным среди всех пациентов во II группе, составляя 80,6±29,2 пг/мл против 64±23,4 пг/мл ($p \leq 0,01$) у пациентов I группы. Средняя концентрация как ИЛ-1-бета, так и ФНО-альфа была значительно ниже у

пациентов группы контроля, составив 21,8±3,5 и 26±4,7 пг/мл ($p \leq 0,01$) соответственно.

Таким образом, у пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдалось превалирование концентраций провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми мужчинами из группы контроля. Это позволяет сделать вывод о связи между повышенным количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы и повышением провоспалительных цитокинов в эякуляте и, соответственно, о наличии воспалительного процесса в предстательной железе. При этом у пациентов I группы с длительным анамнезом заболевания, клинически характеризующимся сменой рецидивов и ремиссий, уровень провоспалительных цитокинов был достоверно ниже ($p \leq 0,01$), чем у пациентов II группы, где ХБП носит характер краткосрочного обострения.

Наряду с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов в исследуемых группах отмечается повышение концентрации ИЛ-4, относящегося к противовоспалительным цитокинам. Однако его уровень в группе контроля остался достоверно ниже ($p \leq 0,01$), составив 28,7±4,8 пг/мл против 94,9±33 и 72,6±25,7 пг/мл в I и II группе соответственно.

Известно, что соотношение про-и противовоспалительных ци-

Таблица 1. Сравнение уровней цитокинов и показателей андрогенного статуса у пациентов с ХБП, с сочетанием ХБП и АД и у мужчин контрольной группы

Признаки	I группа (n=17)	II группа (n=24)	III группа (n=12)
Возраст (лет)	27,3±4,2	27,4±3,8	27,1±5
ИЛ-1-бета (пг/мл)	121,2±24,6	166,8±33,6	21,8±3,5
	$p \leq 0,01$		
ФНО-альфа (пг/мл)	64±23,4	80,6±29,2	26±4,7
	$p \leq 0,01$		
ИЛ-4 (пг/мл)	94,9±33	72,6±25,7	28,7±4,8
	$p \leq 0,01$		
Тобщ. (нмоль/л)	10,1±1,9	15,5±4,5	20±4,2
	$p \leq 0,01$		
Тсв. (пг/мл)	67,3±17,7	124±35,7	170,8±40,4
	$p \leq 0,01$		
БДТ (%)	52,1±7,8	64,7±4,6	65,8±4,8
	$p \leq 0,01$		
Лейкоциты в секрете ПЖ (ед. в п/зр)	29,4±12,6	32,9±17,9	–

токинов характеризует активность воспалительного процесса [17]. В наших исследованиях уровень ИЛ-4 был достоверно выше, а уровень ИЛ-1-бета и ФНО-альфа достоверно ниже в I группе, чем во II группе ($p \leq 0,01$). Характер изменений уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХБП свидетельствует о длительном и рецидивирующем характере заболевания.

Исследования, посвященные изучению роли цитокинов в патогенезе хронического простатита, демонстрируют связь между повышением уровней ИЛ-1-бета, ФНО-альфа и возникновением болевого синдрома, однако, вместе с тем показывают отсутствие корреляции между колебаниями цитокинов и выраженностью симптомов нижних мочевых путей [15]. То есть у пациентов с длительным анамнезом заболевания, имеющего рецидивирующий характер, многократные периоды обострения сопровождаются повышением концентраций ИЛ-1-бета и ФНО-альфа.

Сравнительный анализ показателей андрогенного профиля у пациентов I и II групп показал более высокие уровни Т общ., Т св. и БДТ у пациентов II группы: Т общ. – $15,5 \pm 4,5$ нмоль/л., Т св. – $124 \pm 35,7$ пг/мл., БДТ – $64,7 \pm 4,6\%$. В тоже время аналогичные показатели андрогенного профиля у пациентов контрольной группы были достоверно выше, чем у пациентов II группы ($p \leq 0,01$).

Таким образом, у пациентов с хроническим бактериальным простатитом отмечается снижение всех исследуемых показателей андрогенного профиля. При этом у пациентов I группы с длительным анамнезом ХБП уровень фракций тестостерона был достоверно ниже, чем у пациентов II группы.

После проведения курса лечения выполнялось повторное исследование уровня цитокинов в эякуляте, осуществлялся контроль бактериологической и микроскопической картины секрета предстательной же-

лезы, а также мониторинг андрогенного профиля у пациентов обеих групп. В этом случае, контрольные анализы секрета предстательной железы продемонстрировали эрадикацию бактериального агента у всех пациентов в исследуемых группах, либо снижение его концентрации до клинически незначимых значений – менее 10^3 КОЕ/мл.

Нормализация количества лейкоцитов в секрете предстательной железы наблюдалось также у пациентов обеих групп, после лечения составив у пациентов I группы – $3,7 \pm 1,9$ в п/зр., у пациентов II группы – $5,2 \pm 1,6$ в п/зр ($p \leq 0,01$). Таким образом, лечение позволило добиться ликвидации как клинических, так и лабораторных критериев заболевания.

Исследование цитокинового профиля эякулята показало изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Отмечено статистически значимое снижение ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в обеих группах исследования ($p \leq 0,01$). ИЛ-1-бета после лечения у пациентов I группы составил $57,7 \pm 11,7$ пг/мл, у пациентов II группы – $50,5 \pm 10,2$ пг/мл. ФНО-альфа составил у пациентов I группы – $46,2 \pm 9,3$ пг/мл, а у пациентов II группы – $55,6 \pm 20,2$ пг/мл (табл. 2).

Наряду с купированием воспалительного процесса в ПЖ, что под-

тверждается как уменьшением количества лейкоцитов в секрете ПЖ, так и снижением концентраций провоспалительных цитокинов в эякуляте, отмечалось снижение уровня ИЛ-4, составившего у пациентов I группы после лечения $35 \pm 8,3$ пг/мл, а у пациентов II группы – $45,4 \pm 16$ пг/мл ($p \leq 0,01$).

Наблюдение за параметрами андрогенного статуса также показало ряд изменений. У пациентов I группы с андрогенодефицитом в среднем произошло статистически значимое повышение уровня Т общ., нормализовавшегося после лечения и составившего $16,6 \pm 5,7$ нмоль/л ($p \leq 0,01$). Отмечено некоторое повышение уровня Т общ. и у пациентов II группы, у которых этот показатель в среднем после лечения составил $17,8 \pm 4$ нмоль/л ($p \leq 0,05$).

Помимо изменений уровня Т общ. зафиксировано повышение и прочих фракций тестостерона. Так Т св. после лечения составил у пациентов II группы $116,5 \pm 37,8$ пг/мл, а у пациентов II группы – $137,4 \pm 33,6$ пг/мл. Доля БДТ в I группе составила $58,6 \pm 11\%$, а во II – $63,2 \pm 6,3\%$.

Сравнительный анализ показателей, полученных до и после лечения у пациентов I и II групп, демонстрирует статистически значимое уменьшение концентраций как про-, так и противовоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп: ■

Таблица 2. Сравнение уровней цитокинов и показателей андрогенного статуса у пациентов с ХБП, сочетанием ХБП и АД до и после лечения

Признаки	I группа (n=17)		II группа (n=24)		Контроль (n=12)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Возраст	$27,3 \pm 4,2$		$27,4 \pm 3,8$		$27,1 \pm 5$
ИЛ-1-бета (пг/мл)	$121,2 \pm 24,6$	$57,7 \pm 11,7$	$166,8 \pm 33,6$	$50,5 \pm 10,2$	$21,8 \pm 3,5$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		
ФНО-альфа (пг/мл)	$64 \pm 23,4$	$46,2 \pm 9,3$	$80,6 \pm 29,2$	$55,6 \pm 20,2$	$26 \pm 4,7$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		
ИЛ-4 (пг/мл)	$94,9 \pm 33$	$35 \pm 8,3$	$72,6 \pm 25,7$	$45,4 \pm 16$	$28,7 \pm 4,8$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		
Тобщ. (нмоль/л)	$10,1 \pm 1,9$	$16,6 \pm 5,7$	$15,5 \pm 4,5$	$17,8 \pm 4$	$20 \pm 4,2$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,05$		
Тсв. (пг/мл)	$67,3 \pm 17,7$	$116,5 \pm 37,8$	$124 \pm 35,7$	$137,4 \pm 33,6$	$170,8 \pm 40,4$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,05$		
БДТ (%)	$52,1 \pm 7,8$	$58,6 \pm 11$	$64,7 \pm 4,6$	$63,2 \pm 6,3$	$65,8 \pm 4,8$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,05$		
Лейкоциты в секрете ПЖ (ед. в п/зр)	$29,4 \pm 12,6$	$3,7 \pm 1,9$	$32,9 \pm 17,9$	$5,2 \pm 1,6$	-
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		

в I группе выявлено снижение ИЛ-1бета со $121,2 \pm 24,6$ до $57,7 \pm 11,7$ пг/мл, ФНО-альфа с $64 \pm 23,4$ до $46,2 \pm 9,3$ пг/л, ИЛ-4 – с $94,9 \pm 33$ до $35 \pm 8,3$ пг/мл; во II группе – ИЛ-1-бета со $166,8 \pm 33,6$ до $50,5 \pm 10,2$ пг/мл, ФНО-альфа – с $80,6 \pm 29,2$ до $55,6 \pm 20,2$ пг/мл, ИЛ-4 – с $72,6 \pm 25,7$ до $45,4 \pm 16$ пг/мл.

Уменьшение концентраций исследуемых цитокинов в эякуляте сопровождалось статистически значимым уменьшением количества лейкоцитов в секрете предстательной железы в обеих группах: в I группе с $29,4 \pm 12,6$ до $3,7 \pm 1,9$ в п/зр, во II группе – с $32,9 \pm 17,9$ до $5,2 \pm 1,6$ в п/зр, а также купированием симптомов ХБП.

Таким образом, сочетание повышенного количества лейкоцитов в секрете предстательной железы и высокие уровни ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в эякуляте может рассматриваться как свидетельство наличия активного воспалительного процесса в предстательной железе. В этом случае изменение уровня лейкоцитов в соке ПЖ может достоверно отражать характер течения воспалительного процесса.

Наряду с уменьшением уровней цитокинов в эякуляте и лейкоцитов в секрете предстательной железы у пациентов обеих групп после лечения отмечалось статистически значимое повышение уровня общего тестостерона и его фракций (рис. 1, 2). Так уровень Т общ. у пациентов I группы достоверно повысился с

$10,1 \pm 1,9$ до $16,6 \pm 5,7$ нмоль/л ($p \leq 0,01$), у пациентов II группы – с $15,5 \pm 4,5$ до $17,8 \pm 4$ нмоль/л ($p \leq 0,05$). Повышение концентрации общего тестостерона сопровождалось повышением Т св. и БДТ. У пациентов I группы Т св. повысился с $67,3 \pm 17,7$ до $116,5 \pm 37,8$ пг/мл, у пациентов II группы повышение не было статистически достоверным, однако, наблюдалась тенденция к повышению со $124 \pm 35,7$ до $137,4 \pm 33,6$ пг/мл ($p \geq 0,05$). Повышение БДТ зафиксировано с $52,1 \pm 7,8\%$ до $58,6 \pm 11\%$ у пациентов I группы, а у пациентов II группы было отмечено незначительное уменьшение БДТ с $64,7 \pm 4,6\%$ до $63,2 \pm 6,3\%$, что не было статистически значимым ($p \geq 0,05$), и показатель находился в пределах нормальных значений. Следовательно, уменьшение концентрации цитокинов в эякуляте, уменьшение количества лейкоцитов в секрете ПЖ коррелировало с повышением показателей андрогенного профиля, а у пациентов I группы отмечена даже нормализация уровня Т общ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из результатов проведенного сравнительного анализа следует вывод о том, что у пациентов I группы с длительным рецидивирующим течением ХБП, чередующимся периодами ремиссии и обострения наблюдаются более глубокие изменения андрогенной составляющей гормонального

профиля. Снижение уровня Т общ. и доли БДТ ниже нормативных значений сопровождается повышением цитокинов острой фазы воспаления – ИЛ-1-бета и ФНО-альфа, которые в свою очередь оказывают супрессивное влияние как на тестикулярный механизм выработки тестостерона, так и на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярный механизм регулирования его выработки.

Характерной особенностью, выявленной в результате анализа полученных данных, явилось отсутствие снижения ниже порогового значения Т общ. и БДТ у пациентов II группы, у которых наблюдалось статистически более выраженное повышение ИЛ-1-бета и ФНО-альфа. В ходе исследования установлено, что на выраженность гормональной супрессии влияет длительность течения воспалительного процесса. У пациентов I группы с длительностью заболевания 4,5 мес. наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-4 по сравнению с пациентами II группы, длительность заболевания которых составляла 18 мес. Именно ИЛ-4 является ингибитором деятельности макрофагов, вырабатывающих ИЛ-1-бета и ФНО-альфа, таким образом, оказывая противовоспалительное действие. И повышение ИЛ-4 рассматривается как результат хронического воспалительного процесса. Как известно, хроническое воспаление характеризуется эпизодами обострения и ремиссии, что и наблю-

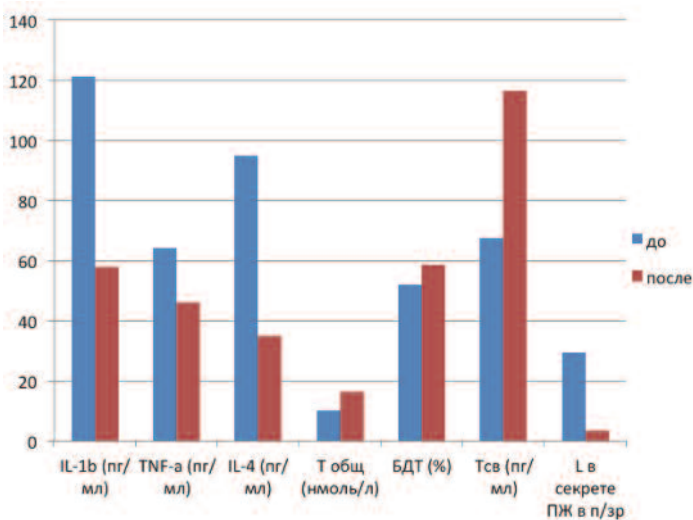


Рис. 1. Изменение уровней цитокинов и показателей андрогенного статуса у пациентов I группы с сочетанием ХБП и АД после лечения

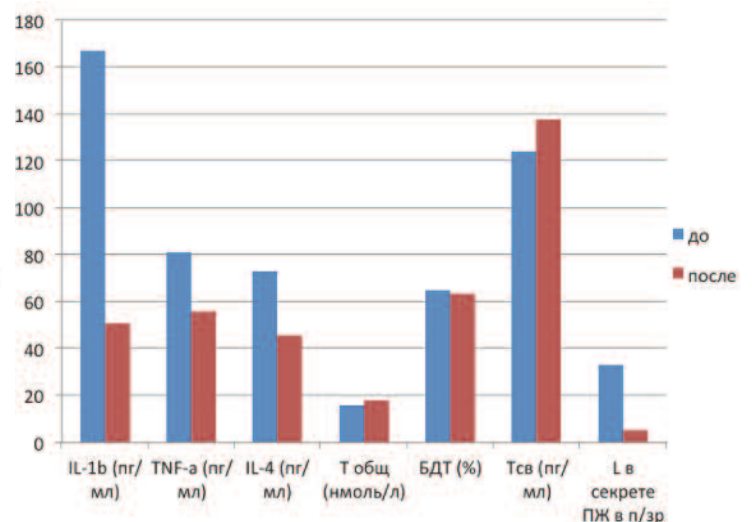


Рис. 2. Изменение уровней цитокинов и показателей андрогенного статуса у пациентов II группы с ХБП после лечения

дается у пациентов I группы. Каждое обострение сопровождается повышением концентрации ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в семенной жидкости и в органах репродуктивного тракта, приводя к ингибированию тестикулярной активности. Многократно повторяющиеся обострения, характерные для ХБП, приводят к более значимому снижению уровней андрогенов, наблюдаемому у пациентов I группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с сочетанием ХБП и АД достоверно выше уровень ИЛ-4 в эякуляте, чем у пациентов с ХБП и у пациентов контрольной группы, что свидетельствует о длительном течении заболевания, соответствуя анамнестическим данным. Лечение ХБП сопровождается уменьшением концентраций как про-, так и противовоспалительных цитоки-

нов в эякуляте, коррелируя с повышением уровня Т общ. и Т св. у всех пациентов и с уменьшением количества лейкоцитов в секрете ПЖ.

Таким образом, в основе механизма формирования АД при ХБП у пациентов фертильного возраста лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, воздействию которой больше подвержены пациенты с длительным анамнезом заболевания. ■

Резюме:

Несмотря на появление исследований, посвященных поиску взаимосвязи между хроническим бактериальным простатитом (ХБП) и клинико-лабораторными характеристиками андрогенодефицита (АД) как состоянием, имеющим широкую распространённость в популяции, отсутствуют убедительные данные о влиянии ХБП на супрессию показателей андрогенного статуса, что приводит к поиску возможных патогенетических механизмов, объясняющих ассоциацию ХБП и клинико-лабораторных проявлений АД.

Целью данного исследования было патогенетическое обоснование роли ХБП в формировании АД у пациентов фертильного возраста.

Основной задачей исследования явилось определение влияния ХБП на уровни провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 в эякуляте у пациентов с андрогенодефицитом, а также оценка влияния уровней вышеуказанных цитокинов на андрогенный статус этих пациентов после лечения ХБП.

У пациентов с ХБП отмечается снижение Т общ., БДТ и Т св., что ассоциировано с гиперпродукцией ИЛ-1 и ФНО-альфа. При этом у пациентов I группы с длительным анамнезом ХБП (18 мес.), ассоциированным с более высоким уровнем ИЛ-4, уровень фракций тестостерона был достоверно ниже, чем у пациентов II группы (анамнез 4,5 мес.).

Наряду с уменьшением уровней провоспалительных цитокинов в эякуляте и лейкоцитов в секрете предстательной железы (ПЖ) после лечения отмечалось статистически значимое повышение уровня Т общ. и его фракций у пациентов обеих групп. Однако более значимое повышение уровня Т общ. с нормализацией его уровня произошло у пациентов I группы.

В ходе исследования установлено, что в основе механизма формирования АД при ХБП у пациентов фертильного возраста лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-альфа), воздействию которой больше подвержены пациенты с длительным анамнезом заболевания.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, андрогенодефицит, цитокины.

Key words: chronic bacterial prostatitis, androgen, deficiency, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х. Хронический бактериальный простатит и биохимический андрогенный дефицит // Материалы пленума правления российского общества урологов. Кисловодск. 2011. С. 326.
2. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности // Андрология и генитальная хирургия. 2013. №1. С.55.
3. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31. N 10. P. 1314-1317.
4. Handelsman DJ, Spaliviero JA, Turtle JR. Testicular function in experimental uremia. // Endocrinology. 1985. Vol. 117. N 5. P. 1974-1983.
5. Mauduit C, Chauvin MA, Hartmann DJ. Interleukin-1a as a potent inhibitor of gonadotropin action in porcine Leydig cells: site(s) of action. // Biol Reprod. 1992. Vol. 46. P. 1119-1126.
6. Lin T, Wang D, Stocco DM. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis without affecting steroidogenic acute regulatory protein messenger ribonucleic acid or protein levels. // J Endocrinol. 1998. Vol. 156. N 3. P. 461-467.
7. Hales DB. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 α -hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. // Endocrinology. 1992. Vol. 131. P. 2165-2172.
8. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. // Metabolism. 1993. Vol. 42. N 3. P. 303-307.
9. Meikle AW, Cardoso de Sousa JC, Ward JH, Woodward M, Samlowski WE. Reduction of testosterone synthesis after high dose interleukin-2 therapy of metastatic cancer. // J Clin Endocrinol Metab. 1991. Vol. 73. N 5. P. 931-935.
10. Budnik LT, Jahner D, Mukhopadhyay AK. Inhibitory effects of TNF α on mouse tumor Leydig cells: possible role of ceramide in the mechanism of action. // Mol Cell Endocrinol. 1999. Vol. 150. P. 39-46.
11. Morales V, Santana P, Diaz R, Tabraue C, Gallardo G, López Blanco F, Hernández I, Fanjul LF, Ruiz de Galarreta CM. Intratesticular delivery of tumor necrosis factor- α and ceramide directly abrogates steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats. // Endocrinology. 2003. Vol. 144. N 11. P. 4763-4777.
12. Hong CY, Park JH, Ahn RS, Im SY, Choi HS, Soh J, Mellon SH, Lee K. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor α . // Mol Cell Biol. 2004. Vol. 24. N 7. P. 2593-2604.
13. Li X, Youngblood GL, Payne AH, Hales DB. Tumor necrosis factor- α inhibition of 17 α -hydroxylase/C17-20 lyase gene (Cyp17) expression. // Endocrinology. 1995. Vol. 136. N 8. P. 3519-3526.
14. Payne AH, Hardy MP. The Leydig cell in health and disease 2007. Humana Press. P. 471.
15. Дорощев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита // Эффективная фармакотерапия 2014. №2. С. 26-38.
16. Vermeulen A, Verdonik L, Kaufman JM. Critical evaluation of simple methods for the free testosterone in serum. // J Clin Endocrinol Metab. 1999. Vol. 84. P.3666 - 3672.
17. Jang TL, Schaeffer AJ. The role of cytokines in prostatitis. // World J Urol. 2003. Vol. 21. P. 95 - 99.

Современный взгляд на проблему эректильной дисфункции у пациентов после хирургической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

The modern view on the problem of erectile dysfunction in patients with cardiovascular diseases demanding surgical correction (review)

O.I. Apolikhin, T. S. Lukash, E.A. Efremov, S.S. Krasnyak

Nowadays the erectile dysfunction is considered the key point in understanding of the mechanisms of development and progression of cardiovascular diseases. The number of patients with risk factors of cardiovascular diseases increases together with the worldwide frequency of sexual disorders. Every year about 17 million people die of cardiovascular diseases. During the last decades various surgical and endovascular methods of treatment of this pathology have been actively used. Annually in the United States more than 1 million percutaneous and about 520000 surgical procedures for myocardial revascularization are performed. In Russia, the number of such operations is estimated to be more than 20000 procedures. Besides the coronary heart diseases high percentage of surgical heart operations is caused by valve pathology. Every year all over the world there are about 280000 (in Russia about 10000) operations on different valve replacement. According to the increasing interest to the problem of erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular diseases and rising number of cardiac surgery year by year, some questions seems to be especially actual. At first, how hemodynamic alterations affect sexual function of men after heart surgery? At second, whether if it is significant or not for the patients after such surgical interventions, and also: should we expect the improvement in the quality of sexual life or not? The evidence for the correlation of erectile function and functioning of the cardiovascular system, including changes in the sexual sphere after cardiovascular operations and the common effects of cardiopulmonary bypass procedures on erectile function, raises new questions about the methods of treatment of sexual disorders and the safety of their implementation in the individuals after cardiac surgery or endoscopic interventions.

О.И. Аполихин, Т.С. Лукаш, Е.А. Ефремов, С.С. Красняк
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сексуальное здоровье – важная составляющая эмоционального и физического здоровья любого человека. Невозможность сексуальной реализации по различным причинам приводит – к развитию тяжелых неврозов и нарушает социальную адаптацию личности в обществе. В структуре сексуальных расстройств эректильная дисфункция занимает ведущее место, как по частоте возникновения, так и по социальной значимости, поскольку ухудшает качество жизни наиболее социально активных и трудоспособных мужчин.

Эректильная дисфункция (ЭД) в настоящее время определена как неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности, в том случае, если эти расстройства наблюдаются в течение трех и более месяцев.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен совершать половой акт. В возрасте 40-50 лет ЭД выявляется у 40% мужчин, в 50-60 лет – у 48-57% обследованных, а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают 70% мужчин, причем для 6% лиц в возрасте от 50 до 75 лет нарушение эрекции представляет серьезную жизненную проблему [1].

ЭД наблюдается примерно у 140-150 млн. мужчин в мире и предполагается, что в течение ближайших 25 лет этот показатель может удвоиться [2].

Современные исследования показали, что ЭД, как правило, имеет органическую этиологию и чаще обусловлена соматическими причинами, по крайней мере, у мужчин старше 50 лет [3].

Возникновение ЭД часто связывают с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом, депрессией и др. [4]. По данным последних исследований, в 50-70% случаев расстройство эрекции обусловлено сосудистыми факторами и чаще всего ассоциируется с сахарным диабетом и атеросклерозом [5]. Нередко, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ЭД развиваются параллельно.

Несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении, ССЗ по-прежнему являются ведущими причинами смертности населения во многих странах мира, в основном из-за тромбоза коронарных и церебральных артерий, ведущего к развитию инфаркта миокарда и инсульта. По данным ВОЗ, около 17 миллионов человек ежегодно умирают от ССЗ. Основная роль при этом отводится ИБС, ежегодный прирост которой составляет 1,3-1,5% [6]. В России частота этой патологии составляет около 25 случаев на 1000 человек [7].

Факторы риска ССЗ хорошо известны и включают в себя возраст, курение, сахарный диабет, гипертонию, дислипидемию, депрессию, ожирение и малоподвижный образ жизни [8]. При этом во всем мире увеличение числа пациентов с факторами риска ССЗ идет параллельно с ростом ЭД [9,10]. В целом, степень выраженности тех или иных факторов риска развития ССЗ увеличивает вероятность развития ЭД от 15 до 70% [11].

В течение последних десятилетий активно применяются различные хирургические и эндоваскулярные методы лечения ССЗ. В настоящее время более 1 202 000 чрескожных и 519 000 открытых хирургических процедур реваскуляризации миокарда проводятся ежегодно в США [12]. В России количество подобных операций у пациентов в возрасте от 41 до 60 лет исчисляется десятками тысяч [13].

Несмотря на высокую распространенность во всем мире хирургической реваскуляризации миокарда, в настоящее время, использование новых технологий в эндоваскулярном лечении привело к смещению акцента в тактике лечения ИБС в пользу транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) со стентированием [14]. При этом аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) является методом выбора лечения пациентов с тяжелой ИБС, включая поражения ствола левой коронарной артерии (КА) и патологию более трех КА [15].

Помимо коронарной патологии, высокий процент оперативных вмешательств на сердце обусловлен сопутствующей или изолированной клапанной патологией сердца. В мире каждый год осуществляется около 275-280 тыс. операций (в США – до 90 тыс., в России – около 10 тыс. операций) по имплантации механических и биологических протезов клапанов сердца. Ежегодно имплантируется по всему миру более 100 тыс. различных видов искус-

ственных клапанов сердца (ИКС) [16,17].


Учитывая возрастающий интерес научного сообщества к проблеме ЭД как предиктора ССЗ, в том числе ИБС, взаимосвязи ЭД и ИБС как звеньев одной цепи общей сосудистой патологии, возникает ряд вопросов: какое влияние оказывает измененная гемодинамика после кардиохирургического вмешательства на состояние сексуальной функции у мужчин при такой тесной корреляции ЭД и сердечно-сосудистой патологии? Является ли это влияние ощутимым для пациента в новых условиях функционирования сердца, стоит ли ожидать улучшения ЭД и оказывает ли какое-либо воздействие процедура искусственного кровообращения (ИК) на эректильную функцию (ЭФ), и какие способы коррекции ЭД будут оптимальными в данных условиях?

В отечественной и зарубежной литературе исчерпывающего ответа на данный вопрос нет.

J. Schumann и соавт. проанализировали данные 896 пациентов мужского пола, которые проходили амбулаторную программу реабилитации больных с ИБС, клапанными пороками сердца, предыдущими операциями на сердце, или застойной сердечной недостаточностью. Отсутствие сексуальной активности отметили 23,1% пациентов в начале исследования и 21,8% после реабилитации соответственно. Никаких проблем с сексуальной активностью не было у 40,8% пациентов в начале и у 38,6% – после курса реабилитации. АКШ, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и сахарный диабет в анамнезе оказались предикторами сексуальных проблем после реабилитации. В данной работе ЭД была выявлена более чем у половины пациентов, проходящих сердечную реабилитацию [18].

В 1996 году J.P. Heaton и соавт. опубликовали анализ группы пациентов спустя 6-12 месяцев после АКШ. По данным анкетирования сексуальной функции и качества

жизни 30 пациентов, 10 мужчин (33,3%) имели плохую эректильную функцию до операции. Одиннадцать человек из 30 отметили улучшение эректильной функции после операции, в то время как у 10 пациентов наблюдалось снижение или прекращение эректильной функции. Четверо из пяти пациентов, сообщивших об эпизоде ЭД, имели хорошую ЭФ до операции АКШ, и авторы предположили, что операция непосредственно обусловила развитие импотенцией у этих мужчин. Это пилотное исследование показало, что АКШ может оказать существенное влияние на ЭФ [19].

G. Gueglio и соавт. оценили воздействие ИК на ЭФ и вероятный прогноз будущей ЭД у пациентов, перенесших операции по реваскуляризации миокарда. Проанализирована группа из 30 пациентов, имеющих постоянного полового партнера, которые планово направлялись на оперативное лечение ИБС в условиях ИК. Были определены предоперационная ЭФ и выявлены сердечно-сосудистые факторы риска путем письменного опроса. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от исходной ЭФ: хорошая (группа А), умеренная ЭД (группа В) и тяжелая ЭД (группа С). Трое больных (27,2%) из группы А сообщили о тяжелой ЭД после операции, в то время как 8 (72,7%) сообщили об отсутствии изменений в ЭФ. У 4-х пациентов (44,4%) из группы В отмечены выраженные нарушения ЭФ после операции, еще 4 (44,4%) сообщили об отсутствии значительных изменений в ЭФ и один больной (11,1%) отметил улучшение сексуальной функции. Один пациент (10%) из группы С сообщил об улучшении ЭФ, в то время как у остальных отсутствовали какие-либо изменения после операции. Для определения влияния ИК и времени ИК на ЭФ, пациенты были разделены на группы: I (пациенты группы А и В, которые сохранили или улучшили ЭФ после операции) и группа II (больные группы А и В, 

отметившие тяжелую ЭД после операции). Среднее время ИК было 99 минут для группы I и 116 минут – для группы II ($p = 0,7102$). Среднее время пережатия аорты для группы I было 56,84 минут и 69,57 минут – для группы II ($p = 0,5375$). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что предоперационная ЭФ являлась наиболее важным прогностическим фактором развития дальнейших изменений сексуальной сферы после процедуры ИК. Пациенты с хорошей ЭФ до оперативного лечения в условиях ИК имеют высокую вероятность сохранения качества ЭФ и после операции, в то время как у пациентов с ЭД до операции, вероятно, не стоит ожидать улучшения ЭФ в дальнейшем. Также исследователи отметили, что время ИК не повлияло на послеоперационные результаты, хотя оно было меньше у больных, которые сохранили или улучшили ЭФ после операции [20].

Еще одна работа была посвящена оценке влияния времени ИК и времени пережатия аорты на ЭФ у пациентов, перенесших АКШ. F. Hizli и соавт. провели опрос 50 пациентов в возрасте 31-55 лет до и спустя 6-12 месяцев после АКШ по оценке ЭФ с помощью анкеты МИЭФ. Пациенты с нормальной ЭФ (26-30 баллов МИЭФ-5), легкой ЭД (17-25) и умеренной (11-16) ЭД были обозначены как группы А (41 человек), В (7 человек) и С (2 пациента), соответственно. После операции у трех пациентов (7,5%) из группы А была выявлена умеренная ЭД, у одного (2,5%) – легкая ЭД и 37 больных (90%) не отметили изменений ЭД. В группе В у двух пациентов (28%) ЭД была умеренной, у 4-х (57%) ЭФ восстановилась, один больной не отметил никаких изменений. В группе С один пациент имел тяжелую, другой легкую степень ЭД после операции. Среднее время операционного периода было 234,8 мин. в группе I (в которую вошли больные из групп А и В с нормальной или улучшенной после операции ЭФ) и 280 мин –

в группе II (вошли больные с ухудшением ЭФ после операции). По группам не было статистически значимых различий в отношении времени ИК, времени пережатия аорты, но оно было выше во II группе. Авторы сделали вывод, что состояние ЭФ перед оперативным лечением является лучшим предиктором послеоперационной ЭФ у пациентов, подвергшихся АКШ [21].

P. Montorsi с коллегами отметили, что после АКШ 36% пациентов говорят об уменьшении количества половых контактов и почти 10% – о повышении частоты сексуальных отношений [22].

В 2007 году H. Lukkarinen и O. Lukkarinen попытались в своем исследовании оценить долгосрочное влияние различных видов лечения ИБС на ЭФ. В анализ были включены 280 пациентов с ИБС, которые наблюдались в течение 8 лет: 189 мужчин и 91 женщина. 100 пациентов подверглись АКШ, 100 пациентам выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и 80 пациентам было назначено медикаментозное лечение. Восемь лет спустя, обследованы 63 пациента, перенесших АКШ, 50 пациентов, перенесших ЧТКА, и 34 пациента, получавших лекарственную терапию. В общей группе 60% пациентов были удовлетворены своей сексуальной функцией до назначения лечения и 63% – спустя 8 лет; 52% мужчин отметили нормальную ЭФ до момента начала лечения ИБС. Восемь лет спустя 59% мужчин были удовлетворены своей сексуальной жизнью. В группе АКШ 57% пациентов были удовлетворены своей сексуальной функцией до операции и 62% – 8 лет спустя. Соответствующие результаты 56% и 64% были получены в группе ЧТКА и 73% и 62% – в группе медикаментозного лечения. В течение 8-летнего периода наблюдения удовлетворенность сексуальной жизнью у мужчин увеличилась, но эти изменения не были статистически значимыми [23].

В 2009 году O.A. Mohamed и

соавт. исследовали сексуальную функцию у 100 пациентов, перенесших операции на сердце, и разделенных на 2 группы: АКШ с ИК (группа 1) и АКШ на работающем сердце (группа 2). ЭФ оценивалась субъективно (баллы МИЭФ-5) и объективно (ультразвуковое дуплексное сканирование полового члена – УЗДГ). Частота половых актов и баллы МИЭФ-5 были значительно выше в группе 2. Кроме того, количество пациентов, которые сообщили о послеоперационном улучшении ЭФ, было значительно выше в группе АКШ на работающем сердце ($N = 23$) по сравнению с группой АКШ в условиях ИК ($n = 13$) ($p < 0,05$). Тем не менее, не было выявлено никаких существенных изменений по данным УЗДГ сосудов полового члена (пиковая систолическая, конечно-диастолическая скорости и индекс резистентности) после операции в обеих группах. Хотя авторы пришли к выводу, что тип оперативного пособия можно считать прогностическим фактором состояния сексуальной функции после операции сердце, но не было получено четкого объяснения, как он влияет на ткани полового члена без каких-либо изменений в сосудистом русле [24].

O. Canguven и соавт. опубликовали данные анализа 28 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с подтвержденной по данным коронарографии коронарной патологией и сердечной недостаточностью 1-2 класса по NYHA. Все пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от проводимого оперативного лечения: АКШ с использованием ИК и АКШ на работающем сердце. ЭФ оценивалась с помощью анкеты МИЭФ-5. У 24 из 28 пациентов (85,7%) перед оперативным лечением отмечалась ЭД в той или иной степени. 50 % пациентов (12 из 24) с ЭД отметили незначительное улучшение ЭФ после АКШ. После АКШ средние баллы МИЭФ-5 увеличились незначительно по сравнению с исходными: в

условиях ИК с 14,8 до 15,8 ($p=0,29$), на работающем сердце – с 12,4 до 14,3 ($p = 0,11$) соответственно. Был сделан вывод о том, что после АКШ в условиях ИК и АКШ на работающем сердце баллы МИЭФ-5 увеличились, но тем не менее, улучшение ЭФ было незначительным в обеих группах. Не было выявлено существенных различий в ЭФ по данным МИЭФ-5 и уровне NO в плазме крови у пациентов, перенесших АКШ с ИК и АКШ на работающем сердце в раннем послеоперационном периоде [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из обзора литературы, охватывающего последнее десятилетие, ста-

новится очевидным, что ЭД представляет собой часть единого системного сосудистого процесса и является важным связующим звеном в проблеме системной сосудистой патологии. Этот вывод подкрепляет тот факт, что ЭД имеет общие факторы риска, единые механизмы развития с любой другой сосудистой патологией.

При принятии решения о том, какие пациенты с ЭД должны быть клинически оценены в плане ССЗ и возможности их возникновения, врач должен учитывать возраст пациента, тяжесть ЭД, продолжительность ЭД и наличие факторов риска Framingham. В свете современных научных данных становится очевидным, что ЭД – это индикатор, который отражает состояние не только половой сферы муж-

чины, но и состояние всего сосудистого русла в целом. ЭД на данном этапе развития медицины является ключевым элементом в понимании механизмов возникновения, становления и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

В то же время, очевидный факт корреляции состояния эректильной функции и сердечно-сосудистой системы, в том числе изменения сексуальной функции после проводимых манипуляций на сердце, влияние процедуры искусственного кровообращения на ЭФ, ставит новые вопросы о способах коррекции ЭД и безопасности ее проведения у пациентов, перенесших кардиохирургическое или эндоскопическое вмешательство. ■

Резюме:

Эректильная дисфункция на современном этапе развития медицины является ключевым элементом в понимании механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение числа пациентов с факторами риска патологии сердца идет параллельно с ростом во всем мире частоты половых расстройств. Каждый год около 17 млн. человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. В течение последних десятилетий активно применяются различные хирургические и эндоваскулярные методы лечения данной патологии.

Ежегодно в США проводится более 1 млн. чрескожных и около 520 тысяч хирургических процедур по реваскуляризации миокарда. В России такие операции исчисляются десятками тысяч. Помимо коронарной патологии, высокий процент оперативных вмешательств на сердце обусловлен патологией клапанов. Ежегодно осуществляется около 280 тысяч операций (в России около 10 тысяч) по имплантации различных протезов клапанов сердца. Учитывая возрастающий интерес к проблеме эректильной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и рост числа кардиохирургических вмешательств год от года, современная наука ищет ответы на ряд вопросов. Во-первых, какое влияние оказывает измененная гемодинамика на половую функцию мужчин после хирургического лечения сердечной патологии? Во-вторых, является ли оно ощутимым для пациента в новых условиях работы сердца, и стоит ли ожидать улучшения качества сексуальной жизни? Очевидный факт корреляции состояния эректильной функции и сердечно-сосудистой системы, в том числе изменения в половой сфере после проводимых манипуляций на сердце, влияние процедуры искусственного кровообращения на эректильную функцию, ставит новые вопросы о методах лечения половых расстройств и безопасности их проведения у лиц, перенесших кардиохирургическое или чрескожное вмешательство.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца, чрескожные коронарные вмешательства, искусственное кровообращение.

Key words: erectile dysfunction, cardiovascular diseases, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, prosthetic heart valves, percutaneous coronary intervention, artificial blood circulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. // *Int J Impot Res.* – 2000. – Vol. 12, Suppl. 4. P. 6-11.
2. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. // *Curr Med Res Opin.* 2004. Vol. 20, N – 5. P. 607-617.
3. Hoffman BM, Sherwood A, Smith PJ, Babyak MA, Doraiswamy PM, Hinderliter A, Blumenthal JA. – Cardiovascular disease risk, vascular health and erectile dysfunction among middle-aged, clinically depressed men. // *J Int Impot Res.* 2010. Vol. 22, N 1. P. 30-35.
4. Муталова Э.Г., Саттаров Ш.З., Нигматулина А.Э., Голубкова В.Н. – Коррекция эректильной дисфункции у больных артериальной гипертонией // *Лечащий врач.* 2010. N 4. С. 39-43.
5. Hirata H, Kawamoto K, Kikuno N, Kawakami T, Kawakami K, Saini S, Yamamura S, Dahiya R. Restoring erectile function by antioxidant therapy in diabetic rats. // *J Urol.* 2009. Vol. 182, N 5. P. 2518-2525.
6. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Вищипанов А.С., Чеишвили З. М., Вищипанов С.А. Отдаленные результаты хирургического лечения ИБС у лиц молодого возраста // *Анналы хир.* 2009. №6. С. 63-66.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004. N 3, Часть 1. С. 11-14.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. – Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // *Hypertension.* 2003. Vol. 42, N 6. P. 1206-1252.
9. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. // *J Am Coll Cardiol.* 2004. Vol. 43, N 8. P. 1405-1411.
10. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. // *Diabetes Care.* 2005. Vol. – 28, N 5. P. 1201-1203.
11. Roumeguère T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. // *Eur Urol* 2003. Vol. – 44, N 3. P. 355-359.
12. Kozak LJ, Hall MJ, Owings MF. National Hospital Discharge Survey: 2000 Annual Summary with detailed diagnosis and procedure data. // *Vital Health Stat.* 13.2002.vol. 153. P. 1-194.
13. Kim WS, Lee J, Lee YT, Sung K, Yang JH, Jun TG, Park PW. Total arterial revascularization in triple-vessel disease with off-pump and aortic no-touch technique. // *Ann Thorac Surg.* 2008. Vol.86, N 6. P. 1861-1865.
14. – Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization 2010 // *Eur Heart J.* 2010. Vol. 10, N 31. P. 2501-2555.
15. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Алекаян Б. Г., Шумков К. В., Какучая Т.Т., Медресова А.Т., Пак Н.Л., Смирнова Ю.Ю. Непосредственные результаты хирургического эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные факторы риска, прогноз // *Креативная кардиология.* 2011. – N 1. С. 41-60.
16. Бокерия Л.А., Никитина Т.Г., Скопин И.И., Ломонова А.Т., Цискаридзе И.М., Изосимова М.Г. Сравнительный анализ результатов хирургической коррекции митрального стеноза протезами «МедИнж-2». // *Сборник трудов «Протезы клапанов сердца «Мед Инж» в хирургии клапанных пороков сердца».* М., 2009. С. 118-124
17. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009. Vol. 137, N 1. P. 82–90.
18. Schumann J, Zellweger MJ, Di Valentino M, Piazzalunga S, Hoffmann A. Sexual Dysfunction before and after Cardiac Rehabilitation. // – *Rehabil Res Pract.* Vol. 2010. – 823060. doi: 10.1155/2010/823060
19. Heaton JP, Evans H, Adams MA, Smith K, Morales A. Coronary artery bypass graft surgery and its impact on erectile function: a preliminary retrospective study. // – *Int J Impot Res.* 1996. Vol. 8, – N 1. P. 35-39.
20. Gueglio G, Chamas G, Ruda Vega P, García Merletti P, Domenech A, Damia O. Erectile function after myocardial revascularization surgery. Analysis of 30 cases. // *Arch Esp Urol.* 2002. Vol. 55, N 1. P. – 57-62
21. Hizli F1, İşler B, Güneş Z, Ozatik MA, Berkmen F. What is the best predictor of postoperative erectile function in patients who will undergo coronary artery bypass surgery? // *Int Urol Nephrol.* 2007. Vol. – 39, N 3. P. – 909-912.
22. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, Salonia A, Dehò F, Rigatti P, Montorsi F, Fiorentini C. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27, N 22. P. 2632–2639.
23. Lukkarinen H, Lukkarinen O. Sexual satisfaction among patients after coronary bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty: eight-year follow-up. // *Heart Lung.* 2007. Vol. 36, N 4. P. – 262-269.
24. Mohamed OA, Bennett CJ, Roaiah MF, Helmy T, Mahran A, Hamed HA. The impact of on-pump coronary artery bypass surgery vs. off-pump coronary artery bypass surgery on sexual function // *J Sex Med.* 2009. Vol. 6, N 4. P. 1081-1089.
25. Canguven O, Albayrak S, Selimoglu A, Balaban M, Sasmazel A, Baysal A. The effect of cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgeries (on-pump versus off-pump) on erectile function and endothelium-derived nitric oxide levels international. // *Braz J Urol.* – 2011. – Vol. 37, N 6. P. 733-738.



Межрегиональная
общественная организация
«Интернет форум урологов»



ФГБУ «НИИ урологии»
Минздрава России



Гиссенский университет
имени Юстуса Либиха,
Гиссен, Германия

ПРЕДСТАВЛЯЮТ

совместную дистанционную образовательную программу
«Андрология»

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

Стань настоящим андрологом!

Дополнительная информация: www.UroEdu.ru



Эффективность Простатинола в комплексном лечении хронического простатита

Efficacy of Prostatinol in the complex treatment of chronic prostatitis

N.S. Tagirov, O.E. Tera

Our study represents the analysis of treatment outcomes and safety of Prostatinol in 40 patients (age 20 – 50 years) with chronic prostatitis (CP), chronic prostatovesiculitis and chronic urethroprostatitis. All patients had the typical symptoms – pain in the perineal and suprapubic regions, testes and loin, dysuria, deterioration of erection and decrease in penetrance phase time. CP was confirmed in all cases and all patients reported acceptable quality of life.

Two patient groups were included in the study (20 patients in each). Control group patients received antibacterial, anti-inflammatory, immune modulatory and physiotherapy. In study group all patients received additionally Prostatinol 0.5 g 2 times per day during the treatment course.

Patients in the study group reported amelioration of the symptoms at day 3 after treatment initiation, in control group – at days 5-6. Normalization in the analyses results was evident at day 10 in study group and at day 14 in control group. Libido return and normalization of erection and penetrance phase time was reported at day 20 in study group and at day 25 in the control group.

Three months after the 28-day treatment course patients were invited for control. Quality of life amelioration and satisfaction was reported by 95% of patients. Two patients from control group demonstrated signs of recurrence: clinical in one patient and laboratory in the second one at a time of 2 months after treatment.

Drawing a conclusion, Prostatinol could be recommended for the complex therapy of the CP and for prophylaxis of disease recurrence.

Н.С. Тагиров, О.Е. Тера

Амбулаторно-консультативное отделение городской больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы г. Санкт-Петербурга

Хронический простатит занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний органов мужской половой системы. Это самое частое урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет [1]. Поражая мужчин трудоспособного возраста, распространенность этого заболевания имеет и социальный аспект, поскольку наличие болевого синдрома и расстройств мочеиспускания приводят к снижению работоспособности, а при обострении заболевания – к временной утрате трудоспособности [2]. Кроме этого, хронический простатит часто сопровождается нарушением сексуальной функции, проявляющейся в эректильной дисфункции, преждевременной эякуляции, изменением эмоциональной окраски оргазма [3, 4]. Расстройства в сексуальной сфере нередко откладывают отпечаток не только на отношения в семье, но и ведут к череде эмоциональных расстройств в социальных взаимоотношения [3].

В связи с этим, при лечении больных хроническим простатитом следует не только избавить пациента от этого заболевания, но и постараться сделать это в максимально короткие сроки, и при этом не только устранить факторы, влияющие на работоспособное состояние человека (болевого синдром, расстройства мочеиспускания), но и вернуть ему ощущение полноценной жизни.

В современном арсенале урологов

помимо традиционной антибиотикотерапии, показанной при доказанности бактериальной природы заболевания, имеется ряд препаратов, обладающих комплексным действием, созданных на основе растительных компонентов или предстательной железы (пермиксон, простамол, просрамол-уно, простагут, витапрост, афала) [5-10]. Однако, в связи со значимостью этого заболевания не прекращаются исследования по повышению эффективности его терапии.

В настоящей статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности биологической добавки Простатинол в комплексном лечении хронического простатита. Особенностью этого препарата является его многокомпонентный состав, что позволяет влиять на различные звенья патогенеза хронического простатита. В состав препарата Простатинол входят:

- препараты растительного происхождения, непосредственно влияющие на предстательную железу – экстракты плодов пальмы сабаль (*Serenoa repens fructuum extract*), коры пиджеума африканского (*Pugum africanum*), семян тыквы (*Pumpkin Seed Extract*), которые подавляют воспалительный процесс в предстательной железе, улучшают сексуальную и репродуктивную функции, а также тормозят пролиферацию клеток предстательной железы, препятствуя развитию ее доброкачественной гиперплазии;

- препараты растительного происхождения, оказывающие системное

общетонизирующее влияние на организм – экстракты элеутерококка колючего (*Extractum Eleutherococci siccum*), перца (*Pepper extract*) и женьшеня (*Ginseng extract siccum*);

- аминокислоты L-аргинин, L-аланин, L-глутамин и L-глицин в комбинации с витаминами B5 и B6 и B12 способствуют нормализации метаболизма в предстательной железе за счет влияния на кровоснабжение органа и регенерацию поврежденных структур;

- витамин E, являющийся природным антиоксидантом, подавляет повреждающее действие радикалов кислорода, образующихся при воспалительном процессе;

- сульфат цинка, является необходимым компонентом сперматогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе амбулаторно-консультативного отделения городской больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы города Санкт-Петербурга было пролечено 40 больных хроническим простатитом. У 20 из них проводили стандартную терапию, заключающуюся в назначении антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов, нестероидных противовоспалительных препаратов и иммуномодуляторов, а также в прове-

дении курса физиотерапевтических процедур. Другие 20 больных помимо этой терапии получали Простатинол по одной капсуле два раза в день. Длительность лечения в обеих группах составляла 28 дней.

У всех больных была типичная клиническая картина хронического простатита, заключающаяся в наличии болевых ощущений в области промежности, надлобковой области, яичках, пояснице, имелись также функциональные нарушения мочеиспускания, ухудшение эрекции и сокращение продолжительности полового акта. Бактериальная природа хронического простатита у больных была подтверждена бактериальным исследованием 3-й порции мочи и секрета предстательной железы, в которых выявляли рост микроорганизмов (кишечная палочка, энтеробактер, протей, клебсиелла), в титре не менее чем 10^3 КОЕ/мл. Объем предстательной железы колебался в пределах 25-36 см³, уровень ПСА ни у одного из больных не превышал 4 нг/мл. По данным урофлоуметрии у всех пациентов отмечено снижение максимальной скорости мочеиспускания до 8-14 мл/сек.

У больных, включенных в исследование, не имелось злокачественных заболеваний органов мочеполовой си-

стемы, заболеваний мочевого пузыря, инфравезикальной обструкции, а также заведомо известной аллергии на любой компонент, входящий в исследуемый препарат. Больные систематически не принимали лекарственных средств, влияющих на функцию мочевого пузыря, и не имели тяжелых сопутствующих заболеваний.

Все пациенты проходили обследование 4 раза: до лечения, на 10-14-й день лечения, после лечения и через 3 месяца после лечения. Общая продолжительность наблюдения составила 4 месяца.

Оценку эффективности проведенного лечения оценивали по данным объективных методов исследования: урофлоуметрии, УЗИ предстательной железы, бактериологическому исследованию секрета предстательной железы или 3-й порции мочи, а также по субъективной оценке выраженности симптомов простатита самим больным в процентах (100% – отличное состояние, все симптомы ликвидированы, 0% – изменений не произошло) и также по индексу качества жизни, который определялся в баллах: 2-прекрасно, 1-хорошо, 0 –удовлетворительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблицах 1 и 2 представлена динамика изменения изученных показателей в процессе лечения больных обеих групп.


В группе больных, получавших стандартную терапию, уменьшение симптоматики началось через 5-7 дней после начала лечения, а существенное улучшение состояния зарегистрировано лишь при 3-м визите к врачу. При этом у некоторых больных остались симптомы простатита (субъективная оценка состояния в среднем по группе менее 100%). Ситуация не изменилась и на 4-м визите. У больных, получавших Простатинол, симптомы простатита полностью исчезли уже через 3-4 дня терапии. Субъективная оценка больными своего состояния при 3-м и 4-м визитах составляла 100%. 

Таблица 1. Динамика показателей эффективности лечения у больных контрольной группы, получавших стандартную терапию

Параметры	Визиты			
	1	2	3	4
Выраженность субъективных симптомов простатита (%)	68±10,2	68±9,5	95±3,2*	90±3,4*
Q max (мл/сек)	8±4,9	8±3,5	14±2,9*	14,8±2,6*
Объем предстательной железы (см ³)	32±5,7	32±4,9	28±3,7	27±2,9
Оценка качества жизни (баллы)	1,3±0,8	1,6±0,7	2±0,0	2±0,0*

* $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1

Таблица 2. Динамика показателей эффективности лечения больных, получавших дополнительно к стандартной терапии Простатинол

Параметры	Визиты			
	1	2	3	4
Выраженность субъективных симптомов простатита (%)	68±9,9	70±9,7	100±0,0*	100±0,0*
Q max (мл/сек)	8±4,9	9±3,5	14,8±2,9*	15±2,6*
Объем предстательной железы (см ³)	32±5,1	31±4,5	27±2,9	26,4±3,3
Оценка качества жизни (баллы)	1,0±0,5	1,2±0,6	1,9±0,3*	2±0,0*

* $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1

Динамика индекса качества жизни в обеих группах была примерно одинаковой.

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы или мочи выявило отсутствие возбудителя инфекции в группе больных, получавших стандартное лечение после 14 дней антибиотикотерапии, а у больных, дополнительно получавших Простатинол – после 10 дней.

На фоне лечения в обеих группах больных отмечено уменьшение объема предстательной железы, происходящее вследствие ликвидации воспалительного процесса и отека органа. При этом у пациентов контрольной группы объем предстательной железы уменьшался медленнее: к 4-у визиту объем простаты стал 27 см³, тогда как у пациентов основной группы такие же результаты отмечены уже при 3-м визите. Объемная скорость потока мочи в обеих группах постепенно возросла до значений возрастной нормы (≤ 15 мл/сек), но у пациентов основной

группы это зарегистрировано уже при 3-м визите при том, что у пациентов контрольной группы Qmax значительно изменилась лишь к 4-у визиту и максимально составляла 14,8 мл/сек.

На фоне ликвидации симптомов простатита у больных улучшалась эректильная функция, отмечено возвращение либидо, усиление эрекции и увеличение продолжительности полового акта. Однако, если в контрольной группе существенное улучшение происходило после 25 дней терапии, то у больных, дополнительно получавших Простатинол, – в пределах 20 дней.

Ни у одного из больных, принимавших Простатинол, не зарегистрировано нежелательных побочных эффектов, что свидетельствует о безопасности препарата.

Контрольное обследование больных, проведенное через 3 месяца после окончания лечения, выявило, что из 20 больных контрольной группы у 1 пациента через 2 месяца вновь появились симптомы простатита, а еще у 1 боль-

ного рецидивировала инфекция, тогда как в группе из 20 больных, получавших дополнительно к стандартному лечению Простатинол, у всех сохранялся стойкий положительный эффект лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов обеих групп в результате лечения достигнут положительный результат, их удовлетворяющий, но у больных основной группы, принимавших дополнительно к стандартной терапии Простатинол, лечение проходило эффективнее и быстрее. Препарат является абсолютно безопасным и не вызывает побочных эффектов.

На основании полученных данных можно рекомендовать препарат Простатинол не только в составе комбинированной терапии лечения хронического простатита, но и для профилактики обострений заболевания. ■

Резюме:

Представлены результаты исследования по изучению эффективности и безопасности применения препарата Простатинол в комплексном лечении больных, страдающих хроническим бактериальным простатитом. В исследовании участвовали две группы пациентов. Больные контрольной группы (20 человек) получали стандартную терапию. В основной группе 20 пациентов дополнительно принимали Простатинол 0,5 г по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 28-дневного курса терапии. В результате исследования отмечено, что в основной группе симптомы стали уменьшаться на 3-й день терапии, больные контрольной группы заметили изменения только на 5-7-й дни терапии. Отсутствие воспалительных изменений в лабораторных анализах у больных основной группы отмечено на 10-й день лечения, у пациентов контрольной группы на 14-й день лечения. Возвращение либидо, усиление эрекции и увеличение продолжительности полового акта у больных основной группы стали появляться на 20 день терапии, у пациентов контрольной группы к 25-му дню терапии. При контрольном обследовании через 3 месяца у 2 больных контрольной группы через 2 месяца возник рецидив заболевания, тогда как в группе пациентов основной группы, получавших дополнительно к стандартной терапии Простатинол, признаков рецидивов не выявлено.

На основании полученных данных можно рекомендовать препарат Простатинол не только в составе комбинированной терапии лечения хронического простатита, но и для профилактики обострений заболевания.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, лечение, фитопрепараты, Простатинол.

Key words: chronic bacterial prostatitis, vesiculitis, treatment, herbal therapy, Prostatinol.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология национальное руководство [под ред. Н.А.Лопаткина], М., 2011, С. 537-550
2. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М. 1998. 304 с.
3. Руководство по андрологии [под ред. О.Л.Тиктинского], М. 1999. С. 51-70
4. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М. 2006. С. 52-96
5. Медведев А.А. Экстракт *Sergenoa геренс* в лечении больных простатитом: Автореф. дис. ... канд. мед наук. М., 2001. ... с.
6. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения *Sergenoa геренс* у пациентов с риском прогрессирования аденомы простаты. // Урология. 2013. N 4. С. 32-36
7. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э., Цуканов А.Ю., Теодорович О.В., Медведев В.Л., Комяков Б.К., Журавлев В.Н., Новиков А.И., Еркович А.А., Охоботов Д.А., Карпов В.К., Зубков А.Ю. Применение ПростаДоза у больных хроническим простатитом. Результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования. // Урология. 2013. N 6. С. 65-72
8. Жаверт Е.С., Дугина Ю.Л., Бровская Т.Г., Хейфец И.А., Эпштейн О.Э., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Пахомова А.В. Экспериментальное изучение эффективности препарата афалаза в условиях хронического асептического воспаления предстательной железы. // Урология. 2013. N 1. С. 50-53
9. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность витапрост у больных хроническим простатитом. // Урология. 2012. N 4. С. 88-91
10. Пульбере С.А., Авдошин В.П. Комбинированная терапия больных острым простатитом с применением фитопрепарата простагут форте. // Урология. 2012. N 5. С. 53-56



ПРОСТО И НАДЕЖНО!

ОБЛЕГЧЕНИЕ СИМПТОМОВ ПРОСТАТИТА

ПРОСТАТИНОЛ разработан с учётом того, что простатит – заболевание сложное и подход к нему нужен многоплановый. Действие комплекса обусловлено его богатейшим составом: экстракты пальмы сабаль, пиджеума, семян тыквы, элеутерококка, перца, женьшеня; ценные аминокислоты L-аргинин, L-аланин, L-глутамин, L-глицин; витамины E, B5, B6, B12 и незаменимый цинк.



ПРОСТАТИНОЛ – НАТУРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ

- ▶ уменьшение гиперплазии простаты
- ▶ уменьшение отёка предстательной железы
- ▶ восстановление функций органа
- ▶ облегчение симптомов простатита
- ▶ восстановление сексуального здоровья
- ▶ улучшение функций мочевого пузыря и уретры
- ▶ усиление защитных функций организма
- ▶ предотвращение раннего семяизвержения

ПРОСТОТА ПРИРОДЫ – ПРОСТАТИНОЛ!



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Сравнительный рандомизированный анализ эффективности и безопасности субуретральных петель TVT-O и TVT-Abbrevo при коррекции недержания мочи у женщин

Comparative analysis of the efficacy and safety of suburethral slings TVT-O and TVT-Abbrevo in female incontinence treatment

M.Y. Gvozdev, N.V. Tupikina, G.R. Kasyan, Y.V. Ivanova, A.V. Glotov, D.M. Deryagina, D.Y. Pushkar

Introduction. Transobturator approach to the sling placement for female incontinence is linked to some risks: vaginal wall perforation, damage of the adductor muscles of the thigh and obturator nerves, which could lead to the development of chronic pelvic pain syndrome. New surgical device TVT-Abbrevo, shortened version of TVT-O, could minimize the tissue traumatization.

Aim of the study was to compare treatment outcomes with regard to urinary continence for two surgical devices – TVT-O and TVT-Abbrevo.

Materials and methods. The study included 74 patients with stress urinary incontinence, which were randomized using the block principle. TVT-O was implanted in 36 patients, modified TVT-Abbrevo implantation was done in 38 patients.

Results. Groups were similar concerning the preoperative characteristics. Intra- and postoperative complications were few. Cough test was negative in most patients at 1 month after operation and during the extended follow up with an insignificant trend to better results in TVT-Abbrevo group. Significant differences in the pain intensity and analgesics use were also absent.

Conclusions. TVT-Abbrevo has the similar efficacy and safety profile as TVT-O operation.

М.Ю. Гвоздев¹, Н.В. Тупикина¹, Г.Р. Касян¹, Ю.В. Иванова¹, А.В. Глотов¹, Д.М. Дерягина², Д.Ю. Пушкар¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава России

²НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Недержание мочи при напряжении (НМПН) является одним из наиболее социально значимых заболеваний женщин, распространенность которого стремительно увеличивается с возрастом [1]. Несмотря на то, что данное состояние не представляет угрозы для жизни, НМПН оказывает значительное влияние на физический, психоэмоциональный и социальный статус женщины.

Согласно рекомендациям Международного Комитета по удержанию мочи за 2002 год (International Continence Society – ICS), недержание мочи является «состоянием, при котором непроизвольная потеря мочи представляет собой социальную и гигиеническую проблему» [2]. Недержание мочи может быть расценено как симптом, о котором сообщает сама пациентка, и как признак, который выявляется при объективном обследовании.

Для лечения НМПН был предложен целый ряд оперативных пособий, однако все они были достаточно инвазивны, а их эффективность не достигала приемлемого уровня. В начале 90-х годов XX века U. Ulmsten и соавт. предложили высокоэффективную и достаточно легко выполняемую методику имплантации синтетической петли TVT, разме-

щаемую под среднюю треть уретры, которая завоевала широкую популярность среди урологов, занимающихся лечением НМПН [3]. Однако слепое проведение троакаров через Ретциево пространство приводило к ряду серьезных осложнений. В частности, описаны случаи перфорации мочевого пузыря, а также повреждения сосудисто-нервных пучков и прямой кишки [4-9].

В 2001 году E. Delorme предложил свою методику имплантации, при которой лента проводилась через запираемые отверстия и выводилась во влагалище (операция TOT, техника "снаружи – внутрь") [10]. J.N. De Leval модифицировал данную операцию, предложив вариант проведения петли из небольшого разреза на передней стенке влагалища через запираемые отверстия на кожу. Данная техника получила название "изнутри-наружу", а сама операция – TVT-O [11].

Однако трансобтураторный доступ сопряжен с риском перфорации сводов влагалища, повреждения приводящих мышц бедра и, что самое главное, запираемых нервов, что может привести к развитию синдрома хронической тазовой боли [12-14].

Необходимо отметить, что послеоперационный болевой синдром может быть вызван рядом причин. Боль в поясничной области, а также

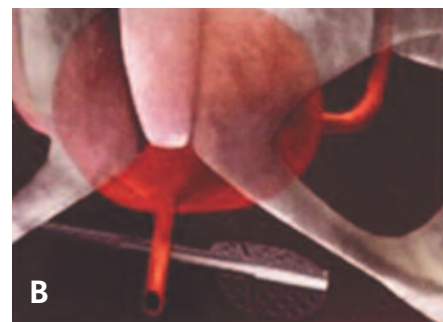
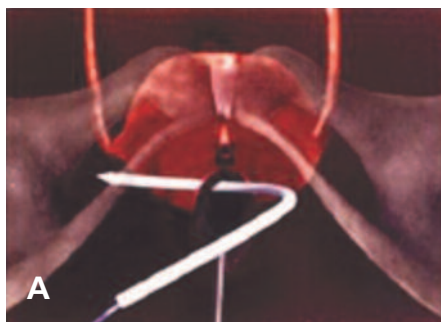


Рис. 1. Этапы выполнения операции TVT-Abbrevio

А – этап проведения троакара через правое запирающее отверстие, Б, В – этапы проведения субуретральной синтетической петли

в области коленных и тазобедренных суставов может быть вызвана длительным пребыванием пациентки во время операции в литотомическом положении. Боль в паховой области может быть вызвана пенетрацией запирающей мембраны, запирающих и приводящих мышц ножницами, проводником либо самой петлей. Также причиной боли может быть реакция окружающих тканей на инородное тело – петлю, расположенную в непосредственной близости от периферических ветвей запирающего нерва.

В данном контексте становится очевидной необходимость совершенствования оперативной техники с целью минимизации подобных осложнений, значительно снижающих качество жизни пациенток.

В связи с этим была разработана модификация операции TVT-O – операция TVT-Abbrevio. Данная петля имеет меньшие размеры по сравнению с петлей TVT-O, что позволяет минимизировать травматизацию приводящих мышц бедра и запирающих нервов, а также выполнять более щадящее рассечение тканей (рис. 1, 2).

Цель настоящей работы заключается в сравнении результатов лечения недержания мочи с использованием субуретральной синтетической петли TVT-O и TVT-Abbrevio.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии МГМСУ с января 2011 по май 2012 года на базе ГКБ №50 проведено рандомизированное сравнительное проспективное исследование, в котором при-

няли участие пациентки, страдающие недержанием мочи при напряжении.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациенток стрессовой формы недержания мочи либо смешанной формы с преобладанием стрессового компонента, положительный кашлевой тест, а также максимальная цистометрическая емкость более 300 мл. Использовались следующие критерии исключения: наличие остаточной мочи более 200 мл, преобладание императивного компонента смешанной формы недержания мочи, нейрогенный мочевой пузырь, инфекция нижних мочевых путей, наличие сопутствующего пролапса тазовых органов, требующего хирургического лечения, проведение симультанных оперативных пособий.

Оценка клинической выраженности расстройств мочеиспускания и качества жизни пациенток проводилась с использованием русских версий международных опросников Urogenital Distress Inventory (UDI-6) и Incontinence Impact Questionnaire - 7 (IIQ-7) (Приложения 1 и 2).

При выборе методики опера-

тивного лечения применялся метод блоковой рандомизации. Так, всем больным, поступавшим на лечение во 2-ое урологическое отделение клиники урологии МГМСУ в 2011-2012 годах, удовлетворяющим критериям включения и исключения, согласившимся участвовать в исследовании, выполнялась операция TVT-O. Больным с недержанием мочи, поступавшим в 4-ое урологическое отделение клиники урологии МГМСУ, выполнялась операция TVT-Abbrevio.

В послеоперационном периоде с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (Linkert), где 0 баллов – отсутствие боли, а 100 баллов – максимально выраженный болевой синдром, оценивалась выраженность болевого синдрома через 12, 24 часа и спустя один месяц после оперативного вмешательства (Приложение 3). Также оценивалось число введенных инъекций ненаркотических анальгетиков в первые сутки после операции.

Главными критериями эффективности лечения являлись устранение субъективных (согласно данным опросников) и объективных

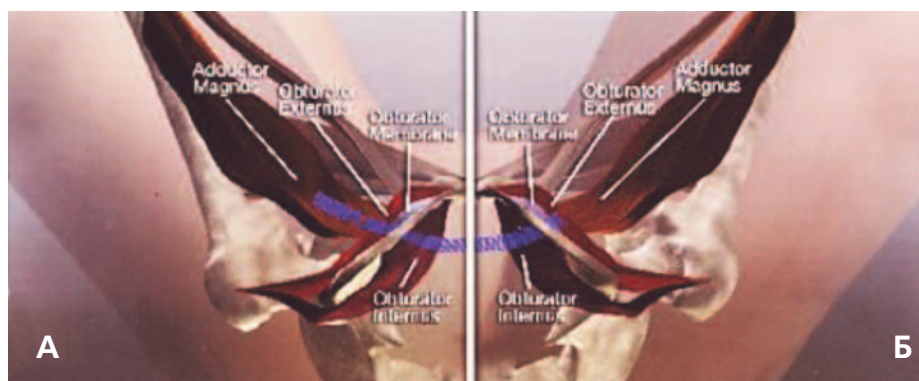


Рис. 2. Схема расположения субуретральных петель TVT-O (А) и TVT-Abbrevio (Б)

(отрицательный кашлевой тест) признаков НМПН через 1 год после хирургического вмешательства. Критериями безопасности хирургических методик являлись частота интра- и постоперационных осложнений. Кроме того, проведена оценка показателей качества жизни и степени выраженности послеоперационного болевого синдрома, локализованного в паховой области.

Статистический анализ данных был произведен с помощью программ-

ного пакета R-проект путем сравнения выборок с помощью критерия Вилкоксона и Мак-Немара. Значение p менее 0,05 рассматривалось как статистически достоверное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 2011-2012 гг. в исследование было включено 74 пациентки, страдавших НМПН. Все операции выполнялись 4 опытными хирургами клиники урологии МГМСУ. Операция

TVT-O была выполнена 36 пациенткам, другим 38 пациенткам – модифицированная операция TVT-Abbrevio. Исходные характеристики (возраст, индекс массы тела, статус менопаузы, количество беременностей и родов, оперативные вмешательства в анамнезе, данные заполненных опросников по выраженности симптомов и качеству жизни) статистически не отличались в обеих группах ($p>0,05$) (табл. 1). Интраоперационных осложнений в исследуемых группах зарегистрировано не было. У одной пациентки в группе со стандартной методикой после удаления уретрального катетера и возобновления самостоятельного мочеиспускания было отмечено наличие остаточной мочи более 100 мл, что потребовало проведения интермиттирующей катетеризации и детрузорстимулирующей терапии в течение 7 дней с положительным эффектом. Возникшая у двух пациенток той же группы гиперактивность детрузора стабилизирована назначением холинолитиков в послеоперационном периоде (табл. 2). Различия в отношении сравнения выраженности болевого синдрома и количества используемых анальгетиков были статистически не достоверны в обеих группах, хотя в раннем послеоперационном периоде уровень боли после стандартной методики был выше в сравнении с модифицированной методикой (11 против 5%).

В общей сложности кашлевой тест был отрицательный у большинства пациенток через 1 месяц после операции, при этом в группе с модифицированной методикой данный показатель оказался выше в сравнении со стандартной методикой (85% против 92%), однако это не было статистически значимо ($p>0,05$). В группе с модифицированной методикой в меньшем проценте случаев наблюдался синдром гиперактивного мочевого пузыря (11% против 5,2%), но достоверных различий в отношении поздних послеоперационных осложнений также получено не было (табл. 3). Уровень болевого синдрома не превышал 8% в обеих исследуемых группах.

В последствии оценка состояния

Таблица 1. Сравнительный анализ данных пациенток до операции

Параметры	TVT-O	TVT-Abbrevio	p-value
Число пациенток	36	38	
Возраст, лет (Mean±SD)	58,42±10,8	55,26±9,36	>0,05
Роды (Mean±SD)	1,66±0,68	1,87±0,81	>0,05
Беременности (Mean±SD)	3,97±2,23	4,37±2,41	>0,05
Индекс массы тела (Mean±SD)	29,03±4,96	29,00 ±5,07	>0,05
Менопауза, % (95% ДИ)	77,14%(95% ДИ 62,5-91,78%)	66% (95%ДИ 50,2-81,8)	>0,05
UDI-6 (Mean±SD)	6,83±2,56	8,09 ±3,37	>0,05
IIQ-7(Mean±SD)	15,57±5,16	13,77 ±6,56	>0,05
Смешанное недержание мочи, %	28%	26,3%	>0,05
Операции по коррекции пролапса в анамнезе, % (95% ДИ)	16% (95% ДИ 0,34-22,52%)	21% (95% ДИ 7,4-34,6%)	>0,05

Таблица 2. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения

Параметры	TVT-O	TVT-Abbrevio	p-value
Осложнения интраоперационные, %	0	0	
Осложнения послеоперационные:			
Гематома, % (95% ДИ)	0	0	
Q max менее 12 мл/сек, % (95% ДИ)	2,7% (95% ДИ 0-8,42%)	0	
Остаточная моча более 100 мл, % (95% ДИ)	2,7% (95% ДИ 0-8,42%)	0	
Болевой синдром в целом, % (95% ДИ)	11% (95% ДИ 0,33-21,89%)	5% (95% ДИ 0-12,4%)	>0,05
ГАМП, % (95% ДИ)	5,56% (95% ДИ 0-13,42%)	0	
Уровень боли через 12 часов (0-100 баллов) (Mean±SD)	26,32 ±23,62	26,47± 21,49	>0,05
Уровень боли через 24 часа (0-100 баллов) (Mean±SD)	8,95±14,1	8,82 ±12,19	>0,05
Количество инъекций нестероидных противовоспалительных препаратов (Mean±SD)	0,68±0,75	0,76± 0,66	>0,05

Таблица 3. Наблюдение спустя 1 месяц после операции

Параметры	TVT-O	TVT-Abbrevio	p-value
Кашлевой тест, %	85% «-» 15% «+» (95% ДИ 2,3-28,1%)	92% «-» 8% «+» (95% ДИ 0-16,4%)	>0,05
Отдаленные осложнения:			
Q max менее 12 мл/сек, % (95% ДИ)	2,7% (95% ДИ 0-8,42%)	2,6% (95% ДИ 0-7,9%)	>0,05
Остаточная моча более 100 мл, % (95% ДИ)	0	0	
Болевой синдром в целом, % (95% ДИ)	8,33% (95% ДИ 0-17,81%)	8,0% (95% ДИ 0-16,9%)	>0,05
ГАМП, % (95% ДИ)	11% (95% ДИ 0,32-21,89%)	5,2% (95% ДИ 0-12,6%)	
Воспалительные заболевания нижних стенок мочевых путей, % (95% ДИ)	2,7% (95% ДИ 0-8,42%)	0	P=>0,05
Эрозия влагалища, % (95% ДИ)	0	0	
Уровень боли через 1 месяц (0-100 баллов) (Mean±SD)	2,1±7,13	2,35± 5,62	>0,05

пациенток проводилась в течение года с помощью телефонного интервью и повторного визита. Положительный результат хирургического лечения (отрицательная кашлевая проба) отмечался у 84% и 89% в группе со стандартной и модифицированной методикой соответственно. Сравнение данных опросников UDI-6 и IIQ-7, заполненных на этапе послеоперационного наблюдения, показало наличие статистически значимой разницы между выборками после лечения только по результатам опросника IIQ-7, посвященного оценке качества жизни пациенток. При этом худший балл отмечался в группе со стандартной методикой, что возможно объясняется преобладанием синдрома гиперактивного мочевого пузыря в данной группе в сравнении с модифицированной методикой. Различия в отношении сравнения выраженности болевого синдрома были статистически не достоверны в обеих группах (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность трансобтураторного доступа для проведения петли способствует все большему его применению для лечения стрессового недержания мочи. Выбор метода проведения троакарных диктуется, прежде всего, предпочтением хирурга, так как эффективность и безопасность петлевой субуретральной пластики TVT-O и TOT практически полностью сопоставима [15-16].

В отношении сравнения результатов стандартных и модифицированных хирургических методик трансобтураторным доступом насчитываются единичные публикации. Так J. Leval и соавт. приводят сравнение годичных результатов применения свободной синтетической петли TVT-O в

сравнении с ее модификацией TVT-Abbrevio, результаты которого коррелируют с полученными нами данными [17]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что модифицированный вариант вмешательства TVT-O обладает такой же безопасностью и эффективностью, как и оригинальная операция TVT-O.

Кроме того, в представленном нами исследовании после применения модифицированной методики отмечены более низкие показатели выраженности болевого синдрома в паховой области в первые сутки после оперативного лечения, но не в последующем. Следовательно, можно сделать предположение, что уменьшение объема диссекции во избежание перфорации запирающих мышц и мембраны снижает выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. В ряде случаев, уровень болевого порога после хирургического вмешательства зависит от особенностей анатомии малого таза и анестезиологического пособия.

Согласно анатомическим исследованиям В.М. Ridgeway и соавт. укороченная до 12 см петля TVT-Abbrevio пересекает все критически важные для фиксации структуры – внутреннюю и наружную запирающие мышцы с запирающей мембраной, однако с минимальным прилеганием к приводящей мышце бедра [18].

Учитывая отсутствие значимых различий по частоте осложнений, динамике клинической картины и качества жизни в послеоперационном периоде, можно говорить о том, что модифицированная методика TVT-Abbrevio обеспечивает оптимальную поддержку средней уретры, как и стандартная методика.

В настоящем моноцентровом рандомизированном исследовании

ограничением является относительно малая выборка пациентов и отсутствие «ослепления» как пациента, так и исследователя, что затрудняет объективную оценку уровня болевого синдрома после перенесенных операций. Однако наличие контрольной группы и блоковой рандомизации является преимуществом настоящей работы, представляющей собой первый сравнительный опыт применения данной методики в Российской Федерации. Безусловно, очевидна необходимость проведения многоцентровых рандомизированных сравнительных исследований с большей выборкой пациенток (в том числе пациенток с узким тазом) и различными видами анестезиологического пособия для оценки безопасности настоящей модификации в отношении болевого синдрома.

ВЫВОДЫ

Трансобтураторный доступ сопряжен с риском перфорации сводов влагалища, повреждения приводящих мышц бедра и запирающих нервов, что может привести к развитию хронической тазовой боли. Петля TVT-Abbrevio имеет меньшие размеры по сравнению с петлей TVT-O, что позволяет минимизировать травматизацию тканей. Цель настоящей работы заключалась в сравнении результатов лечения недержания мочи с использованием субуретральной синтетической петли TVT-O и TVT-Abbrevio. Кашлевой тест был отрицательный у большинства пациенток через 1 месяц после операции и в отдаленном периоде, при этом в группе с модифицированной методикой данный показатель оказался выше в сравнении со стандартной методикой, однако это не было статистически значимо. Различия в отношении выраженности болевого синдрома и количества используемых анальгетиков также не были статистически достоверны в обеих группах. Таким образом, можно сделать вывод о том, что операция TVT-Abbrevio обладает такой же безопасностью и эффективностью, как и оригинальная операция TVT-O. ■

Таблица 4. Отдаленные результаты операции

Параметры	TVT-O	TVT-Abbrevio	p-value
Время наблюдения после операции (мес.) (Mean±SD)	13±4,14	9,13± 5,38	
Кашлевой тест, % (95% ДИ)	84% «-» 16% «+» (95% ДИ 3,9-29,5%)	89% «-» 11% «+» (95% ДИ 0,78-21,22%)	>0,05
UDI-6 (Mean±SD)	2,83 ±3,8	2,08 ± 3,05	>0,05
IIQ-7 (Mean±SD)	3,83 ± 7,5	0,97± 2,35	P = 0,0285

Приложение 1.

Вопросник UDI-6 (Urinary Distress Inventory-6):

1. Бывает ли у Вас учащённое мочеиспускание?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

2. Бывает ли у Вас недержание мочи вследствие сильного позыва к мочеиспусканию?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

3. Бывает ли у Вас недержание мочи при кашле, чихании, или смехе?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

4. Теряете ли Вы мочу в незначительных количествах (по каплям)?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

5. Испытываете ли Вы затруднение опорожнения мочевого пузыря?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

6. Испытываете ли Вы боль или ощущение дискомфорта в нижних отделах живота или области половых органов?

 Нет [0] Да [1-3]

Если Да, то на сколько сильно это Вас беспокоит?

 немного [1] умеренно [2] сильно [3]

Приложение 2.

Вопросник IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire-7)

Как сильно недержание мочи влияет:	Нет	Немного	Умеренно	Сильно
На выполнение Вами домашней работы?	0	1	2	3
На Вашу физическую активность (прогулки, плавание и другие нагрузки)?	0	1	2	3
На Ваш досуг (посещение концертов и т.д.)?	0	1	2	3
На Вашу способность путешествовать более чем 30 мин. на автобусе, машине?	0	1	2	3
На Ваше участие в общественных мероприятиях вне Вашего дома?	0	1	2	3
На Ваше эмоциональное состояние (нервозность, депрессия)?	0	1	2	3
На ощущение подавленности?	0	1	2	3

Приложение 3.

Визуальная аналоговая шкала боли (Linkert)

Оцените уровень болевого синдрома (0 – нет боли, 100 – максимально возможная боль) через 12 часов (на 10 часов вечера дня операции) после проведённой операции (поставьте вертикальную отметку):



Оцените уровень болевого синдрома (0 – нет боли, 100 – максимально возможная боль) через 24 часов (на 10 часов утра следующего дня) после проведённой операции (поставьте вертикальную отметку):



Оцените уровень болевого синдрома (0 – нет боли, 100 – максимально возможная боль) через 1 месяц после проведённой операции (поставьте вертикальную отметку):



Резюме:

Как известно, трансобтураторный доступ проведения субуретральной петли при лечении недержания мочи при напряжении сопряжен с риском перфорации сводов влагалища, повреждения приводящих мышц бедра и запирающих нервов, что может привести к развитию хронической тазовой боли.

Новая укороченная модификация субуретральной петли TVT-O, TVT-Abbrevo позволяет минимизировать травматизацию тканей.

Цели и задачи: сравнение результатов лечения недержания мочи с использованием субуретральной синтетической петли TVT-O и TVT-Abbrevo.

Материалы и методы: в исследование было включено 74 пациенток, страдающих недержанием мочи при напряжении и соответствующих критериям включения и исключения. В исследовании был применен метод блоковой рандомизации. Операция TVT-O была выполнена 36 пациенткам, 38 пациенткам – модифицированная операция TVT-Abbrevo.

Результаты: группы пациенток были схожи по предоперационным характеристикам. Отмечено незначительное число интра- и послеоперационных осложнений. Кашлевой тест был отрицательный у большинства пациенток через 1 месяц после операции и в отдаленном периоде, при этом в группе с модифицированной методикой данный показатель оказался выше в сравнении со стандартной методикой, однако это не было статистически значимо. Различия в отношении сравнения выраженности болевого синдрома и количества используемых анальгетиков также не были статистически достоверны в обеих группах.

Выводы: операция TVT-Abbrevo обладает такой же безопасностью и эффективностью, как и оригинальная операция TVT-O.

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении, хирургическое лечение, трансобтураторный доступ, субуретральная укороченная петля.

Key words: stress urinary incontinence, surgical treatment, transobturator access, suburethral shortened sling.

ЛИТЕРАТУРА

- Sandvik H, Hunskaar S, Seim A, Hermstad R, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female urinary incontinence and its implementation in an epidemiologic survey. // J Epidemiol Community Health. 1993. Vol. 47, N 6. P. 497–499.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology in lower urinary tract function. Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. // Neurourol Urodyn. 2002. Vol. 21, N 2. P. 167–178.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G: An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996. Vol. 7, N 2. P. 81–86.
- Latthe PM, Foon R, Toozs-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. // BJOG. 2007. Vol. 114, N 5. P. 522–531.
- Sergent F, Sebban A, Verspyck E., Sentilhes L, Lemoine JP, Marpeau L. Per- and postoperative complications of TVT (tension-free vaginal tape). // Prog Urol. 2003. Vol. 13, N 4. P. 648–655.
- Hermieu JF. Complications of the TVT technique. // Prog Urol. 2003. Vol. 13, N 3. P. 459–465.
- Nilsson CG, Falconer C, Rezapour M. Seven-year follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of urinary incontinence. // Obstet Gynecol. 2004. Vol. 104, N 6. P. 1259–1262.
- Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D. Long-term results with tension-free vaginal tape on mixed and stress urinary incontinence. // Obstet Gynecol. 2005. Vol. 106, N 1. P. 38–43.
- Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F, Guercio E, Maffioli M, Magatti F, Spreafico L. Tension-Free vaginal tape: analysis of outcomes and complications in 404 stress incontinent women. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12, Suppl. 2. P. 24–27.
- Delorme E. La bandelette trans-obturatrice: un procédé miniinvasif de traitement de l'incontinence urinaire de la femme. // Prog Urol. 2001. Vol. 11. P. 656–659.
- De Leval J. N Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. // Eur Urol. 2003. Vol. 44, N 6. P. 724–730.
- Bonnet P, Waltregny D, Reul O, de Leval J. Transobturator vaginal tape inside-out (TVT-O) for the surgical treatment of female stress urinary incontinence: anatomical considerations. // J Urol. 2005. Vol. 173, N 4. P. 1223–1228.
- Reisenauer C, Kirschniak A, Drews U, Wallwiener D. Transobturator vaginal tape inside-out. A minimally invasive treatment of stress urinary incontinence: surgical procedure and anatomical conditions. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006. Vol. 127, N 1. P. 123–129.
- Waltregny D, de Leval J. The TVT-obturator surgical procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: a clinical update. // Int Urogynecol J. 2009. Vol. 20, N 3. P. 337–348.
- Lee KS, Choo MS, Lee YS, Han JY, Kim JY, Jung BJ, Han DH. Prospective comparison of the 'inside-out' and 'outside-in' transobturator-tape procedures for the treatment of female stress urinary incontinence. // Int Urogynecol J. 2008. Vol. 19, N 4. P. 577–582.
- Al-Singary W, Shergill IS, Allen SE, John JA, Arya M, Patel HR. Trans-obturator tape for incontinence: a 3-year follow-up. // Urol Int. 2007. Vol. 78, N 3. P. 198–201.
- de Leval J, Thomas A, Waltregny D. The original versus a modified inside-out transobturator procedure: 1-year results of a prospective randomized trial. // Int Urogynecol J. 2011. Vol. 22, N 2. P. 145–156.
- Ridgeway BM, Arias BE, Barber MD. Variation of the obturator foramen and pubic arch of the female bony pelvis. // Am J Obstet Gynecol. 2008. Vol. 198, N 5. P. 546 e1–546 e4.

Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему

Prosthetic reconstruction of the pelvic floor using vaginal approach: contemporary view

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin

The problem of the surgical treatment in female patients with pelvic organ prolapse and stress incontinence of the middle and elderly age group is very actual, given wide prevalence of the disease and the absence of the effective conservative treatment. This review is devoted to the actual state of prosthetic pelvic floor reconstruction. Uncomplicated stress urinary incontinence (SUI) is a place for active recommendations to implant the full-size midurethral slings, given the suboptimal efficacy of mini-slings. Transobturator slings fit ideally in case of concurrent urgency, retropubic slings – in case of internal sphincter insufficiency. Modern data from multicentric studies shows the strict practicability for using of synthetic endoprotheses in the anterior pelvic floor compartment (pronounced cystocele), which tends to decrease the risk of recurrence by a factor of 3 in comparison with traditional techniques. Available data reveals also the moderate advantages using the synthetic prostheses in the middle compartment of the pelvic floor (apical prolapse due to defect of the sacro-uterine ligaments). Nevertheless, the posterior compartment seems not to be better managed with synthetic devices compared to traditional surgery. Importantly, the operations should be done by experienced surgeons to prevent the implant-associated complications. The most pronounced benefit of the prosthetic reconstruction seems to be in the group of the patients with severe forms of the prolapse and high risk of recurrence. Our review will help the practical specialists to weight the advantages and disadvantages of the modern surgical methods in patients with pelvic floor diseases and eventually select the best treatment approach.

Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, отделение урологии

Пролапс тазовых органов (ПТО) и стрессовое недержание мочи (СНМ) относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям у женщин средней и старшей возрастной группы. По данным Л.В. Адамян и В.И. Кулакова в России проявления ПТО наблюдаются у 15-40 % женского населения [1, 2]. Симптомы СНМ в нашей стране встречаются у 38,6% женщин [3]. Согласно данным масштабного популяционного исследования J.M. Wu с соавт., каждая пятая женщина к 80 годам переносит операцию по поводу СНМ или ПТО, причем при СНМ пик хирургической активности приходится на возраст 46 и 70-71 год (3,8-3,9 на 1000 женщин), при ПТО на 71-73 года (4,3 на 1000 женщин) [4].

Конец XX – начало XXI века ознаменовались бурным развитием протезирующей тазовой хирургии. В 1996 г. Ethicon (США) представил синтетическую петлю для лечения СНМ (TVT™), а в 2004 г. AMS (США) первые наборы для тазовой реконструкции (Arogee™, Perigee™). К 2010 году было создано уже около 100 различных модификаций сетчатых протезов. За этот же год только в США выполнено 300 000 операций по поводу ПТО, при этом треть проводилась с использованием сетчатых имплантатов, три четверти из которых были установлены трансвагинально [5]. В августе-сентябре 2011 года FDA опубликовало официальное предостережение, сделанное на основе анализа проблем, связанных

с применением «влагалищных сеток» в хирургии ПТО и СНМ. Было принято решение о запрете вывода на рынок новых протезов без предварительных многоцентровых клинических исследований, как это было ранее. Врачей же обязали проходить специальное обучение методикам имплантации протезов и возможным рискам, а также ставить пациентов в известность о возможных осложнениях.

Цель настоящего обзора – определить место протезирующей пластики в лечении СНМ и ПТО на современном этапе, а также представить преимущества, недостатки основных методик и показания для их использования.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СЛИНГИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СНМ

На сегодняшний день известно более 200 хирургических способов лечения стрессового недержания мочи у женщин [6]. Традиционными являются позадилонные методики, включающие кольпосуспенсию по Burch и пубовагинальные слинги. Благодаря своей высокой эффективности эти вмешательства долгое время были золотым стандартом лечения СНМ. В отличие от традиционных методик U. Ulmsten и P. Petros предложили операцию с использованием синтетической петли, основанную на «интегральной теории» удержания мочи и направленную, прежде всего на реконструкцию пу-

боуретральных связок [7]. Главное отличие состояло в локализации петли, которая теперь располагалась под средней уретрой и без натяжения (*tension-free vaginal tape*). Легкость освоения, малая травматичность и высокая эффективность открыли новую страницу в хирургии СНМ. Операция может выполняться по восходящему (снизу-вверх) или нисходящему (сверху-вниз) типу. Использование восходящей методики по сравнению с нисходящей позволяет снизить количество перфораций мочевого пузыря (4,7% против 8,5%; ОР 0,55 (от 0,31 до 0,98), 95% ДИ), эрозий влагалища (0,7% против 3,5%; ОР 0,27 (от 0,08 до 0,95), 95% ДИ) и повысить субъективную (85% против 77%; ОР 1,1 (от 1,01 до 1,2), 95% ДИ) и объективную (92% против 87%; ОР 1,06, 95% ДИ 1,01–1,11) эффективность [8].

Очередным шагом к повышению результативности и безопасности среднеуретрального слинга стала предложенная в 2001 г. трансобтураторная методика [9]. Она основывается на теории «вагинального гамака» *De lancey*, а проведение троакаров через обтураторные мембраны и обтураторные мышцы значительно снижает вероятность повреждения мочевого пузыря, кишечника и сосудов. Эффективность подхода составляет от 77,5–92,3% при этом количество осложнений стало минимальным [10]. Собственный опыт использования среднеуретральных слингов показал, что общая результативность методики может достигать до 97,7–98,3% [11]. Исполнение операции возможно в двух вариантах: изнутри наружу и в обратном порядке. Сравнение двух этих подходов показало их одинаковую эффективность, в то же время опасность повреждения мочевого пузыря и развитие острой задержки мочи выше при продвижении троакара снаружи внутрь (ОР 0,17 (от 0,005 до 0,05), 95% ДИ и ОР 0,49 (от 0,24 до 1,04), 95% ДИ) [12, 13].

При сравнении трансобтураторной и позадилонной методики

среднеуретрального слинга их эффективность сопоставима, однако уровень развития осложнений у них различный (0,8–6,4% против 12,2–13,8% соответственно, $p < 0,03$): перфорация мочевого пузыря (0,3% против 5,5%; ОР 0,14 (от 0,07 до 0,26), 95% ДИ), острая задержка мочи (0–4% против 2,7–7%; ОР 0,63 (от 0,44 до 0,89), 95% ДИ), болевой синдром (9,4–12% против 1,7–4%, $p = 0,01$), перфорация влагалища (4,3% против 2,0%), повреждение уретры (0–2,5% против 0,1–5,5%), эрозий (4,7% против 3,5%, $p < 0,05$). В то же время не выявлено статистически значимых различий в развитии ургентности *de novo* и качества жизни между двумя этими методиками [14, 15].

Стремление сохранить высокую эффективность среднеуретрального слинга и одновременно с этим снизить его травматичность привели к созданию вмешательств из одного разреза, так называемых «мини-слингов». Данные о результативности такого подхода очень разнятся. Так, эффективность применения TVT SECUR™ колеблется от 58% через 30 мес. [16] до 100% после 12–18 мес. [17], а MiniArc® от 23,7% через 18,6±11,5 мес. [18], до 94% [19]. Что же касается сравнения различных систем «мини-слингов» то значимой разницы нет, их эффективность при двухлетнем наблюдении не превышает 65%, а риск быть вновь прооперированными достигал 32,5% [20]. М. Abdel-Fattah и соавт. опубликовали мета-анализ, оценивающий эффективность и безопасность стандартных среднеуретральных слингов и «мини-слингов» [21]. Объективная и субъективная эффективность последних оказалась значительно ниже, чем при стандартных методиках (ОР 0,83 (от 0,70 до 0,99), 95% ДИ и ОР 0,85 (от 0,74 до 0,97), 95% ДИ, ретроспективно), а уровень повторных вмешательств (ОР 6,72 (от 2,39 до 18,89), 95% ДИ) и развития ургентности *de novo* (ОР 2,08 (от 1,01 до 4,28), 95% ДИ) выше. Несмотря на низкий уровень осложнений, FDA запросил постмаркетинговые дан-

ные наблюдений от изготовителей, чтобы определиться с безопасностью и проблемами эффективности данного метода.

Все вышеописанное касалось классического стрессового недержания мочи. Однако существует микст тип, который включает в себя ургентность и стрессовое недержание. Проведенный Р. Jain и соавт. мета-анализ показал большую эффективность трансобтураторной методики по сравнению с позадилонной (ОР 0,9, 95% ДИ 0,63–1,27) в течение 6–33 мес. Так же СНМ может быть связано с недостаточностью внутреннего сфинктера в дополнение к гипертоничности уретры, что является фактором риска неудачи среднеуретрального слинга [22]. С. W. Nager и соавт. оценили результаты применения пубовагинальных слингов, TVT™ и TOTs у пациентов с недостаточностью внутреннего сфинктера. Эффективность в течение двух лет составила 87,25%, 86,94% и 34,89% соответственно [23]. Данные результаты подтвердили и другие исследования [24, 25]. Еще одной сложной проблемой является рецидивное СНМ. Недавний мета-анализ, включающий в себя 11 проспективных когортных исследований, показал первичную эффективность среднеуретрального слинга 78,5% (95% ДИ 69–88) в течение 30 мес., вторичную 73,3% (95% ДИ 55–97) в течение 16 мес. Гораздо менее результативным в таких случаях был трансобтураторный тип (33–67%), по сравнению с позадилонным (61–100%) [26].

Обобщение современных данных о результатах хирургического лечения СНМ отражено в мета-анализе библиотек Медлайн и Кохрейн с 1990г. по апрель 2013г., представленном на 39 Ежегодном научном съезде Ассоциации гинекологов США (*Society of gynecologic surgeons – SGS*) [27]. Сравнение кольпосспензии по Burch и среднеуретральных слингов (10 рандомизированных исследований (РИ), включающих 1028 пациента со сроками наблюдения от 12 мес. до 5 лет) не выявило

значимой разницы в их объективной (ОР 1,18 (от 0,73 до 1,89), 95% ДИ) и субъективной (ОР 1,12 (от 0,79 до 1,60), 95% ДИ) эффективности. Если говорить о риске развития гиперактивности мочевого пузыря, эрозий и подвергнуться повторному вмешательству, то он также был равным для обоих подходов. Анализ объективной и субъективной эффективности мини- и полноразмерных слингов (15 РИ, 1716 больных, медиана наблюдения 12-24 мес.) показал значимое превосходство последних (ОР 4,16 (от 2,15 до 8,05), 95% ДИ и ОР 2,65 (от 1,36 до 5,17), 95% ДИ соответственно). Что касается частоты осложнений, то для обеих методик она примерно одинакова.

ПРОТЕЗИРУЮЩАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА ПО ПОВОДУ ПТО

Передний компартмент.

При центральном дефекте лобково-шеечной фасции (цистоцеле) стандартной операцией является передняя кольпорафия, при латеральном – реапроксимация влагалища к стенкам таза – паравагинальная реконструкция. При этом частота рецидивов у методик, использующих собственные ткани, доходит до 30-60% [28]. Основываясь на опыте использования синтетических сеток в абдоминальной хирургии и успехах

слинговых операций, в 2002 г. группа французских урогинекологов предложила трансвагинальную сетчатую реконструкцию (ТСР) при ПТО ≥ 3 ст. Так, эффективность использования наиболее популярной системы Prolift достигает 80,5 % в течение 3-х лет и 77 % в течение 5 лет, полная анатомическая коррекция наступает в 69 и 67% соответственно, серьезные осложнения возникли в 18% случаев, повторные операции потребовались 13,3% пациенткам [29, 30]. Применение облегченных сеток (Prolift+M) дает положительный результат в 85 – 87 % случаев, а анатомическая эффективность колеблется между 76 и 96%, эрозии возникали у 5,6-14,8% пациенток [31, 32]. Однако «mesh-хирургия» даже при применении легких протезов сопровождается повышением риска осложнений, количество которых зависит от опыта хирурга: развитие эрозий (4–19%), перфораций мочевого пузыря (0,5-3,5%), хронической тазовой боли и пролапса/ургентности de novo [33, 34]. Наш опыт применения сетчатых имплантатов при пролапсе органов малого таза показал, что при соблюдении показаний к операции и методики ее исполнения, количество осложнений минимально, а эффективность находится на очень высоком уровне [35]. Представленные выше данные подтверждает и опубликованный в 2013 году анализ базы библиотеки Кохрейн [36]. Так, сравнение традиционной передней

кольпорафии при цистоцеле с ТСР (10 РИ, 1056 больных) показало, что риск развития рецидива в несколько раз выше при пластике собственными тканями (ОР 3,83 (от 2,34 до 6,26) 95% ДИ). В тоже время частота развития таких осложнений как СНМ de novo (ОР 0,58 (от 0,36 до 0,94) 95% ДИ) и, естественно, эрозий слизистой влагалища (ОР 0,07 (от 0,03 до 0,18) 95% ДИ) была выше при использовании протезов (рис. 1).

Патология срединного или верхнего компартмента (утеровагинальный или постгистерэктомический пролапс).

Золотым стандартом лечения апикального пролапса является трансабдоминальная сакрокольпексия (ТСК) с использованием сетчатого имплантата, фиксируемого к продольным связкам крестца. Согласно исследованиям результативность метода достигает 78-100%, при этом вероятность рецидива не превышает 6%, а частота имплантат-ассоциированных эрозий колеблется от 0 до 12% [37, 38]. Главными недостатками такого подхода является большая длительность операции (265 минут для роботизированной и 199 минут для лапароскопической ТСР), длительный период послеоперационной реабилитации (3-4 недели) и высокая стоимость (3205 – 16278 долл. США) [39]. Кроме того, в долгосрочной перспективе по разным данным около 8-15% прооперированных пациенток возвращались к хирургическому лечению [40, 41]. Особое место занимает постгистерэктомический пролапс. Традиционным методом его лечения является трансвагинальный подход: сакроспинальная фиксация и McCall/Mayo кульдопластика. Уровень рецидива после пластики собственными тканями составляет 3–10 % [42]. В 1997 году Р. Petros предложил оригинальный подход в лечении пролапса свода влагалища – заднюю интравагинальную слингпластику, обеспечивающую анатомическое восстановление первого уровня вагинальной

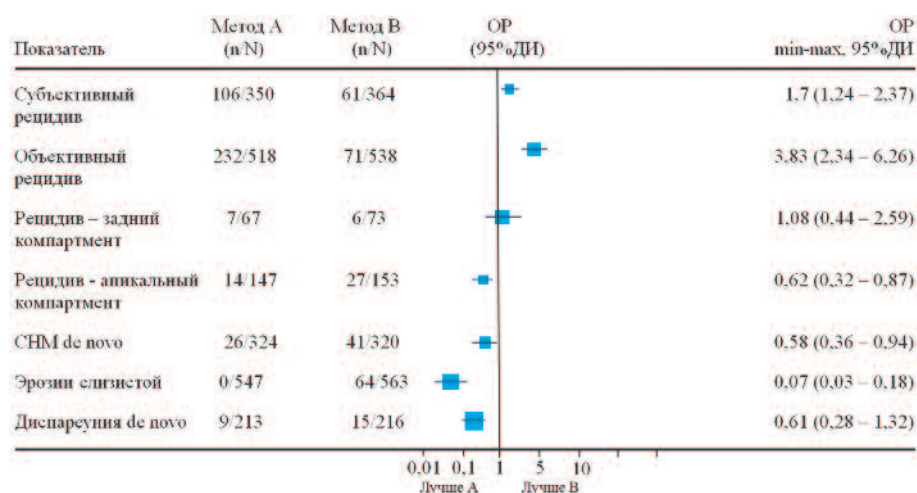


Рис.1. Сравнение передней кольпорафии (А) и трансвагинальной сетчатой реконструкции (В)
n – пациенты с наличием показателя, N- общее число пациентов

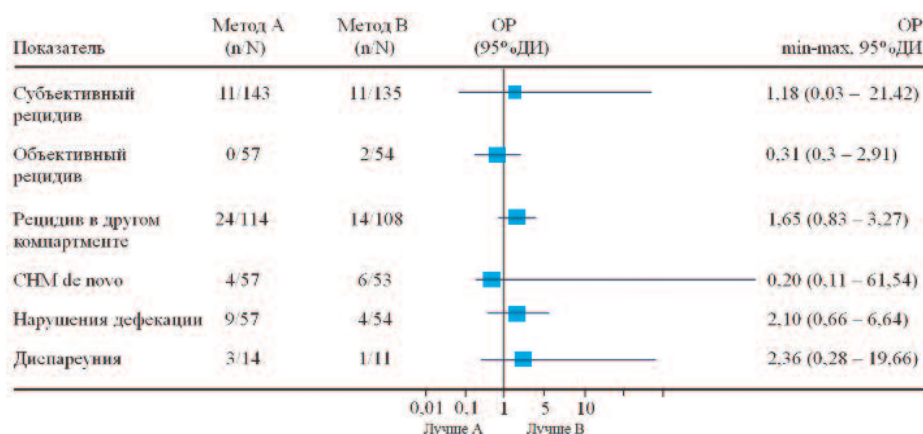


Рис.2. Сравнение сакрокольпопексии (в том числе лапароскопической и роботизированной) (А) и трансвагинальной сетчатой реконструкции (В)
n – пациенты с наличием показателя, N – общее число пациентов

поддержки (крестцово-маточных связок). В дальнейшем этот метод нашел свое применение и в случае сохранения матки. Результативность данной методики с медианой наблюдения более 9 лет достигает 93,8 – 96,6%, а частота эрозий не превышает 2,27 – 8,5% [43, 44]. Приведенные выше данные нашли свое отражение и в анализе библиотеки Кохрейн от 2013г. Сравнение стандартной сакроспинальной кольпопексии с задней интравагинальной слингпластикой (2 РИ, 111 пациенток) не выявило значимых различий ни по эффективности (ОР 0,31 (от 0,3 до 2,91) 95% ДИ), ни по частоте развития побочных эффектов (ОР 0,73 (от 0,29 до 1,82) 95% ДИ). В тоже время необходимо отметить, что риск развития пролапса в непрооперированном компартменте несколько выше в случае выполнения сакрокольпопексии (ОР 1,65 (от 0,83 до 3,27) 95% ДИ) (рис. 2).

Задний компартмент.

Наиболее популярная операция при дефекте задней стенки вла-

галища – трансвагинальная задняя кольпорафия, которая дает хорошие анатомические результаты (85-95%) и значительно улучшает качество жизни пациентов [45]. Использование имплантатов не улучшает анатомические результаты, но увеличивает риск осложнений и целесообразно лишь при одновременном выполнении и апикулярной поддержки [46]. В случае такого подхода эффективность доходит до 92%, с хорошими функциональными результатами, при этом эрозии возникли в 6,5 % случаев [47]. Анализ базы библиотеки Кохрейн, основанный на 3 РИ, включавших 323 пациенток, так же не выявил значимых преимуществ протезирующей хирургии перед классической кольпорафией (ОР 1,11 (от 0,4 до 3,19) 95% ДИ) (рис. 3).

Современная протезирующая хирургия не стоит на месте – очередным шагом стало появление имплантатов для установки из одного разреза – SIMS (single-incision mesh system). Принципиальным отли-

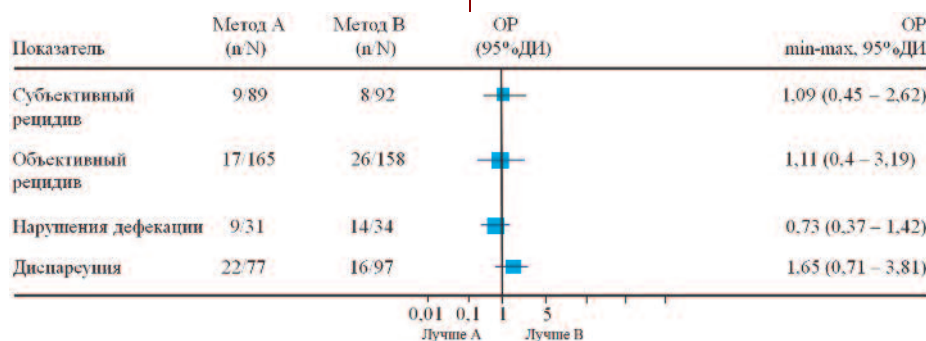


Рис.3. Сравнение задней кольпорафии (А) и протезирующей реконструкции заднего компартмента (В)
n – пациенты с наличием показателя, N – общее число пациентов

чием этих систем является крепление сетки с помощью специальных фиксирующих элементов – «якорей» к наиболее прочным сакроспинальным связкам и отсутствие необходимости проводить троакары через ткани таза. Так, объективная эффективность применения системы Elevate™ в течение года при пластике переднего компартмента составляет от 88 % до 92 %, апикулярного – от 89% до 96%, заднего до 93% [47, 48]. При сравнении использования систем SIMS с традиционной пластикой (210 пациентов, срок наблюдения 1 год) анатомическая эффективность для переднего компартмента составила 98% против 87% ($p=0,006$), для апикулярного – 99% против 96% ($p=0,317$), а для заднего – 100% против 97% ($p=0,367$) [49]. При данном подходе удается минимизировать уровень серьезных осложнений (перфорация органов, кровотечение), в приведенном выше исследовании лишь в 3% наблюдений возникли эрозии слизистой, в 4% – боли в ягодичной области (оба осложнения были разрешены консервативно).

Открытым остается вопрос о надежности и точности установки самофиксирующих элементов. Так, недавнее исследование показало, что лишь 10 из 20 «якорей» системы Elevate были проведены сквозь сакроспинальные связки, что привело к их миграции в каудальном и краниальном направлении более чем на 4 мм. Однако, что интересно, это не сказалось на эффективности лечения [50].

Исходя из всего выше сказанного, возникает законный вопрос: что же является показанием к использованию в реконструктивной хирургии синтетических материалов? Консенсус был достигнут на 2-ом Круглом столе по оптимизации протезирующей хирургии тазового пролапса под эгидой Международной ассоциации урогинекологов (International Urogynecological Association – IUGA) [51]. Итогом проведенных консультаций стала

выработка рекомендаций по использованию сеток. Значимая польза имеется при сочетании следующих факторов риска: цистоцеле > второй стадии или рецидива ПТО (кроме заднего компартмента) в дополнении с наличием высокого интраабдоминального давления или слабости соединительной ткани или же при вовлечении в процесс апекса/шейки/купола влагалища. Вероятная польза от протезирующей хирургии возможна при возрасте пациентки более 50 лет, рецидиве ПТО (в том же отделе), цистоцеле > второй стадии, при задействовании апекса/шейки/купола влагалища, хроническом высоком внутрибрюшном давлении, слабости соединительной ткани, рецидиве ПТО в сочетании с ректоцеле. Польза сомнительна – при возрасте пациентки менее 50 лет, пролапсе задней стенки влагалища. Использовать сетчатые имплантаты нежелательно при цистоцеле < второй стадии, наличии болевого синдрома (локальный/сис-

темный), планируемой беременности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при неосложненном стрессовом недержании мочи большинство авторов на сегодняшний день рекомендуют использовать полноразмерные среднеуретральные слинги, указывая на недостаточную эффективность минислингов. При наличии ургентности лучше применять трансобтураторный, а при недостаточности внутреннего сфинктера уретры – позадилонный среднеуретральный слинг.

Современные данные, полученные в результате анализа многоцентровых исследований, указывают на очевидную целесообразность применения синтетических эндопротезов в хирургическом лечении пролапса в переднем компартменте тазового дна (выраженные формы цистоцеле), т.к. это

снижает риск рецидива более, чем в 3 раза по сравнению с традиционными методиками. Имеющиеся данные указывают также на умеренные преимущества протезирующей пластики тазового дна в среднем компартменте (апикальный пролапс вследствие дефекта крестцово-маточных связок). В то же время, на сегодняшний день нельзя рекомендовать применение сетчатых имплантатов в реконструкции заднего компартмента (ректоцеле), так как эффективность этого подхода не обеспечивает преимуществ по сравнению с традиционными методиками. Необходимо также учитывать, что применение сетчатых материалов требует специальных знаний и навыков от хирургов для минимизации риска «имплант-ассоциированных» осложнений. Наибольшие преимущества протезирующая реконструкция тазового дна обеспечивает у пациенток с выраженными формами пролапса и высоким риском рецидива. ■

Резюме:

Широкая распространенность пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи среди женщин средней и старшей возрастной группы, а также отсутствие эффективных методов консервативного лечения делают проблему оперативного лечения этих заболеваний чрезвычайно актуальной.

Современную хирургию тазового дна невозможно представить без использования специализированных синтетических эндопротезов. Высокая эффективность подобного подхода и кажущаяся простота установки синтетических имплантатов привели к широкому, а порой чрезмерному и необоснованному их применению в реконструктивной урогинекологии. Ситуация осложнилась еще и тем, что уровень знаний и навыков специалистов, решивших начать применение новых технологий зачастую был абсолютно недостаточным. Прямым следствием этого факта явилось растущее число проблем, ассоциированных с применением протезирующих операций на тазовом дне: эрозий слизистой влагалища, хронического болевого синдрома, перфораций внутренних органов, избыточного рубцевания зоны имплантации и др. Но при этом данные о числе осложнений отличаются крайней противоречивостью, варьируя в очень широком диапазоне. Их анализ говорит о том, что в квалифицированных руках операции с применением синтетических эндопротезов имеют более чем приемлемый профиль безопасности.

Представленный обзор включил в себя актуальные данные, касающиеся протезирующей реконструкции тазового дна и лечения стрессового недержания мочи. Изложенная информация поможет практикующим врачам оценить достоинства и недостатки современных методов хирургического лечения патологии тазового дна и, в конечном счете, выбрать корректную хирургическую тактику для каждого конкретного случая.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, стрессовое недержание мочи, синтетический протез, эффективность, осложнения.

Key words: pelvic floor prolapse, stress urinary incontinence, synthetic prosthesis, efficacy, complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Блинова М.А., Сашин Б.Е. Современные концепции хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов. // *Материалы международного Конгресса «Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней»*. М. 2000. С. 622 – 635.
2. Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки. // *Оперативная гинекология – хирургические энергии*. М. 2000. С. 741 – 760.
3. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 53 с.
4. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson FM. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. // *Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 123. N. 6. P. 1201 – 1206.
5. Jonsson FM, Edenfield AL, Pate V, Visco AG, Weidner AC, Wu JM, Jonsson FM. Trends in use of surgical mesh for pelvic organ prolapse. // *Am J Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 208. N. 1. P. 79. e1–7.
6. Farrell SC. The Sub-committee on Urogynaecology of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Tension-free vaginal tape (TVT) Procedure. SOGC Technical Update No. 132, August 2003. // *J Obstet Gynaecol Can*. 2003. Vol. 25. N. 8. P. 692 – 694.
7. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. // *Scand. J. Urol. Nephrol*. 1995. Vol. 29. P. 75 – 82.
8. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Vol. 7. N. 4. CD006375.
9. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. // *Prog. Urol*. 2001. Vol. 11. P. 1306 – 1313.
10. Waltregny D, de Leval J. The TVT-obturator surgical procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: a clinical update. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct*. 2009. Vol. 20. P. 337 – 348.
11. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д. Малоинвазивная хирургия стрессового недержания мочи у женщин: 5-ти летний опыт использования протеза Урослинг. // *Вестник Санкт-Петербургского университета Серия 11. Медицина*. 2014. Вып. 1. С. 186 – 192.
12. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, Hilton P, Nilsson CG, Waltregny D. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. // *Eur. Urol*. 2010. Vol. 58. P. 218 – 238.
13. Lathe PM, Singh P, Foon R, Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. // *BJU Int*. 2010. Vol. 106. P. 68 – 76.
14. Long CY, Hsu CS, Wu MP, Liu CM, Wang TN, Tsai EM. Comparison of tension-free vaginal tape and transobturator tape procedure for the treatment of stress urinary incontinence. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2009. Vol. 21. P. 342 – 347.
15. Laurikainen E, Valpas A, Aukee P, Kivelä A, Rinne K, Takala T, Nilsson GG. Five-year Results of a Randomized Trial Comparing Retropubic and Transobturator Midurethral Slings for Stress Incontinence. // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65. N. 6. P. 1109 – 1114.
16. Cornu JN, Sèbe P, Peyrat L, Ciofù C, Cussenot O, Haab F. Midterm prospective evaluation of TVT-Secur reveals high failure rate. // *Eur. Urol*. 2010. Vol. 58. P. 157 – 161.
17. Tartaglia E, Delicato G, Baffigo G, Signore S, Corvese F, Perla A, Ferdinandi V. Third-generation tension-free tape for female stress urinary incontinence. // *J. Urol*. 2009. Vol. 182. P. 612 – 615.
18. Madsen AM, El-Nashar SA, Woelk JL, Klingele CJ, Gebhart JB, Trabuco EC. A cohort study comparing a single-incision sling with a retropubic midurethral sling. // *Int Urogynecol J*. 2014. Vol. 25. N. 3. P. 351–358.
19. Oliveira R, Resende A, Silva C, Dinis P, Cruz F. Mini-arc for the treatment of female stress urinary incontinence: long-term prospective evaluation by patient reported outcomes. // *ISRN Urol*. 2014. doi: 10.1155/2014/659383.
20. Palomba S, Falbo A, Oppedisano R, Torella M, Materazzo C, Maiorana A, Tolino A, Mastrantonio P, La Sala GB, Alio L, Colacurci N, Zullo F. The SIMS Italian Group. A randomized controlled trial comparing three single-incision minislings for stress urinary incontinence. // *Int Urogynecol J*. 2014. Vol. 25. N. 10. P. 1333–1341.
21. Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. // *Eur. Urol*. 2011. Vol. 60. P. 468 – 480.
22. Jain P, Jirschele K, Botros SM, Lathe PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. // *Int. Urogynecol. J*. 2011. Vol. 22. P. 923 – 932.
23. Nager CW, Sirls L, Litman HJ, Richter H, Nygaard I, Chai T, Kraus S, Zyczynski H, Kenton K, Huang L, Kusek J. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. // *J. Urol*. 2011. Vol. 186. P. 597 – 603.
24. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, Lim YN, Hiscock R. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. // *Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 112. P. 1253 – 1261.
25. Rechberger T, Futyma K, Jankiewicz K, Adamiak A, Skorupski P. The clinical effectiveness of retropubic (IVS02) and transobturator (IVS04) midurethral slings: randomized trial. // *Eur. Urol*. 2009. Vol. 56. P. 24 – 30.
26. Pradhan A, Jain P, Lathe PM. Effectiveness of midurethral slings in recurrent stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. // *Int. Urogynecol. J*. 2012. Vol. 23. P. 831 – 841.
27. Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, Patel M, White AB, Orejuela FJ, El-Nashar SA, Margulies RU, Gleason JL, Aschkenazi SO, Mamik MM, Ward RM, Balk EM, Sung VW. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. // *Am J Obstet Gynecol*. 2014. – doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.030.
28. Maher CF, Baessler K. Surgical management of anterior vaginal wall prolapse: an evidence based literature review. // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006. Vol. 17. P. 195 – 201.
29. Jacquelin B, Fattouh B, Rosenthal C, Clavé H, Debodinance P, Hinoul P, Gauld J, Garbin O, Berrocal J, Villet R, Salet Lizée D, Cosson M. Total transvaginal mesh (TVM) technique for treatment of pelvic organ prolapse: a 3 year prospective follow-up study. // *Int Urogynecol J*. 2010. Vol. 21. N. 12. P. 1455 – 1462.
30. Miller D, Lucente V, Babin E, Beach P, Jones P, Robinson D. Prospective clinical assessment of the transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse 5-year results. // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2011. Vol. 17. P. 139 – 143.
31. Milani AL, Hinoul P, Gauld J. Medium term clinical outcomes following trocar guided mesh repair of vaginal prolapse using partially absorbable mesh. // *37th IUGA Annual Meeting*. 2012. Abstract 81.
32. Stanford EJ, Moore RD, Roovers JP. A prospective multi-center clinical trial evaluating Elevate Anterior and Apical in the treatment of pelvic organ prolapse: two year follow-up. // *37th IUGA Annual Meeting*. 2012. Abstracts 42, 83.
33. Mourlialon P, Letouzey V, Eglin G, de Tayrac R, French Ugytex Study Group. Cystocele repair by vaginal route: comparison of three different surgical techniques of mesh placement. // *Int Urogynecol J*. 2012. Vol. 23. P. 699 – 706.
34. Sokol AL, Iglesia CB, Kudish BI, Gutman RE, Shveiky D, Berkic R, Sokol ER. One-year objective and functional outcomes of a randomized clinical trial of vaginal mesh for prolapse. // *Am J Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 206. N. 1. P. 86.e1 – 86.e9.
35. Кубин Н.Д., Шкарупа Д.Д. Хирургическое лечение тазового пролапса – 2-х летний опыт применения синтетических сетчатых эндопротезов сверхлегкой конструкции. // *Вестник Санкт-Петербургского университета Серия 11. Медицина*. 2014. Вып. 1. С. 201 – 206.
36. Maher CC, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women (Review). // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5.
37. Jia X, Glazener C, Mowat G, Jenkinson D, Fraser C, Bain C, Burr J. Systematic review of the efficacy and safety of using mesh in surgery for uterine or vaginal vault prolapse. // *Int Urogynecol J*. 2010. Vol. 21. P. 1413 – 1431.
38. Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, Cundiff G, Richter H, Gantz M, Fine P, Menefee S, Ridgeway B, Visco A, Warren LK, Zhang M, Meikle S. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. // *JAMA*. 2013. Vol. 309. N. 19. P. 2016–2024.
39. Siddiqui NY, Edenfield AL. Clinical challenges in the management of vaginal prolapse. // *Int J Womens Health*. 2014. Vol. 6. P. 83 – 94.
40. Salvatore S, Athanasiou S, Digeus GA, Soligo M, Sotiropoulou M, Serati M, Antsaklis A, Milani R. Identification of risk factors for genital prolapse recurrence. // *Neuro-urology Urodyn*. 2009. Vol. 28. N. 4. P. 301 – 304.
41. Dällenbach P, Jungo Nancoz C, Eperon I, Dubuisson JB, Boulvain M. Incidence and risk factors for reoperation of surgically treated pelvic organ prolapse. // *Int Urogynecol J*. 2012. Vol. 23. N. 1. P. 35 – 41.
42. Klauschie JL, Cornelia JL. Surgical treatment of vaginal vault prolapse: a historic summary and review of outcomes. // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012. Vol. 18. N. 1. P. 10 – 17.
43. Cosma S, Preti M, Mitidieri M, Petruzzelli P, Possavino F, Menato G. Posterior intravaginal slingplasty: efficacy and complications in a continuous series of 118 cases. // *Int Urogynecol J*. 2011. Vol. 22. N. 5. P. 611 – 619.
44. Capobianco G, Donolo E, Wenger JM, Madonia M, Cosmi E, Antimi L, Dessole M, Cherchi PL. Efficacy and 9 years' follow-up of posterior intravaginal slingplasty for genital prolapse. // *J Obstet Gynaecol Res*. 2014. Vol. 40. N. 1. P. 219–223.
45. Grimes CL, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Lukacz ES, Menefee SA. Long-term outcomes after native tissue vs. biological graft augmented repair in the posterior compartment. // *Int Urogynecol J*. 2012. Vol. 23. P. 597 – 604.
46. Kudish BI, Iglesia CB. Posterior wall prolapse and repair. // *Clin Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 53. P. 59 – 71.
47. Lukban JC, Roovers JP, VanDrie DM, Erickson T, Zylstra S, Patel MP, Moore RD. Single-incision apical and posterior mesh repair: 1-year prospective outcomes. // *Int Urogynecol J*. 2012. Vol. 23. P. 1413 – 1419.
48. Stanford EJ, Moore RD, Roovers JP, Courtieu C, Lukban JC, Batailler E, Liedl B, Sutherland SE. Elevate anterior/apical: 12-month data showing safety and efficacy in surgical treatment of pelvic organ prolapse. // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013. Vol. 19. N. 2. P. 79–83.
49. Su TH, Lau HH, Huang WC, Hsieh CH, Chang RC, Su CH. Single-incision mesh repair versus traditional native tissue repair for pelvic organ prolapse: results of a cohort study. // *Int Urogynecol J*. 2014. DOI. 10.1007/s00192-013-2294-5.
50. Brennan EA, Bhayana D, Tang S, Birch C, Murphy M, Cenaiko D, Ross S, Robert M. Anchor placement and subsequent movement in a mesh kit with self-fixating tips: 6-month follow-up of a prospective cohort. // *BJOG*. 2014. Vol. 121. N. 5. P. 634 – 640.
51. Davila GW, Baessler K, Cosson M, Cardozo L. Selection of patients in whom vaginal graft use may be appropriate. Consensus of the 2nd IUGA Grafts Roundtable: optimizing safety and appropriateness of graft use in transvaginal pelvic reconstructive surgery. // *International Urogynecology Journal*. 2012. Vol. 23. s.1. S7–S14.

Применение сосудистого окклюдера в лечении профузной макрогематурии после резекции почки у больного светлоклеточным раком

Vascular occlusion device for profuse macrohematuria after the partial nephrectomy in patients with kidney cancer

V.N. Tsigankov, A.M. Frantsevic, A.A. Teplov, A.A. Gritskevich, B.K. Momdjan, S.S. Piyanikin

We describe the application of the vascular occluder for endovascular treatment of profuse post-resection macrohematuria in patients with kidney cancer, was described in this article.

Damage to the parenchyma vessels during the operation could lead to the formation of the traumatic arterio-venous fistula (AVF) and/or aneurism. AVF is a cause for prolonged macrohematuria and profuse bleedings. Inefficacy of the conservative therapy leads to the re-operations up to nephrectomy in selected cases. The open re-operation in case of renal artery AVF could be technically challenging due to adhesions and altered angioarchitectonics. Roentgen-endovascular operations represent a good minimally invasive alternative, which could eliminate persisting macrohematuria post resection in an organ-preserving manner. The optimal results could be achieved with vascular occluder – small branches of the segment renal artery with arterio-venous aneurism were occluded in this case.

This case report demonstrates the potential of roentgen-endovascular treatment, which could replace the traumatic surgical operation in case of traumatic AVF of renal artery.

В.Н. Цыганков^{1,2}, А.М. Францевич^{1,2}, А.А. Теплов¹, А.А. Грицкевич¹, Б.К. Момджан¹, С.С. Пьяникин¹

¹ ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

² Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

Частота послеоперационных кровотечений после резекции почки различна в зависимости от вида операции, применяемых методов гемостаза и характера патологии, и варьирует от 0,3 до 7,5% [1 – 3].

В результате повреждения паренхиматозных сосудов в ходе оперативных вмешательств могут образовываться травматические артериовенозные свищи (ТАС) и/или аневризмы. ТАС впервые были описаны урологом М. Е. Varela в 1928 г. [4]. ТАС приводят к длительной макрогематурии, а нередко – к профузным кровотечениям [1 – 5].

При неэффективности консервативной терапии выполняется повторная резекция почки или даже нефрэктомия. Однако повторное «открытое» вмешательство при ТАС ветвей почечной артерии сопряжено с техническими трудностями из-за, как правило, спаечного процесса и изменений ангиоархитектоники, что значительно усложняет реконструктивный результат операции. Рентген-эндovasкулярное вмешательство является альтернативным малотравматичным методом лечения и позволяет путем суперселективной окклюзии ликвидировать пострезекционную персистирующую макрогематурию с максимальным органом-

сохраняющим эффектом [5 – 11, 12].

Описаны эндоваскулярные способы лечения ТАС бассейна почечных артерий: эмболизация полости артериовенозной аневризмы и окклюзия ветви почечной артерии на протяжении, для чего применялись в большинстве случаев эмболизирующие спирали, клеевые композиции, лишь одном случае – применение сосудистого окклюдера [1-7].

Представляем случай успешного эндоваскулярного лечения ТАС ветви правой почечной артерии с применением сосудистого окклюдера.

Больной Щ., 42 лет, поступил в Институт хирургии имени А. В. Вишневского 31.07.2014 г. с жалобами на периодические боли в правой поясничной области, беспокоящие в течение двух лет. При комплексном обследовании у больного выявлен рак правой почки I стадии, T1aN0M0. Опухоль размерами 38x29x31 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры располагалась интрапаренхиматозно на границе нижнего и заднего сегментов почки (рис. 1, 2). По данным дуплексного сканирования от 01.08.2014 г. в структуре образования лоцировались артерии с низкорезистентным кровотоком, также определялась выраженная сеть огибающих образования артерий и вен. Опухоль активно

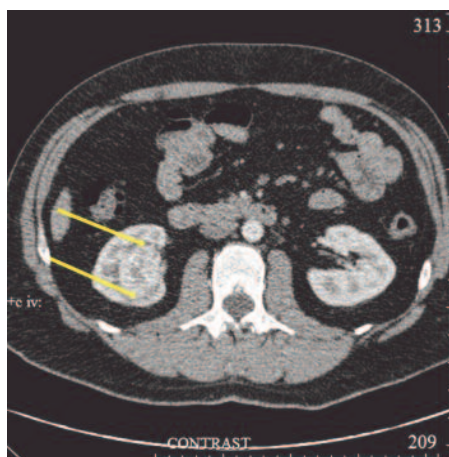


Рис. 1. КТ с контрастным усилением в аксиальной проекции. Опухолевый узел расположен в синусе почки. Стрелками обозначены границы опухолевого узла

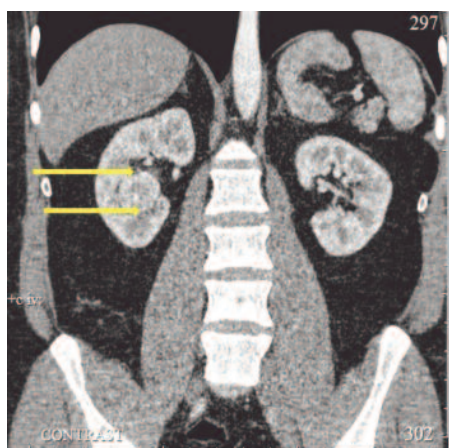


Рис. 2. КТ с контрастным усилением в коронарной проекции. Опухолевый узел расположен в синусе правой почки. Стрелками обозначены границы опухолевого узла

накапливала контрастный препарат при компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ) от 01.07.2014 г. Опухоль частично деформировала и смещала среднюю и нижнюю группу чашечек почки, с КТ признаками врастания в нижние чашечки. Лоханка не вовлечена в опухолевый процесс.

05.08.2014 г. выполнена чрезбрюшинная интракорпоральная (J-образный разрез справа) резекция правой почки с резекцией нижней и средней групп чашечек в условиях фармакохолодовой ишемии (с изолированной перфузией почки раствором Кустодиол), паракавальная, аортокавальная лимфаденэктомия. Дренажирование забрюшинного пространства (рис. 3, 4, 5).

05.08.2014 г. в первые часы после операции у больного развилась клиническая картина внутрибрюш-

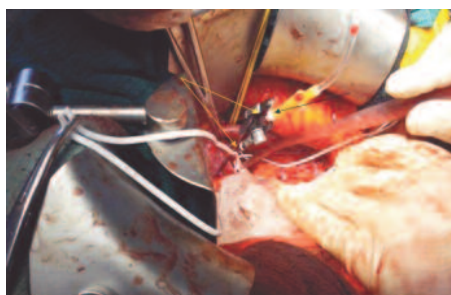


Рис. 3. Этап артерио-венозного «ареста» в условиях фармакохолодовой ишемии с перфузией раствора Кустодиол. Желтыми стрелками обозначены сосудистые зажимы на почечной артерии и вене. Черной стрелкой обозначена канюлированная почечная артерия с подачей охлажденного раствора.



Рис. 4. Этап резекции почки. Стрелками обозначен опухолевый узел и дно резекции

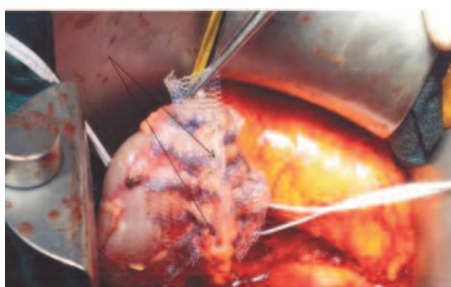


Рис. 5. Линия гемостатического шва, усиленного проленовыми протекторами. Стрелками обозначена линия гемостатического шва

ного кровотечения, что потребовало выполнения в экстренном порядке релапаротомии, ревизии брюшной полости, забрюшинного пространства. Выявлен источник кровотечения – венозные сосуды в области резекции почки. Остановка кровотечения произведена дополнительным прошиванием паренхимы почки в области послеоперационных швов. Линия гемостатического шва дополнительно укрыта гемостатическими губками ТАХОКОМБ и SURGICEL. Гемостаз достигнут. Забрюшинное пространство дополнительно дренировано силиконовым дренажем. Оперированная почка розовой окраски, пульсация почечной артерии сохранена, признаков тромбоза правой почечной вены и ниж-

нейлой вены нет. Выполнено послойное ушивание раны. Во время и после операции диурез адекватный, моча светлая, прозрачная. Проводилась гемостатическая и гемотранфузионная терапия. Дренажи удалены на 5-е сутки. По данным контрольного дуплексного сканирования артериовенозный кровоток резецированной почки соответствовал срокам после операции.

17.08.2014 г., на 12-е сутки после операции, возникла профузная безболевая макрогематурия со сгустками, приведшая к гемотампонаде мочевого пузыря.

С целью выявления источника кровотечения 17.08.2014 г. выполнена КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: свободной жидкости в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу не определялось. При введении контрастного препарата наблюдалась экстравазация контраста в просвет нижней группы чашечек. Также в нижней группе чашечек и лоханке определялся сгусток свежей крови до 18x36 мм в сечении, свежие сгустки крови в полости мочевого пузыря (рис. 6). Установлен диагноз: травматический артерио-венозно-лоханочный свищ ветви задней сегментарной артерии, начата гемостатическая терапия и по экстренным показаниям выполнена ангиография с эндоваскулярной окклюзией ТАС.

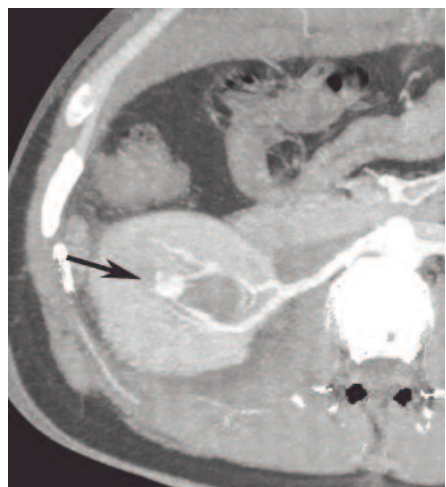


Рис. 6. КТ с болюсным контрастным усилением в аксиальной проекции, проекция максимальной интенсивности. Стрелкой обозначена артериовенозная аневризма ветви правой почечной артерии, определяется ранний сброс контраста в вену

Выполнение релапаротомии в данном случае признано малоэффективным в виду технических трудностей поиска источника кровотечения из резецированной почки в лоханочную систему и риска выполнения нефрэктомии в результате рецидивного характера кровотечения.

17.08.2014 г. выполнена суперселективная катетеризация и ангиография правой почечной артерии и рентгенэндоваскулярная окклюзия артерио-венозно-лоханочного свища ветви правой почечной артерии.

Под комбинированной анестезией пунктирована и катетеризирована по проводнику правая общая бедренная артерия. Проводниковый катетер RDC 7 F установлен в устье правой почечной артерии. Выполнена селективная ангиография правой почечной артерии. На ангиограммах правой почечной артерии контуры ровные. На ветви, идущей кзади и книзу, контрастировалась полость неправильной каплевидной формы с последующим прямым сбросом в вену (контрастирование вены раньше паренхиматозной фазы). Диаметр артерии перед шейкой ложной аневризмы 2,5 мм (рис. 7).



Рис. 7. Селективная ангиография правой почечной артерии в передне-задней проекции. Черной стрелкой обозначена артериовенозная аневризма ветви правой почечной артерии, ранний сброс контраста в вену. Серой стрелкой обозначена вена

Произведена окклюзия ветви, несущей ложную артерио-венозно-лоханочную аневризму. В ветвь, несущую ТАС, по проводнику проведен катетер Simmons 14 F. Выполнена селективная ангиография ветви, несущей артерио-венозно-лоханочную аневризму (рис. 8). По катетеру Sim-

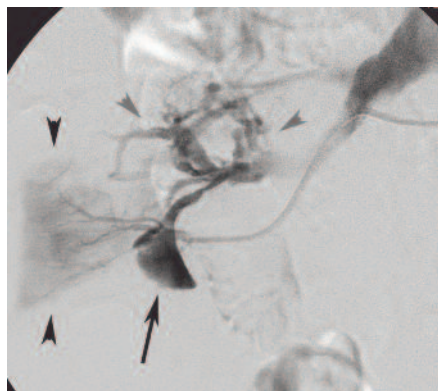


Рис. 8. Суперселективная ангиография ветви правой почечной артерии в передне-задней проекции. Длинной стрелкой обозначена артериовенозная аневризма ветви правой почечной артерии, черными короткими стрелками – область кровоснабжения паренхимы почки из бассейна этой ветви, серыми короткими стрелками – ранний сброс контраста в вены

mons 14 F в нее проведен проводниковый катетер RDC 7 F, по которому перед шейкой ТАС установлен окклюдер Amplatzer Plug II диаметром 4 мм (рис. 9). При контрольной ангиографии: ложная артерио-венозно-лоханочная аневризма не визуализировалась, диссекции интимы нет, контрастирование артерий правой почки сохранено, отмечалось замедление контрастирования ветвей, идущих кзади и книзу. Кровотечение остановлено (рис.10). Гемотампонада мочевого пузыря ликвидирована с использованием временной катетеризации и промывания полости пузыря растворами антисептиков.

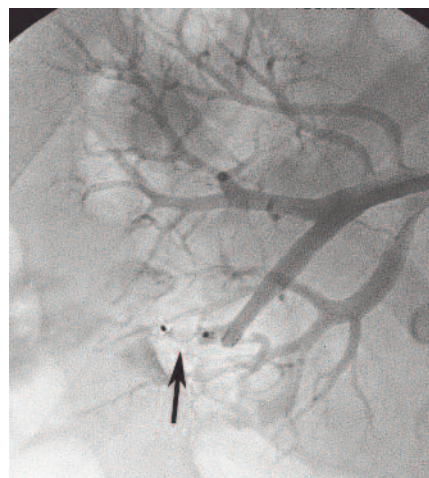


Рис. 9. Селективная ангиография правой почечной артерии в передне-задней проекции. Стрелкой обозначен имплантированный сосудистый окклюдер в ветвь правой почечной артерии

В послеоперационном периоде гематурия не повторялась, самостоятельное мочеиспускание восстано-

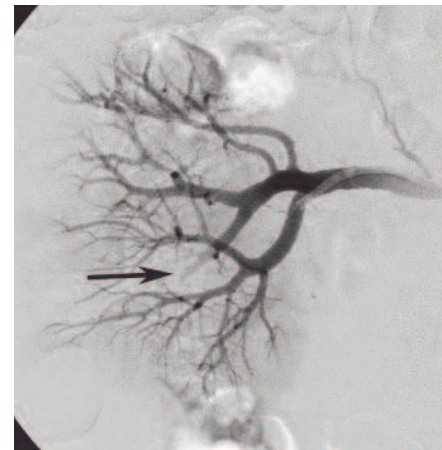


Рис. 10. Селективная ангиография правой почечной артерии в передне-задней проекции. Стрелкой обозначена ветвь правой почечной артерии после выполнения окклюзирующей операции

вилось. По данным дуплексного сканирования правой почки артериовенозный кровоток сохранен во всех отделах почки. 25.08.2014 г. на 20-е сутки после операции больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онкоуролога и уролога по месту жительства.

Периферические артериовенозные свищи создают условия для высокого венозного возврата с последующим увеличением сердечного выброса, и иногда, систолического артериального давления. Это приводит в итоге к снижению периферического сопротивления и диастолического артериального давления, как следствие к сердечной недостаточности при истощении компенсаторных механизмов [12-14].

Приведенное наблюдение демонстрирует эффективность эндоваскулярного лечения ТАС. Использование сосудистого окклюдера позволило достичь оптимального результата – произошла окклюзия мелких ветвей сегментарной почечной артерии, несущей артериовенозную аневризму. В отличие от спиралей, имплантацию которых сложно контролировать, сосудистые окклюдеры можно максимально точно установить перед устьем ТАС и, в случае необходимости, репозиционировать для достижения оптимального уровня окклюзии. Окклюдеры обладают компактными размерами, малой длиной, что дает возможность исключить не-

целевую окклюзию артерий, тем самым максимально уменьшить зону ишемии. Они позволяют ликвидировать гематурию с максимальным органосохраняющим эффектом.

Современные технологии и инструменты, применяемые при эндоваскулярных вмешательствах, позволяют даже при сложных анатомических вариантах обеспечивать

надежное разобщение артериовенозных свищей, позволяя быстро и надежно остановить кровотечения, в том числе и после операций на почках [15-16].

Резюме:

В статье описано применение сосудистого окклюдера для эндоваскулярного лечения профузной пострезекционной макрогематурии у пациента с раком почки.

В результате повреждения паренхиматозных сосудов в ходе оперативных вмешательств могут образовываться травматические артериовенозные свищи (ТАС) и/или аневризмы. ТАС приводят к длительной макрогематурии, а нередко к профузным кровотечениям. При неэффективности консервативной терапии выполняется повторная резекция почки или даже нефрэктомия. Однако, повторное «открытое» вмешательство при ТАС ветвей почечной артерии сопряжено с техническими трудностями из-за, как правило, спаечного процесса и изменений ангиоархитектоники, что значительно усложняет реконструктивный результат операции. Рентгенэндоваскулярное вмешательство является альтернативным малотравматичным методом лечения, которое позволяет ликвидировать пострезекционную персистирующую макрогематурию с максимальным органосохраняющим эффектом. Использование сосудистого окклюдера позволило достичь оптимального результата – произошла окклюзия мелких ветвей сегментарной почечной артерии, несущей артериовенозную аневризму.

Наблюдение демонстрирует возможности рентгенэндоваскулярных методов лечения, позволяющих с успехом заменить технически сложное, травматическое хирургическое вмешательство при травматическом артериовенозном свище почечной артерии.

Ключевые слова: *травматический артериовенозный свищ, сосудистый окклюдер, резекция почки, светлоклеточный рак почки.*

Key words: *traumatic arterio-venous fistula, vascular occluder, partial nephrectomy, renal cell carcinoma.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И., Перлин Д.В., Фигурин К.М. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе. // Онкоурология. 2007. N 2. С. 5 – 12.
2. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. // J Urol. 2005. Vol. 174, N 3. P. 855 – 858.
3. Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. // J Urol. 2005. Vol. 173, N 1. P. 42 – 47.
4. Varela ME. Aneurisma arteriovenoso de los vasos renales y asistolia consecutiva. // Rev Med Latino-Am. 1928. N 14. P. 32 – 44.
5. Carrafiello G, Laganà D, Peroni G, Mangini M, Fontana F, Mariani D, Piffaretti G, Fugazzola C. Gross hematuria caused by a congenital intrarenal arteriovenous malformation: a case report. // J Med Case Rep. 2011. Vol. 5. :510 doi:10.1186/1752-1947-5-510.
6. Pappas P, Leonardou P, Papadoukakis S, Zavos G, Michail S, Boletis J, Tzortzis G. Urgent superselective segmental renal artery embolization in the treatment of life-threatening renal hemorrhage. // J Urol Int. 2006. Vol. 77, N 1. P. 34 – 41.
7. Kensella D, Kakani N, Pocock R, Thompson J, Cowan A, Watkinson A. Transcatheter embolization of a renal arteriovenous fistula complicated by an aneurysm of the feeding renal artery. // Cardiovasc Intervent Radiol. 2008. Vol. 31, N 2. P. 415 – 417.
8. Morin RP, Dunnes EJ, Wright CB. Renal arteriovenous fistulas. A review of etiology, diagnosis and management. // Surgery. 1986. Vol. 99, N 1. P. 114 – 118.
9. Schwartz MJ1, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. // BJU Int. 2007. Vol. 99, N 4. P. :881-886
10. Tannouri F, Maalouly R, Salem JF, Haddad F. Renal artery pseudoaneurysm successfully treated with the outer coating of the tip of the J wire. // Vascular. 2014. Vol. 22, N 1. P. 61 – 6
11. Sundarakumar DK, Kroma GM, Smith CM, Lopera JE, Suri R. Embolization of a large high-flow renal arteriovenous fistula using 035" and 018" detachable coils. // Indian J Radiol Imaging. 2013. Vol. 23, N 2. P. :151-154.
12. Hogan MB, Sprouse LR. Endovascular treatment of a traumatic renal arteriovenous fistula. // Southern association for vascular surgery 33rd Annual Meeting – January 14 – 17, 2009.
13. Paschalis-Purtak K, Januszewicz M, Rokicki A, Puciłowska B, Imiela J, Cybulska I, Cieśła W, Prejbisz A, Szostek M, Januszewicz A. Arteriovenous fistula of the kidney: a case report of 47-year-old female patient treated by embolisation. // J Hum Hypertens. 2003. Vol. 17, N 4. P. 293-296.
14. Zelenák K, Sopilko I, Svihra J, Kliment J. Successful embolization of a renal artery pseudoaneurysm with arteriovenous fistula and extravasations using onyx after partial nephrectomy for renal cell carcinoma. // Cardiovasc Intervent Radiol. 2009. Vol. 32, N 1. P. 163-165.
15. Теплов А.А., Русаков И.Г., Смирнова С.В., Захарова М.А., Андреева Ю.Ю., Сидоров Д.В. Органосохраняющее лечение больных раком почки. // Российский онкологический журнал. 2010. №4, С. 4-10.
16. Цыганков В.Н., Францевич А.М., Варава А.Б. Эндоваскулярное лечение посттравматических артериовенозных свищей подключичной артерии. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т.19, N 3. С. 151 – 159.

Редкий случай абсцесса семенного канатика, осложненного наружным свищом мошонки, острым гнойным деферентитом и эпидидимитом

A rare case of abscess of the spermatic cord, complicated external fistula of the scrotum, acute purulent deferentitis and epididymitis

A. V. Prokhorov

In clinical practice the spermatic cord abscess is uncommon and is not enough studied or understood by a wide range of radiologists, surgeons and urologists diseases. The article presents a rare case of abscess scrotal part of the spermatic cord, complicated external scrotal fistula, acute purulent deferentitis and epididymitis, 70-year-old patient who is 2.5 months ago underwent enucleation of cyst of the head of the epididymis. General and local clinical laboratory inflammatory symptoms of abscess of the spermatic cord and its associated purulent forms of deferentitis and epididymitis were not clinically expressed, had erased the character that is obviously explained by the reduced reactivity of the patient's body on the background of immunodeficiency caused by obesity and diabetes. Cause abscess formation, spermatic cord in our case is not entirely clear. The occurrence of abscess of the spermatic cord, probably due to previous surgery to remove a large cyst of the head of the epididymis. The use of high-resolution ultrasound examination of the spermatic cord and scrotum organs, supplemented by dopplerangiography allowed to specify the diagnosis and to determine the treatment strategy. As the optimal method of treatment was orchifuniculectomy that is probably justified in this situation, given the complications of abscess of the spermatic cord (in the form of external scrotal fistula, acute purulent funiculitis, acute purulent deferentitis and acute purulent epididymitis), and advanced age of the patient. Possible ways of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of abscess of the spermatic cord, presented in the literature, are discussed.

А.В. Прохоров

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы, лечебно-диагностическое подразделение № 1

В клинической практике воспаление оболочек, клетчатки и элементов семенного канатика (фуникулит) встречается нечасто. Фуникулит относится к недостаточно изученным и малоизвестным широкому кругу радиологов, хирургов и урологов заболеваниям. В настоящее время под термином «фуникулит» объединяется обширная группа разнообразных воспалительных заболеваний семенного канатика аутоиммунной, инфекционной и паразитарной природы, отличающихся по своим клиническим проявлениям, течению и прогнозу [1]. Фуникулит может вызывать немалые диагностические трудности, клинически симулируя различные опухолевые, острые хирургические и урологические заболевания [1]. Течение фуникулита может осложниться сепсисом (при гнойных формах), нарушением анатомической проходимости семявыносящего протока (при вовлечении его в воспалительный процесс) и, в итоге, при двустороннем поражении – обтурационным бесплодием [1, 2]. Среди различных форм фуникулита случаи абсцесса семенного канатика являются казуистическими. В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ш., 70 лет был доставлен в ГКУБ № 47 ДЗ г. Москвы бригадой скорой помощи с жалобами на

гнойное отделяемое из правой половины мошонки. 2,5 месяца назад в этой же клинике перенес плановое оперативное вмешательство: энуклеацию крупной (6 x 4 x 4 см) ретенционной кисты придатка правого яичка. Осложнений во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде не наблюдалось. Заживление раны происходило первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии был выписан на 5-е сутки после операции. Три дня назад обратил внимание на гнойное отделяемое из правой половины мошонки, которое сопровождалось увеличением и болезненностью мошонки, подъемом температуры до 37,5°, ознобами. Урологом приемного отделения был заподозрен правосторонний острый гнойный эпидидимоорхит, осложненный наружным свищом мошонки. Общее состояние пациента средней тяжести. Температура тела – 37,3°. Пациент повышенного питания (индекс массы тела – 42), страдает ожирением, сахарным диабетом 2-го типа средней тяжести (принимает пероральные сахаропонижающие препараты). Правая половина мошонки отечная и слегка болезненная, кожа мошонки гиперемированная и мацерированная. В верхнем отделе правой половины мошонки определяется точечный свищ, из которого при надавливании выделяется гнойное отделяемое в небольшом количестве (рис. 1). При пальпации органов мошонки яички не изменены; придаток правого яичка увеличен в размерах, болезненный, плотной консистен-



Рис. 1. Пациент Ш., 70 лет. Инфильтрация, гиперемия и мацерация кожи правой половины мошонки (симптом «красной мошонки»). Наружный свищ (стрелка)

ции без признаков флюктуации. Над верхним полюсом правого яичка по ходу семенного канатика определяется безболезненный инфильтрат 3х3х4 см, пальпация которого сопровождается выделением небольшого количества гноя из свища мошонки. При пальцевом ректальном исследовании прямая кишка, предстательная железа, семенные пузырьки и ампулы семявыносящих протоков без особенностей. В анализе крови отмечаются признаки воспалительной реакции: умеренный лейкоцитоз (до 12 000) со сдвигом формулы влево (палочкоядерные лейкоциты – 14%), умеренная лимфоцитопения (лимфоциты – 13%), повышение СОЭ до 32 мм/час. Уровень сахара в крови на фоне пероральной сахаропонижающей терапии повышен и составляет 6,6-8,5 ммоль/л. В анализах мочи выявлены изменения, обусловленные хроническим простатитом: лейкоциты в количестве 35 – 40 в поле зрения, бактериурия (кишечная палочка, устойчивая ко многим антибиотикам и антибактериальным химиопрепаратам). При ультразвуковом исследовании мошонки и ее органов, паховых областей с использованием линейного датчика высокого разрешения (6-16 МГц) обнаружен зрелый абсцесс мошоночной части правого семенного канатика размерами 3 х 3 х 4 см, с жидкостным неоднородным содержимым, с эхоплотной капсулой толщиной 0,6 – 0,8 см; утолщение и инфильтрация стенки фуникулярной части семявыносящего протока, вовлеченного в капсулу абсцесса се-

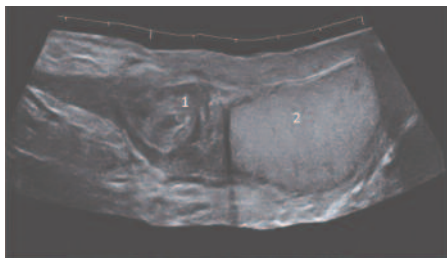


Рис. 2. Панорамное УЗИ правой половины мошонки. 1 – зрелый абсцесс семенного канатика, 2 – яичко

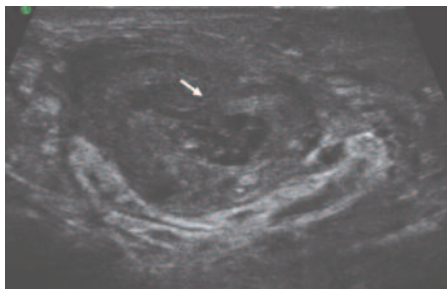


Рис. 3. УЗИ абсцесса семенного канатика. Внутренний свищ (стрелка)

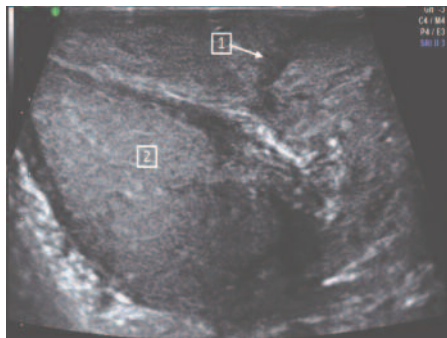


Рис. 4. УЗИ мошонки. 1 – наружный свищ мошонки, 2 - яичко

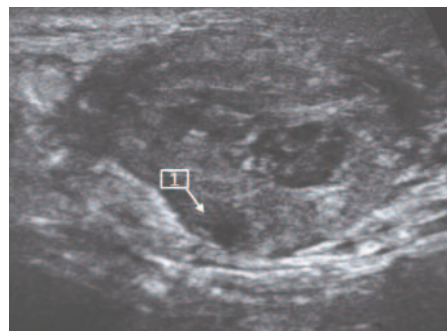


Рис. 5. УЗИ абсцесса семенного канатика и семявыносящего протока. В капсуле абсцесса семенного канатика визуализируется семявыносящий проток (1). Стенка семявыносящего протока утолщена, инфильтрирована (в виде утраты структурности и наружных контуров). УЗ картина деферентита

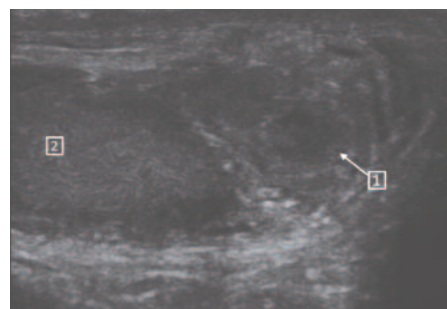


Рис. 6. УЗИ мошонки. 1 – формирующийся абсцесс хвоста придатка правого яичка, 2 - яичко

менного канатика; утолщение и инфильтрация хвоста придатка правого яичка с формированием абсцесса. Полость абсцесса семенного канатика посредством свища линейной формы сообщается с кожей мошонки (рис. 2-6). При доплерангиографии определяются признаки зрелого (сформированного) абсцесса семенного канатика и незрелого (формирующегося) абсцесса хвоста придатка правого яичка в виде зоны гиперваскуляризации вокруг абсцесса с нормальными спектральными характеристиками артериального кровотока и с увеличением линейных скоростей артериального кровотока в 1,5 - 2 раза выше нормальных значений, соответственно (рис. 7, 8). Яички при УЗИ не изменены. Отмечается реактивное утолщение и гиперваскуляризация стенки мошонки на уровне поражения, увеличение поверхностных паховых лимфоузлов (вдоль пупартовой связки справа). При трансректальном УЗИ обнаружены признаки начальной стадии гиперплазии предстательной железы (в виде умеренной гиперплазии переходной зоны предстательной

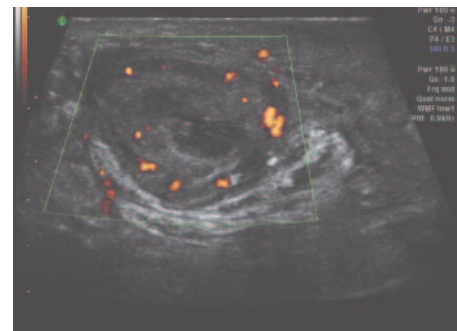


Рис. 7. Допплерангиография. Усиление периферического сосудистого рисунка вокруг сформированного (зрелого) абсцесса семенного канатика

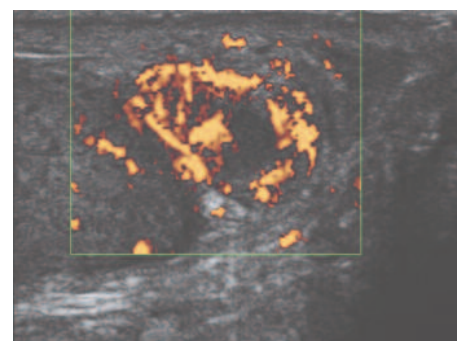


Рис. 8. Допплерангиография. Усиление периферического сосудистого рисунка вокруг формирующегося (незрелого) абсцесса придатка яичка

железы) и хронического неактивного простатита (в виде диффузно-очаговой неоднородности паренхимы предстательной железы); ампулярные отделы семявыносящих протоков и семенные пузырьки не изменены. Посев свищевое отделяемого выявил рост смешанной (колибациллярной и стафилококковой) флоры. Выполнена орхифуникулэктомия, которая подтвердила наличие абсцесса семенного канатика и острого гнойного эпидидимита (рис. 9). При гистологическом исследовании выявлены хронический абсцесс семенного канатика, острый гнойный фуникулит на фоне воспалительной продуктивной реакции оболочек семенного канатика, острый гнойный деферентит придатковой части семявыносящего протока и острый гнойный эпидидимит хвоста придатка яичка с образованием микроабсцессов; умеренно выраженные склероз и атрофия правого яичка (рис. 10, 11). Исход заболевания - выздоровление.

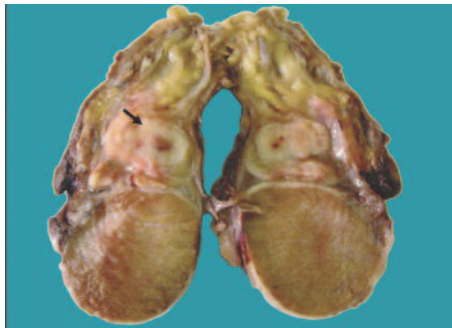


Рис. 9. Макропрепарат яичка и семенного канатика. Спонтанно дренированный зрелый абсцесс семенного канатика с полостью распада и выраженной пиогенной капсулой (стрелка)

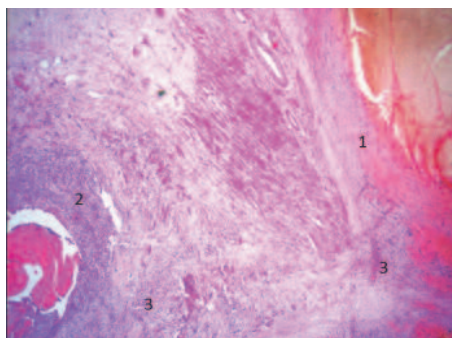


Рис. 10. Микропрепарат стенки абсцесса семенного канатика и семявыносящего протока на уроне поражения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: х 100. Стенка абсцесса семенного канатика представлена грануляционной тканью с признаками организации (1), потеря структуры (2) и полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация стенки семявыносящего протока и клетчатки семенного канатика (3)

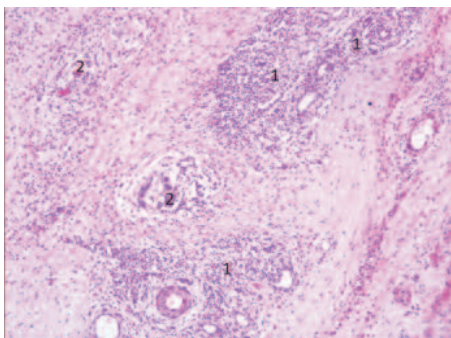


Рис. 11. Микропрепарат оболочек семенного канатика. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: х 100. Очаги инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и эозинофилами (1) с фокусами скопления гигантских клеток инородных тел (2). Сочетание признаков острого гнойного и хронического продуктивного воспаления оболочек семенного канатика (фуникулит).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе нам удалось встретить описание всего трех случаев абсцесса семенного канатика [3, 4, 5]. К. Ishida и соавт. представили случай гематогенного микотического абсцесса семенного канатика, вызванного *Candida albicans*, у 66-летнего пациента, находящегося на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе по поводу грибкового перитонита [3]. Н. Machida и соавт. доложили о случае абсцесса семенного канатика, который сочетался с абсцессами предстательной железы и семенных пузырьков, у пациента 81 го-да [4]. W.L. Yam и F.C. Ng приводят описание абсцесса семенного канатика, как осложнения острого гнойного эпидидимоорхита при восходящем распространении воспаления с придатка яичка на семявыносящий проток и семенной канатик, у 54-летнего пациента с инсулинозависимым сахарным диабетом и терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящегося на постоянном гемодиализе [5]. Во всех приведенных наблюдениях абсцесс развивался в паховом отделе семенного канатика на фоне иммунодефицитного состояния и клинически симулировал паховую грыжу. При этом всеми авторами отмечена высокая диагностическая эффективность компьютерной томографии, которая позволила дифференцировать паховую грыжу и абсцесс семенного канатика до операции. Во всех наблюдениях успешно приме-

нено хирургическое лечение абсцесса семенного канатика путем чрескожной пункции и аспирации абсцесса под ультразвуковой навигацией или путем открытой операции – абсцессотомии.

В отличие от случаев абсцесса семенного канатика, описанных в литературе, в нашем наблюдении отмечена локализация абсцесса в мошоночной части семенного канатика, что отчасти объясняет высокую эффективность высокоразрешающего УЗИ в диагностике заболевания. Абсцесс семенного канатика осложнился наружным свищем мошонки, острым гнойным фуникулитом, острым гнойным деферентитом и острым гнойным эпидидимитом; клинически протекал как острое заболевание органов мошонки, симулируя острый гнойный эпидидимоорхит. Общие и местные клинико-лабораторные воспалительные проявления абсцесса семенного канатика и ассоциированных с ним гнойных форм фуникулита, деферентита и эпидидимита клинически были не выражены, имели стертый характер, что, очевидно, объясняется сниженной реактивностью организма пациента на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного ожирением и сахарным диабетом.

Причина образования абсцесса семенного канатика в нашем случае не совсем ясна. Возникновение абсцесса семенного канатика, вероятно, связано с предшествующей операцией по удалению крупной кисты головки придатка. Не исключено, что во время операции могла быть травма семенного канатика с образованием зоны наименьшего сопротивления инфекции (*locus minoris resistentiae*) или с образованием небольшой гематомы оболочек семенного канатика с последующим ее нагноением в условиях назокомиальной инфекции на фоне сниженной иммунореактивности. При этом очевидно, что наружный гнойный свищ мошонки и гнойный фуникулит являются прямыми осложнениями абсцесса семенного канатика (по продолжению, *per continuitatem*), в то время как гнойный деферентит и гнойный эпидидимит – косвенными

осложнениями (вероятно путем компрессии сосудов семенного канатика, приводящей к трофическим нарушениям органов мошонки). Принимая во внимание идентичность микрофлоры абсцесса семенного канатика и микрофлоры мочи, а также сопутствующий хронический простатит следует предположить в качестве патогенетического механизма развития острого гнойного деферентита и острого гнойного эпидидимита каналкулярный путь распространения мочевой инфекции: из уретры на семявыносящий проток и придаток яичка.

В нашем наблюдении в качестве метода лечения была предпринята органоуносящая операция – орхифуникулэктомия, что вероятно является оправданным в данной ситуации, учитывая наличие осложнений абсцесса семенного канатика (в виде наружного свища мошонки, острого гнойного фуникулита, острого гнойного деферентита и острого гнойного эпидидимита), а также пожилой возраст пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсцесс семенного канатика является острым хирургическим заболеванием. В связи с этим необходима неотложная дифференциальная диагностика с любым острым заболеванием пахово-мошоночной области (например, с абсцессом мошонки, с острым эпидидимоорхитом, с острым заворотом и осложненной опухолью яичка, с пахово-мошоночной грыжей). Наличие местных и общих клинико-лабораторных признаков воспаления (в виде наружного гнойного свища мошонки, физикального симптома «красной мошонки», гипертермии, лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, лимфоцитопении, повышения СОЭ), эходоплерографических симптомов зрелого абсцесса семенного канатика (таких как, наличие полости распада, окруженной пиогенной капсулой, усиление сосудистого рисунка по периферии абсцесса в виде доплерографического симптома «пылающего кольца») позво-

лили нам своевременно определиться с диагнозом и объемом оперативного вмешательства.

В нашем случае отмечена высокая диагностическая эффективность панорамного УЗИ мошонки и ее органов, которое позволило наглядно визуализировать абсцесс семенного канатика, уточнить его размеры и локализацию, а также соотношение абсцесса с окружающими его органами и тканями. Следует полагать, что анамнестические данные и применение УЗИ высокого разрешения в подобных ситуациях позволит достаточно быстро установить правильный диагноз (выявить абсцесс, уточнить его локализацию, степень зрелости и наличие осложнений, исключить другие острые заболевания пахово-мошоночной области) и определить лечебную тактику уже в приемном отделении стационара или в поликлинике, не прибегая к другим – менее доступным и дорогим высокотехнологичным методам лучевой диагностики. ■

Резюме:

В клинической практике абсцесс семенного канатика встречается нечасто и относится к недостаточно изученным и малоизвестным широкому кругу радиологов, хирургов и урологов заболеваниям.

В статье представлен редкий случай абсцесса мошоночной части семенного канатика, осложненного наружным свищем мошонки, острым гнойным деферентитом и эпидидимитом, у 70-летнего пациента, который 2,5 месяца назад перенес энуклеацию кисты головки придатка яичка. Общие и местные клинико-лабораторные воспалительные проявления абсцесса семенного канатика и ассоциированных с ним гнойных форм деферентита и эпидидимита клинически были не выражены, имели стертый характер, что очевидно объясняется сниженной реактивностью организма пациента на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного ожирением и сахарным диабетом. Возникновение абсцесса семенного канатика, вероятно, связано с предшествующей операцией по удалению крупной кисты головки придатка яичка. Применение высокоразрешающего ультразвукового исследования семенного канатика и органов мошонки, дополненного доплерангиографией, позволило уточнить диагноз и определить тактику лечения. В качестве оптимального метода лечения была предпринята органоуносящая операция – орхифуникулэктомия, что, по нашему мнению, является оправданным в данной ситуации, учитывая наличие осложнений абсцесса семенного канатика в виде наружного свища мошонки, острого гнойного фуникулита, острого гнойного деферентита и острого гнойного эпидидимита, а также пожилой возраст пациента. Обсуждаются возможные пути этиопатогенеза, клиническая картина, диагностика и лечение абсцесса семенного канатика, представленные в литературе.

Ключевые слова: абсцесс семенного канатика, гнойный фуникулит, гнойный деферентит, гнойный эпидидимит, ультразвуковое исследование высокого разрешения.

Key words: spermatic cord abscess, purulent funiculitis, purulent deferentitis, purulent epididymitis, high-resolution ultrasound.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan PTK, Schlegel PN. Inflammatory conditions of the male excurrent ductal system. Review. Parts II // J Androl. 2002. Vol. 23, N 4. P. 461 – 469.
2. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа-пресс, 1999. С. 62 - 80.
3. Ichida K, Yuhara K, Kanimoto Y, Numano M. A case of mycotic spermatic cord abscess in continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. // Hinyokika Kiyo. 2005. Vol. 51, N 1. P. 37 – 39.
4. Machida H, Ueno E, Nakazawa H. Spermatic cord abscess with concurrent prostatic abscess involving the seminal vesicle. // Radiat Med. 2008. Vol. 26, N 2. P. 81 – 83.
5. Yam WL, Ng FC. Spermatic cord abscess: a rare complication of epididymo-orchitis, the diagnosis and management. // BMJ Case Rep. 2014. Aug. 5. pii: bcr2014205019. doi: 10.1136/bcr-2014-205019.

Резекция подковообразной почки у больной почечно-клеточным раком

Partial nephrectomy of the horseshoe kidney in female patient with renal cancer

K.M. Nyushko, M.A. Borisov, A.S. Kalpinskiy, B.Y. Alekseev, A.D. Kaprin

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the actual oncurological problems, which mirrors the growth of incidence of this disease. Horseshoe kidney is a rare disease with 2.8% incidence in population among all anatomical inborn defects. RCC of the horseshoe kidney is a rare event and occurs only in 2% of patients with horseshoe kidney. Surgical treatment is a gold standard of treatment in patients with RCC. Nevertheless, it could be challenging from the anatomical point of view in patients with horseshoe kidney. Surgical access and approach should be individualized with the proper consideration of anatomy of the kidney, tumor size, its localization and co-morbidities. Nephron-sparing surgery in patients with RCC including the cases of the horseshoe kidney is the method of choice. Modern radiology, namely 3-D reconstructions of the organ, could provide an important information on all stages of pre-operative investigation, as for tumor localization and relationship to normal parenchyma, peculiarities of vascular and collector systems, their relationship with the tumor. This information could allow the detailed planning of the operation volume and prevent the complications. In this article we report on the case of partial nephrectomy in a female patient with RCC.

К. М. Ньюшко, М. А. Борисов, А. С. Калпинский, Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн

ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Диагностика и лечение почечно-клеточного рака (ПКР) являются одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что связано с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией во всем мире. Так, в 2012 году зарегистрировано более 337 000 первичных больных ПКР и 143 369 пациентов погибло от этого заболевания [1]. В России в 2013 г. выявлено 20 892 больных со злокачественными новообразованиями почки и 8 459 человек умерли от ПКР, стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки в 2013 году составил 9,39 на 100 000 населения, занимая по темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет одно из ведущих мест (29,4%). Тем не менее, несмотря на увеличивающиеся показатели заболеваемости, начиная с 2012 года впервые за последнее время отмечено снижение показателя смертности, которое с 2003 по 2013 годы составило 4,25% [2].

Подковообразная почка – наиболее распространенная аномалия формы почек и встречается у 0,25% населения. Эта патология наблюдается с частотой примерно 2,8% среди всех аномалий развития почки [3-5]. Обычно отмечают сращение нижними сегментами, в 1,5-3,8% случаев наблюдается сращение в верхних сегментах. Чаще всего сращенная подковообразная почка является в большей или меньшей степени эктопированной. Значительно реже подковообраз-

ная почка располагается в обычном месте. В большинстве случаев перешеек почки находится на уровне IV или V поясничного позвонка. Очень редко наблюдается глубокая тазовая дистопия. Обычно левая половина почки располагается несколько выше правой.

Подковообразная почка является более фиксированной, чем нормальная. Эта фиксация является результатом ее многочисленных сосудистых связей и своеобразной формы органа. Перешеек почки обычно располагается кпереди от магистральных сосудов (аорты, нижней полой вены, общих подвздошных сосудов) и солнечного сплетения. Однако возможно и ретроаортальное расположение перешейка.

Обе сращенные почки часто являются асимметричными и неодинаковыми по объему. Как правило, расстояние между половинами подковообразной почки больше сверху, нежели в нижних отделах за счет более часто выявляемого сращения в этих сегментах. Однако в редких случаях, когда перешеек длинный, ось почек имеет нормальное положение. Отсутствие ротации почки ведет к тому, что в норме внутренняя грань почки располагается кпереди, ворота почки и синус также находятся вентрально. Изредка почечные ворота разделены тяжом из почечной паренхимы, и в таких случаях чашечки каждой почки соединяются и переходят в два отдельных синуса.

Подковообразная почка обычно дренируется двумя мочеточниками, иногда — тремя или четырьмя, очень

редко — одним. Длина мочеточника тем меньше, чем более эктопирована почка. Возможны случаи, когда мочеточники располагаются ретроистмически на одной или обеих сторонах. В большинстве случаев подковообразных почек их мочеточники имеют характерное для этой аномалии положение. Так, они вначале направляются внутрь и спереди, перекидываясь через перешеек или нижние полюса почек; затем, опускаясь кзади и кнаружи, описывают характерный изгиб. Мочеточники располагаются намного ближе к позвоночнику, нежели мочеточники нормальных почек [4, 7].

Более чем в 2/3 случаев подковообразные почки снабжаются 3-5 артериями для каждой половины. Иногда наблюдаются случаи, когда половина подковообразной почки имеет до 10 артерий. Почечные артерии в большинстве случаев отходят от аорты, но уровень их отхождения тем ниже, чем более выражена почечная эктопия. Таким образом, в васкуляризации почки могут участвовать общая подвздошная, нижняя брыжеечная, подчревная артерии и др. Сплетение, образуемое артериальными сосудами, прочно фиксирует почку на месте. Иногда такие особенности анатомического строения сосудистой системы подковообразной почки могут быть причиной сдавления мочеточников или лоханок и вызывать, таким образом, нарушение пассажа мочи.

Перешеек, по данным разных исследователей, в 25-63% случаев имеет свою собственную артерию, которая входит в него со стороны задней поверхности. Отходит эта артерия чаще всего от аорты, реже — от брыжеечных или общих подвздошных артерий. О наличии артерии перешейка необходимо помнить во время оперативного вмешательства на подковообразной почке [3, 5, 6].

Вены менее многочисленны, чем артерии. Они впадают в нижнюю полую или в общую подвздошную вену. В значительном числе случаев каждая половина подковообразной почки имеет одну большую вену и несколько мелких [3-5].

Опухоли подковообразной почки наблюдаются крайне редко и встречаются у 2% больных с этой аномалией [5-8]. Основными симптомами опухоли подковообразной почки являются пальпируемая опухоль, гематурия и боль. Нередко, особенно при экстраорганоном расположении, опухоль подковообразной почки принимают за опухоль брюшной полости или забрюшинного пространства. На ранних стадиях заболевание протекает, как правило, бессимптомно [6-8]. Внедрение в клиническую практику современных методов обследования привело к увеличению частоты выявления локализованных опухолей, в том числе у больных с пороками развития почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим описание клинического случая больной А., 66 лет с диагнозом рак левой половины подковообразной почки I ст T1aN0M0.

Больная А., 66 лет поступила в отделение онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена 12.12.2014. Из анамнеза известно, что при профилактическом обследовании по месту жительства в декабре 2014 года при УЗИ обнаружена опухоль подковообразной почки. Для проведения дообследования и выработки лечебной тактики больная направлена в МНИОИ им. П. А. Герцена. На момент госпитализации предъявляла жалобы на общую слабость, ощущение тяжести в левой поясничной области. Из сопутствующих заболеваний у больной отмечены гипертоническая болезнь 3-й ст., язвенная болезнь 12-перстной кишки, в стадии ремиссии, глаукома, гипотиреоз (состояние после резекции правой доли щитовидной железы по поводу многоузлового зоба от 2002 г).

При обследовании в институте по данным УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости определяется аномалия строения почек, при которой они соединены их нижними полюсами посредством пред-аортального перешейка из почечной ткани. В нижней трети левой по-

ловины почки определяется патологическое образование, деформирующее задненижний контур почки. Выявленное образование овальной формы, размерами 4,6x3,3x3,6 см (рис.1, 2). Плотность образования при нативной компьютерной томографии (КТ) практически не отличается от плотности неизмененной паренхимы почки и составляет 20-30 НУ. При проведении контрастного усиления отмечено отчетливое неравномерное накопление контрастного препарата по контуру образования, соответствующее корковому слою почечной паренхимы, с повышением денситометрических показателей до 60 (230 НУ) в артериальную



Рис. 1. КТ-картина опухоли подковообразной почки у больной Б., 66 лет. Стрелкой указано объемное образование

фазу, а затем их снижение до 90-117 HU в паренхиматозную фазу. В паренхиматозную фазу контрастного усиления выявленное образование становится гиподенсивным относительно паренхимы почки. Чашечно-лоханочная система несколько расширена, отмечается типичная ротация ворот почек кпереди и кверху. В нижней группе чашечек левой половины почки определяется конкремент овальной формы, размерами 0,9x0,5 см. Выявлены множественные почечные артерии, отходящие от аорты на уровне межпозвоночного диска L1-L2 (диаметром 0,7 см и 0,8 см) и на уровне тела L3 позвонка (диаметром 0,5 см), общим количеством до 7. Кровоснабжение перешейка почки осуществляется за счет собственной артерии, отходящей от аорты на уровне тела L3 позвонка. Заключение: Опухоль левой половины подковообразной почки. Камень нижней группы чашечек левой половины подковообразной почки.



Рис. 2. 3-D реконструкция КТ-исследования у больной Б., 66 лет

По данным динамической нефростинтиграфии артериальный приток к обеим половинам сросленной в нижних отделах подковообразной почки своевременный, к левой половине почки выше, чем к правой. В левой половине почки определяется объемное образование. Паренхиматозная функция своевременная, достаточная, выведение немного замедлено, отток не задержан, неравномерный. Паренхиматозно-выделительная функция правой половины почки не нарушена, отток своевременный, неравномерный. Косвенные признаки ХПН отсутствуют.

При комплексном обследовании, проведенном в МНИОИ им. П. А. Герцена, признаков другой очаговой патологии и генерализации процесса у больной не выявлено. Таким образом, у больной установлен клинический диагноз: рак подковообразной почки I стадии cT1bNxM0.

26.12.2014 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции подковообразной почки. На операции: выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости асцита, диссеминации, метастазов в печень не выявлено. Забрюшинное пространство вскрыто по линии Тольда. При ревизии выявлена подковообразная почка, сросленная в нижних отделах при помощи перешейка толщиной до 5 см, располагающегося кпереди от аорты и нижней полой вены. В ее левой половине по задней поверхности определяется опухолевое образование, располагающееся в области нижнего полюса размером до 4,5 см в диаметре. Внебрюшинно мобилизованы перешеек, нижняя треть правой и левой половины почки. Частично острым, частично тупым путем выделены и прослежены правый и левый мочеточники (рис. 3), артерии и вены правой и левой половины почки. Мобилизованы три артерии и вена левой половины подковообразной почки. Клетчатка области ворот почки удалена. Почка выделена в области перешейка, выполнена парааортальная лимфаденэктомия. Опре-

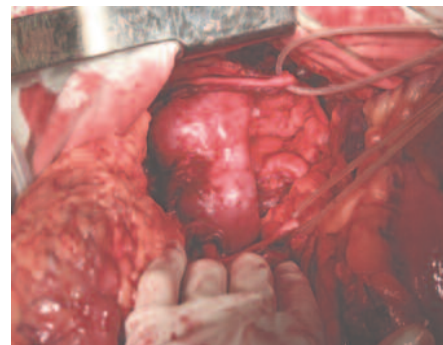


Рис. 3. Перешеек и мочеточники (на держалках) подковообразной почки

деляется собственная артерия, кровоснабжающая перешеек почки диаметром до 3 мм (рис. 4), которая пересечена при помощи аппарата Ligasure.

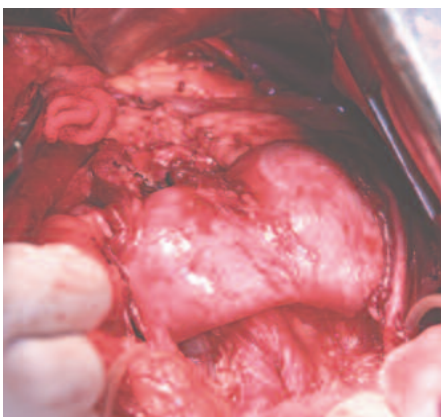


Рис. 4. Перешеек подковообразной почки с кровоснабжающей его артерией

Для разобщения половин почки, на перешеек наложен сшивающий аппарат TLC-75 (трехрядный скрепочный шов), перешеек пересечен (рис. 5). По задней поверхности левой половины

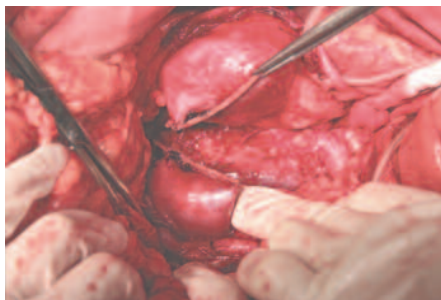
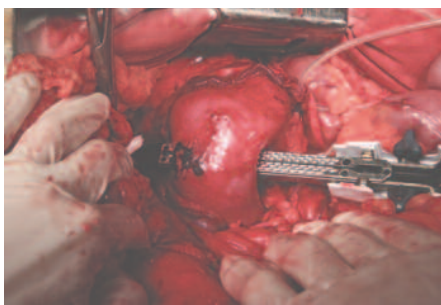


Рис. 5. Разделение подковообразной почки в области перешейка с использованием сшивающего аппарата TLC-75

подковообразной почки определяется опухолевый узел, размерами до 4,5 см (рис. 6). Сосуды левой половины почки пережаты мягким зажимом Сатинского. На расстоянии 0,5 см от опухолевого узла, выполнена резекция подковообразной почки в пределах здоровых тканей (рис. 7). Препарат удален. На паренхиме наложены гемостатические швы атравматической нитью (рис. 8). Гемостаз. Время аноксии почки 15 мин. Через контрапертуру в забрюшинное пространство в зоне выполненной резекции почки установлен однопросветный дренаж. Рана послойно ушита узловыми швами. Швы на кожу. Йод. Асептическая повязка.

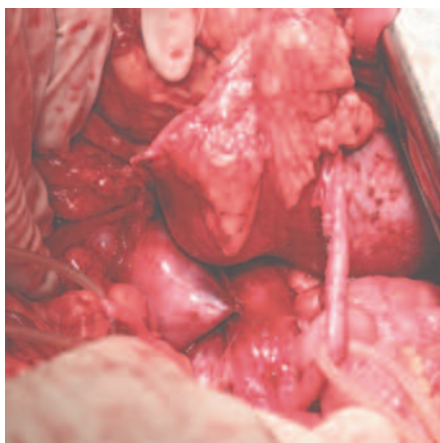


Рис. 6. Опухоль левой половины подковообразной почки, расположенная по ее дорсальной поверхности



Рис. 7. Резекция левой половины подковообразной почки

Результаты гистологического исследования № Э47118-20/оп. Описание макропрепарата: фрагмент ткани почки размерами 4,5x3,3x3 см, с прилегающей клетчаткой размерами 6,5x4x2 см. Подкапсульно, в ткани почки определяется мягко-эластичный опухолевый узел размером 4,1x3x2,5 см, на разрезе – пестрого вида, серо-желтый с кровоизлияниями. Минимальное расстояние от

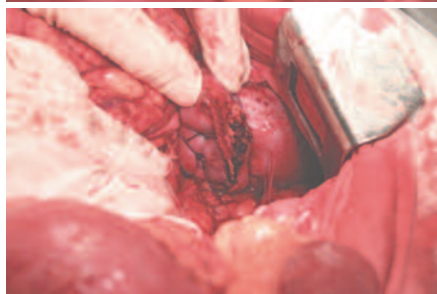
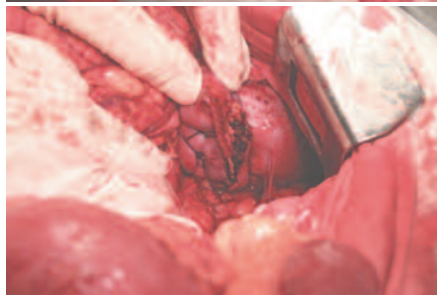


Рис. 8. Окончательный вид резецированной почки

опухоли до края резекции – 1 мм. В прилежащей жировой клетчатке – без очаговых уплотнений. Межаорткавальная клетчатка – фрагмент жировой клетчатки размерами 5,5x4 см, из которой выделено 4 лимфоузла, максимальными размерами до 1 см.

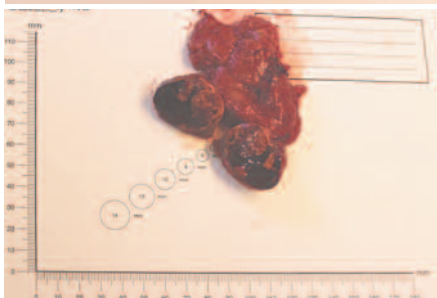
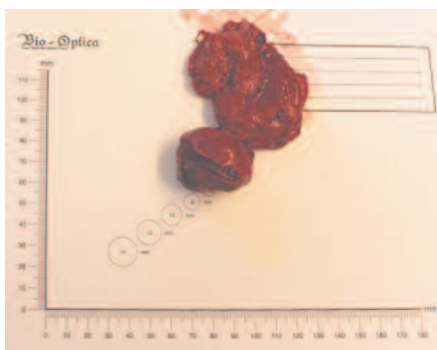


Рис. 9. Резецированная опухоль левой половины подковообразной почки с блоком паранефральной клетчатки

Описание микропрепарата: Опухолевый узел в почке представлен почечно-клеточным светлоклеточным раком, II степени анаплазии по Фурману, без инвазии в капсулу почки. В краях резекции опухолевого роста нет. В 4-х лимфатических узлах и в паранефральной жировой клетчатке над опухолью опухолевого роста нет (рис. 9).

Таким образом, у больной установлен окончательный диагноз: рак подковообразной почки I стадии pT1bN0M0. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 4-е сутки, швы – на 9-е сутки. Больная выписана из стационара на 10-е сутки после операции. При контроле уровня азотистых шлаков крови 27.12.2014 г. на первые сутки после операции отклонений от нормальных значений не обнаружено. Уровень мочевины составил 4,67 ммоль/л, креатинина – 109 мкмоль/л, калий – 4,6 ммоль/л. На 9-е сутки после операции уровень мочевины составил 5,2 ммоль/л, креатинина – 107 мкмоль/л, калия – 4,4 ммоль/л. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подковообразная почка является наиболее распространенной аномалией формы почек (0,25% населения), при этом у мужчин данная патология выявляется в 2 раза чаще, чем у женщин. Опухоли подковообразной почки чаще всего представлены почечно-клеточным раком, гораздо реже – опухолью Вильмса. В нашем клиническом случае опухоль представлена почечноклеточным светлоклеточным раком, II степени анаплазии по Фурману. Для диагностики опухолей подковообразной почки помимо основных методов визуальной диагностики (УЗИ, КТ) мы рекомендуем использовать 3-D реконструкцию КТ исследования для более точного определения локализации опухоли и ее взаимоотношения с сосудистой системой почки. В данном клиническом наблюдении обе половины подковообразной почки были

срощены в типичном месте – в нижних сегментах. Подковообразная почка была дистопирована, кровоснабжение осуществлялось посредством множества артерий, отходящих от аорты, перешеек располагался перед от аорты и нижней полой вены, и имел собственную артерию. Опухоль располагалась по задней поверхности в нижней трети левой половины подковообразной почки, что предполагало некоторые технические трудности при ее выделении.

Как уже было отмечено выше, оперативное лечение является основным методом лечения больных ПКР. Хирургическое лечение рака подковообразной почки основано на тех же принципах, что и хирургическое лечение рака почки без аномалии развития.

По возможности следует отдавать предпочтение органосохраняющим методам. В то же время, наличие аномалий развития почек может существенно усложнить запланированное оперативное вмешательство. Учитывая расположение опухоли по задней поверхности подковообразной почки, предпочтение отдано открытому доступу, при этом перешеек и собственная артерия перешейка были пересечены, что дало возможность мобилизации левой половины подковообразной почки и доступа к ее задней поверхности, на которой располагалась опухоль.

Подковообразная почка имеет уникальные анатомические особенности, которые делают хирургическое лечение рака почки технически слож-

ной задачей. Выбор хирургического доступа и метода лечения должен осуществляться индивидуально для каждого пациента с учетом анатомических особенностей строения подковообразной почки, размера опухоли, ее расположения и наличия сопутствующих заболеваний. В связи с этим, важным моментом является тщательное обследование пациента на дооперационном этапе с использованием различных методов визуализации и выполнением трехмерной реконструкции органа, особенно при планировании органосохраняющей операции.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности выполнения органосохраняющего лечения у больных раком подковообразной почки. ■

Резюме:

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что связано с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией во всем мире. Подковообразная почка является редким наблюдением, частота выявления данной патологии в популяции составляет 2,8% среди всех пороков развития. ПКР подковообразной почки встречается редко, менее 2% от всех случаев подковообразной почки. Хирургическое лечение остается золотым стандартом терапии больных ПКР. Тем не менее, подковообразная почка имеет уникальные анатомические особенности, которые делают хирургическое лечение рака почки технически сложной задачей. Выбор хирургического доступа и метода лечения должен осуществляться индивидуально для каждого пациента с учетом анатомических особенностей строения подковообразной почки, размера опухоли, ее расположения и наличия сопутствующих заболеваний. Органосохраняющие операции у больных ПКР, в том числе при наличии подковообразной почки, являются методом выбора при планировании хирургического лечения.

Современные методы лучевой диагностики, позволяющие в том числе осуществить трехмерную реконструкцию органа, дают важную информацию на этапах предоперационного обследования об особенностях расположения опухоли в паренхиме подковообразной почки, особенностях строения ее сосудистой и собирательной систем, а также их взаимоотношении с опухолью почки. Данная информация позволяет детально спланировать предполагаемый объем операции и предупредить развитие возможных осложнений. В статье представлено описание клинического случая резекции подковообразной почки у больной ПКР.

Ключевые слова: Подковообразная почка, почечно-клеточный рак, резекция почки, органосохраняющее лечение, 3-D реконструкция.

Key words: horseshoe kidney, renal cell carcinoma, partial nephrectomy, nephron-sparing surgery, 3-D reconstruction.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. // URL: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. [Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.]. М., 2015. 250 с.
3. Alamer A. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: radiology and pathology correlation. // J Clin Imaging Sci. 2013. Vol.3. doi: 10.4103/2156-7514.109725.
4. Koszutski T, Kudela G, Mikosiński M, Utrata W. Quadruplication of dystopic kidney in combination with ureteral cyst. // J Pediatr Surg. 2008. Vol. 43, N 12. P. e13-15.
5. Tkocz M, Kupajski M. Tumour in horseshoe kidney - different surgical treatment shown in five example cases. // Contemp Oncol (Pozn). 2012. Vol. 16, N 3. P. 254-257.
6. Qi X, Liu F, Zhang Q, Zhang D. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney with giant renal cell carcinoma: A case report. // Oncol Lett. 2014. Vol. 8, N 5. P. 2040-2042.
7. Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, Spajic B, Kraus O. Tumors in kidney fusion anomalies - report of five cases and review of the literature. // Scand J Urol Nephrol. 2004. Vol. 38, N 6. P. 485-489.
8. Kato M, Uchida J, Iwai T, Deguchi T, Nishihara C, Ninomiya N, Kawashima H, Nakatani T. Case of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. // Hinyokika Kyo. 2008. Vol. 54, N 11. P. 723-725.

Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Биохимическая
лаборатория
НИИ урологии

Тел.: 8 (499) 367-64-64



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

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



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

Онкоурология:

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

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



Трансплантология:

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

Перспективы: дальнейшее совершенствование методов диагностики урологических заболеваний.

Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний

Nephrolithiasis and metabolic osteopathy due to somatic diseases

S.K. Jarovoi, R.R. Maksudov

The aim of the study was to investigate the role of the co-morbidities (androgen deficiency, ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2) in the pathogenesis of the secondary changes in the bone skeleton during the different forms of nephrolithiasis. The study included 193 patients from Clinical Hospital 47 (Moscow, Russia) and National Scientific Institute of Urology (Moscow, Russia). The decreases in the testosterone concentration affected negatively the mineral density of the bone tissue in patients with nephrolithiasis independent on causality. The concurrent increase of the parathyroid hormone concentration in patients with phosphate nephrolithiasis leads to the activation of the osteoclasts enhancing the detrimental bone effects of androgen deficiency. Concurrent ischemic heart disease with heart insufficiency in patients with nephrolithiasis is an important factor for secondary bone damage. The severity of the decreases in the mineral density of the bones is more in case of phosphate urolithiasis compared to the stones of other chemical genesis. In the basis of pathogenesis for decalcification of the bone lies the activation of the bone resorption. Concurrent diabetes mellitus of second type, even being compensated, leads to the decreases in the activity of osteoblasts and some decreases in bone production in patients with recurrent nephrolithiasis.

С.К. Яровой, Р.Р. Максудов

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

В настоящее время можно считать доказанным факт наличия взаимосвязи между нефролитиазом и ренальной остедистрофией [1, 2]. Однако особый интерес представляет исследования причинно-следственных связей между нефролитиазом, метаболическими поражениями костного скелета и заболеваниями других органов, не являющихся осложнениями первых двух патологических процессов. Данный вопрос сравнительно малоизучен. Результаты проведенных исследований нередко сложны в оценке, но все они достойны внимания вследствие своей актуальности, причем не только для урологии, но и для смежных специальностей.

N.A. Incel et al. представили данные о связи нефролитиаза, остеопороза и анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева) [3]. На сегодняшний день доказана причинно-следственная связь между болезнью Бехтерева и снижением минеральной плотности костной ткани [4, 5]. Однако авторским коллективом данной публикации выявлен достоверно больший риск развития остеопороза и переломов шейки бедра при сочетании анкилозирующего спондилита и нефролитиаза по сравнению с отсутствием последнего. Кроме того установлен повышенный риск самого нефролитиаза у больных, страдающим анкилозирующим спондилоартритом [3].

Можно предположить, что выявленная авторами закономерность окажется актуальной и в отношении

других тяжелых и распространенных артропатий. Таких исследований пока нет, тем не менее, в реальной клинической практике прослеживается четкая связь между повышенным риском уратного нефролитиаза и наличием у пациента тяжелого псориаза, особенно суставного.

P. Wong et al. изучали взаимосвязи между талассемией, костными нарушениями и нефролитиазом. Хронические гемолитические анемии, в том числе и талассемии, считаются одним из факторов, predisposing к развитию вторичного остеопороза. В ретроспективное исследование вошли 166 больных талассемией, «часто подвергающихся гемотрансфузиям», что является критерием тяжести этого заболевания. Частота нефролитиаза составила 18,1%, причем у мужчин камнеобразование отмечалось в 3 раза чаще, чем у женщин (28,7% и 9,7% соответственно). Снижение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности было отмечено у всех пациентов [6]. Выявленная авторами частота нефролитиаза и его гендерное распределение, наводит на мысль о симптоматическом характере почечных конкрементов. Можно предположить, что вторичные по отношению к тяжелой гемолитической анемии и многочисленным гемотрансфузиям конкременты должны состоять из уратов. Тогда поднимается вопрос о необходимости медикаментозной профилактики аллопуринолом – если не всем пациентам, то хотя бы мужчинам, имеющим более высокую

частоту данного осложнения. Однако состояние пуринового обмена, не являлись предметом исследования. Вполне понятно, что поражение костного скелета вторично по отношению к талассемии и вряд ли имеет причинно-следственную связь с нефролитиазом.

В клинике урологии и нефрологии университета Нагоя (Япония) проведено изучение влияния лечебной физкультуры и бисфосфонатов на повышенный риск камнеобразования у больных, длительно соблюдающих постельный режим. В настоящее время считается доказанным факт снижения минеральной плотности костной ткани и увеличения риска образования почечных конкрементов у подобных больных [5]. В ходе исследования установлено, что почечные конкременты у таких больных состоят из оксалата или фосфата кальция. В качестве лекарственной терапии был назначен памидронат – препарат из группы бисфосфонатов. Лечебная физкультура и памидронат как вместе, так по отдельности снижали прогрессирование остеопении и остеопороза, а также уменьшали риск камнеобразования [7].

Также представляет интерес взаимосвязь хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, нефролитиаза и поражения костного скелета. Болезнь Крона, целиакия, неспецифический язвенный колит давно расцениваются как фоновые заболевания по отношению к вторичному остеопорозу [4,5]. Однако в литературе имеются отдельные публикации о возможной связи заболеваний органов пищеварения и нефролитиазом. По оценке Reynolds T.M. у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом гиперкальциурия, сопровождаемая нефролитиазом встречается на 8,6% чаще по сравнению с общей популяцией, что, по мнению автора, может быть объяснено повышением абсорбции кальция в кишечнике [8].

Настоящее исследование продолжает актуальную в условиях старения населения тематику коморбидности.

Целью работы было изучение механизмов патогенеза костных поражений у больных страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующего андрогенного дефицита, ишемической болезни сердца и сахарного диабета II типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на 193 пациентах, прошедших обследование и лечение в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России и ГКУБ № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 2006 по 2013 гг. Среди них было 86 мужчин и 107 женщин, при этом 69,7% мужчин и 74,8% женщин имели возраст старше 40 лет.

В исследование **включались** пациенты, страдающие уратным (40 чел), оксалатным (101 чел.) или фосфатным нефролитиазом (52 чел.) и одним из вышеперечисленных заболеваний. Сопутствующий андрогенный дефицит имело 45 пациентов, ишемическую болезнь сердца, осложненную недостаточностью кровообращения – 43 человека, сахарный диабет II типа в стадии компенсации – 27 больных. Оставшиеся 78 пациентов составили контрольную группу.

Из исследования **исключались** пациенты, страдающие нефролитиазом вследствие первичного гиперпаратиреоза, канальцевых дисфункций и наследственных дефектов минерального обмена, а также имеющие выраженную почечную недостаточность (ХПН II-III стадии, ХБП III-V стадии), другие сопутствующие заболевания, а также их комбинации.

Для количественной оценки минеральной плотности костной ткани применялась остеоденситометрия пяточной кости на аппарате DXL Calscan фирмы Lund (Швеция). По мнению ряда исследователей, определение минеральной плотности костной ткани пяточного бугра по диагностической значимости соизмеримо с результатами комбинированного исследования минеральной

плотности тела позвонков и зоны Варда бедра [9-12].

Диагностика остеопороза осуществлялась на основании Методических указаний Международного общества клинической денситометрии. Диагноз устанавливался по Т-критерию, то есть в стандартных отклонениях от нормативных показателей пиковой костной массы. При этом Т критерий выше –1 рассматривался как норма, меньше –1, но больше –2,5 как остеопения, –2,5 и ниже как остеопороз.

Анализ мочевых камней осуществлялся методом спектрального анализа на анализаторе NICOLETiS10 Thermoscientific, США.

Определение уровня гормонов в крови, влияющих на метаболизм кальция (паратиреоидный гормон, остеокальцин), а также маркера деградации коллагена I типа костной ткани Cross laps производилось иммунохемолуминесцентным методом с применением фирменных наборов реактивов на аппарате ЭЛЕКСИС-2010 Roche (Швейцария).

Статистическая обработка цифровых данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Вилкоксона-Мана и коэффициента корреляции Спирмана. Статистически значимыми различия между группами признавались при $p < 0,05$.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ С УРОВНЕМ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН, С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Физиологические эффекты тестостерона разнообразны. Наряду с влиянием на половую функцию, андрогены оказывают существенное влияние и на костный обмен, выступая в качестве стимуляторов костеобразования. По сути, здесь имеет место характерный для всех андрогенов анаболический эффект. В 2002 году Mash B. et al доказали наличие рецепторов к андрогенам на остеобластах [13].

Кроме прямого воздействия на остеобласты, андрогены могут оказывать и опосредованное влияние, например, через стимуляцию выработки соматотропного гормона (гормона роста), который также является стимулятором костеобразования, через воздействия на рецепторы к эстрогенам после превращения тестостерона в эстроген с участием фермента ароматазы [5]. В настоящее время дефицит тестостерона расценивается не только как одна из основных причин вторичного остеопороза у мужчин, но и как фактор риска развития нефролитиаза [14].

Наибольшие значения уровня тестостерона крови получены у больных с рецидивирующим оксалатным нефролитиазом ($5,72 \pm 0,68$ нг/мл), несколько меньшие значения выявлены у мужчин с фосфатными камнями ($4,03 \pm 0,49$ нг/мл), достоверно более низкие значения выявлены при уратном уролитиазе ($2,43 \pm 0,29$ нг/мл) ($p=0,0027$ по сравнению группой пациентов с оксалатным нефролитиазом, $p=0,048$ по сравнению группой пациентов с фосфатным нефролитиазом). Различия между группами мужчин с оксалатным и фосфатным уролитиазом по среднему сывороточному уровню тестостерона оказались статистически недостоверными ($p=0,320$). (рис. 1).

Различия по уровню тестостерона в анализируемых группах могли быть связаны и с возрастом пациентов, в среднем составившем $46,9 \pm 2,7$, $50,8 \pm 2,4$, $56,1 \pm 2,7$ лет соответственно при оксалатном, фосфатном и уратном нефролитиазе. Хотя статистически достоверной разницы между возрастом больных разных групп, выделенных согласно химической структуре конкрементов, не было ($p > 0,05$), тем не менее, наблюдалась явная тенденция к увеличению доли мужчин старшего возраста в группе пациентов, страдающих рецидивирующим уратным уролитиазом.

По современным представлениям именно уратный уролитиаз яв-

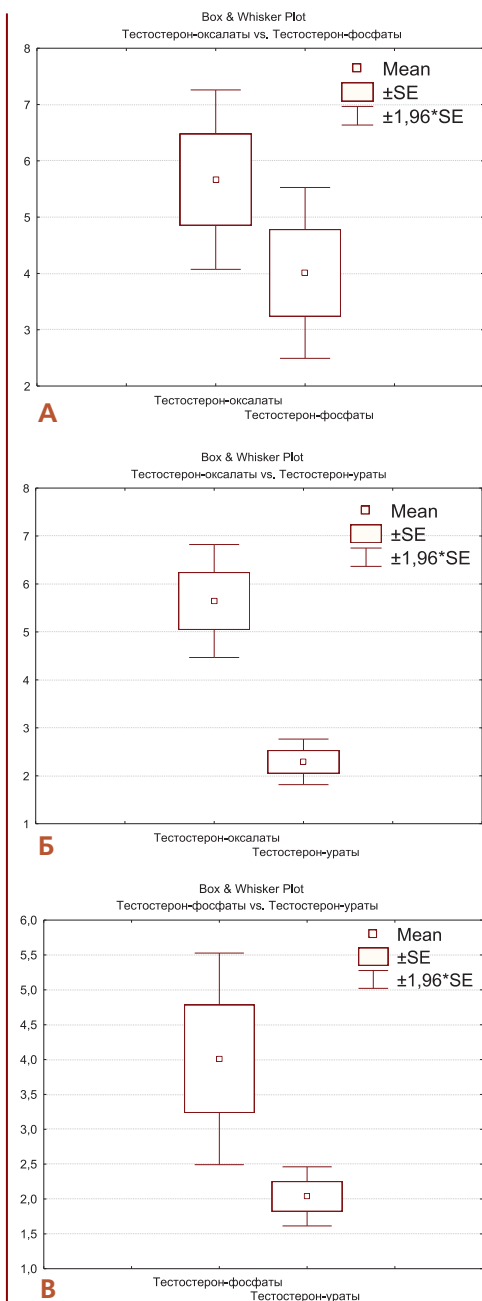


Рис. 1. Соотношение уровня тестостерона в крови больных мочекаменной болезнью (МКБ) с различным составом мочевых камней. А – сравнение больных с оксалатными и фосфатными камнями, Б – сравнение больных с оксалатными и уратными камнями, В – сравнение больных с фосфатными и уратными камнями

ляется характерным спутником метаболического синдрома у мужчин, важным компонентом которого является андрогенная недостаточность [14, 15]. Полученные результаты подтверждают и в некоторой степени дополняют полученные другими исследователями результаты.

Попытка сопоставить значения минеральной плотности костной ткани с уровнем тестостерона в группах с мужчинами с различным хими-

ческим составом почечных конкрементов не привела к выявлению достоверных закономерностей. У всех больных с оксалатными и фосфатными камнями уровень тестостерона был в пределах нормы ($5,72 \pm 0,68$ нг/мл и $4,03 \pm 0,49$ нг/мл соответственно), тогда как у большинства больных с уратным уролитиазом он был на нижней границе нормы ($2,43 \pm 0,29$ нг/мл). Однако, при сопоставлении частоты остеопении и остеопороза во всей выборке пациентов с рецидивирующим уратным нефролитиазом и в подгруппе мужчин с этой формой уролитиаза в сочетании с андрогенной недостаточностью было отмечено более частое выявление остеопороза и остеопении при андрогеном дефиците. Нормальная минеральная плотность костной ткани выявлена лишь у 44% больных этой подгруппы, что достоверно ниже, чем в общей выборке мужчин, страдающих рецидивирующим уратным нефролитиазом (67%) ($p < 0,05$). При этом частота выявления остеопении и остеопороза при сопутствующем андрогенном дефиците возрастала по сравнению с общей выборкой 1,7-1,8 раза ($p < 0,05$).

Следующим этапом был выполнен корреляционный анализ между сывороточными концентрациями тестостерона и паратиреоидного гормона в тех же группах мужчин, выделенных согласно химической структуре почечных конкрементов. В гуморальной регуляции фосфорно-кальциевого обмена паратиреоидный гормон играет ключевую роль. Физиологические эффекты этого гормона разнообразны. Однако основным можно признать увеличение интенсивности костного метаболизма с преимущественным усилением активности остеокластов, в результате чего доминируют процессы костной резорбции [5].

В группе мужчин, страдающих рецидивирующим нефролитиазом (без уточнения формы) выявлена слабая корреляция между сывороточными концентрациями паратиреоидного гормона и тестостерона

($r=-0,276$), не достигающая статистической значимости ($p=0,113$) (рис. 2).

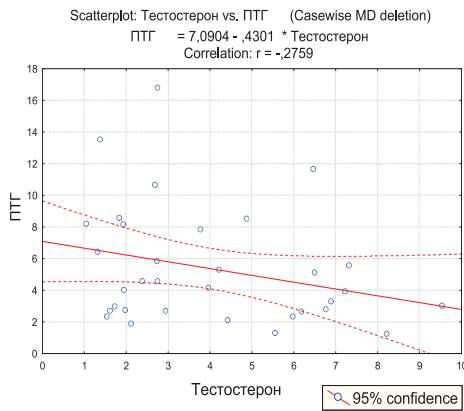
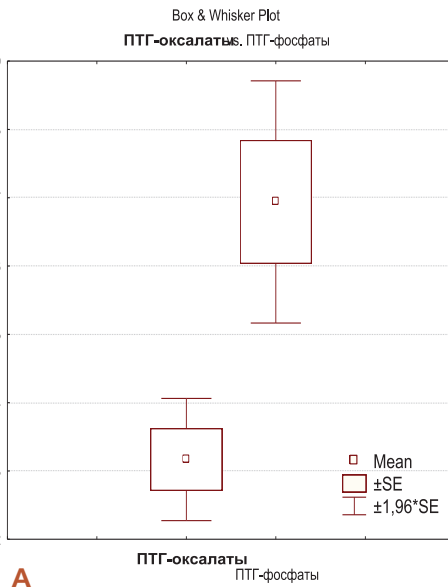


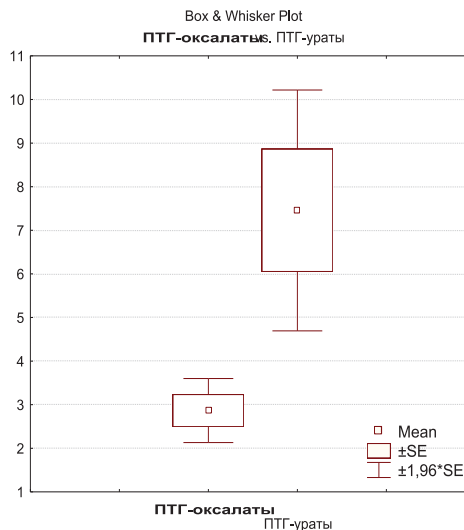
Рис. 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи индивидуальных значений сывороточного уровня тестостерона и паратиреоидного гормона у мужчин, страдающих рецидивирующим нефролитиазом

У мужчин с рецидивирующим оксалатным нефролитиазом средний уровень паратиреоидного гормона оказался достоверно ниже, чем у мужчин с фосфатными и уратными конкрементами (соответственно $3,32 \pm 0,29$, $6,98 \pm 0,93$ и $7,44 \pm 0,87$ пг/мл; $p=0,0053$ при сравнении групп пациентов, страдающих рецидивирующим оксалатным и фосфатным нефролитиазом; $p=0,011$ при сравнении групп пациентов, страдающих рецидивирующим оксалатным и уратным нефролитиазом). Различия по среднему уровню паратиреоидного гормона между группами мужчин, страдающих рецидивирующим фосфатным и уратным уролитиазом не достигли статистической значимости ($p=0,385$) (рис. 3).

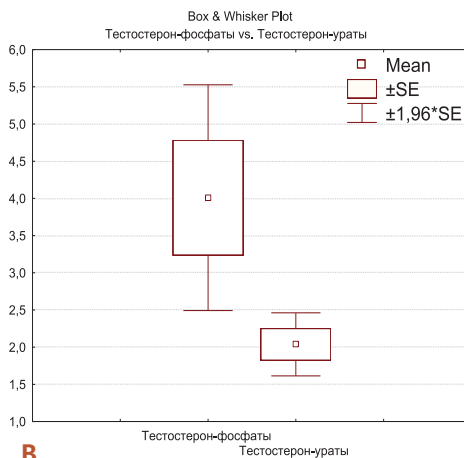
Обращает на себя внимание обратная зависимость между уровнями тестостерона и паратиреоидного гормона в группах больных, страдающих различными формами рецидивирующего нефролитиаза. У мужчин с оксалатными камнями выявляли наибольшие значения тестостерона ($5,72 \pm 0,68$ нг/мл) и наименьшие значения паратиреоидного гормона ($3,32 \pm 0,29$ пг/мл), тогда как при уратном уролитиазе наблюдалась обратная картина: наименьший уровень тестостерона ($2,43 \pm 0,29$ нг/мл) и наивысшие значения уровня паратиреоидного гормона ($7,44 \pm 0,87$ пг/мл).



А



Б

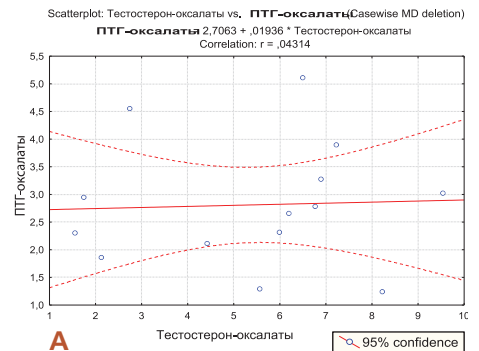


В

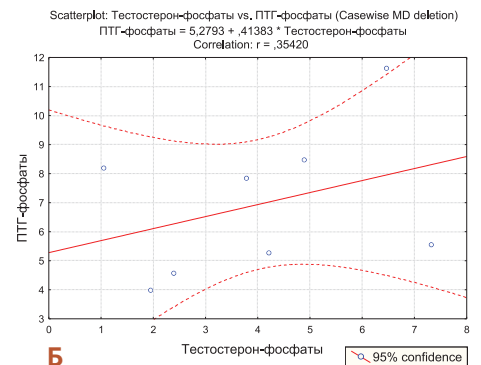
Рис. 3. Соотношение уровней паратиреоидного гормона и тестостерона у мужчин, страдающих различными формами нефролитиаза. А – сравнение мужчин с оксалатным и фосфатным нефролитиазом, Б – сравнение мужчин с оксалатным и уратным литиазом, В – сравнение мужчин с фосфатным и уратным нефролитиазом

В группе мужчин с фосфатными камнями значения обоих показателей были промежуточными (тестостерон – $4,03 \pm 0,49$ нг/мл, паратиреоидный гормон – $6,98 \pm 0,93$ пг/мл).

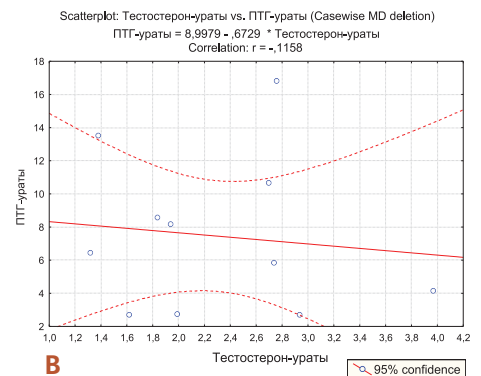
При отдельном корреляционном анализе взаимосвязи сывороточных уровней паратиреоидного гормона и тестостерона отмечено отсутствие значимой корреляции между этими показателями в группах мужчин, страдающих рецидивирующим оксалатным и уратным нефролитиазом ($r=0,041$ и $r=-0,116$ соответственно, $p>0,05$), в то время как у мужчин с рецидивирующим фосфатным нефролитиазом выявлена статистически значимая корреляция между этими показателями ($r=0,354$, $p=0,041$) (рис. 4).



А



Б



В

Рис. 4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровней тестостерона и паратиреоидного гормона у мужчин с оксалатным (А), фосфатным (Б) и уратным (В) уролитиазом

Таким образом, можно отметить выраженное негативное влияние пониженного уровня тестостерона на состояние костного скелета пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом вне зависимости от его формы.

Наблюдаемое повышение уровня паратиреоидного гормона, закономерно приводящее к активизации остеокластов, усиливает костные эффекты андрогенного дефицита.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Выявленное влияние уровня половых гормонов на состояние костного скелета у больных, страдающих рецидивирующим нефролитиазом, создает предпосылки для оценки значимости сопутствующих заболеваний. Не вызывает сомнений негативное влияние на минеральную плотность костной ткани дефицита женских половых гормонов, гипо- и гиперфункции щитовидной железы, системных ревматических заболеваний, тяжелой хронической почечной недостаточности, почечного канальцевого ацидоза, тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта, приведшие к мальабсорбции [16]. Однако роль сердечно-сосудистых заболеваний в патогенезе остеопороза исследована все еще недостаточно. Между тем, сердечно-сосудистые заболевания являются одним из важнейших компонентов метаболического синдрома, при котором часто развиваются нарушения минерального обмена, в том числе уратный уролитиаз. Поэтому представляется целесообразным оценить влияние тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения, на состояние костного скелета у пациентов, страдающих различными формами

рецидивирующего нефролитиаза.

Средние значения Т-критерия у больных, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и не имеющих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, оказались достоверно выше, чем у аналогичных пациентов, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца, осложненной недостаточностью кровообращения (соответственно $-0,736 \pm 0,106$ и $-1,282 \pm 0,084$, $p=0,0002$).

У мужчин, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца, осложненной недостаточностью кровообращения, средний уровень тестостерона крови составил $2,80 \pm 0,29$ нг/мл), что достоверно ниже, чем у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и имеющих сохранную сердечно-сосудистую систему ($6,74 \pm 0,48$ нг/мл) ($p<0,05$). Такая зависимость сохранялась во всех группах больных с разным составом камней. При этом у больных с оксалатным и уратным уролитиазом и сопутствующей ишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения уровень тестостерона был близок к нижней границе нормы ($2,98 \pm 0,31$ и $3,53 \pm 0,33$ нг/мл соответственно), тогда как у больных без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ($8,15 \pm 0,83$ и $6,73 \pm 0,71$ нг/мл соответственно), а у пациентов с фосфатными камнями был ниже нормы ($0,98 \pm 0,11$ и $5,33 \pm 0,51$ нг/мл соответственно) (рис. 5).

Анализ распределения пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом, по степени снижения минеральной плотности костной ткани также выявил достоверное негативное влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Нормальная минеральная плотность костной ткани (>-1 по Т-критерию) в группе пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом на фоне сопутствующей ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения, отмечена у 33,9% больных, что до-

стоверно меньше по сравнению по сравнению с аналогичной группой пациентов с сохранной сердечно-сосудистой системой (59,7%, $p<0,05$). Умеренное уменьшение минеральной плотности костной ткани (остеопения) в указанных группах выявлено соответственно в 55,9% и 36,1% случаев ($p<0,05$); выраженное снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз) – соответственно в 10,2% и 4,2% случаев ($p<0,05$).

При анализе влияния сердечно-сосудистых заболеваний на состояние костного скелета у больных, страдающих различными формами нефролитиаза, выявилась та же тенденция, что и в общей выборке пациентов. У больных, страдающих оксалатным и фосфатным уролитиазом, различия оказались статистически достоверными и значения этого показателя смещались от нормальных или близких к нижней границы нормы значений до патологических ($-1,29$ и $-1,69$ соответственно, $p<0,05$), то у больных с уратным нефролитиазом ухудшение состояния костной ткани оказалось статистически недостоверным ($p>0,05$), а средние значения не выходили за пределы нормы ($-0,70$).

Также было исследовано влияние сопутствующей ишемической

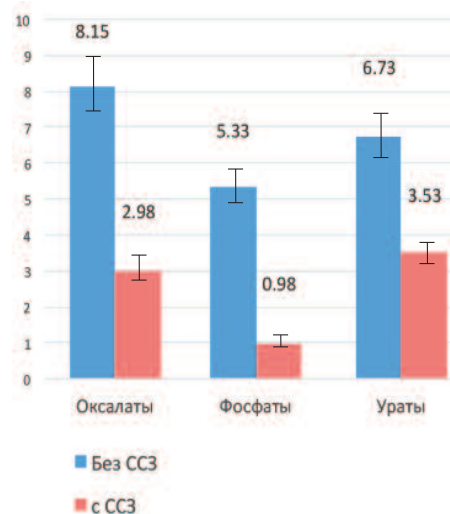


Рис. 5. Уровень тестостерона у мужчин, страдающих различными формами рецидивирующего нефролитиаза, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца и не имеющих сердечно-сосудистой патологии. Достоверность различий - ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения, на уровне паратиреоидного гормона, остеокальцина, а также маркера деградации костного коллагена I типа Cross laps. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца, осложненная недостаточностью кровообращения, достоверно не влияла на уровень паратиреоидного гормона у пациентов, страдающих рецидивирующим оксалатным ($4,96 \pm 0,87$ и $5,71 \pm 0,71$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$)) и фосфатным нефролитиазом $7,83 \pm 1,09$ и $6,96 \pm 1,01$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$), тогда как при рецидивирующем уратном нефролитиазе сывороточная концентрация этого гормона была достоверно выше при наличии ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения ($7,13 \pm 0,98$ и $3,16 \pm 0,41$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$).

По уровню остеокальцина достоверных различий в группах пациентов, разделенных по химическому составу почечных конкрементов и состоянию сердечно-сосудистой системы, выявлено не было. У больных с оксалатным уролитиазом, имеющих или не имеющих сердечно-сосудистые заболевания, уровень остеокальцина составил $4,56 \pm 0,41$ и $4,04 \pm 0,46$ нг/мл соответственно, при фосфатном уролитиазе – $3,01 \pm 0,32$ и $3,88 \pm 0,37$ нг/мл соответственно, а в при уратных камнях – $3,08 \pm 0,24$ и $3,14 \pm 0,37$ нг/мл соответственно (во всех группах $p > 0,05$).

Значения маркера деградации коллагена I типа костной ткани Cross laps достоверно повышались в группе больных с фосфатным уролитиазом и сопутствующей ишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения ($0,56 \pm 0,02$ мкг/л и $0,47 \pm 0,02$ мкг/л при наличии или отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, $p < 0,05$), тогда как у пациентов с оксалатным и уратным нефролитиазом влияния сердечно-сосудистой патологии на уровень Cross laps не было обнаружено ($0,52 \pm 0,35$ и $0,56 \pm 0,42$ мкг/л

при оксалатных камнях и $0,48 \pm 0,36$ и $0,49 \pm 0,43$ мкг/л при уратных камнях соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, сопутствующая ишемической болезни сердца, осложненная недостаточностью кровообращения, являются существенным фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани у больных страдающих рецидивирующим нефролитиазом. Вероятность развития вторичных изменений костной системы выше у больных с фосфатным уролитиазом по сравнению с пациентами, имеющими почечные конкременты другого химического состава.

В основе патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани лежит активизация процессов костной резорбции.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА, СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Остеопороз и остеопения считаются одним из поздних осложнений сахарного диабета. Выраженность дефицита минеральной плотности костной ткани коррелирует с длительностью заболевания и возрастом его начала, степенью компенсации нарушений углеводного обмена, а также наличием других осложнений, прежде всего диабетической нефропатии [17].

Доминирующим механизмом снижения минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете является уменьшение активности остеобластов, то есть уменьшение интенсивности костеобразования. Отдельные исследователи отмечают и некоторое усиление костной резорбции [18].

Была исследована минеральная плотность костной ткани и состояние костного метаболизма у пациентов, страдающих различными формами нефролитиаза и имеющих сопутствующий компенсированный сахарный диабет II типа.

У больных, имеющих сопут-

ствующий компенсированный сахарный диабет II типа, по минеральной плотности костной ткани, по уровню паратиреоидного гормона и маркера деградации костного коллагена Cross laps не было достоверных различий по сравнению с пациентами с сохранным углеводным обменом. Средние значения T-критерия у пациентов без диабета и с диабетом составили $-1,04 \pm 0,01$ и $-1,013 \pm 0,01$ соответственно, концентрация паратиреоидного гормона – $5,33 \pm 0,52$ и $4,55 \pm 0,48$ пг/мл соответственно, Cross laps – $0,54 \pm 0,06$ и $0,38 \pm 0,05$ мкг/л соответственно ($p > 0,05$). В то же время уровень остеокальцина у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и имеющих сопутствующий компенсированный сахарный диабет II типа был достоверно ниже, чем у аналогичных больных, не имеющих нарушений углеводного обмена ($1,58 \pm 0,18$ и $4,42 \pm 0,49$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) (рис. 6).

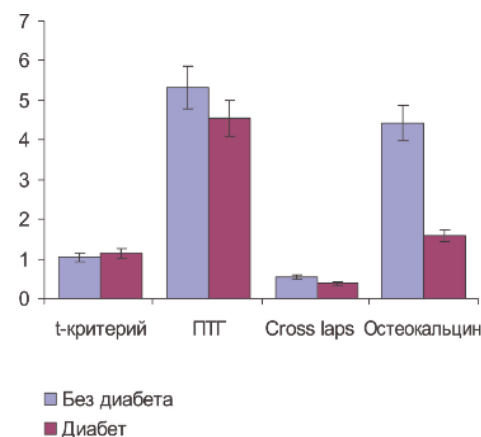


Рис. 6. Влияния сопутствующего сахарного диабета II типа на минеральную плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом

Таким образом, сопутствующий сахарный диабет II типа, даже находящийся в стадии компенсации, у больных страдающих рецидивирующим нефролитиазом сопровождается снижением активности остеобластов и некоторым уменьшением активности костеобразования. Активизации процессов костной резорбции не наблюдалось. Доминирование процессов

костной резорбции при сахарном диабете закономерно при развитии остеолитических процессов в условиях тяжелой нейропатии (сустава Шарко).

Несмотря на отсутствие достоверного снижения минеральной плотности костной ткани, у этих пациентов можно ожидать развития клинически значимого остеопороза

с ростом выраженности нарушений углеводного обмена, длительности заболевания и, особенно, при соединении почечной недостаточности. ■

Резюме:

Целью настоящего исследования было изучение роли сопутствующих заболеваний (андрогенового дефицита, ишемической болезни сердца, сахарного диабета II типа) в патогенезе вторичных изменений костного скелета при различных формах нефролитиаза. Исследование выполнено на 193 пациентах, прошедших обследование и лечение в ГКУБ № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.

Было выявлено выраженное негативное влияние пониженного уровня тестостерона на минеральную плотность костной ткани пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом вне зависимости от его формы. Одновременно наблюдаемое повышение уровня паратиреоидного гормона на фоне фосфатного нефролитиаза, закономерно приводящее к активизации остеокластов, усиливает костные эффекты андрогенового дефицита.

Сопутствующая ишемическая болезнь сердца, осложненная недостаточностью кровообращения, у больных, страдающих нефролитиазом, являются значимым фактором риска вторичного поражения костного скелета. Степень снижения минеральной плотности костной ткани выше у больных с фосфатным нефролитиазом, по сравнению с больными, имеющими почечные конкременты другого химического состава. В основе патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани лежит активизация процессов костной резорбции.

Сопутствующий сахарный диабет II типа, даже находящийся в стадии компенсации, у больных страдающих рецидивирующим нефролитиазом сопровождается снижением активности остеобластов и некоторым уменьшением активности костеобразования.

Ключевые слова: нефролитиаз, ренальная остеоидистрофия, андрогеновый дефицит, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа.

Key words: nephrolithiasis, renal osteodystrophy, androgen insufficiency, ischemic heart disease, diabetes mellitus, type 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsuji H., Umekawa T., Kurita T., Uemura H., Iguchi M., Kin K., Kushida K. Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. // Int J Urol. 2005. Vol. 12. N. 4. P. 335-339.
2. Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остеоидистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №1. С.65-68.
3. Incel N.A., Gökoğlu F., Nacir B., Incel N. Bone and stone in ankylosing spondylitis: osteoporosis and urolithiasis. // Clin Rheumatol. 2006. Vol. 25. N. 9. P. 667-670.
4. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999.
5. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532с.
6. Wong P., Fuller P.J., Gillespie M.T., Kartsogiannis V., Strauss B.J., Bowden D., Milat F. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. // Osteoporos Int., 2013. Vol. 24. N. 7. P. 1965-1971.
7. Okada A., Ohshima H., Itoh Y., Yasui T., Tozawa K., Kohri K. Risk of renal stone formation induced by long-term bed rest could be decreased by premedication with bisphosphonate and increased by resistive exercise. // Int J Urol. 2008. Vol. 15. N. 7. P. 630-635.
8. Reynolds T.M. Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. // J Clin Pathol., 2005. Vol. 58. P. 134-140.
9. Родионова С.С., Морозов А.К. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза. // Остеопороз и остеопатии.- 2005.- №1.- С41- 45.
10. Hakulien M., Saarakkala S., Toyras J., Kroger H., Jurvelin J.S. Dual energy X-ray & laser measurement of calcaneal bone mineral density. // Physics in Medicine and Biology. 2003. Vol. 48. pp 1741-1752.
11. Kullenberg R. A new accurate technology for the determination of bone mineral areal density - Dual X-ray & Laser (DXL). // Proceed. Fifth Symposium on Clinical Advances in Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. USA. Hawaii. 2002.
12. Kullenberg R., Faich J. The prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the Calcaneus by Dual X-ray & Laser (DXL). // Osteoporosis Int. 2003. Vol.14. pp 823-827.
13. Mash B., Bheekie A., Jones P.W. Inhaled versus oral steroids for adults with bronchial asthma. // Cochrane Library, 2002;3: CD002161.
14. Аполихин О.И., Калинченко С.Ю., Камалов А.А., Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т.7. №2. С.117.
15. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинченко Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 19-24.
16. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М., Медицинское информационное агентство, 2002, 410с.
17. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях. // Автореферат дисс. докт. мед. наук. Москва. 2000. 44с.
18. Gough A., Abraha H., Zi F. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and Charcot neuroarthropathy. // Diabet. Med. 1997; Vol. 14 N7. P. 527-531.



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



Фуранкарбоксилловая кислота у больных при терминальной стадии почечной недостаточности: описание методики определения и собственные результаты

Furancarboxylic acid in patients with terminal renal insufficiency: description of the detection method and own experience

**V.N. Sinyukhin, V.N. Tashlitskiy,
A.V. Sivkov, S.V. Arzumanov,
T.A. Korobova**

Uremic syndrome is followed by the increase in the concentrations of many substances in blood, which induce different pathological changes and designated as uremia. 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid (furancarboxylic acid, CMPF) is an endogenous metabolite of the fatty acids in the organism, which is a component of dietary phospholipids and was detected in the urine in year 1979. This substance was showed to be accumulated in the blood during the uremia and have a high affinity to albumin preventing its linkage to other substances. This is considered to be the main factor for the reduced binding of medicaments in uremic plasma. Accumulation of the CMPF is considered to induce some pathological changes including anemia, disturbances in the function of thyroid gland and central nervous system due to the blockade of the organic ion transport through hemato-encephalic barrier. Recent data shows the deterioration of active tubular secretion by CMPF. Thus, CMPF could be related to the classic uremic toxins.

The aim of the study was to develop a method for detection of CMPF. After the standard probe processing ultraeffective liquid chromatography was carried out in the lane C18 with positive electrospraying and tandem mass-spectrometry. The limit of the quantitative detection was 0.2 mkg/ml, limit of detection – 0.05 mkg/ml.

This method was tested in 23 serum samples from patients with terminal kidney disease and without it. The collected data correspond to other published studies and showed high concentration of CMPF in patients with terminal kidney disease.

В.Н. Синюхин¹, В.Н. Ташлицкий², А.В. Сивков¹, С.В. Арзуманов¹, Т.А. Коробова¹

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

²МГУ им. М.В. Ломоносова

При нарушении работы почек возникает целый ряд патологических изменений в функциях человеческого организма, сопровождающихся накоплением в организме больных целого ряда эндогенных и экзогенных субстанций (уремических токсинов), которые способны внести дисбаланс в нормальную работу различных органов и систем. Повышение концентрации этих соединений происходит, как правило, за счет уменьшения их почечного клиренса [1, 2, 3].

3-карбокسي-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота (фуранкарбоксилловая кислота, КМПФ, CMPF) (рис.1) – эндогенный метаболит фурановых жирных кислот в организме человека, входящих в состав пищевых фосфолипидов, был обнаружен в моче человека в 1979 году [4], а затем выделен из крови человека и идентифицирован [5].

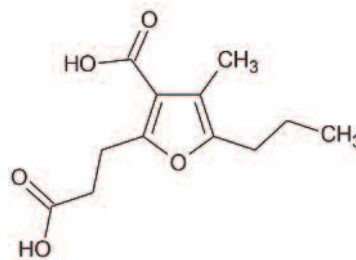


Рис.1. Структура КМПФ с молекулярной массой 240 г/моль

Было установлено, что КМПФ накапливается в крови при уремии и оказывает ингибирующее воздей-

ствие на функцию митохондриального дыхания, имеет высокую степень сродства к альбумину и за счет этого тормозит связывание с ним других веществ. Снижение скорости синтеза белков при терминальной ХПН способствует этому процессу и приводит к тому, что молярное соотношение КМПФ и альбумина может достигать 1:1. Это дает возможность КМПФ заблокировать все области связывания токсинов на альбумине, в результате они остаются в кровотоке в свободном состоянии и оказывают отравляющее воздействие на организм [6].

Ряд авторов считают, что накопление КМПФ вызывает целый ряд патологических состояний, включая анемию [7, 8]; С.Ф. Lim и соавт. описали нарушение функции щитовидной железы [9]; М.Г. Costigan и соавт. отметили поражение центральной нервной системы из-за блокады транспорта органических ионов через гемато-энцефалический барьер [10]. Кроме того, это соединение активно вмешивается в процессы выведения лекарственных веществ и тормозит их метаболизм на первой (О-деметилирования) и второй фазах (глутатион-конъюгирования и глюкуронидирования) [11]. Установлено, что оно влияет на метаболизм дигоксина за счет блокады его захвата гепатоцитами [12].

В последнее время появились данные о том, что КМПФ замедляет

процессы активной тубулярной секреции [13]. Показано, что этот уремический токсин накапливается в почечной паренхиме и обладает выраженным прооксидантным эффектом, что приводит к разрушению клеток почечной паренхимы за счет гиперпродукции O_2^- [14]. Это вещество усиливает рабдомиолизис, вызванный статинами, при терминальной стадии ХПН [15].

Механизмы накопления КМПФ в организме были изучены в фундаментальной работе Y. Tsutsumi и соавт [16]. В опытах на крысах провели изучение фармакокинетики и накопления в органах КМПФ, индоксил сульфата, индолуксусной кислоты и парааминогиппуровой кислоты. Кроме того, исследовали влияния парааминогиппуровой кислоты и тетраэтиламмония на захват КМПФ тканями кортикального слоя почки. В опытах на кусочках почки, вырезанных из кортикального слоя почки крысы, было продемонстрировано, что имеется взаимное торможение захвата между парааминогиппуровой кислотой и КМПФ. Показано, что альфа-кетоглютарат стимулировал захват КМПФ. Было установлено, что КМПФ очень медленно выводится из организма путем уринарной экскреции с активной тубулярной секрецией. На основании опытов захвата КМПФ кусочками паренхимы почки было высказано предположение, что в этом процессе принимает участие анион/дикарбоксилатный переносчик. Кинетика КМПФ характеризовалась очень низкими показателями почечного и билиарного клиренса свободного соединения ($14,3 \pm 0,6$ и $0,09 \pm 0,01$ мл/мин /кг, соответственно). Отмечалась высокая степень накопления соединения в почечной паренхиме: величина $Ct/Cp \geq 0,9$.

Согласно классическому определению, данному S. Mastry) описанному в работе J. Bergstrom и соавт.), к уремическим токсинам относятся:

- химически идентифицированные структуры, присутствующие в биологических жидкостях и поддаю-

щиеся количественному и качественному определению:

- содержание этих веществ в крови и тканях у уремических больных должно во много раз превышать такие же концентрации у здоровых людей;

- высокое содержание этих веществ в организме должно коррелировать с тяжестью уремических симптомов;

- токсический эффект этих субстанций в диапазонах концентраций, определяемых в тканях уремического больного, должен быть подтвержден в опытах на лабораторных животных и в опытах *in vitro*;

- концентрации, используемые в экспериментах, должны соответствовать таковым у больных с хронической почечной недостаточностью [17].

КМПФ удовлетворяет всем этим требованиям и её можно отнести к классическим уремическим токсинам.

К сожалению, среди всех уремических токсинов до последнего времени наименьшее внимание уделялось токсинам, связанным с белком, которые не выводятся во время стандартного гемодиализа. Кроме того, считалось, что связь с белком не позволяет реализовать токсический эффект этих соединений, так как он обусловлен только свободной фракцией. Работы последних лет показали наличие токсических свойств уремических токсинов и в связанном с белком состоянии [18].

Были начаты исследования по разработке методов выведения этих веществ. Удаление КМПФ является чрезвычайно сложной задачей, так как токсин практически на 100% связан с альбумином и его нужно вытеснить с белка или удалять вместе с ним. Оказалось, что проведение гемодиализа на диализаторе ВК-F с мембраной на основе полиметилметакрилата, которая пропускает белок, позволяет снизить концентрацию КМПФ, и это сопровождается повышением содержания гемоглобина [19]. Проведение в течение 6-ти месяцев преддилюционной гемодиализации также умень-

шает содержание КМПФ [20]. Перитонеальный диализ эффективно снижает концентрацию этого соединения в крови [21].

Задача удаления уремических токсинов из организма больного требует создания универсальных методов их определения. В последнее время стали разрабатываться хромато-масс-спектрометрические методики, позволяющие с большой точностью и чувствительностью одновременно определять большое количество токсинов [22]. Это касается и метода детекции КМПФ, который требуется для разработки метода ее выведения.

Удаление указанного нефротоксина необходимо для приостановки прогрессирования почечной недостаточности. Считают, что это является одной из проблем лечения больных с ХПН [23].

Впервые накопление КМПФ в крови при уремии показали в 1984 году A. Liebich и соавт. [24]. В 1987 году N. Takeda и соавт. провели определение этого вещества в депротенизированной нагретой сыворотке больных с терминальной ХПН хромато-масс-спектрофотометрическим методом. Концентрация этого вещества оказалась равной $38,6 \pm 11,4$ мг/л [25].

В работе G. Lessafer и соавт. было показано, что до гемодиализа содержание КМПФ в сыворотке больных с ХПН составляло $1,97 \text{ мг} \pm 1,03 \text{ мг/л}$, через 240 минут диализа после коррекции на гемоконцентрацию – $2,25 \pm 1,3$ мг/л [26]. В работе T. Niwa и соавт. эта величина была $41 \pm 18,3$ мкг/мл до диализа и $48,4 \pm 21,3$ мкг/мл – после [27]. Тогда как в работе N. Meert и соавт. она составила $0,49$ ($0,26-0,77$) мг/дл до гемодиализа и $0,48$ ($0,33-0,88$) мг/дл – после него [16].

Различие по количественному содержанию в крови КМПФ у различных исследователей связано не только с разной чувствительностью и специфичностью применяемых методов, но и с различным состоянием водного и белкового баланса у больных с терминальной ХПН. ■

Кроме того, комбинированная лекарственная терапия может привести к вытеснению КМПФ с белка и выведению из организма во время гемодиализа. В связи с этим целью исследования стала разработка современного масс-спектрометрического метода количественного определения КМПФ и определение ее содержания в крови у больных на гемодиализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования и реактивы.

Образец исследуемого вещества – 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid (фуранкарбоксилловая кислота) получено от компании SAYMAN CHEMICAL COMPANY (Cat 10007133 Lot 0417135-3 (500ug).

Для анализа методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией были использованы бидистиллированная вода (Milli-Q, Millipore Advantage A10, Франция), ацетонитрил (HPLC-gradient grade, Panreac, Испания). Остальные реактивы были приобретены в Aldrich, Sigma, Acros, Lancaster (класс чистоты не ниже «химически чистый»).

Количественное определение в сыворотке крови. В пластиковую про-

бирку емкостью 1,5 мл помещали 500 мкл образца сыворотки крови, добавляли 1 мл ацетонитрила, тщательно перемешивали и центрифугировали 20 мин при 14000 об/мин. Отбирали 750 мкл супернатанта в пластиковую пробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл воды, тщательно перемешивали, переносили в хроматографическую вials и делали необходимое количество инъекций. В качестве стандарта использовали раствор КМПФ в 50% этаноле с концентрацией 100 нг/мл.

Хроматографирование проводили на системе из ультраэффективного жидкостного хроматографа и тандемного масс-спектрометра, состоящей из хроматографа Acquity (Waters, США) и тандемного квадрупольного MS-детектора TQD (Waters, США). Типичная хроматограмма CMPF представлена на рис. 2.

Аналізу подвергали 11,2 мкл (полная петля) разбавленного раствора образца на колонке 0,21 x 5,0 см Acquity VEN C18 (1,7 мкм) при 35°C и скорости потока 0,5 мл/мин с использованием следующих элюентов: А – 20 мМ раствор муравьиной кислоты в воде и В – 20 мМ раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле по градиентной программе: 50-100% В (1 мин), 100-50% В (0,1 мин),

50-50% В (0,9 мин). Основные параметры MS-детектора: режим электрораспыления: позитивный (ES+); рабочий режим: мониторинг реакций заданных ионов (MRM); температура источника ионов: 120°C; температура испарения: 450°C; напряжение на конусе: 20 В; напряжение на капилляре: 3,0 кВ; скорость потока газа столкновений (аргон): 0,18 мл/мин; переходы сканирования: 223,28>71,04 с энергией столкновения 32 эВ, 223,28>139,08 с 22 эВ и 223,28>188,16 с 10 эВ.

На рис. 3 А приведен масс-спектр вещества КМПФ, содержащий молекулярный ион $[M+H]^+$ с отношением массы к заряду 223, полученный при электроспрей-ионизации в режиме регистрации позитивных ионов. Спектр фрагментации молекулярного иона 223 при соударении с атомами аргона с энергией 22 эВ приведен на рис. 3 Б.

Сбор и обработку данных проводили с помощью программы MassLynks (Waters, США). Концентрацию CMPF рассчитывали исходя из отношения площади пика на хроматограмме испытуемого раствора к площади пика на хроматограмме стандарта с учетом разбавления при пробоподготовке и концентрации вещества в растворе стандарта.

Линейность соблюдалась до концентрации в крови 20 мкг/мл, предел количественного определения (LOQ) составил 0,2 мкг/мл в крови, предел обнаружения (LOD) – 0,05 мкг/мл, что сопоставимо с такими же показателями, полученными на таком же оборудовании при определении уремических ток-

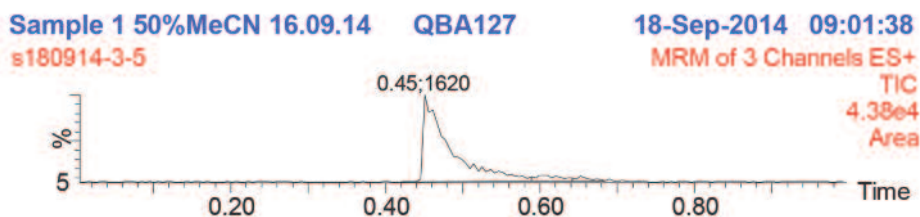


Рис.2. УЭЖХ-хроматограмма (ультра эффективная жидкостная хроматография) образца после стандартной пробоподготовки, полученная MRM-методом (реакции заданных ионов)

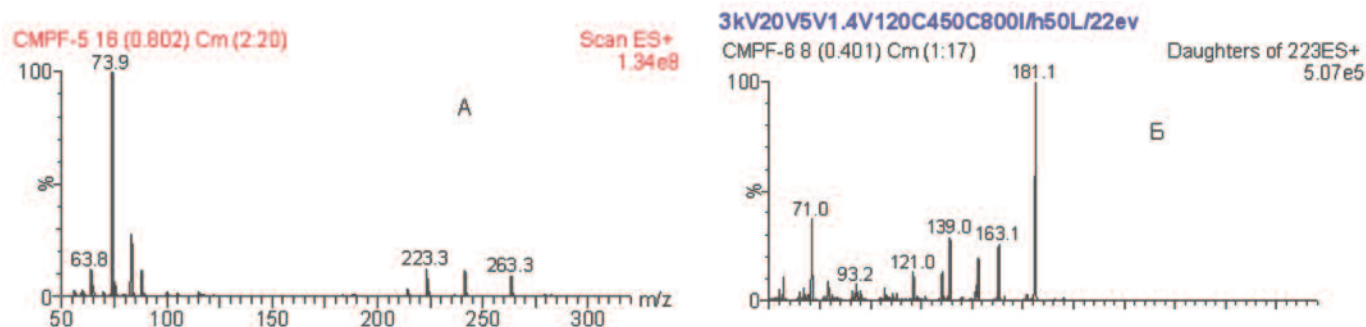


Рис.3. Спектры в режиме регистрации позитивных ионов и спектр фрагментации иона 223

синов, включая КМПФ, в 2012 году У. Itoh и соавт. [20] и в 2013 году J. Boelaert и соавт. [26].

В качестве иллюстрации возможности метода и выяснения концентрационного диапазона КМПФ у больных с терминальной ХПН и здоровых лиц была изучена ее концентрация у 12 больных с хронической болезнью почек 5D стадии, находив-

шихся в отделении сосудистой хирургии и пересадки почек на стандартном гемодиализе и 11 больных без почечной патологии. Концентрация КМПФ у людей без патологии почек была $0,098 \pm 0,029$ мкг/мл у больных с терминальной ХПН она составляла $2,38 \pm 1,5$ мкг/мл, что согласуется с данными полученными в 2009 году N. Meert и соавт. [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан хромато-масс-спектрометрический метод определения КМПФ с пределом количественного определения 0,2 мкг/мл крови и пределом обнаружения 0,05 мкг/мл. Установлено, что этот уремический токсин накапливается в крови больных с терминальной ХПН. ■

Резюме:

Уремический синдром сопровождается повышением концентрации в крови целого ряда соединений, вызывающих многообразные патологические изменения, которые принято называть уреимией. 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота (фуранкарбоксиловая кислота, КМПФ, СМРФ) – эндогенный метаболит фурановых жирных кислот в организме человека, входящих в состав пищевых фосфолипидов, была обнаружена в человеческой моче в 1979 году. Было установлено, что это соединение накапливается в крови при уремии и имеет высокую степень сродства к альбумину и за счет этого тормозит связывание с ним других веществ. Считают, что оно является основным фактором, уменьшающим уровень связывания лекарственных соединений в уремической плазме. Считают, что накопление КМПФ вызывает целый ряд патологических состояний, включая анемию, нарушение функции щитовидной железы и центральной нервной системы из-за блокады транспорта органических ионов через гемато-энцефалический барьер. В последнее время появились данные о том, что КМПФ замедляет процессы активной тубулярной секреции. Таким образом, КМПФ можно отнести к классическим уремическим токсинам.

Целью настоящего исследования была разработка метода определения КМПФ. После стандартной пробоподготовки ультраэффективная жидкостная хроматография (UPLC) образца проводилась на колонке C18 с последующим позитивным электрораспылением и тандемной масс-спектрометрией. Предел количественного определения составлял 0,2 мкг/мл, предел детектирования – 0,05 мкг/мл.

Метод апробирован на 23 образцах сыворотки крови, полученных от больных с терминальной ХПН и без нее. Полученные данные согласуются с данными других исследователей и показали более высокие концентрации КМПФ у больных с терминальной ХПН.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, уремия, уремические токсины, фуранкарбоксиловая кислота, определение, диагностические тесты.

Key words: terminal kidney disease, uremia, uremic toxins, furancarboxylic acid, detection, test system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синюхин В.Н., Е.А. Стецюк, С.В. Арзуманов. Роль связанных с белком уремических токсинов в патогенезе хронической почечной недостаточности. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 1. С.30-34
2. Сивков А.В., Синюхин В.Н., Арзуманов С.В., Стецюк Е.А., Коробова Т.А. Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 2. С.94-97
3. Niwa T. Organic acids and the uremic syndrome: protein metabolite hypothesis in the progression of chronic renal failure. // Semin Nephrol. 1996. Vol.16, N 6. P. 167-168. Spittler M, Spittler G. Separation and characterization of acidic urine constituents (author's translation). // J Chromatogr. 1979. Vol.164, N 3. P. 253-317
4. Pfordt J, Thoma H, Spittler G. Identifizierung, strukturabklärung und synthese bisher unbekannter urofuransäuren im menschlichen hult. // Liebigs Ann Chem. 2006. Vol. 181, N 12. P.2298-2308 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ljac.198119811217/pdf>
5. Niwa T, Takeda N, Maeda K, Shibata M, Tatematsu A. Accumulation of furancarboxylic acids in uremic serum as inhibitors of drug binding. // Clin Chim Acta. 1988. Vol.173, N 2. P.127-138.
6. Sakai T, Takadate A, Otagiri M. Characterization of binding site of uremic toxins on human serum albumin. // Biol Pharm Bull. 1995. Vol. 18, N 12. P.1755-1761.
7. Costigan MG, Yaqoob M, Lindup WE. Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on the plasma clearance of an albuminbound furan dicarboxylic acid. // Nephrol Dial Transplant. 1995. Vol.10, N 5. P.648-652.
8. Lim CF, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. // J Clin Endocrinol Metab. 1993. Vol.76, N 2. P.318-324
9. Costigan MG, Callaghan CA, Lindup WE. Hypothesis: is accumulation of a furan dicarboxylic acid (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid) related to the neurological abnormalities in patients with renal failure? // Nephron. 1996. Vol. 73, N 2. P.169-173.
10. Walters R, Nicholls P, Lindup WE. Effect of three toxins on various pathways of hepatic drug metabolism in vitro. // J Pharm Pharmacol. 1995. Vol. 47. P.1091-1092
11. Tsujimoto M, Kinoshita Y, Hirata S, Otagiri M, Ohtani H, Sawada Y. Effects of uremic serum and uremic toxins on hepatic uptake of digoxin. // Ther Drug Monit. 2008. Vol.30, N 5. P.576-582
12. Henderson SJ, Lindup WE. Renal organic acid transport: uptake by rat kidney slices of a furan dicarboxylic acid which inhibits plasma protein binding of acidic ligands in uremia. // J Pharmacol Exp Ther. 1992. Vol.263, N 1. P.54-60.
13. Yohei M, Yasunori Iwao, Katsumi Mera, Hiroshi Watanabe, Daisuke Kadowaki, Yu Ishima, Victor Tuan Giam Chuang, Keizo Sato, Masaki Otagiri, Toru Maruyama. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. // Biochemical Pharmacol. 2012. Vol. 84, N 9. P. 1207-1214
14. Uchiyama H, Tsujimoto M, Shinmoto T, Ogino H, Oda T, Yoshida T, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, Tachiki H, Minegaki T, Nishiguchi K. Uremic Toxins Enhance Statin-Induced Cytotoxicity in Differentiated Human Rhabdomyosarcoma Cells. // Toxins. 2014. Vol.6, N 9. P.2612-2625.
15. Tsutsumi Y, Deguchi T, Takano M, Takadate A, Lindup WE, Otagiri M. Renal Disposition of a Furan Dicarboxylic Acid and Other Uremic Toxins in the Rat. // J Pharmacol Exp Ther. 2002. Vol. 303, N 2. P.880-887
16. Bergstrom J, Furst P. Uremic toxins. // Kidney Int Suppl. 1978. Vol. 8. P. 9-12.
17. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins – update 2009. // Semin Dial. 2009. Vol.22, N 4. P.334-339.
18. Niwa T. Removal of protein-bound uremic toxins by haemodialysis. // Blood Purif. 2013. Vol.35. Suppl 2. P.20-25.
19. Meert N, Beerenhout Ch, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uremic solutes during predilution haemofiltration. // J Nephrol. 2009. Vol. 22, N 3. P. 352-357
20. Niwa T, Yazawa T, Kodama T, Uehara Y, Maeda K, Yamada K. Efficient Removal of Albumin-Bound Furan dicarboxylic Acid, an Inhibitor of Erythropoiesis, by Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. // Nephron. 1990. Vol. 56, N 3. P.241-245
21. Itoh Y, Ezawa A, Kikuchi K, Tsuruta Y, Niwa T. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production. // Anal Bioanal Chem. 2012. Vol. 403, N 7. P.1841-1850.
22. Niwa T. Update of uremic toxin research by mass spectrometry. // Mass Spectrom Rev. 2011. Vol.30, N 3. P.510-521.
23. Liebich AM, Pickert A, Tetzchner B. Gaschromatographic and gaschromatographic-mass-spectrophotometric analysis of organic acids in plasma of patients with chronic renal failure. // J Chromatogr. 1984. Vol. 289. P.356-359
24. Takeda N, Niwa T, Tatematsu A, Suzul M. Identification and quantification of protein bound ligand in uremic serum. // 1987. Clin Chem. 1987. Vol.33, N 5. P.682-685
25. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uremic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. // Nephrol Dial Transplant. 2000. Vol.15, N 1. P.50-57
26. Niwa T, Yazawa T, Kodama T, Uehara Y, Maeda K, Yamada K. Efficient removal of albumin-bound furancarboxylic acid, an inhibitor of erythropoiesis, by continuous ambulatory peritoneal dialysis. // Nephron. Vol. 1990. Vol. 56, N 3. P.241-245
27. Boelaert J, Lynen F, Glorieux G, Eloit S, Van Landschoot M, Waterloos MA, Sandra P, Vanholder R. A novel UPLC-MS-MS method for simultaneous determination of seven uremic retention toxins with cardiovascular relevance in chronic kidney disease patients. // Anal Bioanal Chem. 2013. Vol.405. N 6. P. 1937-1947



Памяти Олега Леонидовича Тиктинского 12.05.1928 – 12.04.2015

Российская урология понесла тяжелую утрату. 12 апреля 2015 года ушел из жизни Олег Леонидович Тиктинский – выдающийся ученый, врач, профессор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, почетный член Российского общества урологов, почетный президент Ассоциации андрологов России, действительный член Международной академии информатизации, Петровской академии наук.

Олег Леонидович родился в 1928 году в станице Пашковской Краснодарского края. После окончания Кубанского медицинского института в 1951 году он работал хирургом медсанчасти Цимлянского гидроузла, а в дальнейшем (с 1953 по 1960 гг.) – служил офицером хирургом-урологом в военных госпиталях. Именно в это период О.Л. Тиктинский активно изучал проблему органосохраняющих операций при огнестрельных ранениях почек и лучевую болезнь, а в 1959 году, после обучения в адъюнктуре на кафедре урологии Военно-медицинской академии, защитил кандидатскую диссертацию, посвященную этой теме.

С 1962 года О.Л. Тиктинский – ассистент кафедры урологии Ленинградского института усовершенствования врачей. Он увлеченно работает над проблемой почечной формы первичного гиперпаратиреозидизма, разрабатывает

вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения уролитиаза и впервые в стране выполняет паратиреоидэктомию по поводу почечной формы первичного гиперпаратиреозидизма. Результатом его научных изысканий в этой области становится докторская диссертация, защищенная в 1969 году.

В 1970 году О.Л. Тиктинский избран на должность заведующего кафедрой урологии, а в 1971 году – ему присвоено звание профессора. Именно в этот период наиболее ярко проявился его талант как ученого, хирурга, педагога.

Олег Леонидовичем были созданы и внедрены в клинику новые научные направления: первичный гиперпаратиреозидизм и мочекаменная болезнь; концепция органосохраняющих операций при коралловидном нефролитиазе с предшествующей паратиреоидэктомией и проведением восходящего литолиза; влияние недостаточности витамина Д в организме человека на возникновение дистрофии почечных канальцев и образование камней в почках; иммунологические особенности пиелонефрита и многое другое. Результаты этих исследований были изложены им в монографиях: «Почечная форма первичного гиперпаратиреозидизма» (1972), «Уролитиаз» (1980), «Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов» (1984), «Пиелонефриты» (совместно с С.Н. Калининой, 1996), «Мочекаменная болезнь» (2000).

О.Л. Тиктинский большое внимание уделял изучению аспектов мужского бесплодия. Им было предложено выделение андрологии в самостоятельный раздел медицины и урологии. По его инициативе на кафедре в 1984 году был создан курс андрологии, а в 1992 году – организована первая в России и СНГ кафедра андрологии, сотрудниками которой была разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная методика лечения бесплодия, обуслов-

ленного урогенитальной инфекцией. О.Л. Тиктинским создано «Руководство по андрологии» (1990), а в 2010 году – написана монография «Андрология» (совместно с В.В. Михайличенко и С.Н. Калининой).

О.Л. Тиктинский более 25 лет (1970-1998) возглавлял кафедру урологии и андрологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Его перу принадлежит большое число фундаментальных работ по различным разделам урологии и андрологии, опубликовано более 600 печатных работ и более 70 учебных пособий, руководств и монографий, 9 изобретений. Прекрасный педагог – он подготовил 38 докторов и кандидатов медицинских наук, которые стали ведущими специалистами различных клиник. Под его непосредственным руководством создана уникальная школа урологов и андрологов.

О.Л. Тиктинский был членом Президиума Российского общества урологов, более 30 лет – членом редколлегии журнала «Урология». С 1986 по 1991 гг. Олег Леонидович был главным урологом Ленинграда.

О.Л. Тиктинскому присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы» с вручением государственной награды, также он награжден медалями.

Профессор О.Л. Тиктинский был прекрасным клиницистом, разносторонне образованным и широко эрудированным человеком. Его всегда отличали большое трудолюбие, терпение, чуткое, внимательное и доброжелательное отношение к коллегам и пациентам.

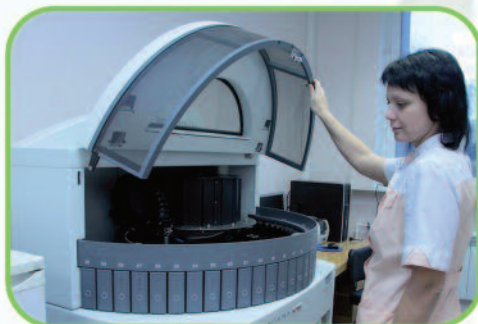
Руководство и коллектив НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина приносят глубокие соболезнования родным и близким Олега Леонидовича. Светлая память о нем навсегда останется в сердцах его друзей, коллег, учеников и вылеченных им больных. ■

Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Лаборатория патологической анатомии



Лаборатория патологической анатомии **более 20 лет** работает в области морфологической диагностики различных патологических процессов, в том числе и находящихся в области интересов урологии.



Широкие методические возможности лаборатории, включающие помимо светооптического различные современные методы диагностики, такие как иммуно-морфологическое и молекулярно-биологическое, позволяющие с большой степенью достоверности диагностировать различные варианты воспалительных, дисрегенераторных и онкологических процессов молочной железы, желудка, матки, яичников, заболеваний головы и шеи, кожи, мочевого пузыря, предстательной железы, уретры, полового члена, яичек и их придатков.



Иммуногистохимические методы

Цель:

- дифференциальная диагностика **РПЖ, мочевого пузыря, почек** с другими предопухолевыми поражениями,
- выявление **нейроэндокринной дифференцировки рака**,
- обнаружение широкого спектра опухолей вплоть до **лимфопролиферативных поражений**.
- выявление редких опухолей - **карцином почки**, связанных с транслокацией X-хромосомы
- **семейные формы рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау).

Методы молекулярно-генетических исследований

Цель:

- определение **генетической предрасположенности к мужскому бесплодию** - анализ микроделеций Y-хромосомы, анализ мутаций в гене CFTR, анализ длины CAG-повтора гена AR.
- выявление онкологических **синдромов, приводящих к развитию рака почки** (синдром Хиппеля-Линдау, наследственной папиллярной карциномы 1-го типа, синдром Берта-Хогга-Дюба и т.д.).
- молекулярно-генетическая диагностика частых мутаций в гене KRAS, BRAF, EGFR при злокачественных опухолях других локализаций.

Перспективы лаборатории

внедрение в практику ранней диагностики рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, дифференциальной диагностики хромофобного рака почки.

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанна стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: ecuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц,
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц.
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.



URO+

ПОИСК

Первое мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



- УДОБСТВО
- БЫСТРОТА
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



на платформе:
Mac OS, Android





«Увидеть истину прежде, чем ее видят другие, лестно, даже если за это ругают. А вот ошибаться куда легче со всеми.»

Илья Эренбург (1891 - 1967)



Москва 2015
www.ecuro.ru

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

