

УРОЛОГИЯ



**Болезни предстательной железы в Российской Федерации:
статистические данные 2008-2017 гг.**

**Перкутанная нефролитотрипсия:
сравнение стандартных и миниинвазивных технологий**

**Антибиотикорезистентность у урологических пациентов
с воспалительными заболеваниями
верхних мочевыделительных путей**

**Прогностические факторы возникновения
рецидива пролапса гениталий**



12

9

3



Алкоголь
не влияет
на концентрацию
тадалафила*



Победитель в номинации
«Первый отечественный
джеренерик тадалафила»**

Тадалафил-СЗ

Лекарственное средство для
лечения нарушений эрекции

Рег. номер: ЛП-004487

Многообразиие доступно!

реклама



🟡 5 мг - №14, 20, 28, 30 🟡 20 мг - №1, 2, 4, 7, 8, 10

*Способствует улучшению эрекции и повышает способность проведения
полноценного полового акта**

♥ 5 мг - ежедневный прием при урологических проблемах*

♥ 20 мг - однократный прием* Отпускается по рецепту

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тадалафил-СЗ

** Бренд «Тадалафил-СЗ» по итогам 2018 года является победителем международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» в категории «Препарат года», номинация «Первый отечественный дженерик тадалафила»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова, А.А. Никушина
Болезни предстательной железы в Российской Федерации:
статистические данные 2008-2017 гг. 4

В.В. Рогачиков, И.В. Богорад
Состояние и проблемы системы подготовки кадров
для хирургических специальностей 14

**И.А. Панченко, А.Б. Бруснев, О.Н. Гармаш, Э.С. Марабян,
А.И. Шипилов, Р.И. Панченко**
Служба репродуктивного мужского здоровья на примере
краевого специализированного центра 20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов, И.В. Попов,
Н.В. Слюсаренко**
Экспериментальное моделирование бактериального
простатита. Обзор литературы. 26

**О.И. Братчиков, Г.В. Сипливыи, В.Ю. Ипатов,
А.А. Безъязычная, А.В. Кукурека, Л.Е. Сипливая**
Разработка лабораторной технологии получения клеточной
(эритроцитарной) формы цефтриаксона и экспериментальное
обоснование целесообразности ее использования при
необструктивном пиелонефрите. 34

ОНКОУРОЛОГИЯ

К.О. Цеденова, М.И. Комаров, В.Б. Матвеев, А.Д. Панахов
Нейроэндокринный рак уретры. 38

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.С. Пчелинцев
Анализ безрецидивной выживаемости больных раком предстательной
железы низкого и промежуточного рисков прогрессирования
после брахитерапии микроисточниками ¹²⁵I. 44

**А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивашин, А.Г. Дзидзария,
Р.А. Гафанов**
Сравнительный анализ показателей эректильной функции
у пациентов с локализованным раком предстательной железы
после брахитерапии и радикальной простатэктомии. 50

ЭНДОУРОЛОГИЯ

Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Е.О. Стецки, А.Ю. Заикин
Эффективность и безопасность перкутанной
нефролитотрипсии через верхнюю чашку. 54

В.В. Рогачиков, А.В. Кудряшов, Ю.Ф. Брук, Д.Н. Игнатьев
Перкутанная нефролитотрипсия: сравнение стандартных
и минимально инвазивных технологий. 60

**А.Г. Мартов, Д.Е. Турин, Д.В. Ергаков, А.С. Андронов,
А.А. Камалов**
Выбор медикаментозной терапии у пациентов после
биполярной трансуретральной резекции предстательной
железы в зависимости от ее исходных размеров. 70

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

А.В. Четвериков, Е.Т. Голощапов, С.Х. Аль-Шукри, В.Л. Эмануэль
Влияние микробных факторов на стабильность коллоидных
свойств мочи при уролитиазе. 80

А.О. Белоус
Анализ взаимосвязи мочекаменной болезни с опухолевыми
заболеваниями. 84

**С.А. Голованов, М.Ю. Просянников, Н.В. Анохин,
А.В. Сивков, О.И. Аполихин**
Функциональное состояние клеточных мембран у больных
мочекаменной болезнью. 87

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.A. Komarova, A.A. Nikushina
Prostate diseases in the Russian Federation:
statistical data for 2008-2017 4

V.V. Rogachikov, I.V. Bogorad
State and problems of the training system for
surgical specialities 14

**I.A. Panchenko, A.B. Brusnev, O.N. Garmash, E.S. Marabyan,
A.I. Shipilov, R.I. Panchenko**
Men's reproductive service based on the regional specialized
center 20

EXPERIMENTAL UROLOGY

**M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, R.S. Ismailov, I.V. Popov,
N.V. Slyusarenko**
Experimental modeling of bacterial prostatitis.
Review. 26

**O.I. Bratchikov, G.V. Siplivyy, V.Yu. Ipatov,
A.A. Bezieazychnaya, A.V. Kukureka, L.E. Siplivaya**
Development of laboratory technology for obtaining the cellular
(erythrocyte) form of ceftriaxone and experimental substantiation
of the feasibility of its use in non-obstructive
pyelonephritis. 34

ONCOUROLOGY

K.O. Tsedenova, M.I. Komarov, V.B. Matveev, A.D. Panakhov
Neuroendocrine urethral cancer. 38

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulskiy, A.S. Pchelintsev
Low-dose rate brachytherapy for patients with low or
intermediate-risk prostate cancer. Analysis of relapse-free
survival. 44

**A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulskiy, A.K. Ivashin, A.G. Dzidzaria,
R.A. Gafanov**
Comparative analysis of indicators of erectile function in patients
with localized prostate cancer after brachytherapy and radical
prostatectomy. 50

ENDOUROLOGY

B.G. Guliev, B.K. Komyakov, E.O. Stetsik, A.Yu. Zaikin
Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotripsy
through the upper calyx. 54

V.V. Rogachikov, A.V. Kudryashov, Yu.F. Brook, D.N. Ignatiev
Percutaneous nephrolithotripsy: comparison
of standard and minimally invasive technologies. 60

**A.G. Martov, D.E. Turin, D.V. Ergakov, A.S. Andronov,
A.A. Kamalov**
Selection of drug therapy in patients after bipolar
transurethral resection of the prostate
depending on its original size. 70

UROLITHIASIS DISEASE

A.V. Chetverikov, E.T. Goloshchapov, S.Kh. Al-Shukri, V.L. Emanuel
The influence of microbial factors on the stability of the colloidal
properties of urine in urolithiasis. 80

A.O. Belous
Analysis of the relationship between urolithiasis
and tumor diseases 84

**S.A. Golovanov, M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin,
A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin**
The functional state of cell membranes in patients
with urolithiasis. 87

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.И. Неймарк, М.В. Раздорская, П.А. Оберемок
 Лечение рецидивирующего цистита и профилактика его обострений у женщины 92

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, В.В. Протошчак, О.Н. Скрябин, П.А. Бабкин, А.С. Катунин, Ф.А. Багров, М.М. Мирзабеков, Е.А. Карпущенко
 Ауθενчный пиелонефрит с аррозией сосудов под маской уротелиального рака 98

А.Б. Бочкарев, С.В. Костюков, Е.И. Шаматрина, Д.С. Меринов
 Антибиотикорезистентность у урологических пациентов с воспалительными заболеваниями верхних мочевыводящих путей. 106

АНДРОЛОГИЯ

П.С. Кызласов, С.П. Сидоров, Р.М. Нугуманов, А.А. Кажера, А.Т. Мустафаев, Ю.Д. Удалов
 Применение ударно-волновой терапии в комбинированном лечении эректильной дисфункции. 111

Ф.Р. Асфандияров, Э.Р. Абдулхакимов, Ф.К. Абдулхакимова, С.В. Выборнов, Н.Р. Курбангалиева, Н.А. Новоженова
 Опыт применения антиоксидантов для улучшения показателей спермограммы при идиопатическом бесплодии у мужчин. 116

Б.А. Гарилевич, Н.Н. Кузнецова, И.Н. Титаренко, Г.А. Макрушин, И.М. Мохонь, А.А. Семенов
 Опыт применения низкоинтенсивной ударно-волновой терапии в амбулаторной урологической практике у пациентов с хроническим простатитом. 122

Д.Г. Почерников, Ю.Г. Витвицкая, М.Н. Болдырева, И.С. Галкина
 Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР РВ (пилотное исследование). 128

М.И. Катиров, М.М. Алибеков
 Лабораторные критерии эффективности магнито- и озонотерапии при хроническом бактериальном простатите. 134

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Р.З. Ахметшин, А.Х. Нургалиева, П.И. Миронов
 Полиморфизм генов ренин-ангиотензивной системы у детей с пороками развития мочевыводящей системы. 140

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

Л.Ю. Борисенко, А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, В.В. Пантелеев, А.А. Костин, О.И. Аполихин
 Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции у женщин. 146

В.Б. Филимонов, Р.В. Васин, И.В. Васина, А.Д. Каприн, А.А. Костин
 Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий. 152

В.Л. Медведев, А.М. Опольский, М.И. Коган
 Сравнение клинической эффективности комплексного лечения пузырно-влагалищных свищей с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и стандартного подхода к фистулопластике 158

Д.Д. Шкарупа, А.О. Зайцева, Н.Д. Кубин, Г.В. Ковалёв
 Возможности хирургической реконструкции крестцово-маточно-кардинального связочного комплекса в лечении гиперактивности мочевого пузыря. 164

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.А. Узденов, А.М. Узденов, Р.М. Сафаров
 Увеличительная пластика лоханки внутрипочечного типа: клинический случай. 170

URINARY TRACT INFECTION

A.I. Neymark, M.V. Razdorskaya, P.A. Oberemok
 Treatment of chronic cystitis and the prevention of its relapse in women. 92

S.V. Popov, R.G. Guseinov, I.N. Orlov, V.V. Protoshchak, O.N. Skryabin, P.A. Babkin, A.S. Katunin, F.A. Bagrov, M.M. Mirzabekov, E.A. Karpushchenko
 Authentic pyelonephritis with arratia vessels under the mask of urothelial cancer 98

A.B. Bochkarev, S.V. Kostyukov, E.I. Shamatrina, D.S. Merinov
 Antibiotic resistance in urological patients with inflammatory diseases of the upper urinary tract 106

ANDROLOGY

P.S. Kyzlasov, S.P. Sidorov, R.M. Nugumanov, A.A. Kazhera, A.T. Mustafaev, Yu.D. Udalov
 Application of shock wave therapy in combined treatment of erectile dysfunction. 111

F.R. Asfandiyarov, E.R. Abdulkhakimov, F.K. Abdulkhakimova, S.V. Vybornov, N.R. Kurbangaliyeva, N.A. Novozhenova
 Experience of using antioxidants to improve semen parameters in males with idiopathic infertility. 116

B.A. Garilevich, N.N. Kuznetsova, I.N. Titarenko, G.A. Makrushin, I.M. Mohon, A.A. Semenov
 Experience of low-intensity shock wave therapy in ambulatory urological practice in patients with chronic prostatitis. 122

D.G. Pochernikov, Yu.G. Vitvitskaya, M.N. Boldyreva, I.S. Galkina
 The information content of biological material for the study of the urogenital tract in men by real-time PCR (pilot trail). 128

M.I. Katibov, M.M. Alibekov
 Laboratory criteria for effectiveness of magnetic and ozone therapy for chronic bacterial prostatitis. 134

PEDIATRIC UROLOGY

R.Z. Akhmetshin, A.Kh. Nurgaliyeva, P.I. Mironov
 Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in children with malformations of urinary system 140

UROGYNECOLOGY

L.Yu. Borisenko, A.V. Sivkov, V.V. Romikh, A.V. Zakharchenko, V.V. Panteleyev, A.A. Kostin, O.I. Apolikhin
 The results of the comparative study of biofeedback with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combination with extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor muscles with functional infravesical obstruction in women. 146

V.B. Filimonov, R.V. Vasin, I.V. Vasina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin
 Prognostic factors of recurrence of genital prolapse. 152

V.L. Medvedev, A.M. Opolskiy, M.I. Kogan
 Clinical effectiveness of complex treatment vesicovaginal fistula using of the platelet reach autoplasm, compared to standard approach to fistuloplasty. 158

D.D. Shkarupa, A.O. Zaitseva, N.D. Kubin, G.V. Kovalev
 Possibilities of surgical reconstruction sacro-utero-cardinal ligamentous complex in the treatment of bladder hyperactivity. 164

CLINICAL CASE

M.A. Uzdenov, A.M. Uzdenov, R.M. Safarov
 Magnifying plastic pelvis intrarenal type: a clinical case. 170

Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова, А.А. Никушина

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

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sekr.urology@gmail.com, AuthorID 683661

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; sekr.urology@gmail.com, ORCID 0000-0003-0206-043X

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, uroinfo@yandex.ru, AuthorID 622663

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; uroinfo@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8852-6485

Комарова В.А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, komarovava@mail.ru, AuthorID 189783

Komarova V.A. – PhD, leading researcher of organizational and methodological department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; komarovava@mail.ru, ORCID 0000-0003-3358-9811

Никушина А.А. – к.м.н., ученый секретарь, зав. организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, nikushina@mail.ru, AuthorID 396650

Nikushina A.A. – PhD, Scientific Secretary, head of organizational and methodological department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, nikushina@mail.ru

В России урологические заболевания составляют 10-12% общей заболеваемости населения и являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности. Среди всех болезней мочеполовой системы можно выделить группу заболеваний, наиболее значимых в медико-демографическом отношении: мочекаменная болезнь (МКБ), хроническая почечная недостаточность, заболевания предстательной железы (ЗПЖ), хронический пиелонефрит, онкоурологические заболевания. Данные нозологические единицы составляют основную долю уронефрологических заболеваний, их прогрессирование сопровождается значительным числом различных осложнений и требует серьезного специализированного лечения у специалистов-урологов.

Воспалительные и опухолевые болезни предстательной железы (ПЖ) доминируют в структуре урологической патологии мужчин: до 58% пациентов страдают хроническим простатитом (ХП); более чем у 70% мужчин в возрасте старше 60 лет диаг-

ностируют доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ); распространенность рака предстательной железы (РПЖ) в России составляет 33,69 на 100 тыс. взрослого мужского населения и имеет отчетливую тенденцию к росту [1-3].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, по данным международной статистики, наблюдается в среднем у 80% мужчин старше 60 лет и является частой причиной госпитализации в урологическую клинику. При исследовании аутопсийных материалов ДГПЖ выявлена у 8% мужчин в возрасте от 31 до 40 лет [4].

Хронический простатит в настоящее время также остается весьма распространенным заболеванием мужчин молодого и среднего возраста.

В изучении заболеваемости заинтересованы медицинские учреждения, органы управления здравоохранением, страховые организации, территориальные фонды обязательного медицинского страхования, фармпроизводители и др.

Настоящее исследование продолжает ряд публикаций НИИ урологии по анализу статистических показателей, в том числе о заболеваемости предстательной железы [5-15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболевания мочеполовой системы и ПЖ у взрослого населения Российской Федерации за 2008-2017 гг. на основании данных официальной статистики Министерства здравоохранения. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости заболеваний ПЖ на 100000 взрослого мужского населения по федеральным округам (ФО) и регионам Российской Федерации.

Заболевания ПЖ по последней классификации МКБ-10 включают следующие нозологии ПЖ:

- N40 Гиперплазия предстательной железы;
- N41.0 Острый простатит;
- N41.1 Хронический простатит;

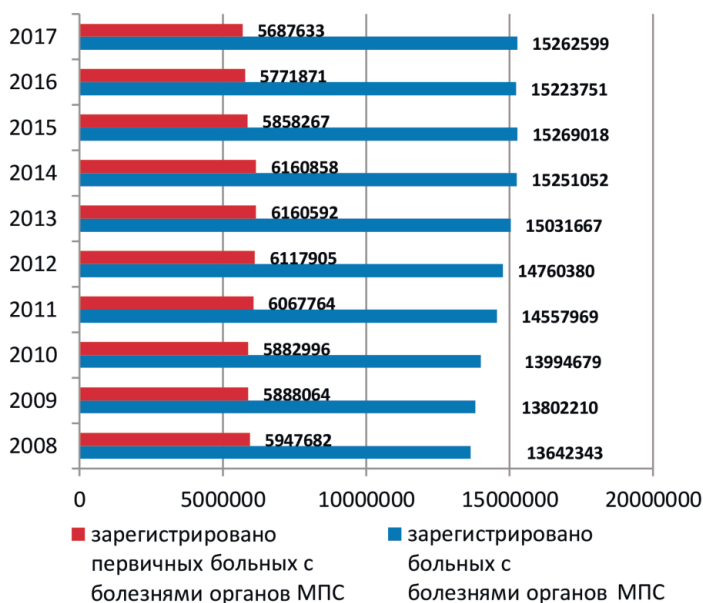


Рис. 1. Динамика общей и первичной заболеваемости органов мочеполовой системы

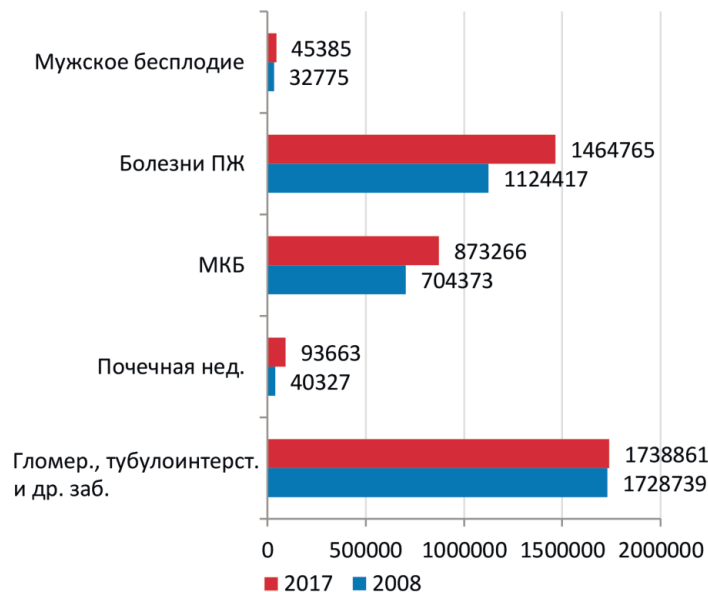


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости органов мочеполовой системы

- N41.2 Абсцесс предстательной железы;
- N41.3 Простатоцистит;
- N41.8 Другие воспалительные болезни предстательной железы;
- N41.9 Воспалительная болезнь предстательной железы неуточненная;
- N42.0 Камни предстательной железы;
- N42.1 Застой и кровоизлияние в предстательной железе;
- N42.2 Атрофия предстательной железы;
- N42.3 Дисплазия предстательной железы;
- N42.8 Другие уточненные болезни предстательной железы;
- N42.9 Болезнь предстательной железы неуточненная [16].

В данном исследовании не изучалась распространенность злокачественных новообразований мочевыводящей системы и предстательной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ БОЛЕЗНЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Динамика общей заболеваемости болезнями мочеполовой си-

стемы (БМПС) взрослого населения в Российской Федерации свидетельствует о тенденции к увеличению за последнее десятилетие – 2008-2017 гг. Если 2008 году было зарегистрировано 13642343 человек с заболеваниями мочеполовой системы, то в 2017 г. – уже 15262599, что свидетельствует об увеличении числа зарегистрированных больных на 11,9%. На всем протяжении этого периода рост



Рис. 3. Структура общей заболеваемости органов МПС в 2017 году

заболеваемости был равномерен. Больные с впервые установленным диагнозом БМПС составили 43,6% от всех зарегистрированных случаев в 2008 году и 37,2% – в 2017 г. (рис. 1).

Изучение динамики отдельных нозологических форм БМПС показало увеличение общего числа больных МКБ (+23,9%), болезнями ПЖ (+30,3%), почечной недостаточностью (+132,2%), мужским бесплодием (+38,5%) (рис. 2).

При изучении структуры заболеваемости в 2017 году выявлено, что гломерулярные, тубулоинтерстициальные и др. заболевания почек, МКБ и болезни ПЖ в сумме составляют 73% от всех БМПС, а на долю заболеваний ПЖ приходится 27% (рис. 3).

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общая заболеваемость предстательной железы взрослого мужского населения

Динамика общей заболеваемости ПЖ в Российской Федерации свидетельствует о неуклонном росте общего числа мужчин, которые страдают заболеваниями ПЖ, [16].

при этом прирост заболеваемости составил 30,3% (рис. 4).

В 2008 и 2017 годах наибольшее число зарегистрированных больных с ЗПЖ было в Центральном ФО, Приволжском ФО и Сибирском ФО, меньше всего больных с ЗПЖ было отмечено в Дальневосточном и Северо-Кавказском ФО (рис. 5).

Во всех округах РФ отмечено повышение общей заболеваемости, которое составило: в Центральном ФО – 15,2%; в Северо-Западном ФО

– 45%; в Южном ФО – 50,9%; в Северо-Кавказском ФО – 40,8%; в Приволжском ФО – 25,5%; в Уральском ФО – 62,1%; Сибирском ФО – 36,1%; Дальневосточном ФО – 15,4 (рис. 6).

Общая заболеваемость ПЖ на 100000 мужского населения.

Общая заболеваемость ПЖ в РФ, рассчитанная на 100000 мужского населения, увеличилась за 9 лет с 2152,1 до 2770,2 (+28,7%) (рис. 7).

В 2017 году наибольшая заболеваемость отмечена Северо-Запад-

ном, Центральном, Уральском и Сибирском федеральных округах (рис. 8). При этом в 2007 году в Центральном и Северо-Западном ФО заболеваемость на 100000 мужского населения превышала общероссийскую, составляя 2608,9 и 2350,6, соответственно. В 2017 году высокая заболеваемость отмечена в Центральном, Северо-Западном, Уральском ФО, составляя: 2915,1; 3361,7 и 2988,8, соответственно, при среднероссийском уровне – 2770,1 (рис. 8).

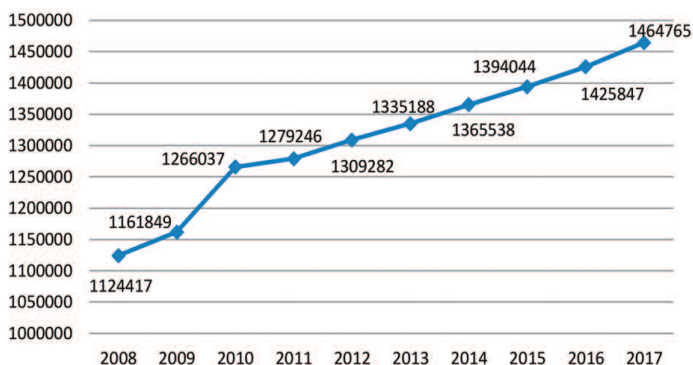


Рис. 4. Динамика общей ЗПЖ за период 2008-2017 гг.

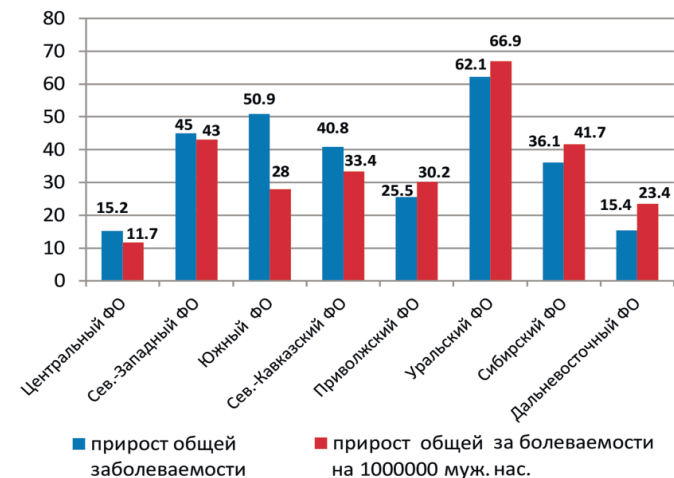


Рис. 6. Прирост общей ЗПЖ (%) и общей ЗПЖ (%) на 100000 мужского населения в ФО РФ

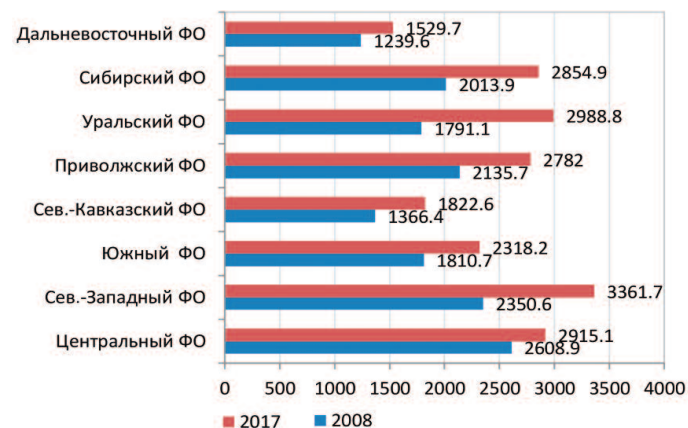


Рис. 8. Динамика общей ЗПЖ на 100000 мужского населения по федеральным округам

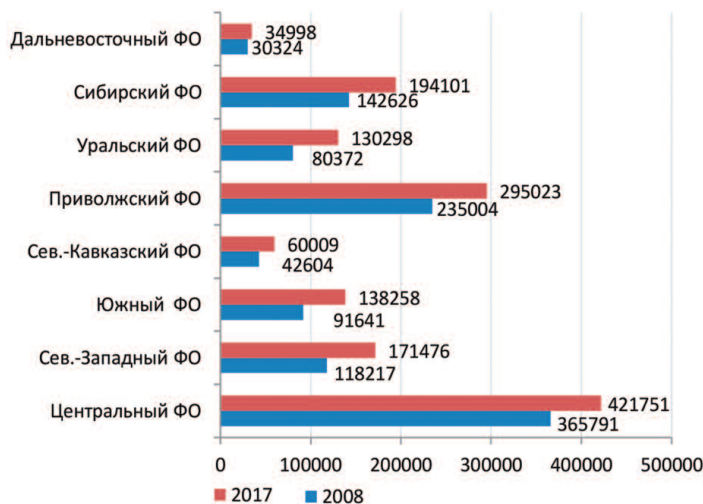


Рис. 5. Динамика общей ЗПЖ по федеральным округам

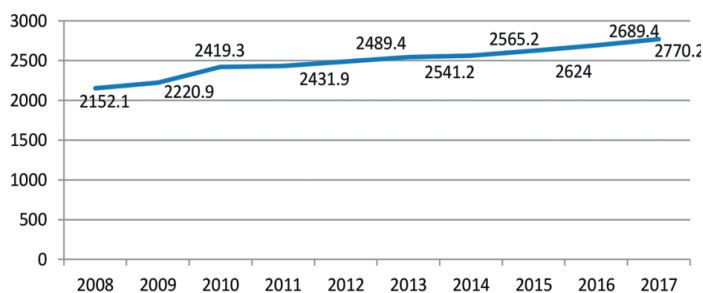


Рис. 7. Динамика общей ЗПЖ на 100000 мужского населения в РФ

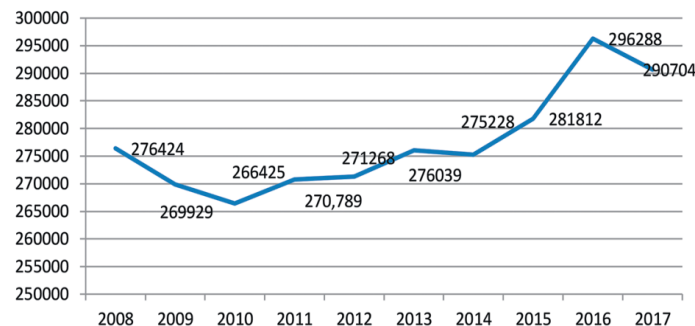


Рис. 9. Динамика первичной заболеваемости болезнями ПЖ

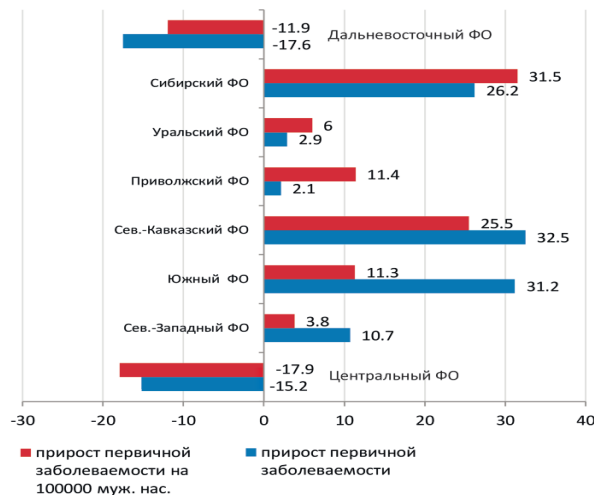
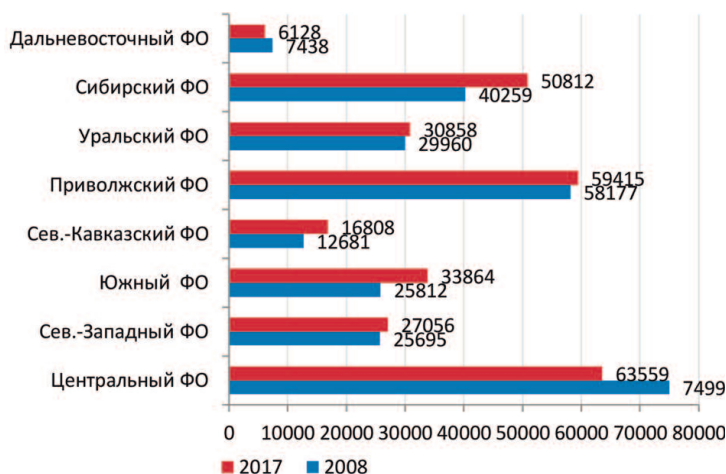


Рис. 10. Динамика первичной ЗПЖ в федеральных округах РФ

Рис. 11. Прирост первичной ЗПЖ (%) на 100000 мужского населения по РФ

Таблица 1. Области РФ с наименьшими и наибольшими показателями общей ЗПЖ на 100000 мужского населения в 2017 году

Области с наименьшими значениями ЗПЖ на 100000 мужского населения		Области с наибольшими значениями ЗПЖ на 100000 мужского населения	
округ и область	ЗПЖ на 100000 мужского населения	нтр	ЗПЖ на 100000 мужского населения
Российская Федерация – 2154,1			
Центральный ФО – 2915,1			
Калужская область	1697,7	Воронежская область	5140,7
Курская область	1715,8	г. Москва	4112,6
Ивановская область	1793,1	Орловская область	3236,4
Северо-Западный ФО – 3361,7			
Ленинградская область	1485,4	г. Санкт-Петербург	5184,5
Вологодская область	1897,0	Республика Коми	3436,4
Калининградская область	2086,3	Республика Карелия	3101,8
Южный ФО – 2318,2			
Республика Калмыкия	1258,4	Краснодарский край	2893,9
г. Севастополь	1433,9	Республика Адыгея	2736,4
Северо-Кавказский ФО – 1822,6			
Чеченская республика	859,2	Республика Дагестан	2293,5
Республика Ингушетия	1123,6	Республика Северная Осетия – Алания	2028,1
Приволжский ФО – 2782,0			
Пензенская область	2073,5	Чувашская республика	4602,9
Саратовская область	2205,9	Самарская область	4273,7
Республика Мордовия	2235,4	Ульяновская область	3890,3
Уральский ФО – 2988,8			
Ямало-Ненецкий автономный округ	1932,4	Курганская область	3761,4
Ханты-Мансийский авт. Округ – Юрга	2487,5	Тюменская область	3594,9
Сибирский ФО – 2854,9			
Республика Тыва	590,3	Алтайский край	4475,9
Забайкальский край	1696,1	Омская область	3910,9
Республика Бурятия	1705,7	Иркутская область	3338,7
Дальневосточный ФО – 1529,7			
Еврейская автономная область	537,8	Амурская область	2275,9
Сахалинская область	861,5	Камчатский край	1915,1
Чукотский автономный округ	886,5	Хабаровский край	1651,9

Во всех округах отмечено повышение ЗПЖ в расчете на 100000 мужского населения, наибольший прирост отмечен в Уральском ФО (+66,9%), Северо-Западном ФО (+43%), Северо-Кавказском ФО (+33,4%) (рис. 6).

Необходимо отметить большую вариабельность заболеваемости болезнями ПЖ на 100000 мужского населения, как по федеральным округам, так и в регионах ФО: этот показатель может отличаться в 3-4 раза (табл. 1). Так, в Калужской области Центрального ФО этот показатель равен 1697,7, а в Воронежской области – 5140,7. Самый низкий показатель общей ЗПЖ выявлен в сл. регионах: Еврейская автономная область (537,8); республика Тыва (590,3); Чеченская республике (859,2); республика Калмыкия (1258,4). Высокие показатели общей ЗПЖ на 100000 мужского населения зафиксированы: в Санкт-Петербурге (5184,5); Воронежской области (5140,7); Пензенской области (4602,9); Алтайском крае (4475,9) и в г. Москве (4112,6).

Первичная заболеваемость ПЖ взрослого населения

За 9-летний период отмечено увеличение первичной заболеваемости на 5,2%, достигнув максимума в 2016 году: 296288 первично-заболевших (рис. 9).

Наибольшее число первично заболевших в 2008 году отмечено в Центральном (74995), Приволжском (58177) и Сибирском (40259) [4].

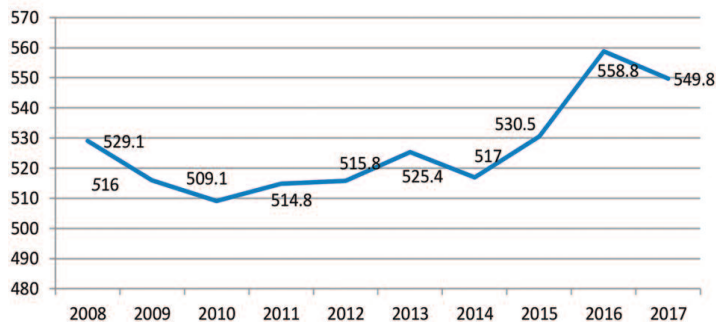


Рис. 12. Динамика первичной ЗПЖ на 100000 мужского населения РФ в 2008-2017 гг.

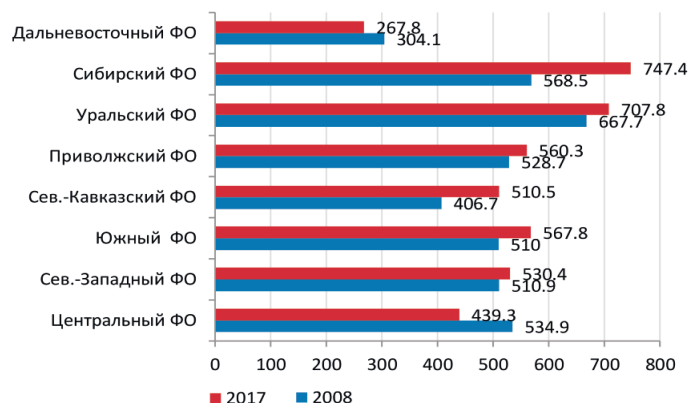


Рис. 13. Первичная ЗПЖ на 100000 мужского населения в 2008 и 2017 гг.

федеральных округах (рис. 10). В 2017 г. отмечена та же тенденция. Однако в Центральном первичная заболеваемость уменьшилась на 17,9% и составила 63559 случаев (рис. 10).

Во всех округах РФ кроме Центрального и Дальне-Восточного отмечен прирост первичной ЗПЖ, который колебался от 2,1% (Приволжский ФО) до 32,5% (Северо-Кавказский ФО) (рис. 11).

Первичная заболеваемость ПЖ взрослого населения на 100000 взрослого мужского населения

Первичная ЗПЖ на 100000 взрослого мужского населения в РФ за период 2008-2017 гг. колебалась от минимальной (514,8) в 2011 году до максимальной (558,8) в 2016 году и за изучаемый период прирост составил 3,9% (рис. 12).

В 2008 году наиболее высоким этот показатель был в Уральском (667,7), Сибирском (568,5) и Приволжском (528,7) федеральных округах, при среднероссийском показателе – 529,1 случаев. В Дальневосточном (304,1) и Северо-Кавказском (406,7) ФО этот показатель был ниже среднероссийских. В 2017 году Сибирский, Уральский и Южный ФО оставались регионами с высоким уровнем заболеваемости на 100000 мужского населения (рис. 13).

В Центральном и Дальне-Восточном ФО отмечено снижение первичной ЗПЖ в расчете на 100000 мужского взрослого населения, которое составило 17,9 и 17,6%. Во всех остальных ФО отмечено увеличение этого показателя в пределах от 3,8%

(Северо-Западный ФО) до 32,5% – в Северо-Кавказском ФО (рис. 10).

Отмечено значительное различие первичной ЗПЖ на 100000 мужского населения в регионах РФ

(табл. 2). Так, в республике Тыва этот показатель равен 29,4 и в 25 раз меньше, чем в среднем по Сибирскому федеральному округу и в 18 раз меньше, чем в среднем по Российской

Таблица 2. Области РФ с наименьшими и наибольшими показателями первичной ЗПЖ на 100000 мужского населения в 2017 году

Области с наименьшими значениями ЗПЖ на 100 000 мужского населения		Области с наибольшими значениями ЗПЖ на 100 000 мужского населения	
округ и область	ЗПЖ на 100 000 мужского населения	нтр	ЗПЖ на 100 000 мужского населения
Российская Федерация – 549,8			
Центральный ФО – 439,3			
Тамбовская область	205,3	Воронежская область	722,5
Курская область	230,8	Тульская область	703,8
Смоленская область.	262,1	Брянская обл.	592,1
Северо-Западный ФО – 530,4			
Калининградская область	349,4	Республика Карелия	851,4
Архангельская область	398,7	Республика Коми	651,4
Южный ФО – 567,8			
Республика Калмыкия	1258,4	Краснодарский край	2893,9
г. Севастополь	1433,9	Республика Адыгея	2736,4
Северо-Кавказский ФО – 1822,6			
Кабардино-Балкарская республика	331,7	Республика Северная Осетия –Алания	813,8
Чеченская республика	410,2	Республика Дагестан	607,8
Приволжский ФО – 560,3			
Республика Татарстан	422,5	Чувашская республика	1039,9
Саратовская область	451,2	Удмуртская республика	784,4
Уральский ФО – 707,8			
Ханты-Мансийский авт. Округ – Юрга	498,0	Свердловская область	1135,7
Сибирский ФО – 747,4			
Республика Тыва	29,4 !!!	Алтайский край	1490,8
Новосибирская область	393,0	Республика Алтай	1157,6
Дальневосточный 267,8			
Хабаровский край	194,8	Камчатский край	481,4
Магаданская область	209,6	Чукотский автономный округ	390,5
Приморский край	225,2	Амурская область	338,2

Федерации. Также значительно снижена первичная заболеваемость Хабаровском крае (194,8), Магаданском крае (209,6), Тамбовской области (205,3) и других регионах страны. В то же время в ряде областей (республика Карелия, республика Адыгея, Чувашская республика, Алтайский край) первичная заболеваемость на 100000 мужского населения в 2-5 раз выше средней по РФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В общей структуре урологических заболеваний ЗПЖ составляют более 25%, причем основная часть – это больные ДГПЖ и простатитом [17,18]. Однако точных данных о числе больных ДГПЖ и простатитом ни в России, ни в мире не существует. Для этого необходимо проведение масштабных эпидемиологических исследований в различных регионах РФ, что затруднительно с организационной и финансовой точек зрения. Более полные эпидемиологические данные могут появиться в результате начатой цифровизации здравоохранения.

Ряд авторов указывают, что в официальной статистике заболевания ПЖ занимает незначительную долю (6,7%) в структуре общей заболеваемости БМПС, но подчеркивают, что этот уровень регистрации не соответствует фактический распространенности ЗПЖ, т.к. существенное число больных лечится в коммерческих медицинских центрах и не учтены в общей статистике [19].

В 2013-2016 гг. в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина при содействии Администрации и Минздрава Воронежской области популяционное исследование распространенности симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин, которое позволило ориентировочно определить число мужчин 40-69 лет с умеренными и выраженными СНМП (разной этиологии), составившее 2624300 человек и рассчитать, что ожидаемое

число мужчин с этими расстройствами в нашей стране составляет примерно 13 млн. человек [20].

В 2017 году был выполнен систематический и мета-анализ для определения распространенности ДГПЖ в различных странах мира [21]. Было показано, что, в среднем, в мире распространенность ДГПЖ составляет 26,2%, при этом наибольший показатель в общей популяции мужчин отмечен в Японии в 1995 году (36,6%), Испании 1996 г. (30,4%), Англии, Шотландии, Уэльсе в 1999 г. (41%), США в 2007 г. (42%). Низкой была заболеваемость в таких странах как Франция 1993 г. (14,2%), в некоторых штатах США 2007 г. (18,4%), республике Гана 2012 г. (13,3%), Китай 2015 г. (12,0%). Авторы не отметили значительных колебаний заболеваемости ДГПЖ в течение 20 лет. Так же отмечено увеличение заболеваемости с возрастом и то, что 50-70% мужчин старше 70 лет страдают ДГПЖ.

Экстраполируя мировые данные на население России, можно рассчитать, что более 13 млн. мужчин старше 18 лет могут иметь ту или иную степень ДГПЖ, которая часто протекает бессимптомно, что совпадает с данными О.И. Аполихина и соавт. [20].

В.И. Вощула и соавт. сообщают, что официальное число зарегистрированных лиц с клинически диагностированной ДГПЖ в Беларуси составляет 44521 человек, и это, как минимум, в 11 раз меньше, чем гипотетически рассчитанное, которое должно составить 504191 [22]. Данный факт можно объяснить тем, что далеко не каждый случай ДГПЖ, сопровождается СНМП умеренного или выраженного характера, в связи с чем пациенты не обращаются к врачу.

Также в мировой и отечественной литературе недостаточно убедительных данных о частоте встречаемости простатита и его различных форм.

Хронический простатит является распространенным урологическим заболеванием, поражающим от 8 до 35% мужчин молодого и зрелого возраста [23,24]. Наиболее часто

встречается в возрасте от 20 до 50 лет.


По данным Н.И. Доста и соавт. среди воспалительных урогенитальных заболеваний ХП является наиболее распространенным [25]. Е.В. Кульчавеня и соавт. указали, что в структуре амбулаторного приема уролога муниципальной поликлиники в рамках ОМС доля больных ХП составила 2,5%. Наличие платных услуг увеличило долю ХП в структуре урологического приема до 11,5-17,7% [26].

П.В. Глыбочко и соавт. считают проблему ХП переоцененной и отмечают, что заболеваемость ХП составляет около 9% [27].

По данным F.U. Khan и соавт. простатит является третьим по распространенности урологическим заболеванием среди мужчин, уступая лишь ДГПЖ и РПЖ [28].

На основании анализа литературных данных можно предположить, что частота диагностики простатита должна составлять примерно 10-15% от всего взрослого мужского населения и, следовательно, должна колебаться от 500 до 700 случаев на 100000 населения в различных возрастных категориях.

Простатит представляет собой патологическое состояние, характеризующееся многообразием клинических проявлений и функциональных нарушений, патогенез которых до конца не ясен, а клинические проявления которого многообразны. К признакам, которые могут сопровождать простатит, относят: наличие инфекции, воспаления; нарушение кровоснабжения; застойные явления в ПЖ; нейровегетативные расстройства моторной функции ПЖ и нижних мочевых путей; нейрогенные нарушения функции мышц тазового дна; нарушение барьерной функции ПЖ; нарушения иммунитета и др.

В современной классификации простатита, предложенной в 1995 г. Национальным институтом здоровья США, выделено 4 категории простатита, которые включают острый и хронический простатит, 

инфекционный и неинфекционный простатит, воспалительный синдром хронической тазовой боли и невоспалительный синдром хронической тазовой боли. Накапливается все больше данных о том, что практически под одним понятием подразумеваются совершенно различные состояния [29].

Необходимо подчеркнуть неспецифичность признаков простатита: боль, СНМП одинаково часто отмечают и при других заболеваниях ПЖ (ДГПЖ, РПЖ, заболевания мочевого пузыря, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и др.). К сожалению, на амбулаторно-поликлиническом уровне не всегда удается провести дифференциально-диагностические исследования и верифицировать диагноз простатита.

Таким образом, все это подчеркивает трудности эпидемиологической оценки заболеваемости ПЖ.

Сопоставив данные официальной статистики и результаты некоторых эпидемиологических исследований, можно сделать вывод о том, что во многих случаях заболевания предстательной железы могут не диагностироваться (либо в связи с необращаемостью в врачу, либо с недоступностью квалифицированной специализированной урологической и андрологической помощи), информация о больных может не поступать в органы медицинской статистики из коммерческих медицинских центров, а истин-

ная распространенность заболеваний предстательной железы оставаться неизвестной из-за отсутствия современной классификации и критериев оценки.

Выводы

В последние годы заболеваемость населения РФ постоянно растет, что связано, с одной стороны, с ростом доли пожилого населения и более эффективным выявлением заболеваний путем внедрения новых методов диагностики и, с другой стороны – с недостаточной эффективностью системы профилактики и предотвращения заболеваний. Анализ статистической информации о заболеваемости в Российской Федерации позволил констатировать следующие закономерности:

1. За период 2008-2017 гг. в Российской Федерации отмечено увеличение на 11,9% заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения. Больные с первично установленным диагнозом БМПС составили в 2008 году 43,6%, в 2017 – 37,2%. За 10-летний период отмечено увеличение общего числа случаев мочекаменной болезни на 23,9%, заболеваний ПЖ на 30,3%, почечной недостаточностью – на 132,2%, мужским бесплодием – на 38,5%;

2. В общей структуре заболеваемости БМПС болезни предстательной

железы составляют 27%. В 2007 году было зарегистрировано 1124417 случаев ЗПЖ, в 2017 – 1464765, прирост составил 30,3%. Общая заболеваемость ПЖ на 100000 мужского населения увеличилась с 2152,1 в 2008 году до – 2770,2 в 2017 году прирост составил 28,7%. Первичная ЗПЖ увеличилась за изучаемый период на 5,2%. Первичная ЗПЖ на 100000 мужского населения увеличилась на 3,6% и колебалась от 516 в 2008 году до 549,8 – в 2017 году.

3. На территории РФ показатели ЗПЖ заметно отличаются не только в Федеральных округах, но и регионах одного и того же округа, при этом различие может достигать более 200%, что свидетельствует о существенных погрешностях в сборе медицинских статистических данных.

4. ЗПЖ по данным официальных источников значительно ниже мировых данных о заболеваемости ПЖ и результатов популяционных исследований.

5. Для получения реальных сведений о заболеваемости органов мочеполовой системы, в общем, и ПЖ, в частности, необходимо улучшить сбор статистических данных, в том числе из частных клиник. Необходима организация и проведение эпидемиологических пилотных исследований, изучение корреляции с факторами риска (ожирение и метаболическим синдромом) и цифровизация здравоохранения. ■

Ключевые слова: заболеваемость, предстательная железа, регионы Российской Федерации.

Key words: morbidity, prostate, region of Russian Federation.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12

Резюме:

Введение. В России урологические заболевания составляют 10-12% общей заболеваемости населения и являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности. Мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, доброкачественные и воспалительные заболевания предстательной железы (ЗПЖ) и др. составляют основную долю уронефрологических заболеваний. Однако точных данных о числе больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и простатитом ни в России, ни в мире не существует.

Материалы и методы. Собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболевания мочеполовой системы и предстательной железы (ПЖ) у взрослого населения Российской Федерации за 2008-2017 гг. на основании данных официальной статистики Министерства здравоохранения.

Summary:

Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008-2017

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.A. Komarova, A.A. Nikushina

Introduction. During the last years morbidity of population of Russian Federation constantly increases, which is related to an overall increase in elderly population and integration of new diagnostic methods which effectively improve detection rates of certain conditions, and also to an inadequate effectiveness of disease prophylaxis and prevention system.

Результаты. Общая заболеваемость взрослого населения болезнями мочеполовой системы (БМПС). Динамика общей заболеваемости БМПС взрослого населения в Российской Федерации свидетельствует о тенденции к увеличению за последнее десятилетие с 13642343 в 2008 г. до 15265599 – в 2017 г. (+11,9%). Больные с впервые установленным диагнозом БМПС составили 43,6% от всех зарегистрированных случаев в 2008 году и 37,2% – в 2017 г. При изучении структуры заболеваемости в 2017 году выявлено, что на долю ЗПЖ приходится 27%.

Заболеваемость предстательной железы. Динамика общей заболеваемости ЗПЖ в РФ свидетельствует о неуклонном, прирост заболеваемости составил 30,3%, повышение заболеваемости отмечено во всех Федеральных округах (ФО) РФ. Общая ЗПЖ в РФ, рассчитанная на 100000 мужского населения, увеличилась за 9 лет с 2152,1 до 2770,2 (+28,7%). Отмечена большая вариабельность ЗПЖ на 100000 мужского населения, как по ФО, так и в регионах ФО. За 9-летний период первичная заболеваемость увеличилась на 5,2%. Первичная ЗПЖ на 100000 взрослого мужского населения в РФ колебалась от минимальной (514,8) в 2011 году до максимальной (558,8) в 2016 году, прирост составил 3,9%. Так же отмечена значительные отличия этих показателей в регионах и областях России.

Обсуждение. В общей структуре урологических заболеваний ЗПЖ составляют более 25%, причем основную часть – больные ДГПЖ и простатитом. Для получения данных о числе больных ДГПЖ и простатитом в России необходимо проведение целенаправленных масштабных эпидемиологических исследований, что затруднительно с организационной и финансовой точек зрения. Более полные эпидемиологические данные могут появиться в результате начатой цифровизации здравоохранения. На основании анализа литературных данных можно предположить, что частота диагностики простатита и ДГПЖ должна составлять примерно 10-15% от всего взрослого мужского населения и, следовательно, должна колебаться от примерно от 500 до 700 случаев на 100000 населения в различных возрастных категориях.

Выводы. Сопоставив данные официальной статистики и с расчетными данными можно сделать вывод о том, что во многих случаях ЗПЖ могут не диагностироваться (либо в связи с не обращаемостью к врачу, либо с недоступностью квалифицированной специализированной урологической и андрологической помощи) или информация о больных может не поступать в органы медицинской статистики из частных и коммерческих медицинских центров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Materials and methods. Analysis of statistical information on morbidities in Russian Federation has allowed us to describe some associations. Of all genitourinary system conditions, prostate diseases make up to 27%. In 2007 there were 1124417 registered cases of prostatic diseases, and in 2017 – 1464765, so there was a 30,3% growth.

Results. Overall incidence of prostate diseases per 100000 of male population has grown from 2152,1 in 2008 to 2770,2 in 2017 with 28,7% growth. Primary incidence of prostatic diseases increased during the studied period by 5,2%. Primary incidence of prostatic diseases per 100000 of male population increased by 3,6% and fluctuated between 516 in 2008 and 549,8 in 2017. Within Russian Federation incidence of prostate diseases is distinctly different not only among various federal districts, but also among various regions within one district, and this discrepancy may reach 200-800%, which reveals a substantial bias in acquisition of medical statistical data.

Conclusion. To obtain true information on incidence of diseases of genitourinary organs, including the prostate, it is necessary to improve acquisition of statistical data, including the data from private clinics. Organization and conduction of pilot epidemiological studies, search for correlation with risk factors (obesity and metabolic syndrome) and digitalization of healthcare are necessary.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М.: 1999. 287 с.
2. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы. *Урология* 2007;(3):87-93.
3. Проснянников М.Ю. Результаты внедрения комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Социальные аспекты здоровья населения* 25/02/2015. URL: <http://vestnik.mtdnet.ru>
4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing L. The development of human benign prostatic hypertrophy with age. *J Urol* 1984;132(3):474-479
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1): 4-10
6. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 г. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2): 4-12
7. Аполихин О.И., Какорина Е.М., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Урология* 2008;(3): 3-9.
8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1): 4-11
9. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики (1999-2009 гг.). *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4): 4-11.
10. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В. Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1): 4-10
11. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(2): 4-12
12. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010 – 2011 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2): 4-8
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(2): 4-12
14. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3): 4-13].
15. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Проснянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 гг.). *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):4-14,
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр, 1992. Т. 1. С. 61-63
17. Кривонос О.В., Скачкова Е.И., Малхасян В.А., Пушкарь Д.Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития российской урологической службы. *Урология* 2012;(5):5-12;
18. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. Материалы X съезда урологов. М., 2002. С. 209-222; Болезни предстательной железы Под ред. Чл.-корр. РАМН Ю.Г.

Аляева. ММ.: ГЭОТАР-Медиа, 2009

19. Зуева Т.В., Богланов Ю.А., Карпунина Т.И. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями предстательной железы на территории города Пермь. *Медицинский альманах* 2013;26(2):120-122

20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Золотухин О.В., Шадеркин И.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю. и др. Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2): 4-12

21. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):7984. doi: 10.1038/s41598-017-06628-8

22. Вошчула В.И., Пранович А.А., Шавелева М.В. Эпидемиологические аспекты заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в республике Беларусь. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения* 2010(1): 42-47

23. Локшин К. Л. Актуальные вопросы этиологии, эпидемиологии и лечения острого и хронического бактериального простатита – новые данные на 2013 год. *Эф-*

фективная фармакотерапия 2013;(16): 34–43.

24. Vahlensieck W, Ludwig M, Naber K, Fabry W. Prostatitis – diagnostics and therapy. *Aktuelle Urologie* 2013; 44(2):117–123. doi: 10.1055/s-0033-1337934.

25. Доста Н.И., Севастьянов Н.С. Простатит: современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. *Рецепт* 2014;93(1):124-130

26. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Патапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1): 16-18

27. Глыбочко П.В., Яляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Мянни к С.А. Применение растительных препаратов в лечении хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия* 2012;(43):26-31

28. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother* 2017;94:1064-1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016

29. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Борисенко Л.Ю., Пантелеев В.В., Аполихин О.И. Коррекция симптомов нарушения мочеиспускания и сексуальных расстройств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли: дифференцированный подход. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(1):120-127. doi: 10.29188/222-8543-2019-1-120-127

REFERENCES (1-3, 5-20, 22-23, 25-27, 29)

1. Lopatkin N.A. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy. [Benign prostatic hyperplasia]. M.: 1999. 287 p. (In Russian)

2. Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Sovremennyy algoritm obsledovaniya i lecheniya bolnykh adenomoy predstatel'noy zhelezy. [Modern algorithm of examination and treatment of patients with benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2007;(3):87-93. (In Russian)

3. Prosyannikov M.YU. Rezul'taty vnedreniya kompleksnoy etapnoy standartizirovannoy programmy diagnostiki i lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. [The results of the implementation of a comprehensive milestone standardized program for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Sotsialnyye aspekty zdorovya naseleniya* 25/02/2015. URL: <http://vestnic.mtdnet.ru> (In Russian)

5. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A., Zaytsevskaya E.V. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2002-2009 godah po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of Urological Morbidity Rate in Russian Federation in 2002 – 2009s According to Official Statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(1): 4-10. (In Russian)

6. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za 2003-2013 g. [Analysis of uronefrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2): 4-12. (In Russian)

7. Apolikhin O.I., Kakorina E.M., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Sostoyaniye urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Official statistics on urological morbidity in the Russian Federation]. *Urologiya* 2008;(3): 3-9. (In Russian)

8. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(1): 4-11. (In Russian)

9. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti detey v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki (1999-2009 gg.). [Analysis of urological and nephrological disease incidence in kids in Russian Federation due to official statistics (1999-2009)]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(4): 4-11. (In Russian)

10. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V. Invalidnost vsledstvie zabolevaniya mocheopolovoy sistemy v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Disability as a Result of Urinary System Diseases in Russian Federation according to Official Statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(1):4-10. (In Russian)

11. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2005-2010 godah. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005-2010]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(2): 4-12. (In Russian)

12. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010 – 2011 godah. [Structure of the urological diseases in Russian Federation in years 2010-2011]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2): 4-8. (In Russian)

13. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletniy period (2002-2012 gg.) po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of the uronefrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(2): 4-12. (In Russian)

14. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002-

2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. [The analysis of uronefrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 2002-2014 according to the official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3): 4-13. (In Russian)

15. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.YU., Golovanov S.A., Kazachenko A.V. i dr. Zaboлеваemost mochekamennoy boleznyu v Rossiyskoy Federatsii (2005-2016 gg.). [Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016)]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(4):4-14. (In Russian)

16. Mejdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdoroviem; 10-y peresmotr. [International Statistical Classification of Diseases and Health Problems; 10th revision]. 1992. T. 1. P. 61-63

17. Krivonos O.V., Skachkova E.I., Malhasyan V.A., Pushkar D.YU. Sostoyaniye, problemy i perspektivy razvitiya rossiyskoy urologicheskoy sluzhby. [Current state, challenges and prospects for the development of the russian urological service]. *Urologiya* 2012;(5):5-12. (In Russian)

18. Loran O.B., Segal A.S. Hronicheskii prostatit. [Chronic prostatitis]. Materialy X syezda urologov. M., 2002. S. 209-222; Bolezni predstatel'noy jelezy [Edit. Chl.-korr. RAMN Yu.G. Alyaev]. MM.: GEOTAR-Media, 2009. (In Russian)

19. Зуева Т.В., Богланов Ю.А., Карпунина Т.И. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями предстательной железы на территории города Пермь. [The epidemiological assessment of the prostatic gland diseases in Perm city]. *Meditsinskiy almanah* 2013;26(2):120-122. (In Russian)

20. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Zolotuhin O.V., SHaderkin I.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.YU. i dr. Rasprostranennost simptomov narusheniya funktsii njih mochevyykh putey u mujchin po rezul'tatam populyatsionnogo issledovaniya. [Prevalence of lower urinary tract symptoms in men according to the results of population research]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(1): 4-12. (In Russian)

22. Voschula V.I., Pranovich A.A., SCHaveleva M.V. Epidemiologicheskie aspekty zaboлеваemosti dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy jelezy v respublike Belarus. [Epidemiologic aspects of benign prostatic hyperplasia incidence rate in the republic of Belarus]. *Voprosy organizatsii i nformatizatsii zdavoohraneniya* 2010(1): 42-47. (In Russian)

23. Lokshin K. L. Aktualnyye voprosy etiologii, epidemiologii i lecheniya ostrogo i hronicheskogo bakterialnogo prostatita – novyye dannyye na 2013 god. [Current issues of etiology, epidemiology and management of acute and chronic bacterial prostatitis - new data as of 2013]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013;(16): 34–43. (In Russian)

25. Dosta N.I., Sevastyanov N.S. Prostatit: sovremennyye aspekty etiopatogeneza, diagnostiki i lecheniya. [Prostatitis: modern aspects of etiology and pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Retsept* 2014;93(1):124-130. (In Russian)

26. Kulchavenya E.V., Holtobin D.P., Shevchenko S.YU., Patapov V.V., Zulin YA.V. Chastota hronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. [The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(1):16-18. (In Russian)

27. Glybochko P.V., YAlaev YU.G., Demidko YU.L., Myanni k S.A. Primeneniye rastitel'nykh preparatov v lechenii hronicheskogo prostatita. [Application of plant preparations in the treatment of chronic prostatitis]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2012;(43):26-31. (In Russian)

29. Sivkov A.V., Romih V.V., Zaharchenko A.V., Borisenko L.Yu., Panteleev V.V., Apolikhin O.I. Korrektsiya simptomov narusheniya mocheispuskaniya i seksualnykh rasstroystv u patsientov s sindromom hronicheskoy tazovoy boli: differentsirovannyiy podhod. [Differential approach to symptomatic treatment of micturition disorders and sexual dysfunction in patients with chronic pelvic pain syndrome]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2019;(1):120-127. doi: 10.29188/222-8543-2019-1-120-127

Для специалистов



**НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ**

ГАРДАПРОСТ

- ❖ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ❖ аналогов в России нет

SH PHARMA
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Состояние и проблемы системы подготовки кадров для хирургических специальностей

В.В. Рогачиков, И.В. Богорад

Центральная клиническая больница №6 ОАО «РЖД»

Сведения об авторах:

Рогачиков В.В. – к.м.н., врач-уролог, Центральная клиническая больница №6 ОАО «РЖД», Rogachikov@mail.ru, AuthorID 535395

Rogachikov V.V. – PhD, urologist, Central Clinical Hospital No. 6, Russian Railways, Rogachikov@mail.ru

Богорад И.В. – д.м.н., профессор, почетный член Российской Медицинской Ассоциации

Bogorad I.V. – Dr. Sc., professor, honorary member of the Russian Medical Association, ORCID 0000-0002-7023-2494

«Жизнь так коротка, и так много времени необходимо, чтобы освоить ремесло врача»

Гиппократ

В настоящее время, как и десятилетия назад, студент медицинского ВУЗа, сделавший выбор в пользу хирургии, реализует свои цели путем прохождения субординатуры, интернатуры или ординатуры. Таким образом, через 2-3 года специализированного обучения новоиспеченный хирург приступает к самостоятельной практической деятельности. Дальнейшее его совершенствование зависит от возможности прохождения циклов усовершенствования и специализации. Однако существующие виды последипломного образования отнюдь не приближают молодого хирурга к необходимому практическому уровню, так как современная юридическая база не позволяет обучаться на больных, а отработка хирургической техники на животных в условиях обучающих центров нашей страны до сих пор экономически не оправдана. Поэтому для достижения своих профессиональных целей молодой специалист стремится получить практические навыки от «старших товарищей», ассистируя им на операциях, перенимая их опыт по принципу «делай как я». Конечный результат далеко не всегда предсказуем и зависит от практических навыков и опыта наставника, количества ассистируемых однотипных опера-

тивных вмешательств, интеллекта, мануальных возможностей и смелости самого специалиста, а также от уровня «местной» хирургии, оснащенности медицинского учреждения и, что важно, желания непосредственного руководителя повышать практический уровень своего подчиненного. В дальнейшем спектр и количество выполняемых им сложных оперативных вмешательств, а в конечном итоге рост профессионального уровня определяется местоположением и уровнем медицинского учреждения, наличием научной базы, величиной обслуживаемого региона, качеством администрирования и финансовых возможностей. При благоприятных условиях специалист со средним потенциалом может стать высокопрофессиональным хирургом, способным выполнять все экстренные и большинство плановых оперативных вмешательств, как минимум, через 15-20 лет непрерывной деятельности.

Не секрет, что за весь период накопления хирургического опыта молодой специалист встречается с большим количеством интра- и послеоперационных (зачастую ятрогенных) осложнений, что накладывает негативный отпечаток на дальнейшую деятельность и желание совершенствоваться профессиональные возможности. Несмотря на развитие топографической анатомии, в настоя-

щее время, как и во времена Н.И. Пирогова «молодой хирург, проводя операцию, к ужасу своему не может узнать среди пульсирующих трубочек, даже основные кровеносные сосуды. И случилось, что зашивая пациента, он проклинал далеких от жизни университетских профессоров, а в другой раз резал, полагаясь на смелость и интуицию» [1].

Поэтому далеко не каждый начинающий хирург выдерживает регулярную психологическую нагрузку, частую неудовлетворенность результатами операций и остается верен, выбранной специальности. И, тем не менее, в нашей стране много высокопрофессиональных специалистов, остающихся верными своей нелегкой профессии. Путь их становления крайне тернист, он залит их потом и, к сожалению, кровью больных [2]. Исключительно верно высказывание выдающегося хирурга советского периода С.С. Юдина: «Обладая острой наблюдательностью и верным суждением, можно быть отличным теоретиком и прекрасным клиницистом. Но будучи лишенным умения смело и безошибочно действовать сразу, нельзя стать хорошим хирургом, равно как, будучи выдающимся военным стратегом, можно возглавлять главный штаб в мирное время, но нельзя стать командующим армией и фронтом» [3].

Увлеченные профессией врачи годами оттачивают технику обращения со скальпелем, чтобы провести операцию за считанные минуты. Н.И. Пирогов сравнивал настоящего специалиста-хирурга с каллиграфом: «Умелый оператор может придать разрезу самую различную форму, величину и глубину одним и тем же взмахом ножа при гармоничных движениях действующей руки» [1]. При этом сам ученый достиг небывалых результатов по скорости выполнения оперативных вмешательств, совершая, например, цистолитотомию за 1,5 минуты. Аналогичное мнение высказал известный хирург С.С. Юдин: «Все виды ремесел, связанных с искусством рукоделия, требуют особых навыков, но ни в одной отрасли человеческой деятельности не соединяются столько различных специальных свойств, как в хирургии. Тут нужны четкость и быстрота пальцев скрипача, верность глазомера и зоркость охотника, способность различать малейшие нюансы цвета и оттенков, как у лучших художников, чувство формы и гармонии тела, как у лучших скульпторов, тщательность кружевниц и вышивальщиц шелком и бисером, мастерство кройки, присущее опытным закройщикам и модельным башмачникам, а главное умение шить и завязывать узлы двумя-тремя пальцами вслепую, на большой глубине, т.е. проявляя свойства профессиональных фокусников и жонглеров» [3].

Чтобы определить качество и уровень подготовки наших специалистов требуется ответить на ряд вопросов.

В чем отличие системы хирургического обучения и высшего образования в целом в наиболее развитых странах Европы и Америки? Что из мирового опыта необходимо использовать для улучшения медицинского образования и развития хирургической науки и практики в нашей стране?

Система обучения хирургии в ряде развитых стран кардинально отличается от российской. Так, в

США будущий хирург 4 года учится в медицинском колледже, где получает общемедицинские знания. Следующие 4 года проходит обучение в медицинском университете, изучая клинические дисциплины, и через год интернатуры приступает к работе в качестве врача общей практики. Дальнейшее углубленное изучение медицинской науки зависит от его желаний. С целью освоения хирургической специальности он в течение, как минимум, 5 лет резидентуры ежедневно участвует в операциях первоначально в качестве ассистента у лучших врачей университетской клиники, а в дальнейшем получает возможность работы в качестве первого хирурга, но еще под наблюдением профессора. Таким образом, молодой хирург в зависимости от выбранной специализации приступает к самостоятельной практической деятельности только через 5-12 лет после окончания медицинского университета. Далеко не каждый способен пройти такой сложный и длительный путь становления, поэтому курс обучения завершают только самые талантливые и трудолюбивые. Закончив обучение, молодой специалист должен состояться как полноценный хирург, тем более что к самостоятельной профессиональной работе он приступает в достаточно зрелом возрасте (в 30-35 лет). Накопленный багаж знаний и мануальных навыков, зрелая жизненная позиция и личностные качества (коммуникативность, уверенность в себе, стрессоустойчивость, смелость, милосердие, любовь к профессии, амбициозность, стремление к освоению и совершенствованию практических навыков и т.д.) позволяют специалисту принимать правильные ответственные решения. На это нацелена вся система подготовки, предполагающая проведение за годы резидентуры определенного количества самостоятельных операций различной степени сложности. При этом учреждение, ответственное за обучение, обязано предоставить все условия для осуществления практических мероприятий.

По статистике ежегодно в США около 1 тысячи студентов начинают пятилетний этап резидентуры, финансируемый федеральным правительством. После ее окончания 70% врачей предпочитают продолжать обучение для получения узкой специализации. Однако в последнее время хирургия в США сталкивается с рядом проблем. Это – снижение ее популярности среди молодежи, ухудшение по оценке ряда экспертов качества обучения, отсутствие «пределов» рабочего времени, повышение требований к профессиональному мастерству. По мнению ряда авторов изменение идеологии программы резидентуры приведет к положительным изменениям процесса становления хирургов [4].

Длительность обучения хирургии в США общеизвестна. Не каждый способен освоить и завершить столь трудоемкую программу, несмотря на привлекательность дальнейшего финансового благополучия. Учитывая мнение некоторых групп молодых специалистов, считающих, что сокращение длительности резидентуры привлечет большее количество студентов в хирургию по причине уменьшения финансовых затрат, Хирургический комитет по резидентуре (SCORE) провел опрос молодых специалистов по данному вопросу. Результаты показали, что «хирургический» образ жизни, особенности практической работы, положительные стресс-индуцированные эмоции, хирургическое сотрудничество намного важнее для профессионального становления, чем тяжесть работы и длительность обучения. Сделан вывод, что для повышения популярности данной специальности необходимо, в частности, усилить взаимодействие хирургических кафедр и студентов с целью нивелирования отрицательных стереотипов и восстановления имиджа хирургии [5].

В последние годы три «феномена» изменили систему хирургического обучения в США: увеличение стипендий в субспециальностях хирургии, растущее желание

большинства студентов продолжить специализацию с целью достижения востребованности как уникального специалиста, отсутствие требований обязательного обучения по общей хирургии. В связи с этим отмечено снижение привлекательности абдоминальной хирургии, уменьшение числа специалистов, желающих работать в ургентной сфере и травматологии. С целью решения данной проблемы и ликвидации профессионального диссонанса Хирургический комитет по резидентуре принял решение о восстановлении программы унификации подготовки хирургов, необходимости координации распределения в субспециальности и определении экономических методов поддержки непопулярных профессий [6].

Общеизвестно, что обучение любой хирургической специальности должно быть основано на достижении 3 аспектов: получении основных научных знаний, познании фундаментальных диагностических навыков и развитии хирургической техники [7].

Однако, несмотря на длительность и интенсивность обучения, западные коллеги в начале самостоятельного пути не лишены осложнений. По данным Института медицины США и Совета хирургов Великобритании в США от врачебных ошибок погибает от 44 до 94 тысяч пациентов [8].

Франция, являясь родоначальником медицинского образования в Европе, всегда гордилась своей системой обучения, считая ее одним из основных и важнейших демократических завоеваний нации. Медицинское образование, состоящее из трех этапов, студенты получают на медицинских факультетах в университетах или же начинают его в ряде институтов. Первый этап продолжается в течение двух лет, он посвящен изучению фундаментальных дисциплин, гуманитарных и социальных наук. Для перехода на второй этап студенты должны преодолеть очень высокий конкурс, по сути, этот период обучения является своеобразным вступи-

тельным экзаменом на медицинский факультет. Отсев в разных ВУЗах составляет 60-75%. Длительность обучения на этом этапе продолжается 4 года. В течение первого периода изучаются биоклинические дисциплины, основы диагностики терапевтических и хирургических болезней. Далее студенты познают клинические дисциплины (из них – 20 обязательных), проходят 8 госпитальных стажировок. Дальнейшее обучение возможно по двум направлениям: резидентура (2-2,5 года) по специальности «врач общего профиля» и интернатура по «узкой» специальности (4,5-5 лет). Обучение в интернатуре осуществляется по следующим специальностям: терапия, организация здравоохранения, гигиена труда, хирургия, медицинская биология, психиатрия, анестезиология, реаниматология, педиатрия, акушерство и гинекология. По окончании интернатуры, сдачи теоретического и практического экзаменов и получения диплома врач может продолжить обучение по более узкой медицинской или медико-биологической специальности на базе специализированного отделения под руководством заведующего отделением, и в результате он получает возможность вести преподавательскую, научно-исследовательскую работу, заниматься частной практикой.

Наряду с широко проводимыми научными исследованиями в области высшего образования во Франции осуществляется серьезный контроль за организацией работы высших учебных заведений. С 1986 года функционирует Национальный комитет по вопросам аттестации вузов, который анализирует, оценивает все направления их деятельности и эффективность управления, а также отвечает за формирование системы саморегуляции в высшем образовании страны.

Таким образом, во Франции сложилась достаточно стройная система высшего медицинского образования, позволяющая за 12-15 лет подготовить знающего и разносто-

ронного специалиста-хирурга, способного оказывать высококачественную медицинскую помощь [9].

В виду предполагаемого кризиса в хирургии во Франции, обусловленного неуклонным уменьшением привлекательности данной специальности, проведено исследование, направленное на изучение результатов Национального экзамена по выбору специальности (National Ranking exam). Только 14% студентов определили хирургию как свою будущую профессию (при этом 68% из них женщины). Интересен тот факт, что общая хирургия вызвала интерес только у 2,8% специалистов. Основными причинами столь низкой популярности данной специальности названы следующие аспекты – длительность обучения и тяжелые условия труда [10]. Аналогичные результаты получили J.H. Lefevre и соавт. в 2009 году при проведении анализа профессионального выбора 3215 студентов медицинских университетов Франции. Хирургия заинтересовала всего 18,4% студентов. Из всех представленных хирургических специальностей 74% респондентов изъявили желание пройти резидентуру по гинекологии [11]. Те же авторы при статистическом опросе 1780 студентов определили главные мотивирующие факторы выбора хирургии: возможность частной практики, непосредственная работа с пациентами, интерес к определенной нозологии заболеваний. Из хирургических субспециальностей наибольшую популярность имели гинекология (26%), ортопедия (17,4%), офтальмология (10,9%). Феминизация медицины, уклад жизни и уровень дохода – основные факторы, влияющие на выбор хирургической профессии. Наряду с этим, отмечено снижение интереса к будущей медицинской профессии в целом [12,13]. Работа S. Deneuvei соавт. посвящена анализу пути профессионального становления хирурга во Франции. Из опроса ведущих специалистов выяснено, что наибольшее влияние на выбор специальности, прежде всего,

оказало влияние наставника при обучении в резидентуре. А улучшению практических навыков способствовало использование в процессе учебы видеоматериалов оперативных вмешательств (85%), современных тренажеров (62%), отработка хирургических навыков на животных (60%) и трупном материале (38%). Интересно, что помимо хирургической деятельности 51% опрошенных предпочитают дополнительно заниматься исследовательской работой, 65% – преподавательской [14].

В целом преимущество зарубежных учебных заведений перед российскими – отношение к студенту как к равноправному партнеру, которому нужно помочь выявить, осознать и реализовать потенциальные способности и возможности, а не как к подчиненному и зависимому существу, которое следует заставить получать знания. То есть обучение в зарубежных университетах перспективно с точки зрения самоопределения и развития заложенных задатков. Специализации отличаются от российских большей приближенностью к практической деятельности. Так, уже в процессе обучения студентов готовят для работы в определенной области, осуществляется оптимальный выбор перспективной субспециальности под руководством кафедральных наставников. Выпускники выходят из стен учебного заведения вооруженными передовыми знаниями, а главное, умеющими работать с первого дня своей трудовой жизни. Научные базы, лаборатории, библиотеки открывают возможности не только для профессионального совершенствования, но и для ведения научной и исследовательской работы. Развитие науки за границей всячески поощряется, под это подведена материально-техническая база, существует система грантов с целью развития перспективных направлений медицинской отрасли.

Основное отличие российской, европейской и американской систем управления и оценки вузов заключается в полномочиях правительства, в

формулировке целей, в определении наиболее важных аспектов, в способах принятия решений и в самой организации образовательного процесса. В странах с централизованной системой образования (Германия, Франция, Россия, Швеция, Дания и т.д.) функция оценки, аккредитации высшего образования осуществляется соответствующими государственными ведомствами. Американское высшее образование контролируется самими учебными заведениями, а реальная административная и финансовая власть принадлежит Попечительским советам [15]. Следует отметить, что особую значимую роль в процессе аккредитации программ и специальностей в США играют профессиональные общественные ассоциации. Считая одной из главных своих задач поддержание высокого престижа профессии и компетенции ее представителей, ассоциации строго оценивают и сравнивают результаты деятельности высших учебных заведений, обеспечивая при этом высокий уровень образования [16].

Уникальность и специфичность системы высшего образования в России позволяет определить оптимальную концепцию реорганизации и дальнейшего совершенствования медицинского последипломного образования в нашей стране [15,17,18].


В целом можно отметить следующие основные отличия российской высшей медицинской школы, в частности хирургической, от высших школ Европы и США:

- абсолютное превосходство школ Европы и США по объемам финансирования, темпам роста и материально-техническим ресурсам;
- ориентация систем медицинского образования США и Европы на формирование самостоятельно мыслящей, инициативной личности, в отличие от российской системы, ориентированной на систематическое освоение накопленного научного багажа;
- большая широта, фундаментальность и систематичность российского медицинского образования,

последовательность преподавания и развитая система междисциплинарных связей;

- отсутствие гибких вариантов изучения предметов в российской медицинской системе и мобильных траекторий образования;
- наличие единых стандартов высшего образования в России и ряде стран Европы и отсутствие государственных стандартов в США [15];
- отсутствие отбора преподавательского состава, невозможность для студента выбора наставника, отсутствие их материальной заинтересованности в качестве обучения;
- малые сроки последипломного специализированного образования, недостаточные сроки и отсутствие эффективных методов для совершенствования практического мастерства;
- различие уровня и качества обучения в центральных и «периферийных» высших учебных заведениях и учреждениях последипломного образования;
- унифицированный и стандартизированный подход к лечебно-диагностическому процессу в странах США и Европы в отличие от российской медицинской школы.

В Российской Федерации в интернатуре или ординатуре осуществляется хорошее теоретическое обучение по специальности «хирургия», однако практическое совершенствование остается на низком уровне. К сожалению, молодые врачи после специализированного обучения не готовы к самостоятельной практической деятельности.

Также является бесспорным тот факт, что любой вид хирургического вмешательства предъявляет высочайшие требования к профессиональному мастерству и уровню владения практическими навыками. В первую очередь важной проблемой является определение объективных критериев профессиональной пригодности врача для выбранной хирургической специальности. На современном этапе, к сожалению, система отбора не обеспечена доказательным уровнем. Например, 

в Великобритании этим целям служат лишь заполнение опросников и интервью с практикующими опытными хирургами [19]. Однако данная система отбора не обеспечивает получение полноценной информации о возможности формирования профессионального специалиста и перспективах его развития. С этой целью необходима разработка теоретических и практических тест-программ для оценки психоэмоциональных особенностей будущего специалиста, его мануальных возможностей, а в случае его пригодности для хирургической деятельности – готовность к выполнению базового уровня оперативных вмешательств. «Нехватка технических знаний – беда небольшая и поправимая. Нехватка природных способностей – затруднение много худшее, ибо даже большим прилежанием нельзя восполнить того, чем обидела сама природа. И совсем безнадежное дело, если нет или не хватает любви к профессии, если нет живого и возрастающего, искреннего интереса к делу» [20].

Учреждения здравоохранения являются примером «организационных структур высокого риска». Недостаточная безопасность в данных организациях таит потенциальную опасность причинения значительного вреда обществу. Улучшение качества безопасности в аналогичных, по степени риска структурах, таких как военная и гражданская авиация, система контроля передвижения самолетов и др., привело к развитию концепции «высоконадежных организационных структур». Сильная организационная структура предполагает наличие мощной системы отбора и тренинга, поэтому для обеспечения высокой надежности в хирургии необходима оптимизация всего процесса подготовки кадров [21].

Какие параметры необходимы для подготовки идеального хирурга? За последнее время система отбора хирургов в ряде стран кардинально изменилась. С 2002 по 2010 годы число студентов медицинских университетов, претендующих на хирургическую резидентуру, в США уменьшилось на 23%. Современные научные исследования показали, что существующие критерии селекции резидентов не оценивают безопасность их последующей деятельности. Доказано, что процесс хирургического обучения нуждается в реформировании с целью не только отбора кандидатов в соответствии с личными качествами и мастерством, но и, безусловно, с целью повышения безопасности медицинской практики. В США, например, для решения этой задачи был организован Хирургический комитет по резидентуре – добровольное объединение 6 организаций, отвечающих за выбор профессии и хирургическое обучение резидентов с направленностью на улучшение их мануальных возможностей. Образующими структурами явились Американское содружество по хирургии (ABS), Американская коллегия хирургов (ACS), Американская хирургическая ассоциация (ASA), Сообщество программных руководителей хирургии (APDS), Ассоциация по хирургическому обучению (ASE) и Наблюдательный комитет по хирургической резидентуре при аккредитованном совете последипломного медицинского образования (RRC-S). Данная организация получила уникальную возможность изменить систему обучения благодаря регуляторным способностям ABS и RRS-S, профессиональному уровню ACS, академизму ASA и современным образовательным программам APDS и ASE [22].

В Великобритании хирургиче-

ская тренинговая программа находится в стадии обсуждения. С целью проверки качества медицинского обучения в 2003 году была введена практика модернизации медицинской карьеры, а в 2007 году начат процесс специализированного отбора врачей. В 2006 году Королевский колледж хирургов Ирландии ввел процесс стандартизованного отбора всех кандидатов на высшую тренинговую программу. Предложены скрининговые тесты для предварительного отбора кандидатов в хирурги, отмечено, что изучение личностных качеств и склонности к профессии не подтвердили эффективности для определения характеристик врача, который может стать хорошим хирургом [23]. Новую методику селекции в общую врачебную практику применили F. Patterson и соавт., используя 6 параметров профессионализма – сострадание, коммуникабельность, клинический опыт, умение решать проблемы, профессиональная порядочность и стрессоустойчивость [24]. Актуальным вопросом также является реформирование системы отбора преподавательского состава с оценкой их профессиональной компетенции, уровня его теоретических знаний, практических навыков, качества владения основами педагогики.

Цель обучения любой профессии – это достижение определенного уровня соответствия выбранной специальности. Когда-то компетентные административные структуры определили сроки для получения минимальной квалификации хирурга, от 2 лет в России до 15 лет – в США. Более сложная задача определить временные сроки подготовки грамотного хирурга [8], а также параметры необходимые для успешного профессионального роста. ■

Ключевые слова: хирургия, медицинское образование, медицинское обучение, практическая подготовка врачей.

Key words: surgery, medical education, medical teaching, practical doctor's training.

Резюме:

В статье освещена проблема подготовки врачей-хирургов в нашей стране, а также в Европе и США. Отмечена недостаточная практическая подготовка российских хирургов: через 2-3 года специализированного обучения хирург приступает к самостоятельной практической деятельности. В США будущий хирург 4 года учится в медицинском колледже, следующие 4 года проходит обучение в медицинском университете, изучая клинические дисциплины и через год интернатуры начинает работать в качестве врача общей практики, а только через 5 лет резидентуры приступает к самостоятельной практической деятельности. В связи с этим в последнее время отмечается снижение популярности хирургии среди молодежи и снижение качества обучения. Методы решения проблемы: создание программы унификации подготовки хирургов, координация распределения в субспециальности и экономическая поддержка непопулярных профессий. Медицинское образование во Франции состоит из 3 этапов: первый этап продолжается в течение 2 лет, он посвящен изучению фундаментальных дисциплин, гуманитарных и социальных наук. На втором – изучаются биоклинические дисциплины, основы диагностики терапевтических и хирургических болезней, познаются клинические дисциплины и проходят 8 госпитальных стажировок. На третьем этапе обучение возможно по 2 направлениям – резидентура (2-2,5 года) по специальности «врач общего профиля» и интернатура по «узкой» специальности (4,5–5 лет). Также отмечается снижение популярности хирургической специальности, что связано с длительностью обучения и тяжелыми условиями труда. В статье отражены основные отличия российской высшей медицинской школы, в частности хирургической, от высших школ Европы и США. Для высокой надежности в хирургии необходима оптимизация всего процесса подготовки кадров, в том числе системы отбора и тренинга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

State and problems of the training system for surgical specialities

V.V. Rogachikov, I.V. Bogorad

Federal state budgetary institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Imperfections of existing programs of practical training to acquire surgical skills in our country, together with continuing progress in the field of high-tech medical care and acute lack of personnel in all fields of surgery define the necessity of changes in system of surgical training itself. A possible scheme of improvement of surgical training in Russia should include creation of National committee on surgical training and development of high technology, and implementation of modern methods of selection for surgical specialities. Important measures include lengthening of post-diploma specialization training with different time periods depending on specialty and intensification of training with inclusion of new techniques for improvement of manual skills. A legal base is necessary for surgical training involving animals, as well as creation of veterinary laboratory (with conditions for raising animals, using them for medical purposes and utilization of corpses). A good quality training for surgical staff requires a centralized anatomy theater allowing to thematic cycles dedicated to various types of surgical interventions; creation of legal and financial conditions for trainees to take part in real surgical practice. It is impossible to implement without increased role of mentorship, making teaching profession financially appealing, training of teaching staff, increasing prestige of teaching centers and involvement of trainees in scientific activities.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Zaharov I.S. Nikolay Pirogov: хирург, педагог, реформатор. СПб.: Политехника, 1997. 250 с.
- Ratner G.L. Советы молодому хирургу. М.: Медицина, 1991. 111 с.
- Юдин С.С. Размышления хирурга. М.: Медицина, 1968. 366 с.
- Bell RH, Banker MB, Rhodes RS, Biester TW, Lewis FR. Graduate medical education in surgery in the United States. *Surg Clin North Am* 2007;87(4):811-823. doi: 10.1016/j.suc.2007.06.005.
- Sutherland MJ. A young surgeon's perspective on alternate surgical training pathways. *Am Surg* 2007;73(2):114-119.
- Bell RH. Graduate education in general surgery and its related specialties and subspecialties in the United States. *World J Surg* 2008;32(10):2178-2184. doi: 10.1007/s00268-008-9658-x.
- Potts JR. Core Training in Surgery: What Does It Need to Include? *Semin Vasc Surg* 2006;19(4): 210- 213. doi: 10.1053/j.semvasc.2006.08.010.
- Hamilton PD. How to become a good surgeon? *BMJ Careers* 2007;451:54. doi: 10.1136/bmj.334.7596.s127.
- Шкарин В.В., Буланов Г.А. Высшее медицинское образование во Франции. *Нижегородский медицинский журнал* 2002;(1):17-19.
- Maggiore L, Brouquet A, Zeitoun JD, Roupret M, Lefevre J-H. The future of gastrointestinal surgery in France: national survey of 929 medical students and results of professional choices after the 2008 national ranking exam. *J Chir (Paris)* 2009;146(2):168-174. doi: 10.1016/j.jchir.2009.05.002.
- Lefevre JH, Karila L, Kerneis S, Fiessinger JN, Roupret M. Doctors to be have a lack of interest for general practice. Results from a national Poll in a population of 1 870 undergraduate french medical students concerning speciality choice. *Presse Med* 2010;39(3):58-65. doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.007.
- Lefevre JH, Karila L, Kerneis S, Roupret M. Career choices of medical students: a national survey of 1780 students. *Med Educ* 2010;44(6):603-612. doi: 10.1111/j.1365-2923.2010.03707.x.
- Lefevre JH, Karila L, Kerneis S, Roupret M. Motivation of French medical students to pursue surgical careers: results of national survey of 1742 students. *J Visc Surg* 2010;147(3):181 – 186. doi: 10.1016/j.jvisc.2010.08.004.
- Deneuve S, Rivera C, Carrabin N, Douard A, Plard L, Peyre M, et al. Insights of young French surgical oncologists: motives and training. *Bull Cancer* 2012;99(2):155-162. doi: 10.1684/bdc.2011.1532.
- Федоров И.Б., Еркович С.П., Коршунов С.В. Сравнительная характеристика систем высшего образования передовых стран мира. Высшее профессиональное образование. *Мировые тенденции*. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1988. С. 28 -30.
- Вульфсон Б.Л. Стратегия развития образования на Западе на пороге XXI века. М.: Изд-во УРАО, 1999. С. 114-115.
- Жуков В.И. Российское образование: проблемы и перспективы развития. Система образования РФ: Сборник статистических данных. М.: Финстатинформ, 1998. С. 48 – 52.
- Пальцев М.А., Денисов И.Н., Мелешко В.П. Высшее образование и высшая медицинская школа. М.: Медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2001. 250 с.
- Cross P. CV and Interview skills. *BMJ Careers* 2005;331:s80. doi: 10.1136/bmj.331.7513.s80.
- Юдин С.С. Избранное. М.: Медицина, 1991. 400 с.
- Paice AG, Aggarwal R, Darzi A. Safety in surgery: Is selection the Missing Link? *World J Surg* 2010;150(5):236-241. doi: 10.1007/s00268-010-0619-9.
- Bell RH. Surgical council on resident education: a new organization devoted to graduate surgical education. *J Am Coll Surg* 2007;204(3):341-346. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.002.
- Kirk RM. Surgical skills and lessons from other vocations: a personal view. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:95-98. doi: 10.1308/003588406X95156.
- Patterson F, Ferguson E, Norfolk T, Lane P. A new selection system to recruit general practice registrars: preliminary findings from a validation study. *BMJ* 2005;330:711-714. doi: 10.1136/bmj.330.7493.711.

REFERENCES (1-3, 9, 15-18, 20)

- Zaharov I.S. Nikolay Pirogov: hirurg, pedagog, reformator. [Nikolay Pirogov: surgeon, teacher, reformer]. SPB.: Politehnika, 1997. 250 p. (In Russian)
- Ratner G.L. Sovetyi molodomu hirurgu. [Advices to the young surgeon]. M.: Meditsina, 1991. 111p. (In Russian)
- Yudin S.S. Razmyshleniya hirurga. [Reflections of surgeon]. M.: Meditsina, 1968. 366 p. (In Russian)
9. Shkarin V.V., Bulanov G.A. Vysshhee meditsinskoye obrazovanie vo Frantsii. [Higher medical education is in France]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal* 2002;(1):17-19. (In Russian)
15. Fedorov I.B., Erkovich S.P., Korshunov S.V. Sravnitel'naya harakteristika sistem vysshhego obrazovaniya peredovykh stran mira. [Comparative characteristics of higher education systems of the advanced countries of the world]. *Vysshhee professionalnoe obrazovanie. Mirovyye tendentsii*. M.: Izd-vo MGTU im. N.E. Bauman, 1988. P. 28 -30. (In Russian)
16. Vulfson B.L. Strategiya razvitiya obrazovaniya na Zapade na poroge XXI veka. [Strategy of education development in the West at the threshold of the XXI century]. M.: Izd-vo URAO, 1999. P. 114-115. (In Russian)
17. Zhukov V.I. Rossiyskoye obrazovaniye: problem i perspektivy razvitiya. [Russian education: problems and development prospects]. *Sistema obrazovaniya RF: Sbornik statisticheskikh dannykh*. M.: Finstatinform, 1998. P. 48- 52. (In Russian)
18. Pal'tsev M.A., Denisov I.N., Meleshko V.P. Vyssheye obrazovaniye i vysshaya meditsinskaya shkola. [Higher education and higher medical school]. M.: Meditsinskaya akademiya im. I.M. Sechenova, 2001. 250 p. (In Russian)
20. Yudin S.S. Izbrannoye. [Favorites]. M.: Meditsina, 1991. 400 p. (In Russian)

Служба репродуктивного мужского здоровья на примере краевого специализированного центра

И.А. Панченко^{1,2}, А.Б. Бруснев¹, О.Н. Гармаш¹, Э.С. Марабян¹, А.И. Шипилов¹, Р.И. Панченко¹

¹ ГАУЗ СК Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр

² СтГМУ, Кафедра урологии, детской урологии-андрологии ИПДО

Сведения об авторах:

Панченко И.А. – к.м.н., врач уролог-андролог высшей квалификационной категории, главный врач ГАУЗ Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр» г. Ставрополя, главный внештатный детский уролог-андролог МЗ СК, доцент кафедры урологии, детской урологии-андрологии ИПДО СтГМУ, pancher88@gmail.com
Panchenko I.A. – PhD, urologist-andrologist of the highest qualification category, chief doctor of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center of Stavropol, chief freelance urologist-andrologist of the Ministry of Healthcare of the UK, associate professor of urology, Pediatric Urology-Andrology of Stalinsky State Medical University, pancher88@gmail.com

Марабян Э.С. – врач уролог-андролог ГАУЗ СК ККСУЦ – заведующий хирургическим стационаром, edoha.doctor@mail.ru, AuthorID 672219

Marabyan E.S. – Urologist-andrologist, head of the surgical department. of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center, edoha.doctor@mail.ru

Гармаш О.Н. – врач уролог-андролог ГАУЗ СК ККСУЦ, заведующий поликлиническим отделением, oleg_garmash@mail.ru

Garmash O.N. – Urologist-andrologist, head of outpatient department. of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center, oleg_garmash@mail.ru

Бруснев А.Б. – заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ СК ККСУЦ, andromedcentr@yandex.ru

Brusnev A.B. – deputy chief doctor of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center, andromedcentr@yandex.ru

Шипилов А.И. – ведущий детский уролог-андролог ГАУЗ СК ККСУЦ, andromedcentr@yandex.ru

Shipilov A.I. – leading children's urologist-andrologist of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center, andromedcentr@yandex.ru

Панченко Р.И. – врач уролог-андролог ГАУЗ СК ККСУЦ, заведующий реабилитационным отделением и дневным стационаром, andromedcentr@yandex.ru

Panchenko R.I. – Urologist – andrologist, head of the rehabilitation department and day hospital of the State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Clinical Specialized Uroandrology Center, andromedcentr@yandex.ru

В современных условиях демографическая проблема является стратегической для развития нашей страны, поэтому решение проблем репродуктивного мужского здоровья и долголетия является жизненно необходимым в долгосрочной перспективе. При этом нет правильно организованной структуры оказания андрологической помощи: к специалисту по месту жительства обращаются лишь 6,3% мужчин [1]. В то же время по данным ВОЗ 2010 г. фактор мужского бесплодия вышел на ведущие позиции и является причиной бездетности в браке в 40-50% случаев. Рак предстательной железы (РПЖ) находится в числе лидирующих причин мужской смертности от онкопатологии [2]. Приведенные данные неумолимо свидетельствуют об отсутствии стройной организации специализированной помощи в области репродуктивного здоровья мужчин в большинстве регионов РФ, а так же недостаточной

скрининговой диагностике уроandroлогических заболеваний в контексте возможных репродуктивных потерь и жизненных факторов риска у мужского населения [3].

Указом Президента № 1351 от 9 октября 2007 года утверждена концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, которая определила укрепление репродуктивного здоровья и института семьи в качестве приоритетных направлений государственной политики [4].

В 2007 г. в г. Ставрополь принята «Целевая программа охраны мужского здоровья» [5]. Основной задачей программы явилось создание службы мужского репродуктивного здоровья в виде специализированного уроandroлогического центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008 г. в г. Ставрополь силами администрации и медицинской общности создан и начал работу

ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр» (ККСУЦ).

Основными стратегическими направлениями работы центра являются: детская уроandroлогия, репродуктивное и сексуальное здоровье мужчин, онкоандрология.

Цель работы учреждения: осуществление комплекса мероприятий, направленных на формирование, сохранение и укрепление репродуктивного здоровья мужского населения, предупреждение развития мужского бесплодия, снижение заболеваемости органов мужской репродуктивной системы, укрепление активного творческого долголетия мужчин.

Основные задачи и функции учреждения:

- оказание высококвалифицированной консультативно-диагностической и лечебно-профилактической уроandroлогической помощи мужскому населению;
- осуществление организационно-методической помощи учрежде-

ниям здравоохранения по вопросам профилактики, диагностики и лечения пациентов уроандрологического профиля;

- анализ и мониторинг заболеваемости уроандрологической направленности мужского населения г. Ставрополь;

- осуществление научных разработок и внедрение в практику новых методов микрохирургической коррекции мужского бесплодия, васкулогенной эректильной дисфункции, крипторхизма, гипоспадии, стриктуры уретры, широкое внедрение эндоскопических методов лечения андрологических больных;

- повышение квалификации врачей-урологов первичного звена по вопросам диагностики и лечения андрологических заболеваний, в первую очередь по проблемам мужского бесплодия;

- разработка инструктивно-методических материалов по вопросам детской и общей уроандрологии [6].

Работа центра основана на принципах оказания качественной и доступной специализированной медицинской помощи и достигается многовекторной преемственностью:

1. «Горизонтальная» преемственность: пациент в стенах центра может получить полный спектр клинико-диагностических и лечебных услуг в сфере уроандрологии – от первичной консультации через лечебно-диагностический процесс к диспансерному наблюдению и реабилитации;

2. «Вертикальная» преемственность: перинатальный скрининг врожденной патологии мочеполовой системы —> детская урология—> взрослая уроандрология. В стенах одного учреждения пациент может получать специализированную помощь в любом возрасте;

3. «Диагональная» преемственность: один больной – один врач от первой консультации до послеоперационной реабилитации и динамического наблюдения. Применяется принцип «одного окна» в медицине –

ведение документации, листка временной нетрудоспособности и др.

Основные структурные подразделения учреждения:

1. Клинико-диагностическая лаборатория:

- общеклиническая лаборатория (мочевой, гематологический, биохимический анализаторы);

- компьютерный спермограф;

- полный набор анализаторов для иммуно-флюорисцентных исследований (Chim Well) и диагностики с помощью полимеразно-цепной реакцией (Real Time);

- анализ эякулята, MAR-тест-выявление антиспермальных антител классов IgG и IgA для диагностики иммунологических причин бесплодия у мужчин, посев эякулята;

- кабинет сбора биоматериалов.

2. Консультативно-диагностическое отделение:

- кабинеты амбулаторного приема взрослых и детских урологов-андрологов, эндокринолога, сексолога;

- кабинет уродинамических исследований (компьютерная уродинамическая установка Delphis);

- кабинет ультразвуковой диагностики (ультразвуковой сканер Logiq-5 с полным набором датчиков);

3. Круглосуточный урологический стационар краткосрочного пребывания (10 коек с операционным блоком из двух операционных):

- две видеохирургические стойки для проведения лапароскопической и трансуретральной хирургии;

- оптическое оборудование 8-кратного увеличения для микрохирургии;

- инструментарий для проведения открытой и пластической хирургии на органах мужской репродуктивной сферы;

- биопсийные системы с УЗИ контролем.

4. Дневной урологический стационар (4 койки, работа в 2 смены):

- кабинеты физиотерапии (лазерное воздействие, магнитотерапия, электростимуляция, ЛОД-терапия для лечения эректильной дисфунк-

ции, прессотерапия);

- зал лечебной физкультуры (комплекс тренажеров для нормализации кровообращения и восстановления функций тазовых органов, тазового дна и наружных половых органов);


- кабинеты термотерапии (инфракрасное и тепловое излучение для комплексного лечения метаболического синдрома и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕЙ РАБОТЫ ЦЕНТРА (2009 – 2018 ГОДЫ)

Деятельность лаборатории

Неотъемлемой частью ККСУЦ является клинико-диагностическая лаборатория, оснащенная достаточным необходимым оборудованием для выполнения поставленных перед центром задач.

Анализ работы лаборатории наглядно показывает, что, в целом, количество выполненных исследований неуклонно растет. Отмечается так же положительный тренд специфических аутентичных профилей учреждения анализов, подчеркивающий правильность и актуальность выбранного ККСУЦ направления работы. Специализированные исследования составляют 84% работы лаборатории (спермограмма, MAR-тест, анализы методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА) исследования полового гормонального профиля и онкомаркеров).

В целом в 2010 г. лабораторией произведено 14106 исследований, из них 9722 специфических для мужской репродуктивной системы (68,9%), в 2014 г. – 19035/17135 (90%), в 2018 г. – 20911/12279 (58,7%) исследований. Снижение количества специфических исследований в последние годы обусловлено исключением ИФА и ПЦР-исследований из сложных диагностических тестов, оплачиваемых по отдельному тарифу в системе ОМС. Таким образом, 

специфические андрологические исследования за десятилетний период в среднем составили 72,5% от общего объема за исследуемый период.

Консультативно-диагностическое отделение

Медицинская деятельность отделения заключается в оказании специализированной консультативно-диагностической и лечебной помощи мужскому населению всех возрастных групп, проведении профилактических осмотров детей в целях раннего выявления урологических и андрологических заболеваний, которые могут привести к репродуктивным потерям в будущем, скрининге онкоандрологической патологии. Важно отметить, что наряду с урологами и детскими урологами-андрологами амбулаторный прием ведет эндокринолог и сексолог, осуществляется принцип комплексного подхода ведения мужчин с генитальной патологией. В 2010 г. выполнено 18593 приема, из них детские – 9760 (52,5%), 2014 г. – 25833, из них детские – 7165 (27,7%), 2018 г. – 25841, из них детские – 9516 (36,8%). Таким образом, поликлинический прием детского населения составляет в среднем 39% амбулаторной помощи.

За период с 2009 по 2018 годы выявилась четкая тенденция по росту обращений пациентов с заболеваниями органов репродуктивной системы и воспалительными заболеваниями мочеполовой системы (МПС), в то время как доля пациентов с общеурологическими заболеваниями значительно снизилась (рис. 1).

С 2009 по 2012 годы силами центра проведена активная диспан-

серизация мальчиков и подростков по профилю «детская урология-андрология», что было впервые в нашем регионе. В результате выполненной работы в первый год диспансеризации практически у каждого третьего мальчика Ставропольского края были выявлены различные генитальные отклонения, половина из которых имела высокие риски развития репродуктивных потерь в будущем (варикоцеле, крипторхизм и др.). При этом была проведена активная санация пациентов на основных больничных базах Ставропольского края, что привело к снижению распространенности заболеваний генитальных органов у детей к 2012 г. в среднем до 12% и этот показатель держится на данном уровне по настоящее время. По нашей инициативе осмотры детского уроандролога организованных детей осуществлялись вне бригадных профосмотров, что повысило качество осмотров и количество выявленной патологии. При этом в г. Ставрополь изначально выявилось на 14% больше патологии, чем в районах Ставропольского края. При этом на четвертом году диспансеризации показатели распространенности урогенитальной патологии у мальчиков в столице края и районах практически сравнялись (рис. 2).

Приведенные данные неоспоримо свидетельствуют о высокой эффективности деятельности ККСУЦ в области профилактики репродуктивных мужских потерь среди детского населения.

За последние годы значительно выросло количество специфических

диагностических исследований, производимых в ККСУЦ, что укладывается в вектор развития центра в репродуктивном направлении. В частности ультразвуковое и трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и (ТРУЗИ) предстательной железы и УЗИ наружных половых органов у мужчин неуклонно растет и в совокупности составило в 2018 г. 10540 исследований, в то время как с 2010 по 2012 г.г. было выполнено всего 7468 исследований.

Основные показатели работы краткосрочного уроандрологического стационара

Основным звеном ККСУЦ является стационар краткосрочного пребывания, рассчитанный на 10 коек (4 детские и 6 взрослых). Его материально-техническое оснащение позволяет оказывать профильную специализированную помощь в объеме достаточном для ЛПУ данного типа. При этом качество и объем работы этого подразделения ККСУЦ имеют неуклонный положительный тренд, что видно из следующего:

- при постоянном количестве штатных коек средний койко-день в период с 2010 г. по 2018 г. составил 5,8 к/дн., оборот урологической койки в среднем был равен 63, процент хирургической активности за анализируемый период равен 92%, что в 4 раза выше средних показателей по РФ и соответствует уровню центральных ведущих клиник [7];
- в стационаре выполняется полный спектр хирургических вмешательств, оптимальных для мужских генитальных органов. Большинство операций (до 74%) прово-

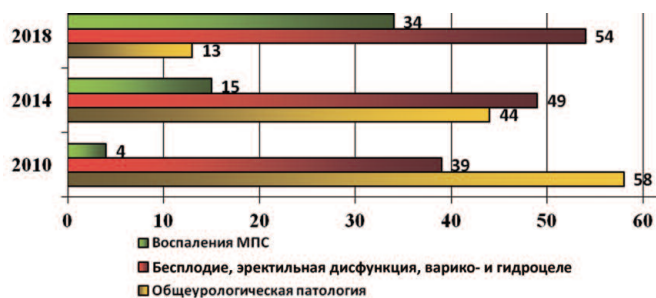


Рис. 1. Соотношение выявленной патологии на амбулаторном приеме

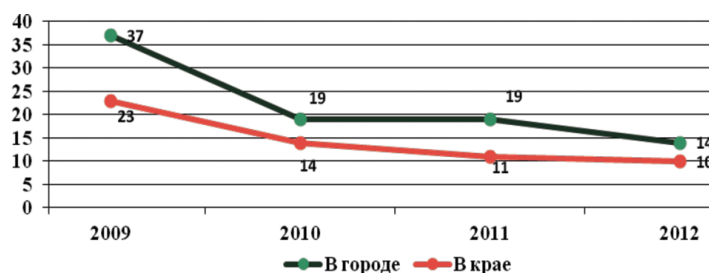


Рис. 2. Динамика выявленной в ходе профосмотров детской уроандрологической патологии

дится с применением малоинвазивных (лапароскопия, трансуретральная и микрохирургия) технологий, а так же с 2017 г. выполняется хирургическая помощь в системе ВМП:

- лапароскопическое лечение кист почек и брюшной формы крипторхизма, в т.ч. у детей (18 вмешательств);

- микрохирургическая реконструкция семявыносящих протоков при обструктивном мужском бесплодии;

- уретропластики при стриктурах пенильной уретры и различных формах гипоспадии;

- пластические и протезирующие генитальные операции;

- трансуретральные реконструктивные операции при инфравезикальной обструкции, в т.ч. повторные после открытой хирургии;

- в работу стационара активно внедрен принцип Fast track, что позволило добиться нулевых показателей послеоперационных гнойно-септических осложнений, максимально снизить сроки послеоперационной реабилитации и минимизировать экономическую составляющую стационарного лечения;

- прецизионный отбор больных и тщательная предоперационная подготовка позволила добиться нулевых значений осложнений анестезиологических пособий.

Мониторинг показателей работы краткосрочного стационара ККСУЦ показал положительный тренд реконструктивных, репродуктивных операций (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют об ориентации работы

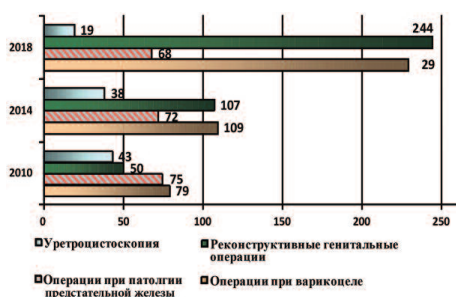


Рис. 3. Динамика видов оперативных пособий

центра на укрепление репродуктивного здоровья мужчин, как наиболее актуальную цель охраны мужского здоровья для оптимизации демографической политики российского общества.

В условиях стационара широко выполняется мультифокальная биопсия предстательной железы (ПЖ). Анализ этой работы показывает, что она остается чрезвычайно актуальной. Так за период с 2014 по 2018 годы выполнено в центре 458 биопсий, локализованная форма РПЖ верифицирована в 46,7% случаев у больных со значениями ПСА в «серой» зоне, что подтверждает актуальность проведения скрининг-диагностики онкозаболеваний ПЖ в условиях специализированного центра.

Дневной урологический стационар на базе реабилитационного отделения

Данная структура организована в 2018 г., является инновационной т.к. не имеет аналогов в регионе. Работа этого отделения позволяет в рамках ОМС осуществлять комплексную медицинскую помощь (физиотерапия, ЛФК и др.) при таких состояниях как хронический простатит, гиперактивный мочевого пузыря, синдром нарушения функции нижних мочевыводящих путей, синдром хронической тазовой боли, метаболический синдром в сочетании с андрогенодефицитом.

Профилактическая и научная работа центра

Продолжением активной междисциплинарной работы по проблемам репродуктивного мужского здоровья внутри медицинского сообщества города и края явились 53 конференции в формате «круглого стола», проведенные нами с акушерами-гинекологами и педиатрами, которые посетили около 2500 специалистов.

В рамках разработанной и активно проводимой работы, в школах всем подросткам старше 15 лет читаются лекции по вопросам половой гигиены и профилактики инфекций, передающихся половым

путем (ИППП), позитивно воспринимаемые школьной общественностью.

На базе ККСУЦ созданы успешно функционирующие для мужчин «Школа мужского здоровья», «Школа расстройств мочеиспускания», «Школа сексуальной реабилитации мужчин».

Подготовка научных мероприятий проводится в тесном союзе с сотрудниками Ставропольского ГМУ, а именно кафедры «Урология, детская урология-андрология с курсом ИПДО» СтГМУ.

Таким образом, на базе специализированного уроандрологического центра создана четырехуровневая система оказания доступной и качественной специализированной медицинской помощи по профилям «урология» и «детская урология-андрология»:

1. Первичная специализированная помощь;
2. Стационарная помощь с применением стационарзамещающих технологий;
3. Высокотехнологичная помощь;
4. Реабилитационная помощь.

Сегодня в Ставропольском крае имеется оптимальный ресурс службы мужского репродуктивного здоровья.

ВЫВОДЫ

1. Работа ККСУЦ явилась весомым вкладом в становлении андрологической и детской уроандрологической службы Ставропольского края;

2. Центр – координирующее учреждение детской уроандрологической и андрологической службы Ставропольского края;

3. Центр является учебно-методической базой кафедры «Урологии, детской уроандрологии с курсом рентгенологии ИДПО» СтГМУ для специалистов по вопросам андрологии и детской уроандрологии;

4. Центр – профилактическая база по вопросам половой гигиены

и профилактики ИППП среди подростков;

5. Центр – координирующее учреждение в области демографии посредством раннего выявления онкоандрологической патологии и восстановления мужской репродукции;

6. Центр – база для внедрения и освоения новых высокотехно-

логических хирургических методов лечения в урологии-андрологии;

7. ККСУЦ – уникальное инновационное учреждение, одно из первых в России полноценное муниципальное автономное учреждение, осуществляющее специализированную и высокотехнологичную уроандрологическую помощь детскому и взрослому

населению, имеющее круглосуточный уроандрологический стационар, дневной уроандрологический стационар и отделение восстановительного лечения и реабилитации, работающее в системе ОМС.

По сути своей ККСУЦ – оптимальный пример мужской консультации в Российской Федерации. ■

Ключевые слова: уроандрология, мужское репродуктивное здоровье, уровни медицинской профилактики.

Key words: uroandrosology, men reproductive health, levels of medical prevention.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-20-24

Резюме:

В 2007 г. в г. Ставрополе принята «Целевая программа охраны мужского здоровья», решением основной задачи которой, являлось создание специализированного уроандрологического центра (ГАУЗ СК Краевой клинический специализированный уроандрологический центр). В основу работы центра положена Национальная демографическая политика Российской Федерации.

Основными приоритетными направлениями работы центра являются: детская уроандрология – лечение врожденных заболеваний мужских половых органов и профилактика развития бесплодия у детей и подростков; мужское бесплодие и сексуальные расстройства – консервативное и хирургическое лечение; онкологические заболевания мужской половой сферы – ранняя диагностика доброкачественной гиперплазии, рака предстательной железы и других новообразований. Учитывая приведенные итоги работы за 10 лет ежегодно: до 25 тысяч консультаций, 600 плановых андрологических операций в т.ч. по ВМП, до 40 тысяч диагностических и лабораторных исследований) деятельность ГАУЗ СК ККСУЦ явилась весомым вкладом в становлении урологической и детской уроандрологической службы в г. Ставрополь и Ставропольском крае. На сегодняшний день центр является одной из первых моделей «Мужской консультации» в Российской Федерации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Men's reproductive service based on the regional specialized center

I.A. Panchenko, A.B. Brusnev, O.N. Garmash, E.S. Marabyan, A.I. Shipilov, R.I. Panchenko

In 2007 in Stavropol "The target program of protection of man's health" is accepted, the solution of which main objective was creation of the specialized uro-andrological center of men's health protection. The National demographic policy of the Russian Federation is put in a basis of work of the center.

The main priority directions of work of the center are: child uroandrosology – treatment of congenital diseases of the man's sexual sphere and prevention of development of infertility at children and teenagers; man's infertility and sexual frustration – conservative and surgical treatment; oncological diseases of the man's sexual sphere – early diagnostics of benign hyperplasia and a cancer of a prostate gland and other new growths. Considering the given results of work for 10 years (annually: up to 25000 consultations, 600 planned andrological operations including High-technology medical care, up to 40000 diagnostic and laboratory investigations) activity of Medical Center was a powerful contribution in formation of urological and child uroandrosological service in the city of Stavropol and Stavropol region. Today the center is one of the first models "Man's consultation" in the Russian Federation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4): 4-14.
2. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 160 с.
3. Панченко И.А., Марабян Э.С., Гармаш О.Н. «Мужская консультация». Модель г. Ставрополя. *Андрология и генитальная хирургия* 2009;10(3):73-75.
4. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями). URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/191961/paragraph/1:0>
5. Панченко И.А. Ставропольская целевая программа охраны мужского здоровья. Материалы конференции «Здоровый город: Российская семья – проблемы, пути решения и перспективы». Ставрополь. 2008. С. 229 – 230.
6. Приказ МЗ СК №01-05/857 от 27.12.2012 г. «Об установлении региональных медицинских стандартов при оказании медицинской помощи».
7. Кривонос О.В., Скачкова Е.И., Малхасян В.А., Пушкарь Д.Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. *Урология* 2012;(5):5-30.

REFERENCES (1-7)

1. Apolikhin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Sovremennaya demograficheskaya situatsiya i problemy uluchsheniya reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya Rossii. [Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):4-14. (In Russian)
2. Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Bormotin A.V. Prostat-spetsificheskii antigen i biopsiya predstatel'noy zhelezy. *Rukovodstvo dlya vrachev*. M.: MEDpress-inform, 2003. 160 p. (In Russian)
3. Panchenko I.A., Marabyan E.S., Garmash O.N. «Muzhskaya konsul'tatsiya». odel' g. Stavropol'ya. [“Men's consultation”. Model of Stavropol city] *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2009;10(3):73 – 75. (In Russian)
4. Ukaz Prezidenta RF ot 9 oktyabrya 2007 g. № 1351 «Ob utverzhdanii Kontseptsii demograficheskoy politiki Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda» (s izmeneniyami i dopolneniyami). URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/191961/paragraph/1:0>. (In Russian)
5. Panchenko I.A. Stavropol'skaya tselevaya programma okhrany muzhskogo zdorov'ya. Materialy konferentsii «Zdorovyy gorod: Rossiyskaya sem'ya – problemy, puti resheniya i perspektivy». Stavropol, 2008, P. 229 – 230. (In Russian)
6. Prikaz MZ SK №01-05/857 ot 27.12.2012 g. «Ob ustanovlenii regional'nykh meditsinskikh standartov pri okazanii meditsinskoy pomoshchi». (In Russian)
7. Krivonos O.V., Skachkova Ye.I., Malkhasyan V.A., Pushkar' D.YU. Sostoyaniye, problemy i perspektivy razvitiya Rossiyskoy urologicheskoy sluzhby. [Current state, challenges and prospects for the development of the russian urological service]. *Urologiya* 2012;(5):5-30. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Экспериментальное моделирование бактериального простатита. Обзор литературы

М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов, И.В. Попов, Н.В. Слюсаренко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Ростов-на-Дону

Сведения об авторах:

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, dept_kogan@mail.ru, AuthorID 189415

Kogan M.I. – Dr. Sc., professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head, department of urology and human reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare), dept_kogan@mail.ru

Набока Ю.Л. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, nagu22@mail.ru, AuthorID 634824

Naboka Yu.L. – Dr. Sc., professor, Head, Department of Microbiology and Virology № 1, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare), nagu22@mail.ru, ORCID 0000-0002-4808-7024

Исмаилов Р.С. – очный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, dr.ruslan.ismailov@gmail.com, AuthorID 986211

Ismailov R.S. – MD, Full-time Postgraduate student, Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare), dr.ruslan.ismailov@gmail.com, ORCID 0000-0003-1958-9858

Попов И.В. – студент III курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, igor98hk21@gmail.com, AuthorID 1013687

Popov I.V. – III year Student, Treatment and Prophylactic Faculty, Rostov State Medical University, gor98hk21@gmail.com

Слюсаренко Н.В. – студент III курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, nsluysarenko@gmail.com

Slyusarenko N.V. – III year Student, Treatment and Prophylactic Faculty, Rostov State Medical University, nsluysarenko@gmail.com

Референсная группа британских экспертов по изучению простатита (PERG) во главе с J. Rees и соавт. в консенсусных клинических рекомендациях 2015 г. по лечению и диагностике хронического бактериального простатита (ХБП) и хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) сообщает, что в течение жизни от 35 до 50% мужчин отмечают наличие симптомов, по их собственному мнению связанных с наличием простатита [1].

С целью оценки изучения существующих современных научных тенденций в данной проблеме нами проведен поиск публикаций с 1930 по 2018 гг. в базах данных и медицинских онлайн-библиотеках: SciVerse Scopus, The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Database, Medline Complete EBSCO, Embase-Elsevier, Web of Science Core Collection, eLIBRARY с использованием логических операторов SQL – AND, OR и ключевых слов: prostatitis, bacterial, causative uropathogens, atypical uropathogens, animals models, experimental modeling и отобрано 136 статей, более 50% ко-

торых сфокусировано на представлении актуальных проблем этиологии и патогенеза различных категорий данного заболевания. В настоящий обзор для подробного анализа включено 34 релевантные статьи, наиболее полно и доказательно освещающие данные вопросы.

Проанализировав результаты информационного серфинга, мы пришли к выводу, что одним из наиболее актуальных векторов исследований в современной уроинфектологии является верификация роли различных таксонов микроорганизмов в возникновении как острого бактериального простатита (ОБП) и ХБП, но также и ХП/СХТБ. В настоящее время исследователи, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов, выделяют 2 основные группы бактерий, рассматриваемых в качестве этиологических агентов БП: кластер каузативных уропатогенов и кластер дебатированных микроорганизмов. Конвенционально к основным каузативным возбудителям относят представителей семейства *Enterobacteriales*: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, некоторые таксоны грамположи-

тельных бактерий (*E. faecalis*) и грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosae*). Второй кластер репрезентирован различными представителями как условно-, так и облигатно-патогенной микрофлоры, роль которых в этиологии БП не до конца определена. Он включает группу грамположительных кокков семейства *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, группу неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) – *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, грамположительные палочки семейства *Corynebacterium spp.*, а также группу внутриклеточных и мембранных паразитов – *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma spp.* [2].

В большинстве публикаций репродуцировалась концепция доминирующего положения уропатогенной *E. coli* (UPEC) в качестве основного возбудителя инфекции мочевой системы и внутренних половых органов. Однако с середины 2000 годов опубликовано значительное количество статей, которые ставят под сомнение сложившуюся парадигму. Так, в крупных исследованиях представлены данные, отводящие прева-

лирующую роль представителям грамположительной кокковой флоры (*E. faecalis*, коагулазо-негативные стафилококки) в генезе ОБП и ХБП [3,4]. Кроме того, опубликованы работы, демонстрирующие принадлежность интрацеллюлярных патогенов (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*) к группе возбудителей ХБП и ХП/СХТБ [5-8]. Нашими собственными исследованиями было установлено, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ХБП в биоматериале преобладает микст-инфекция, состоящая из 3-х и 4-х компонентных бактериальных ассоциаций, с преобладанием представителей группы дебатизируемых штаммов, а именно, неклостридиальных анаэробных бактерий: *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus niger*, а также КОС (*S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. epidermidis*) и *Corynebacterium spp.* [9,10]. В то же время, возник вопрос о принадлежности нанобактерий (*Nanobacterium sanguineum*) к категории возбудителей простатита II и III категорий [11].

Представленные факты определяют необходимость интенсификации дальнейших исследований с целью уменьшения мозаичности знаний об этиологии БП, определении валидированного и рентабельного алгоритма диагностики с целью дефинитивной идентификации возбудителей, что, в свою очередь, на основе синтеза полученной информации позволит разработать эффективную схему этиотропной и/или патогенетической лекарственной терапии больных данных категорий простатита. По нашему мнению в современных условиях страховой медицины наиболее оптимальным репрезентативным, информативным и контролируемым подходом к изучению различных процессов, формирующихся как при развитии, так и при медикаментозной терапии БП, является разработка и применение экспериментальных моделей (ЭМ) на лабораторных животных (ЛЖ).

РЕГЛАМЕНТИРУЮЩАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

С учетом современных принципов разработки и планирования экспериментов использование ЛЖ в них дефинитивно регламентируется как международными, так и отечественными конвенциями, и нормативно-правовыми актами:

1) Хельсинкская декларация (пересмотр 64-ой WMA General Assembly, г. Форталеза, Бразилия, от 10.10.2013 г.) [12];

2) «Правила лабораторной практики», утв. приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.) [13];

3) протокол FELASA (FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units) [14];

4) правила «трех R», определенных Russel-Burch в 1959 г.;

5) гармонизированные принципы Надлежащей лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice»).

Важным условием является обоснование цели исследования, определения таксона, числа и пола особей, необходимых для решения поставленных задач. Необходимо уточнить, что в мировой литературе для обозначения ЭМ на ЛЖ исследователи применяют специализированное обобщенное определение: animal model – животная модель (ЖМ), которое в контексте будем использовать и мы. Все представленные далее в нашем обзоре научно-исследовательские работы имеют дифференцированные дизайн и методологию проведения экспериментов, различия в иерархии используемых в качестве ЛЖ млекопитающих (семейства, роды, виды, породы), методиках инокуляции микроорганизмов в ткань предстательной железы (ПЖ) и таксонах используемых бактерий, а также технологиях и средствах регистрации инфекционно-воспалительного процесса, статистического анализа полученных данных. С учетом этих позиций нами в обзор отобрано несколько наиболее значи-

мых ЭМ, демонстрирующих историческое развитие экспериментальной мысли исследователей с течением времени, от наиболее ранних исследований до методик, которые с некоторыми изменениями используются в современной экспериментальной урологии для моделирования БП.

МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

Анализ публикаций показал, что впервые широкое применение ЖМ в экспериментальной урологии получили с конца 30-х – начала 40-х годов прошлого столетия. Пионерами в этой области являются Т. Mann, С.А. Mawson и М.І. Fisher, а также S.A. Gunn, фундаментальные работы которых были ориентированы на изучение особенностей анатомической структуры и физиологии ПЖ у ЛЖ, а также определение состава и свойств простатического секрета (ПС).

Так, на основе работ V. Korenchevsky и М. Dennison [15] научной группой во главе с G.F. Humphrey и Т. Mann впервые детально изучено анатомическое строение дорсолатеральной ПЖ (ДЛП) у крыс породы Wistar [16]. Т. Mann и соавт. идентифицировали высокое содержание фруктозы в секрете дорсальной и латеральных долей ДЛП и определили взаимосвязь между концентрацией углевода и секреторной активностью ПЖ [17]. В своих работах С.А. Mawson и М.І. Fisher представили данные об индикации, посредством гистохимических методик, ионов Zn^{2+} в латеральной доле ДЛП [18]. Позднее в крупном исследовании S.A. Gunn и Т.С. Gould обобщили знания, посвященные изучению ДЛП крыс породы Wistar, и существенно их расширили. Путем изучения большого количества образцов вивисекционного материала исследователи детализировали анатомическое строение ДЛП и представили новые данные о ее строении [19].

Активное изучение непосредственно БП началось только в 70-х годах XX века, благодаря

клиническим и экспериментальным исследованиям Т.А. Stamey и Е.М. Meares, А.М. Friedlander, а также работам Р.О. Madsen и А. Baumuller [20-22]. Практический опыт в создании и проведении экспериментов, а также появление новых диагностических методик и лекарственных средств (ЛС), в первую очередь антибактериальных препаратов (АБП), послужили импульсом для разработки более сложных ЭМ, в которых использовались высокоорганизованные млекопитающие и применялись разнообразные методики моделирования патологического процесса.

В первую очередь стоит упомянуть исследование, проведенное Т.А. Stamey, Е.М. Meares и D.G. Winingham в 1970-м году, которое посвящено, однако, не непосредственному моделированию БП и изучению структурных изменений в ПЖ ЛЖ при развитии патологического процесса, а изучению механизмов диффузии различных групп АБП в ПС через простатический эпителий и определению минимальной дозировки антибиотика, способного накапливаться в моче и предотвращать инфицирование мочевого пузыря (МП) патогенной флорой. Данная ЖМ является одной из предтеч экспериментальных фармакологических исследований в урологии и интересна в контексте сравнения с современными методиками изучения противомикробной активности АБП, процессов их взаимодействия с другими классами ЛС в ткани ПЖ и СП, а также объяснения механизмов формирования бактериального персистирования. В качестве ЛЖ исследователи использовали собаку, однако, порода, вес, возраст особи в работе не указаны. Предварительно ЛЖ проводили пролонгированную внутривенную (в/в) инфузию нескольких групп АБП для поддержания высокой концентрации в плазме крови (Ampicillin, Oleandomycin, Polymyxin, Nalidixic Acid, Nitrofurantoin и т.д.). Через необозначенный промежуток

времени после проведения фенобарбиталовой анестезии исследователи производили лигирование МП ЛЖ проксимальнее ПЖ, далее мочеточники отсекали от МП, стентировали и выводили стенты через переднюю брюшную стенку в резервуар для отведения мочи. Семявыносящие протоки также перевязывали, осуществляли *circumcisio* и посредством в/в инъекции Sol. Pylocarpini стимулировали секрецию ПЖ. По прошествии некоторого временного интервала ПС поступал по уретре в емкость, расположенную под penisом. Далее, сравнив градиенты концентраций АБП между плазмой и ПС, исследователи установили, что только Oleandomycin, Erythromycin lactobionate и Nalidixic Acid в достаточном количестве проникают через простатический эпителий в ПС, причем концентрация макролидов в ПС в несколько раз превышает плазматический уровень. Таким образом, группа исследователей пришла к заключению, что создание недостаточно высокой концентрации остальных АБП в ПС объясняется процессом развития персистенции, идентифицированной по данным обследования *E. coli* в ПС у мужчин, которым проводили лечение данными ЛС по поводу верифицированного БП, несмотря на положительный результат теста на антибиотикочувствительность [20].

В 1972-м году А.М. Friedlander и А.И. Braude представили работу, посвященную изучению патогенетических механизмов интеркуррентного развития пиелонефрита (ПН) на фоне БП. Для создания ЖМ исследователи использовали 182 особи самцов крыс Sprague-Dawley весом 250-300 г. В качестве уропатогенов применяли штаммы *P. mirabilis*, выделенные из мочи пациентов в период манифестации инфекции мочевой системы, которые перед инокуляцией инкубировали 6 часов при температуре – 37°C в Triptase-соу бульоне до титра 10⁸ КОЕ/мл в 0,05 мл, а также лабораторный «му-

зейный» штамм *P. mirabilis* № 2215. Основной группе ЛЖ инокуляцию микроорганизмов проводили следующим образом: после эфирного наркоза осуществляли доступ к мочевому пузырю через абдоминальный разрез справа от срединной линии тела, производили инокуляцию 0,05 мл бактериальной взвеси в стенку МП (точная локализация не указана), после чего ушивали. Согласно дизайну исследования через определенные промежутки времени ЛЖ подвергали сакрификации, удаляли почки и ПЖ, далее проводили бактериологическое и гистологическое исследование аутопсийного материала с применением различных методов окраски препаратов. Статистический анализ показал, что из 182 крыс, вскрытых через 1 неделю, у 130 верифицирован ПН, в свою очередь, из 130 особей в 126 случаях обнаружен БП с тяжелыми изменениями в вентральной ПЖ и менее выраженными в дорсолатеральной ПЖ. У 52 крыс ПН не идентифицирован и среди них только у 4 особей обнаружен БП. Дополнительные исследования, проведенные позже, показали протективную роль ПЖ в качестве барьера для распространения инфекции на верхние мочевые пути: так, в серии опытов при введении инокулята в каждую долю вентральной ПЖ (титр 0,5 x 10⁸ КОЕ/мл объемом 0,025 мл) 6-ти ЛЖ после сакрификации на 1, 2 и 4 неделе в исследуемом материале (почки и ПЖ) обнаружены более тяжелые и диффузные воспалительные изменения в ПЖ уже на 1-ой неделе, но уже к 2-ой неделе они практически отсутствовали, а бактериологическое исследование гомогенизатов ткани ПЖ не идентифицировало рост микроорганизмов и при этом ни у одной из крыс не зафиксировано развитие ПН [21]. Данное исследование является одним из первых (в хронологии формирования ЖМ для изучения БП), имеющих подобный дизайн и методологию построения эксперимента, в кото-

рых применяли разделение на несколько испытуемых групп ЛЖ с целью изучения механизмов развития определенных моделируемых патологических процессов в зависимости от вводимых исследователями условий (введение инокулята непосредственно в ПЖ, проведение билатеральной орхиэктомии перед инфицированием, вивисекция ЛЖ в различные контрольные сроки и т.д.).

Применение актуальных гистологических методик оценки аутопсийного материала позволило исследователям получить достоверную информацию о характере изменений в органах ЛЖ каждой экспериментальной группы. Следует отметить, что аналогичный дизайн экспериментальных работ с некоторыми модификациями используется при моделировании различных патологических процессов в зарубежных и отечественных исследованиях и по настоящее время.


Подобный, но более прецизионный дизайн исследования, позднее использовала в 1983 г. научно-исследовательская группа во главе с L. Kaplan при изучении протективного эффекта кастрации при БП на крысах Sprague-Dawley, опираясь на результаты исследования C.J. Jesik, J.M. Holland, Lee C. в области анатомического и гистологического строения ПЖ крыс [22,23].

Исследовательский коллектив A. Baumuller и P.O. Madsen в 1977 г. представил оригинальную ЖМ, созданную для изучения гематогенного пути инфицирования ПЖ. В качестве ЛЖ использовали 30 половозрелых собак (без указания породы, веса и возраста). В начале исследователи осуществляли доступ к ПЖ и МП (описания локализации лапаротомии и анестезии не представлено), производили диссекцию парапростатической и паравезикальной клетчатки, изолировали полость мочевого пузыря посредством наложения эластичного турникета (или жгута) на шейку и выполняли вазэктомию (по всей видимости двухстороннюю). После в/в

стимуляции Sol. Pylocarpini 0,3 mg/kg СП собирали в емкость посредством пассивного оттока через предварительно установленный уретральный катетер для оценки концентрации Zn^{2+} и уровня pH. Далее выделяли простатическую артерию и с помощью иглы 25G производили интраартериальную инъекцию суспензии *E.coli* 1×10^6 КОЕ/мл в 0,5 ml Sol. Natrii Chloridi 0,9%. На заключительном этапе окружающие ткани орошали Ampicillini для предотвращения распространения воспаления на перипростатические участки и, судя по всему, перед ушиванием брюшного доступа, снимали турникет с шейки МП, хотя уточнения по данному поводу в тексте работы не приведены. Позднее через определенные временные интервалы (от 1 недели до 2 месяцев) после инфицирования производили оценку концентрации Zn^{2+} , уровня pH, иммунофлуоресцентный анализ ПС для детекции антигенов *E.coli*, в последующем сакрификация, вивисекция ЛЖ и удаление ПЖ. Данные культурального исследования ПС показали, что во всех образцах ПС до инфицирования не зафиксировано антигенов *E. coli*, а после заражения лишь в 2-х образцах ПС получен отрицательный результат. Гистологический анализ аутопсийного материала зафиксировал в 100% случаев наличие воспалительных изменений в ПЖ в виде экссудативных изменений в ацинусах с преобладанием в их стенке лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов в острой фазе [24]. Необходимо отметить высокую валидность представленной работы в понимании механизмов гематогенного инфицирования ПЖ и протективных свойств СП, к тому же аналогичный дизайн ЖМ использовался в некоторых исследованиях и позднее.

Подобную ЭМ разработали и успешно использовали в 1980-х годах исследователи под руководством М.И. Каплуна [25]. Однако техническая сложность исполнения эксперимента и юридические огра-

ничения со стороны международных обществ по защите животных на использование высокоорганизованных млекопитающих в качестве ЛЖ не позволили дальше развивать и использовать представленную методику моделирования.

Наиболее репрезентативную, практичную и физиологичную ЖМ воспроизведения БП на крысах породы Sprague-Dawley в 1990 г. разработал научный коллектив в составе J.C. Nickel, M. Olson, A. Barabas, J. Benediksson, M.K. Dasgupta, J.W. Costerton. В качестве уропатогена использовали штаммы *E.coli* K-235, которые культивировали в течение ночи в Trypticsoy бульоне при температуре $+37^{\circ}C$ и титровали в трис-буферном солевом растворе (TBS) до 1×10^8 КОЕ/мл. Всех ЛЖ рандомизировали на 2 группы: контрольную – 10 особей (им вводили 0,2 мл натрий-фосфатного буфера (PBS)) и экспериментальную – 65 особей (им вводили 0,2 мл инфеканта, содержащего *E.coli* K-235). После адаптации ЛЖ под общей анестезией 4% Halotane после обработки пениса 70% спиртом проводили по уретре стерильную полиэтиленовую трубку (PE 10) до простатической уретры (длина и диаметр трубки были определены предварительно) и производили инокуляцию бактериальной взвеси. Сакрификацию производили с помощью интоксикации CO_2 . Вивисекцию выполняли на 1, 3, 7 день и далее через неделю вплоть до 8-ми недель после инфицирования и удаляли вентральную предстательную железу (ВПЖ) и МП. Перед сакрификацией производили забор мочи путем аспирации из МП для бактериологического исследования, а также крови для иммунологических тестов. Половину ВПЖ гомогенизировали в течение 15 минут в 10 мл PBS, затем 0,1 мл гомогенизата ВПЖ и мочи титровали путем метода серийных разведений от 10^{-2} до 10^{-5} , далее производили культивирование биоматериала на McConkey агаре. Рандомные участки ВПЖ и МП фиксировали в 10% формалине 

и после окраски Haematoxylin-eosin оценивали при помощи световой микроскопии. Для изучения ультраструктуры различные участки ПЖ после специальной последовательной обработки серий растворов (от 5% Glutaraldehyde до 0,05% Ruthenium красного) и фиксации по Spurr и Reynolds подвергали электронной микроскопии. Иммуногистологические исследования биоптатов ПЖ проводили с помощью перекрестного иммуноэлектрофореза по Lam и применения реакции прямой иммунофлюоресценции с методикой регистрации по Cornish. Регистрацию циркулирующих иммунных комплексов осуществляли с использованием CIC Raji cell метода радиоиммунного анализа по технике Dasgupta. В результате исследователям удалось вызвать развитие ретроградного трансуретрального БП у 61 особи экспериментальной группы (4 крысы в ходе эксперимента умерли от уросепсиса/ОБП) [26].

Принимая во внимание результаты анализа последующих публикаций в основных базах данных, можно с определенной уверенностью утверждать, что вышеуказанная научная работа является предтечей дальнейших исследований в области детализации и структуризации этиологических и патогенетических механизмов формирования БП. Разработанная ЖМ трансуретрального воспроизведения БП оказалась наиболее репрезентативной и казуальной, что, с некоторыми авторскими изменениями, позволяет с успехом применять ее также для изучения взаимодействия различных классов препаратов, особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики в ПЖ в ходе клинических испытаний ЛС [27-30].

Исследовательская группа под руководством С. Jantos представила исследование по экспериментальному воспроизведению инфекции половых органов с использованием окулוגенитальных штаммов *S. psittaci* Z-432 в титре 2×10^7 КОЕ/мл. Кры-

сам породы Wistar после комбинированной Ketamine-Xylazine анестезии проводили скрототомию и выделяли правое яичко с придатком и семявыносящий проток. Введение 1 мл инокулята осуществляли с помощью 27G иглы непосредственно в семявыносящий проток, после чего рану мошонки ушивали. Впоследствии всех ЛЖ рандомно разделили на 6 групп (7-я контрольная). Сакрификацию крыс производили на 3, 7, 14, 30, 60 и 90 сутки, извлекали придатки, яички и ПЖ а также печень, селезенку и подвздошные лимфатические узлы, собирали образцы крови из аорты; одну половину придатков, яичек и ПЖ помещали в 10% буферизированный формалин, другую замораживали при -70°C . Впоследствии данные участки тканей после препарации подвергались микробиологическому (гомогенизированные участки дуплицировали в монослои 229-клеточных культур HeLa, обрабатывались соевым раствором Hanks и средой Eagle, после чего инкубировали при 37°C в 5% CO_2 в течение 48 часов, фиксировали метанолом и детектировали хламидийные включения в монослое с помощью моноклональных антител) и гистологическому исследованию (световая микроскопия после окрашивания Haematoxylin-eosin, образцы крови – серологическому (детекция антител к *Ch. psittaci* с помощью микроиммунофлюоресцентного теста с DTA F Pasteur). По результатам морфологического исследования тяжелые интерстициальные и интратубулярные гнойные воспалительные изменения зафиксированы на 7 и 14 день, постепенно сменившиеся умеренной моноклеарной инфильтрацией с 30 по 90 сутки. Результаты микробиологических тестов коррелировали с морфологическими – наиболее выраженная обсемененность ткани ПЖ зафиксирована у ЛЖ, умерщвленных с 3 по 14 сутки. Представленные работы помимо описательной части эксперимента интересны в качестве примера акти-

визации исследовательского поиска в направлении изучения роли представителей кластера дебатированных штаммов микроорганизмов в генезе бактериального простатита [31,32].

УРОПАТОГЕНЫ

На протяжении всех этапов развития технологии экспериментального моделирования БП в качестве тестовых эталонных уропатогенов по обыкновению использовали штаммы *E. coli*. В современных исследованиях традиционно продолжают применять различные серотипы эшерихий: Z17 (O2: K1: H-), K-235 (O1: K1: H-), O78 и т.д., а также контрольные штаммы серий ATCC1677, ATCC 25922. При этом используют различные типы культур – как выделенные из секрета ПЖ/мочи у пациентов с верифицированным диагнозом ОБП/ХБП, так и лабораторные «frozen stock» штаммы, которые после делиофилизации культивируют 12 часов на *Tryptic-soy* бульоне при температуре $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Помимо *E. coli* в некоторых исследованиях также в качестве инфекционных флогогенов применяли штаммы *Pr. Mirabilis* 2215, NPI/7244 штаммы *St. epidermidis*, уропатогенные *K. pneumoniae*, идентифицированные в 3 порции мочи/СП у пациентов с верифицированным БП или инфекцией мочевой системы, которые также культивировали на *Trypticase-soy* бульоне при 37°C (*Pr. mirabilis* 2215, *K. pneumoniae*), либо на Luria бульоне (NPI/7244 штаммы *St. epidermidis*), а также лабораторные окулוגенитальные штаммы *Ch. trachomatis* (ATCC VR-123) культивируемых в BGM монослоях клеток и *Ch. psittaci*, выделенные у *Guinea pig* из конъюнктивного мешка (GPIC agents). Все представленные микроорганизмы как в вышепредставленных работах, так и в последующих исследованиях использовали в высоких титрах от 5×10^5 до 1×10^8 КОЕ/мл. Объем вводимого инокулята, содержащего уропато-

ген, в зависимости от вида используемых ЛЖ, таксона микроорганизма и применяемого способа инокуляции варьирует от 0,05 до 0,5 мл. Пути введения инфектанта – 1) трансуретрально; 2) интрапростатическая инъекция; 3) ангиогенно; 4) в семявыносящий проток [20,21,24,26,28-30,32-34].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

В качестве основных ЛЖ при моделировании БП исследователи используют оутбредных половозрелых самцов возрастом от 3 до 4 месяцев и массой от 180 до 450 г: крыс пород Wistar и Sprague-Dawley, а также самцов мышей линий СЗН/HeOuJ и СЗН/HeJ. Все ЛЖ согласно протоколу проходят адаптацию в течение недели к новым условиям пребывания, после доставки из питомника. Цикл содержания животных составляет 12/12 часов день/ночь в контролируемых условиях микроклимата, свободный доступ к пище и воде [21,22,26,28-31]. В работах середины и конца XX века также использовали собак и приматов, но современными европейскими, американскими и российскими протоколами на законодательном уровне запрещено использовать высших млекопитающих в лабораторных исследованиях.

Анатомические исследования строения ПЖ данных ЛЖ показали, что ДЛП представлена 2 отдельными железами, разделенными по середине тонкой соединительнотканной перегородкой и заключенными в собственные капсулы. При этом изучение гистологического строения ПЖ показало, что каждая ДЛП сепарирована на 3 зоны – дорсаль-

ная часть представлена железистыми ацинусами голокринового типа (АГТ), латеральная часть представлена ацинусами апокринового типа (ААТ), а средняя (промежуточная) состоит как из ацинусов с голокриновым, так и с апокриновым типом секреции, а также имеет несколько крупных протоков, которые выводят секрет, продуцируемый обеими glandулярными компонентами. Изолированный анализ гомогенизатов тканей перечисленных участков выявил секреторные особенности каждой зоны. Было установлено, что секрет АГТ содержит высокие концентрации фруктозы, в противоположность ААТ продуцируют флюид с повышенным содержанием Zn^{2+} , а ацинусы промежуточной зоны эксгилируют как фруктозу, так и Zn^{2+} [18,19,23].

Использование крыс пород Wistar и Sprague-Dawley при ЭМ БП позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться развития острого и с течением времени хронического воспаления в ПЖ при различных способах введения инокулята. При этом установлено, что билатеральная орхиэктомия/химическая андрогенная депривация перед инфицированием позволяет уменьшить бактериальный рост в ПЖ, что может быть использовано в качестве метода контроля за течением эксперимента [21,22,33]. Применение мышей СЗН/HeOuJ и СЗН/HeJ в ЭМ менее распространено вследствие более высокой стоимости этих ЛЖ, технических трудностей при моделировании, связанных с размерами мышей и достаточно длительным периодом развития хронических изменений в ПЖ (12-24 недель) [34].

Анестезиологическое пособие,

используемое в исследованиях с течением времени претерпело изменения в направлении использования менее токсичных и контролируемых препаратов, в соответствии с современными требованиями к наркозу. Так, в работах 50 – 70-х годов применяли Aether, позднее в 90-х успешно использовали 4% Halotane. На современном этапе чаще всего используют комбинацию в/м инъекции Ketamine (50 мг/кг) и Xylazine (12 мг/кг) или 10% Chloral hydrate (3 мл/кг-1), хотя в некоторых экспериментальных работах Aether используется до сих пор [20,21,24,26,28-31].

Резюмируя, следует отметить, что представленный теоретический материал, созданный в результате синтеза информации, полученной в ходе проведения данных экспериментов, стал базисом для проведения дальнейших исследований по изучению антисептических, ресторативных, фертильных и других свойств ПС, оценке влияния нарушений гормональной регуляции, дисбаланса пищевого рациона, острого и хронического бактериально индуцированного воспаления на формирование ультраструктурных изменений в простатической ткани.

Таким образом, применение ЖМ в доклинической фазе исследований играет важную роль для понимания некоторых особенностей развития и течения патологических реакций при развитии инфекционно-воспалительного процесса в ПЖ. Тенденции современной «медицины, основанной на доказательствах» (Evidence-Based Medicine) диктуют необходимость более интенсивного внедрения ЖМ в исследовательский процесс. ■

Ключевые слова: бактериальный простатит, каузативные уропатогены, атипичные уропатогены, экспериментальное моделирование, животные модели, лабораторные животные.

Key words: prostatitis, bacterial, causative uropathogens, atypical uropathogens, experimental modeling, animals models, laboratory animals.

Резюме:

Несмотря на значительный объем публикаций, этиология простатита I и II категорий окончательно не установлена. На основании синтеза множества исследований выделен кластер каузативных уропатогенов, роль которых в возникновении острой и хронической форм данного заболевания дефинитивно определена. В свою очередь, для достоверной верификации этиологической принадлежности таксонов микроорганизмов, составляющих обширный дебатыруемый кластер, к развитию бактериального простатита необходимо продолжать исследования в данном направлении. Также, дискуссионным остается вопрос аффилиации некоторых микроорганизмов к развитию простатита IIIа категории. Помимо этого, значительное количество исследований посвящено проблематике консервативной терапии бактериального простатита, что несмотря на широкий ассортимент современных синтезированных различных классов фармпрепаратов, применяемых в урологии, отражает факт отсутствия персуазивной комбинации медикаментов, используемых для лечения бактериального простатита. Комплексный конклюдентный тест публикаций, показал, что для решения обширной части представленных задач многие исследователи в настоящее время успешно применяют экспериментальные модели на лабораторных животных. В настоящем обзоре нами выполнен анализ наиболее валидированных литературных источников, которые отражают этапы становления, а также динамику развития и формирования современных тенденций в экспериментальном моделировании бактериального простатита. Данный обзор содержит описание различных моделей воспроизведения бактериального простатита и методик лабораторного исследования аутопсийного материала используемых пород животных и способов их анестезиологического ведения, а также краткую характеристику применяемых бактериальных штаммов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Experimental modeling of bacterial prostatitis.****Review**

M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, R.S. Ismailov, I.V. Popov, N.V. Slyusarenko

The etiology of prostatitis in categories I and II has not been finally determined, despite the considerable amount of publications. Based on the synthesis of many studies, causative uropathogens cluster has been distinguished, whose role in the onset of the acute and chronic forms of this disease is definitively determined. In turn, in order to verify the etiological identity of microorganisms' taxa that constitute an extensive discussion cluster for the development of bacterial prostatitis, it is necessary to continue research in this direction. In addition, the affiliation issue of some microorganisms to the development of prostatitis category IIIa remains controversial. A considerable amount of research is devoted to the problem of conservative treatment of bacterial prostatitis, which, despite the wide range of modern synthesized different classes of pharmaceuticals used in urology, reflects the absence of a persuasive combination of medicines used to treat bacterial prostatitis. The comprehensive conclusive test of publications showed that many researchers are now successfully using animals models to solve the vast part of the presented problems. We have analyzed the most validated literature that reflects the stages of formation, as well as the dynamics of development and the formation of modern trends in experimental modeling of bacterial prostatitis. This review describes various animals models of bacterial prostatitis and techniques of autopsy's material laboratory study, animal used species and methods for their anesthetic reference, in addition a brief description of the bacterial strains used.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509–525. doi: 10.1111/bju.13101
2. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Bruyere F, Geerlings S, Wagenlehner F, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. 2017, 64 p. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf
3. Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis: a systematic review. *2016;29(1):86–91*. doi: 10.1097/QCO.0000000000000222
4. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al. Comprehensive overview of prostatitis: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 2017;94:1064–1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016
5. Cai T, Pisano F, Nesi G, Magri V, Verze P, Perletti G, et al. Chlamydia trachomatis versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study. *Investig Clin Urol* 2017;58:460–467. doi.org/10.4111/icu.2017.58.6.460
6. Xiao J, Ren L, Lee H, Ding Q, Lou S, Zhang W, et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. Microbiological results from a case-control study. *J. Urol. Int* 2013;91(4):410–416. doi: 10.1159/000350934
7. Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis: a systematic review. *Nat Rev Urol* 2011;8(4):207–212. doi: 10.1038/nrurol.2011.22
8. Strockij AV, Gavrushev AA, Rubanik LV, Poleshchuk NN. Is a nonbacterial prostatitis nonbacterial? *Urology* 2015;(4):102–106. PMID: 26665775
9. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Ферзаули А.Х. Микробные патогены при хроническом бактериальном простатите. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;(2):104–106.
10. 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. Обзорная статья. *Бюллетень*

ЛИТЕРАТУРА

Оренбургского научного центра УрО РАН 2012;(3):1-6.

11. Zheng J, Tang J, Yin S, Shen X, Zhou Z. Comparison of polymerase chain reaction and immunologic methods for the detection of nanobacterial infection in type-III prostatitis. *Urology* 2014;84(3):731.e9-13. doi:10.1016/j.urology.2014.05.038.
12. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека и животных в качестве субъекта. Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., последние изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.
13. Правила лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в Российской Федерации. Утверждены приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил лабораторной практики» № 267 от 19.06.2003.
14. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, et al. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals* 2014;48(3):178-192. doi: 10.1177/0023677213516312
15. Korenchevsky V, Dennison M. Histological changes in the organs of rats injected with oestrone alone or simultaneously with oestrone and testicular hormone. *J Path and Raet* 1935;42:323-337
16. Humphrey GF, Mann T. Citric acid in semen. *Nature*. 1948;161:332-353.
17. Mann T, Parsons U. Studies on the metabolism of Semen, 6. Role of hormones. Effect of castration, hypophysectomy and diabetes. Relation between blood glucose and seminal fructose. *Biochem J* 1950;46:440-450.
18. Mawson CA, Fischer MI. Zinc content of the genital organs of the rat. *Nature* 1951;167:859
19. Gunn SA, Gould TC. A correlative anatomical and functional study of the dorsolateral prostate of the rat. *Anat Rec* 1957;128(1):41-53. doi:10.1002/ar.1091280105
20. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970;103(2):187-194.
21. Friedlander AM, Braude AI. Experimental prostatitis: relationship to pyelonephritis. *J Inf Diseases* 1972;126(6): 645-651. doi:10.1093/infdis/126.6.645
22. Kaplan L, Lee C, Schaeffer AJ. Effect of castration on experimental bacterial prostatitis in rats. *Prostate* 1983;4(6):625-630. doi:10.1002/pros.2990040608
23. Jesik CJ, Holland JM, Lee C. An anatomical and histological study of the rat prostate. *Prostate* 1982;3:81-97.
24. Baumuller A, Madsen PO. Experimental bacterial prostatitis in dogs. *Urol Res* 1977;5(4):211-213
25. Каплун М.И., Калимулина Л.Б. Морфология хронического простатита. Материалы III Всесоюзного съезда урологов.1984. С. 241
26. Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta MK, Costerton JW. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. *Br J Urol* 1990;66(6): 47-54. doi:10.1111/j.1464-410X.1990.tb14864.x
27. Elkahwaji JE, Zhong W, Hopkins WJ, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate* 2007;67(1):14-21. doi: 10.1002/pros.20445
28. Yoon BI, Ha US, Sohn DW, Lee S-J, Kim HW, Han CH, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocatechin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *J Infect Chemother* 2011;17(2):189-194. doi.org: 10.1007/s10156-010-0098-9
29. Guo-Dong Qin, Ming-Zhao Xiao, Yuan-Da Zhou, Jing Yang, Hai-Xia He, Yue He, et al. Tamsulosin alters levofloxacin pharmacokinetics in prostates derived from rats with acute bacterial prostatitis. *Asian J Androl* 2013;15(2):254-260. doi: 10.1038/aja.2012.134
30. Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee S-J, Kim SW, Shin OR, et al. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J of Urol* 2005;12:383-389
31. Juntos C, Banmgirtner W, Durchfeld B, Schiefer HG. Experimental epididymitis due to Chlamydia trachomatis in rats. *Infect Immun* 1992;60:2324-2328. doi.org:10.1007/s00345-005-0047-x
32. Jantos CA1, Augustin J, Durchfeld-Meyer B, Baumgärtner W, Schiefer HG. Experimental genital tract infection with Chlamydia psittaci (GPIC agent) in male rats. *Infection* 1998;26:126-130. doi: 10.1007/BF02767776
33. Seo SI, Lee SJ, Kim JC, Choi YJ, Kim SW, et al. Effects of androgen deprivation on chronic bacterial prostatitis in a rat model. *Int J Urol* 2003; 10: 485-491.
34. Vykhovanets EV1, Resnick MI, MacLennan GT, Gupta S. Experimental rodent models of prostatitis: limitations and potential. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):15-29. doi: 10.1038/sj.pcan.4500930

REFERENCES (9, 10, 12, 13, 25)

9. Kogan M.I., Ibishev H.S., Naboka Yu.L., Ferzauli A.H. Mikrobynye patogenyi pri hronicheskom bakterialnom prostatite. [Pathogens in microbial chronic bacterial prostatitis]. *Meditsskiy vestnik Bashkortostana* 2011;(2):104-106. (In Russian)
10. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Chernitskaya M.L., Gudima I. A., Ibishev H.S., Ferzauli A.H. Mikrobyniy spektr sekreta predstatelnoy zhelezy i faktoryi persistentsii bakteriy, obnaruzhennyih pri hronicheskom bakterialnom prostatite. Obzornaya statya. [Microbial spectrum of prostate fluid and predictors of persistence of the bacteria detected in chronic bacterial prostatitis]. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN* 2012;(3):1-6. (In Russian)
12. Helsinkskaya deklaratsiya vseмирnoy meditsinskoy assotsiatsii. Eticheskie printsipy provedeniya meditsinskih issledovaniy s uchastiem cheloveka i zhivotnyih v kachestve sub'ekta. Prinyata na 18-oy Generalnoy Assamblee [Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving human and animals as a subject. Adopted at the 18th General Assembly of the Military Medical Academy]. VMA, Helsinki, Finlyandiya, iyun 1964 g., poslednie izmeneniya vneseny na 64-oy Generalnoy Assamblee VMA, Fortaleza, Braziliya, oktyabr 2013 g. (In Russian)
13. Pravila laboratornoy praktiki (GLP) pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy v Rossiyskoy Federatsii. [Rules of laboratory practice (GLP) when conducting preclinical studies in the Russian Federation]. Utverzhdeniyi prikazom Ministerstva Zdravoohraneniya Rossiyskoy Federatsii «Ob utverzhdenii pravil laboratornoy praktiki». № 267 от 19.06.2003. (In Russian)
25. Kaplun M.I., Kalimulina L.B. Morfologiya hronicheskogo prostatita. [The morphology of chronic prostatitis.]. Materialy III Vsesoyuznogo s'ezda urologov.1984. P. 241 (In Russian)

Разработка лабораторной технологии получения клеточной (эритроцитарной) формы цефтриаксона и экспериментальное обоснование целесообразности ее использования при необструктивном пиелонефрите

О.И. Братчиков, Г.В. Сипливый, В.Ю. Ипатов, А.А. Безъязычная, А.В. Кукурека, Л.Е. Сипливая
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Сведения об авторах:

Братчиков О.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия, bratov45@mail.ru, AuthorID 189415

Bratchikov O.I. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Urology KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia, bratov45@mail.ru

Сипливый Г.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия, SiplivjyGV@kursksmu.net, AuthorID 436207

Siplivjy G.V. – Dr. Sc., professor at the Department of Urology KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia, SiplivjyGV@kursksmu.net

Ипатов В.Ю. – аспирант кафедры урологии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

Ipatov V. Yu. – postgraduate student at the Department of Urology KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

Безъязычная А.А. – аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия, AuthorID 894770

Bezieazychnaya A.A. – postgraduate student at the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

Кукурека А.В. – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия, KukurekaAV@kursksmu.net, AuthorID 359995

Kukureka A.V. – PhD, associate professor at the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia, KukurekaAV@kursksmu.net,

ORCID 0000-0002-5244-0636

Сипливая Л.Е. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ Минздрава России, Курск, Россия, farmchim@rambler.ru, AuthorID 558776

Siplivaya L.E. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry KSMU of Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia, farmchim@rambler.ru

Цефтриаксон является антибиотиком группы цефалоспоринов третьего поколения, при внутримышечном или внутривенном введении он длительно сохраняется в организме и хорошо проникает в органы. Однако применение цефтриаксона может вызывать аллергические реакции, изменение формулы крови, нарушение функции печени и почек и, в связи с этим, применение его в условиях инфекционных воспалительных заболеваний почек, и в частности пиелонефрита, может привести к нежелательным последствиям.

Направленный транспорт лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет наряду с созданием в ней высокой концентрации препарата максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, снизить терапевтическую дозу препарата и кратность введения. Реализация идеи направленного транспорта лекарств идет по

линии использования клеток крови в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств [1-3].

Цель работы. Разработать систему доставки цефтриаксона с использованием эритроцитарных векторов при необструктивном пиелонефрите для его селективного воздействия на орган с целью повышения эффективности и снижения токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на беспородных крысах массой 190-220 г. Все исследования проводились в одинаковых климатических условиях с использованием стандартного пищевого режима вивария. Животных отбирали по возрасту и по массе, разброс которой был в пределах 10%. Экспериментальные крысы при проведении исследований разделили на группы по 8-9 животных. При выполнении эксперимента соблюдались гуманные принципы конвенции по работе с лабо-

раторными животными (Франция 1986 г.).

Инфекционное поражение почек (необструктивный пиелонефрит) моделировали по методике Ю.М. Есилевского, путем внутрибрюшинного введения арахидоновой кислоты в дозе 2,5 мг/кг ежедневно в течение 10 дней, на 10-е сутки внутривенно вводили взвесь культуры кишечной палочки [4]. О состоянии выделительной функции почек судили по концентрации мочевины и креатинина в крови [5]. Активность ферментов в почках и количество клеток крови оценивали по методике В.В. Меньшикова [5]. В ходе приготовления гистологических препаратов использовалась окраска гематоксилином и эозином.

В качестве системы доставки препарата в почки использовали аллогенные эритроциты. Для иммобилизации цефтриаксона в тени эритроцитов использовали метод гипосмотического гемолиза, позволяющий ввести максимально возможное количество препаратов [6,7].

Для получения аллогенных эритроцитов использовали 3 мл крови. После оседания эритроцитов удаляли плазму вместе с лейкоцитарной пленкой. Эритроциты крыс, выделенные из 3 мл крови, дважды отмывали изотоническим раствором натрия хлорида путем центрифугирования при 500 g в течение 5 мин при 4°C. Осадок эритроцитов гемолизировали семикратным объемом охлажденной до 0°C воды, очищенной и центрифугировали при 1500 g в течение 25 мин. К полученной строме приливали пятикратный объем цефтриаксона, растворенного в охлажденной до 5°C воде очищенной. Концентрация препарата в инкубационной среде соответствовала его разовой дозе в пересчете на крысу. Взвесь инкубировали в течение 20 мин при 4°C, затем добавляли 1/10 объема 10% натрия хлорида для восстановления целостности стромы и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. После включения препаратов в стромальные сферы последние дважды отмывали изотоническим раствором натрия хлорида, затем осаждали при 1500 g в течение 10 мин (эритроцитарная форма). Количественную оценку цефтриаксона проводили в соответствии с нормативной документацией методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В работе использовали цефтриаксон (Индия) в виде раствора для инъекций.

Цефтриаксон и его эритроцитарную форму вводили внутривенно, при этом использовали аллогенный

перенос клеток. Препарат вводили в дозах, соответствующих рекомендованным терапевтическим дозам, пересчитанным с учетом соотношения поверхности тела биологического объекта и его массы по общепринятой формуле межвидового переноса доз с применением коэффициента пересчета в зависимости от массы тела. Антибиотики вводили в хвостовую вену без наркоза. Крысу помещали в специально сконструированную установку. Стеклоканикулярная конструкция позволяла фиксировать крысу, при этом хвост находился вне установки. Перед введением препаратов хвост разогревали обработкой водой с повышенной температурой и этанолом. Для прокола хрящевого панциря использовали тонкую иглу и для точного дозирования применяли инсулиновый шприц.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средних арифметических изучаемых показателей (M) и их стандартных ошибок (m). Существенность различий средних величин оценивали по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни [8,9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для отработки лабораторной технологии получения эритроцитарной формы цефтриаксона изучены особенности его включения в эритроцитарные носители (ЭН) здоровых животных и животных с пиелонефритом.

С этой целью ЭН здоровых крыс и крыс с пиелонефритом инкубировали с раствором препарата, содержащим 1 и 2 г цефтриаксона, в течение 10, 30 и 60 мин при 4°C. Вначале инкубацию проводили с меньшей концентрацией, а затем концентрацию препарата в инкубационной жидкости увеличивали в два раза. Устойчивость ЭН на десорбцию и выделение препарата из ЭН определяли путем двукратного предварительного отмывания и инкубации их в аутологичной плазме при 37°C в течение 30 мин.

Было установлено, что в ЭН здоровых доноров включается цефтриаксон 23,1%, а в ЭН крыс с пиелонефритом – 21,8%. Полученные результаты показывают, что антибиотик в примерно равной степени включается в ЭН как здоровых, так и крыс с пиелонефритом. Изучение процессов десорбции цефтриаксона из ЭН в плазму крови показало их достаточную устойчивость и тем самым подтвердило возможность использования эритроцитов для направленного транспорта антибактериального препарата.

Установлено, что введение арахидоновой кислоты совместно с микробным агентом вызывало развитие пиелонефрита, подтверждающееся клиническими показателями: повышение температуры, снижение веса на 10% (табл. 1). Анализ выделительной функции почек показал повышение уровня в крови мочевины в 1,9 раза и креатинина в – 3,0 раза, появление лейкоцитов и белка в моче (табл. 2).

Установлено изменение лейкоцитарной формулы крови: увеличение количества лейкоцитов на 25%, уменьшение количества лимфоцитов на 20% и повышение количества нейтрофилов на 21%. В почках отмечено снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в 1,7 раза, глутаматдегидрогеназы (ГДГ) – в 1,9 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 2,1 раза, на фоне высокой активности лактатдегидрогеназы [8].

Таблица 1. Изменение температуры и массы тела у животных с необструктивным пиелонефритом

Группа	Температура тела, °C	Масса тела, г
1. Контроль (здоровые крысы)	41,5 ± 0,5	163,4 ± 11,8
2. Введение арахидоновой кислоты и кишечной палочки	44,1 ± 0,5	148,9 ± 9,1

Таблица 2. Уровень мочевины и креатинина у животных с необструктивным пиелонефритом

Группа	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л
1. Контроль (здоровые крысы)	7,8 ± 0,6	0,08 ± 0,01
2. Введение арахидоновой кислоты + кишечная палочка	15,2 ± 1,3 *	0,25 ± 0,02 *

Примечание * – достоверность различий между группами (p ≤ 0,05).

(ЛДГ). Анализ патологических изменений в мозговом слое почек показал очаговые некрозы и очаговые скопления лейкоцитов.

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

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

Установлено, что пятикратное введение животным с пиелонефритом цефтриаксона в дозе 20 мг/кг и 10 мг/кг, нормализовало температуру тела на 10-12-е сутки, выделительную функцию почек на 12-14 сутки, соответственно, при этом вес животных достоверно не изменялся. На 10-е сутки в крови количество лейкоцитов было повышено в среднем на 10-12%, количество лимфоцитов снижено на 8-9%, количество нейтрофилов не изменялось, уменьшался, но не нормализовался дисбаланс активности ферментов в почках.

В отличие от этого однократное введение крысам с пиелонефритом эритроцитарной формы цефтриаксона в разовой дозе и дозе в два раза меньшей (20 мг/кг; 10 мг/кг) нормализовало температуру тела на 5 – 6 и 6 – 7 сутки, соответственно, выделительную функцию почек на 5-6 и 6-7 сутки, на 10 сутки отмечена полная нормализация количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в крови, активности ферментов в почках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработана лабораторная технология получения эритроцитарной формы цефтриаксона, включающая выделение ЭН, получение стандартизированной по количеству действующего вещества клеточной формы антибактериального препарата.

Установлены особенности включения цефтриаксона в эритроцитарные носители здоровых животных и крыс с пиелонефритом. Показано, что примерно равное включение цефтриаксона происходит при использовании эритроцитарных носителей здоровых крыс и крыс с пиелонефритом, что дает возможность избежать использования донорской крови. Установлена достаточная устойчивость эритроцитарных носителей с включенным цефтриаксоном, что позволяет их использовать в качестве контейнеров для направленного транспорта антибиотика в органы и, в частности, в почки.

Общеизвестно, что инфекционный воспалительный процесс в почках возникает при попадании микробного агента на фоне нарушения уро- или гемодинамики почек [4]. Экспериментальный пиелонефрит моделировали введением токсического и микробного агентов: арахидоновой кислоты и кишечной палочки. Развитие экспериментального пиелонефрита подтверждалось клиническими показателями (гипертермия, снижение веса, нарушение выделительной активности), изменение лейкоцитарной формулы, появлением в почках микроабсцессов из скопления лейкоцитов, разбалансированием активности почечных ферментов. Механизм развития пиелонефрита в выбранной модели, по видимому, можно объяснить нарушением внутривисцерального кровотока, который возникает за счет повреждающего действия на почечную ткань (арахидоновая кислота), что приво-

дит к фиксации микроорганизмов в почках. Оценка эффективности свободной и клеточной форм цефтриаксона при экспериментальном пиелонефрите показало, что введение эритроцитарной формы, в соответствующих его системному введению дозах, оказывало более существенный фармакологический эффект, что выражалось в более ранней нормализации (5-7 сутки) клинических, лабораторных, гематологических и морфологических показателей.

Таким образом, была разработана система доставки цефтриаксона с использованием эритроцитарных носителей при необструктивном пиелонефрите.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное моделирование пиелонефрита подтверждено развитием клинических, лабораторных, гематологических признаков воспалительного процесса в почках, снижением в почках активности СДГ, ГДГ, ЩФ в 1,7 – 2,1 раза на фоне высокой активности ЛДГ.

2. Системное введение цефтриаксона (20 мг/кг) 1 раз в сутки курсом 5 дней после моделирования пиелонефрита нормализовало температуру тела, выделительную функцию, стабилизировало гематологические показатели, уменьшался дисбаланс активности ферментов и морфологические показатели в почках к 10-12 суткам наблюдения.

3. Однократное введение эритроцитарной формы цефтриаксона в дозе, соответствующей его системному однократному введению (20 мг/кг) и в дозе в два раза меньшей, оказывало более существенный фармакологический эффект по сравнению с традиционным способом, что выражалось в более ранней нормализации (на 5 – 7 сутки) клинических, лабораторных, морфологических показателей. ■

Ключевые слова: пиелонефрит, цефтриаксон, эритроцитарная форма цефтриаксона.

Key words: pyelonephritis, ceftriaxone, erythrocyte form of ceftriaxone.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-34-37

Резюме:

Введение. Цефтриаксон является эффективным антибиотиком группы цефалоспоринов, однако его применение может привести к нежелательным последствиям. Направленный транспорт лекарственных средств позволяет снизить эти последствия, терапевтическую дозу препарата и кратность введения.

Цель: разработать систему доставки цефтриаксона с использованием эритроцитарных векторов при необструктивном пиелонефрите для его селективного воздействия на орган с целью повышения эффективности и снижения токсичности.

Материалы и методы. Исследования проведены на крысах, не-обструктивный пиелонефрит моделировали путем внутрибрюшинного введения арахидоновой кислоты и кишечной палочки. О состоянии выделительной функции почек судили по концентрации мочевины и креатинина в крови. Для включения цефтриаксона в строму эритроцитов использовали метод гипоосмотического гемолиза. Количественную оценку цефтриаксона проводили методом.

Результаты. Установлено, что пятикратное введение животным с пиелонефритом цефтриаксона нормализовало температуру тела на 10-12-е сутки, выделительную функцию почек – на 12-14-е сутки. Количество лейкоцитов было повышено, количество лимфоцитов снижено, количество нейтрофилов не изменялось, уменьшался, но не нормализовался дисбаланс активности ферментов в почках. Однократное введение крысам с пиелонефритом эритроцитарной формы цефтриаксона нормализовало температуру тела на 5-7-е сутки, выделительную функцию почек – на 5-8-е сутки, соответственно, на 10-е сутки отмечена полная нормализация количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в крови, активности ферментов в почках.

Заключение. Таким образом, была разработана система доставки цефтриаксона с использованием эритроцитарных носителей при не-обструктивном пиелонефрите.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Development of laboratory technology for obtaining the cellular (erythrocyte) form of ceftriaxone and experimental substantiation of the feasibility of its use in non-obstructive pyelonephritis

O.I. Bratchikov, G.V. Sipliviy, V.Yu. Ipatov, A.A. Bezieiazchnaya, A.V. Kukureka, L.E. Siplivaya

Introduction. Ceftriaxone is an effective cephalosporin antibiotic, but its use can lead to undesirable effects. Directed transport of drugs reduces these effects, the therapeutic dose of the drug and the frequency of administration. Aim. To develop a ceftriaxone delivery system using erythrocyte vectors for non-obstructive pyelonephritis to selectively affect the organ in order to increase its efficiency and reduce toxicity.

Materials and methods. Studies conducted on rats, non-obstructive pyelonephritis was modeled by intraperitoneal administration of arachidonic acid. The state of the excretory function of the kidneys was judged by the concentration of urea and creatinine in the blood. To incorporate ceftriaxone into the erythrocyte stroma, the method of hypoosmotic hemolysis was used. Ceftriaxone was quantitated by HPLC.

Results. It was established that five-fold administration of ceftriaxone to animals with pyelonephritis normalized body temperature for 10-12 days, excretory kidney function for 12-14 days. The number of leukocytes was increased, the number of lymphocytes decreased, the number of neutrophils did not change, decreased, but the imbalance of enzyme activity in the kidneys did not normalize. A single administration of erythrocyte form of ceftriaxone to rats with pyelonephritis normalized body temperature for 5-7 days, excretory kidney function – for 5-8 days, respectively, on the 10th day full normalization of the number of leukocytes, lymphocytes, neutrophils in the blood, activity was noted enzymes in the kidney.

Conclusion. Thus, a ceftriaxone delivery system was developed using erythrocyte carriers for non-obstructive pyelonephritis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сагитова Д.С., Мухиддинов Н.Д., Веселов Ю.Е. Направленный транспорт лекарственно модифицированных элементов крови в профилактике и лечении осложнений острого панкреатита воспалительной и травматической этиологии. *Здравоохранение Таджикистана* 2008;(1-2):22-26.
2. Братчиков О.И. Иммуномодулирующая, гепатопротекторная и антиоксидантная активность иммобилизованных форм аминогликозидных антибиотиков при токсическом поражении почек, осложненном стафилококковой инфекцией. *Урология* 2008;5:8-11.
3. Vitvitsky V.M. Anion permeability and erythrocyte swelling. *Bioelectrochemistry* 2000;52(2):169-176.
4. Есилевский Ю.М. Патогенез пиелонефрита. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 368 с.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. М.: Медицина, 1987; 365 с.
6. Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения. *Антибиотики и химиотерапия* 1988;33(11):867-870.
7. Жумадилов Ж.Ш., Макаренко Р.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени – систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов. *Антибиотики и химиотерапия* 1990;35(11):54-56.
8. Гублер Б.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978; 294 с.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980; 293 с.

REFERENCES (1, 2, 4-9)

1. Sagitova D.S., Muhiddinov N.D., Veselov Ju.E. Napravlenyj transport lekarstvenno modifitsirovannyh jelementov krovi v profilaktike i lechenii oslozhnenij ostrogo pankreatita vospalitel'noj i travmaticheskoj jetiologii. [Directed transport of drug-modified blood elements in the prevention and treatment of complications of acute pancreatitis of inflammatory and traumatic etiology]. *Zdravoohranenie Tadjhikistana* 2008;(1-2):22-26. (In Russian)
2. Bratchikov O.I. Immunomodulirujushhaja, gepatoprotekturnaja i antioksidantnaja aktivnost' immobilizirovannyh form aminoglikozidnyh antibiotikov pri toksicheskom porazhenii pochek, oslozhnennom stafilokokkovoy infekciey. [Immunomodulating, hepato-protective and antioxidant activity of immobilized forms of aminoglycoside antibiotics in toxic damage to the kidneys complicated with staphylococcal infection]. *Urologiya* 2008;5:8-11. (In Russian)
4. Esilevskij Ju.M. Patogenez pielonefrita. [Pathogenesis of pyelonephritis]. M.: MEDpress-inform, 2007; 368 p. (In Russian)
5. Men'shikov V.V. Laboratornye metody issledovanija v klinike: spravochnik. [Laboratory research methods in the clinic: a handbook.]. M.: Medicina, 1987; 365 p. (In Russian)
6. Gening T.P., Kolker I.I., Zhumadilov Zh.Sh. Ispol'zovanie formennyh yelementov krovi dlya napravlennoj dostavki himioterapevticheskij i diagnosticheskij preparatov v ochag porazheniya. [The use of blood cells for the targeted delivery of chemotherapeutic and diagnostic products to the lesion]. *Antibiotiki i himioterapija* 1988;33(11):867-870. (In Russian)
7. Zhumadilov Zh.Sh., Makarenkova R.V. Osobennosti vkljuchenija nekotoryh antibiotikov v eritrocitarnye teni – sistemu celenappravlennoj dostavki himioterapevticheskij preparatov. [Features of the inclusion of some antibiotics in erythrocyte shadows – a system of targeted delivery of chemotherapeutic drugs]. *Antibiotiki i himioterapija* 1990;35(11):54-56. (In Russian)
8. Gubler B.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskij processov. [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. L.: Medicina; 1978. 294 p. (In Russian)
9. Lakin G.F. Biometrija. [Biometry]. M.: Vysshaja shkola; 1980. 293 p. (In Russian)

Нейроэндокринный рак уретры

К.О. Цеденова¹, М.И. Комаров², В.Б. Матвеев², А.Д. Панахов²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Сведения об авторах:

Цеденова К.О. – аспирант кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, k.o.tsedenova@gmail.com

Tsedenova K.O. – graduate student of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; k.o.tsedenova@gmail.com, ORCID 0000-0002-5734-7318

Комаров М.И. – к.м.н., научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 0050037@mail.ru, AuthorID 940704

Komarov M.I. – PhD, researcher of department of urology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 0050037@mail.ru

Матвеев В.Б. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, vsevolodmatveev@mail.ru, AuthorID 173319

Matveev V.B. – Dr. Sci., professor, Correspondent member of Russian Academy of Science, deputy director on Science and head department of Urology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, vsevolodmatveev@mail.ru, ORCID 0000-0001-7748-9527

Панахов А.Д. – к.м.н., научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, anar@rambler.ru

Panakhov A.D. – PhD, researcher of department of urology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, anar@rambler.ru

Первичный рак уретры признан редкой злокачественной опухолью, составляющей менее 1% всех опухолевых заболеваний [1]. В 2008 году в 28 странах Евросоюза зарегистрировано 4292 случая этого заболевания с предполагаемой частотой 655 новых случаев в год. Стандартизованное по возрасту соотношение составило 1,1 на миллион жителей (1,6 млн у мужчин и 0,6/млн у женщин) [2]. Пик возникновения рака уретры отмечен у группы больных в возрасте более 75 лет [3].

Предрасполагающими факторами для развития первичного рака уретры у мужчин являются: стриктуры уретры [4, 5], хроническое раздражение уретры вследствие длительной катетеризации/уретропластики [6-8], дистанционная лучевая терапия [9], брахитерапия [10], хроническое воспаление уретры вследствие заболеваний, передающихся половым путем [11,12]. У женщин развитие первичного рака уретры связывают с дивертикулами уретры [13-15] и рецидивирующими инфекциями уротелиального тракта [16]. Аденокарцинома также может иметь врожденную этиологию [17,18].

Преобладающим гистологическим типом первичного рака уретры

является уротелиальная карцинома (54-65%), следующими по частоте встречаемости являются плоскоклеточная карцинома (16-22%) и аденокарцинома (10-16%) [2,3]. В недавнем отчете Голландского Национального реестра злокачественных опухолей сообщается, что у женщин, больных первичным раком уретры, гистологически в 45% случаев выявлен уротелиальный рак, в 29% случаев – аденокарцинома, в 19% случаев – плоскоклеточный рак и в 6% – другие гистологические типы опухолей [19].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больная Н. в сентябре 2017 г. отметила появление кровянистых выделений из половых путей, по поводу которых обратилась к гинекологу по месту жительства, где был выявлен полип эндометрия, выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, гистологически: фиброзно-железистый полип. Однако пациентку продолжали беспокоить вышеуказанные жалобы. При дальнейшем обследовании выявлена опухоль уретры, выполнена биопсия опухоли, пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. Объективно:

опухоль, исходящая из уретры с инфильтрацией нижней трети передней стенки влагалища, синюшно-багрового цвета, контактно кровоточит, размерами 8х5 см.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено: на уровне нижней трети влагалища отмечается опухолевое образование с нечеткими контурами, вовлекающее переднюю стенку влагалища и уретру, заднюю стенку влагалища поверхностно, общими размерами не менее 2,8х3,0х4,8 см. Достоверных МР-признаков распространения процесса на стенки мочевого пузыря и прямой кишки, на правый леватор, прямую кишку, мезоректальную клетчатку, ножки клитора не выявлено. Отмечена кистозная трансформация одного из передних наружных подвздошных узлов справа размерами 1,0х0,7 см. В правой паховой области определяется уплотненный лимфатический узел 1,2х1,0 см. Паховые лимфатические узлы слева – без выраженных особенностей (рис. 1).

При компьютерной томографии (КТ): по органам брюшной и грудной полости – без патологии. В малом тазу отмечается неравномерное утолщение стенки влагалища по передне-правой полуокружности до 2,8 см, наружные

контуры стенки нечеткие. Инфильтрат распространяется на правую ножку клитора и правый леватор. В центральных отделах образования (в проекции уретры) отмечается участок сравнительно пониженной плотности с четкими контурами 2,6x2,2 см. Мочевой пузырь заполнен однородным содержимым, его стенка не утолщена. Прямая кишка – без выраженных патологических изменений. Паховые и тазовые лимфатические узлы не увеличены.

При гистологическое исследование (биопсия опухоли уретры по месту жительства – пересмотр препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина): некротические массы, среди которых определяются небольшие комплексы низкодифференцированного рака солидного строения,



Рис. 1. МРТ органов малого таза

вероятнее всего, аденогенной природы. **Заключение:** Низкодифференцированная аденокарцинома уретры.

19.01.2018 г. больной выполнена резекция уретры и передней стенки влагалища (рис. 2).

По данным гистологического исследования операционного материала опухоль представлена недифференцированной карциномой уретры с фокусом высокодифференцированной аденокарциномы. Учитывая нестандартность случая, принято решение о проведении иммуногистохимического исследования (ИГХ).

ИГХ-исследование: В низкодифференцированном участке опухоли определяется экспрессия маркеров: CK18, chromogranin, synaptophysin, p53; индекс пролиферации

(индекс мечения ki67)- 80%. В высокодифференцированном участке опухоли определяется экспрессия маркеров CK18, CK20, cdx2, p53; индекс пролиферации (индекс мечения ki67)- 65%. В опухолевых клетках не определяется экспрессия маркеров: CK7, GATA3, HMWCK, CK5/6, p63. **Заключение:** с учетом морфологической картины и результатов ИГХ-исследования в уретре имеет место комбинированная карцинома, представленная преимущественно участками крупноклеточного нейроэндокринного рака (85%) и очагами высокодифференцированной аденокарциномы с кишечным иммунофенотипом (15%).

С целью определения лекарственной чувствительности опухоли проведено ИГХ исследование с антителами к рецепторам соматостатина 2 типа: SSTR-2A (клон UMB-1). Результаты: в нейроэндокринном компоненте опухоли определяется экспрессия SSTR-2A в виде мембранного окрашивания части клеток: имеются участки опухоли с окрашиванием отдельных, разрозненных клеток (2+, 30% клеток) и фокусы с диффузным сильным окрашиванием клеток (3+, 15% клеток). В участках высокодифференцированной аденокарциномы экспрессия рецепторов полностью отсутствует (0). **Заключение:** морфологическая картина опухоли уретры соответствует диагнозу комбинированного крупноклеточного нейроэндокринного рака с позитивным ИГХ статусом рецепторов соматостатина 2А типа. В участках высокодифференцированной аденокарциномы ИГХ статус рецепторов соматостатина 2А типа негативный.

Пациентке в послеоперационном периоде в связи с жалобами на пальпируемое образование в паховой области справа, выполнена пункция под ультразвуковым контролем (лимфатический узел, наибольший размер по данным УЗИ – 3,1 см). За период наблюдения размеры описанного лимфатического узла увеличились (по сравнению

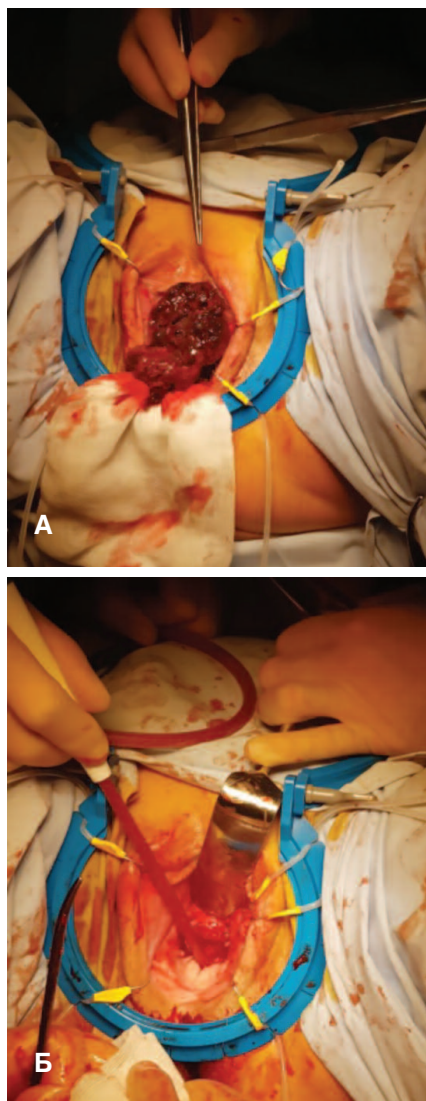


Рис. 2. Интраоперационно: А – опухоль; Б – вид после удаления опухоли

с МРТ от 26.12.2017 г. размер лимфатического узла – 1,2 см). По результатам цитологического исследования пунктата – метастатическое поражение пахового лимфоузла справа.

В период с 01.02.2018 г. по 17.04.2018 г. больной проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме Цисплатин 75 мг/м² 1 день; Паклитаксел 80 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни.

24.05.2018 г. выполнено хирургическое лечение в объеме двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии. Гистологически: в 9 лимфатических узлах слева элементов опухоли не выявлено; справа фрагмент жировой клетчатки размерами 12x7x4 см, в котором обнаружена инкапсулированная опухоль размерами 6x4x4 см, имеющая строение комбинированного крупноклеточного нейроэндокринного рака с участками аденокарциномы с минимальными дистрофическими изменениями опухолевых клеток в фокусах аденокарциномы, очаги некрозов, кровоизлияний и некробиоза опухоли; в 15 лимфатических узлах – без признаков метастатического поражения.

С 06.2018 г. по 10.2018 г. проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме "ЕС": Этопозид 100 мг/м² 1-й, 2-й, 3-й день; Карбоплатин АUC 5 1-й день, на фоне которой пациентке проводилась терапия Соматостатином: Октреотид-Лонг 30 мг 1 раз в 28 дней.

При контрольном обследовании в декабре 2018 г. признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мультимодальный подход к лечению первичного рака уретры включает радикальную операцию и химиотерапию с возможностью проведения дополнительной лучевой терапии [20,21].

Недавние ретроспективные исследования показали, что современные полихимиотерапевтические ре-

жимы на основе платины эффективны для распространенного первичного рака уретры, обеспечивая высокую общую выживаемость (ОВ) даже при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Более того, авторы подчеркнули важную роль хирургического лечения после химиотерапии для достижения долговременной выживаемости у пациентов с местно-распространенным раком уретры [22].

В многоцентровом исследовании 124 пациентов с распространенным первичным раком уретры, которым была проведена периоперационная химиотерапия на основе платины, были отмечены лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости в группе из 39 пациентов, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия [22]. В другом исследовании было сообщено о результатах лечения 44 пациентов с распространенным первичным раком уретры, которым проводилась химиотерапия на основе Цисплатина. Общий коэффициент ответа для различных схем составил 72%, а медиана общей выживаемости – 32 месяца. Пациенты, которым было проведено хирургическое вмешательство после химиотерапии, имели значительно лучшую ОВ по сравнению с теми, кто подвергся только химиотерапии [23].

В Европе медиана пятилетней ОВ существенно не различается между полами [2,24]. Согласно RARECARE (проект наблюдения редких опухолей), медиана однолетней и 5-летней ОВ пациентов с первичным раком уретры составляет 71% и 54%, соответственно [2]. При более длительном наблюдении SEER (программа Национального Онкологического Центра – источник информации об эпидемиологии, встречаемости и выживаемости онкологических заболеваний в США), изучившей 1615 случаев заболеваний первичным раком уретры, было доложено о медиане пяти- и десятилетней ОВ – 46% и 29% соответственно. Раково-специфиче-

ская выживаемость в течение 5 и 10 лет была 68% и 60%, соответственно [3].

Предикторами снижения выживаемости пациентов с первичным раком уретры являются: преклонный возраст (>65 лет) и принадлежность к черной расе [2,24,25]; стадия заболевания, степень злокачественности опухоли, вовлеченность лимфатических узлов [26] и наличие метастазов [27]; размер очага и расположение проксимального края опухоли [27]; объем хирургического вмешательства и возможность мультимодального подхода к лечению [25,27]; гистологический тип опухоли [2,19,25]; наличие сопутствующего рака мочевого пузыря [28]; локализация рецидива (уретральная/неуретральная) [29].

При интерпретации этих результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. К примеру, в Голландском исследовании число больных было небольшим (n=91) [30]. В обширной базе данных SEER (n=2046) не указана связь проведенного лечения с выживаемостью [19]. Наконец, в отличие от проекта RARECARE [2], в базе данных SEER сообщалось о противоположных результатах относительно роли гистологического строения опухоли в выживаемости у мужчин [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный рак уретры является редким заболеванием. Мультимодальный подход к лечению больных с данной патологией позволяет достигнуть удовлетворительных показателей отдаленной выживаемости. Учитывая возможность сочетания различных гистологических вариантов рака уретры необходимо проведение полноценного гистологического исследования с применением всех методов морфологической диагностики для выбора правильного алгоритма лечения. ■

Ключевые слова: рак уретры, нейроэндокринный рак уретры, неoadъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, иммуногистохимическое исследование.

Key words: urethral cancer, neuroendocrine urethral cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, immunohistochemistry.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-38-42

Резюме:

Первичный рак уретры признан редкой злокачественной опухолью, составляющей менее 1% всех опухолевых заболеваний. В 2008 году в 28 странах Евросоюза зарегистрировано 4292 случая с предполагаемой частотой 655 новых случаев в год. Преобладающим гистологическим типом первичного рака уретры является уротелиальная карцинома (54-65%), следующими по частоте встречаемости являются плоскоклеточная карцинома (16-22%) и аденокарцинома (10-16%).

Описан клинический случай диагностики и лечения больной с комбинированной карциномой уретры, представленной преимущественно участками крупноклеточного нейроэндокринного рака и очагами высокодифференцированной аденокарциномы с кишечным иммунофенотипом.

Проведен анализ литературных данных о результатах лечения больных с раком уретры. В Европе медиана пятилетней общей выживаемости (ОВ) существенно не различается между полами. Согласно RARECARE (проект наблюдения редких опухолей), медиана одногодичной и 5-летней ОВ пациентов с первичным раком уретры – 71% и 54%, соответственно. При более длительном наблюдении SEER (программа Национального Онкологического Центра – источник информации об эпидемиологии, встречаемости и выживаемости онкологических заболеваний в США), изучившей 1615 случаев заболеваний первичным раком уретры, было доложено о медиане 5- и 10-летней ОВ – 46% и 29%, соответственно. Раково-специфическая выживаемость в течение 5 и 10 лет была 68% и 60%, соответственно.

Мультимодальный подход к лечению первичного рака уретры включает радикальную операцию и химиотерапию с возможностью проведения дополнительной лучевой терапии, что позволяет достигнуть удовлетворительных показателей отдаленной выживаемости. Учитывая возможность сочетания различных гистологических вариантов рака уретры необходимо проведение полноценного гистологического исследования с применением всех методов морфологической диагностики для выбора правильного алгоритма лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Neuroendocrine urethral cancer. (Description of the case)

K.O. Tsedenova, M.I. Komarov, V.B. Matveev, A.D. Panakhov

Primary urethral cancer is recognized to be a rare malignant tumor which comprises less than 1% of all tumors. In 2008 there were 4292 cases in European Union with potential incidence of 655 new cases per year. A prevalent histological type of primary urethral cancer is the urothelial carcinoma (54-65%), followed by squamous cell carcinoma (16-22%) and adenocarcinoma (10-16%).

In Europe median of five-year OS has no difference between male and female patients. According to RARECARE (rare tumors observation project), median 1-year and 5-year OS of patients with urethral cancer was 71% and 54% respectively. A more lengthy observation in SEER (National Cancer Institute program – a source of information on epidemiology, prevalence and survival for cancers in USA), which included 1615 cases of primary urethral cancer, reported median 5-year and 10-year OS being 46% and 29% respectively. Cancer-specific survival for 5 and 10 years was 68% and 60% respectively.

Multimodal approach to treatment for primary urethral cancer includes radical surgery and chemotherapy with possible adjuvant radiation therapy, which allows to achieve satisfactory long-term survival. Considering a possibility of multiple histological types of urethral cancer in one patient an adequate pathology using all techniques for morphological diagnostics is necessary for guiding treatment algorithm.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(4):456-64. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.031
- Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary carcinoma in the United States. *Urology*, 2006. 68(6):1164-8. doi: 10.1016/j.urol.2006.08.1057
- Medina Pérez M, Valero Puerta J, Sánchez González M, Valpuesta Fernández I, Marín Martín J. [Squamous carcinoma of the male urethra, its presentation as a scrotal abscess]. *Arch Esp Urol* 1999;52(7): 792-4.
- Van de Voorde W, Meertens B, Baert L, Lauweryns J. Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(4): 478-83.
- Colapinto V, Evans DH. Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. *J Urol* 1977;118(4):581-4.
- Mohanty NK, Jolly BB, Saxena S, Dawson L. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. *Urol Int* 1995;55(2):118-9.
- Sawczuk I, Acosta R, Grant D, White RD. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. *NY State J Med* 1986;86(5):261-3.
- Mohan H, Bal A, Punia RP, Bawa AS. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol* 2003;10(20):114-6.
- Arva NCI, Das K. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2011;6:46. doi: 10.1186/1746-1596-6-46.
- Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Espy MJ, Smith TF. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;48(4):551-5. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00246-4
- Wiener JS, Liu ET, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 1992;52(18):5018-23.
- Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H, Kaj B, et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):331-41. doi: 10.1007/s11255-009-9618-x
- Chung DE, Purohit RS, Girshman J, Blaivas JG. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol* 2010;183(6):2265-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.02.016.
- Thomas AA, Rackley RR, Lee U, Goldman HB, Vasavada SP, Hansel DE. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 2008;180(6):2463-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.040
- Libby B, Chao D, Schneider BE. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. *Rare Tumors* 2010;2(3):e55. doi: 10.4081/rt.2010.e55.
- Gandhi JS, Khurana A, Tewari A, Mehta A. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(2):245-7. doi: 10.4103/0377-4929.97895
- Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, Udager AM, Roh M, Alva A, et al., et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol* 2014;184(3):584-91. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.11.023 184: 584.
- Derksen JW, Visser O, de la Rivière GB, Meuleman EJ, Heldeweg EA, Lagerveld BW. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol* 2013;31(1):147-53. doi: 10.1007/s00345-012-0882-5.31: 147.
- Cahn DB, Handorf E, Ristau BT, Geynisman DM, Simhan J, Kutikov A, et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analyses. *Urol Oncol* 2017;35(12):670.e15-670.e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.026
- Dayyani F1, Hoffman K, Eifel P, Guo C, Vikram R, Pagliaro LC, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114(1):25-31. doi: 10.1111/bju.12630
- Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Todenhofer T, Mischinger J, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(8):1754-9. doi: 10.1093/annonc/mdv230.
- Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31(7):1171-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.011
- Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, Decastro GJ, McKiernan JM, Anderson CB. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology* 2017;100:180-186. doi: 10.1016/j.urol.2016.09.042..
- Champ CE, Hegarty SE, Shen X, Mishra MV, Dicker AP, Trabulsi EJ, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology* 2012;80(2):374-81. doi: 10.1016/j.urol.2012.02.058 80: 374.
- Gakis G, Morgan TM, Efstathiou JA, Keegan KA, Mischinger J, Todenhofer T, et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol* 2016;34(1):97-103. doi: 10.1007/s00345-015-1583-734: 97.
- Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011;117(11):2426-34. doi: 10.1002/cncr.25787
- Gakis G, Efstathiou JA, Daneshmand S, Keegan KA, Clayman RH, Hrbacek J, et al. Oncological outcomes of patients with concomitant bladder and urethral carcinoma. *Urol Int* 2016;97(2):134-41. doi: 10.1159/000448335
- Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Clayman RH, Mischinger J. Impact of salvage surgery and radiotherapy on overall survival in patients with recurrent primary urethral cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts), 2015; 33:4568.
- Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003;170(5):1761-4. doi: 10.1097/01.ju.0000091800.15071.52

Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

Экспресс-анализ мочи



- Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

Вес: 180 г

300 анализов на одном заряде батареи

Ресурс: 5000 исследований

Гарантия 12 месяцев

Беспроводной протокол передачи данных

Простота эксплуатации

Результат за 1 минуту

Бесплатное мобильное приложение

- Условия применения:
в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований,
для частного применения в домашних условиях

11 исследуемых параметров



➤ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



Анализ безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы низкого и промежуточного рисков прогрессирования после брахитерапии микроисточниками ¹²⁵I.

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.С. Пчелинцев
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Сведения об авторах:

Солодкий В.А. – акад. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ РНЦРР Минздрава России, mailbox@rncrr.rssi.ru, AuthorID 440543

Solodky V.A. – academician of RAS, Dr. Sc., professor, director of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-1641-6452

Павлов А.Ю. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, mailbox@rncrr.rssi.ru, AuthorID 206370
Pavlov A.Yu. – Dr. Sc., professor, Deputy Director for Research and Treatment Program of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-2905-7735

Цыбульский А.Д. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, vracheg@mail.ru, AuthorID 723876
Tsybul'skiy A.D. – PhD, senior researcher of the oncology department of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, vracheg@mail.ru, ORCID 0000-0002-1647-6180

Пчелинцев А.С. – клинический ординатор отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава, mailbox@rncrr.rssi.ru
Pchelintsev A.S. – graduate student of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-0852-5296

Уже более 30 лет низкомошностная брахитерапия с применением радиоактивного ¹²⁵I (LDR-BT) применяется в качестве лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) и призна на многими руководствами стандартами лечения пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования.

В медицинской практике принято говорить о методах лечения РПЖ, сравнивая последние с радикальной простатэктомией. Радикальная простатэктомия позиционируется как «золотой стандарт» лечения РПЖ. Получая все новые данные о радиотерапевтических методах лечения, сопоставляя качество жизни после различных методов лечения РПЖ и частоту локальных рецидивов, термин «золотой стандарт», применяемый к радикальной простатэктомии, становится довольно-таки спорным. Известно, что контроль над перипростатическим краем предстательной железы (ПЖ) является ключевым в эффективности лечения как при радикальной простатэктомии, так и при брахитерапии. Пата-

лого-анатомические исследования после радикальной простатэктомии показывают, что уже при промежуточном риске инвазивный рост аденокарциномы отмечается у 30-50% пациентов [1,2]. Такая инвазия опухоли является наиболее частой причиной возникновения локального рецидива после хирургического удаления ПЖ [3]. Брахитерапия позволяет захватить в целевой объем перипростатическое пространство, что делает этот метод более перспективным. При планировании брахитерапии такой подход является стандартным, подразумевая постимплантационный отек ПЖ и возможные смещения микроисточников в раннем послеоперационном периоде.

Тем не менее, говоря о развитии локальных рецидивов после LDR-BT, значимой причиной развития последних является именно смещение микроисточников относительно друг друга за счет отека предстательной железы, двигательной активности и половой жизни в раннем послеоперационном периоде. Особое внимание нужно уделять пациентом с объемом ПЖ менее 20 см³, так как при таких объемах

железы отмечаются наибольшие риски миграции микроисточников. Именно с целью определения значимости таких смещений через 1 месяц послеоперационного периода проводят компьютерную томографию органов малого таза с последующей повторной дозиметрией [4]. К сожалению, в настоящее время не все пациенты могут провести компьютерную томографию в назначенные сроки.

Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению РПЖ, частота рецидивов и прогрессирования у пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования достигает 18% как при радикальной простатэктомии, так и при лучевых методах лечения [5]. Поэтому крайне важно идентифицировать пациентов, которые подвергаются повышенному риску развития рецидива. Инициальный уровень простатспецифического антигена (ПСА), показатель шкалы Глисона и клиническая стадия широко используются в качестве основных факторов риска развития биохимической прогрессии. Тем не менее, остается актуальным вопрос об идентификации

других прогностических факторов для улучшения оценки вероятности рецидива у больных РПЖ после различных вариантов лечения.

Цель исследования. Оценить клинические результаты лечения больных локализованным РПЖ, которым применялся метод брахитерапии с использованием радиоизотопа ¹²⁵I. Определить значимость прогностических факторов, влияющих на раково-специфическую выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование вошли 290 пациентов с диагнозом РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам в условиях Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России в период с 2011 – 2017 гг. проведена LDR-ВТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 145 Гр. Все имплантации выполнялись под ультразвуковым (УЗ) контролем биплановым датчиком, спинномозговой анестезией, с использованием микроисточника ¹²⁵I. Средний возраст больных в группе составил 65,7 лет (от 50 до 81 года). Медиана наблюдения составила 42 мес. (12-96 мес.). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При первичном обращении каждому пациенту определялась клиническая стадия заболевания согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), остеосцинтиграфии, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), ПЖ, ПСА и гистологического заключения (индекс Глисона). Риск прогрессирования определялся согласно критериям NCCN – National Comprehensive Cancer Network [6].

Перед процедурой имплантации пациентам определялся объем ПЖ, урофлоуметрия, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, количество остаточной мочи. Все пациенты заполняли опросники IPSS и МИЭФ-5.

Динамическое наблюдение после

лечения осуществлялось каждые 3 мес. в течение 1-го года, каждые 6 мес. в течение следующих 2 лет и в дальнейшем каждый год. При необходимости сроки наблюдения могли меняться в индивидуальном порядке. При подозрении на рецидив заболевания пациентам проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с Ga+PSMA. При подозрении на локальный рецидив, пациентам выполнялась повторная биопсия ПЖ.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала ПСА-специфическая выживаемость. Выживаемость без биохимического рецидива (раково-специфическая выживаемость (PCB)) оценивалась на

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Значение	
Средний возраст (лет)	47-83 (65,7±6,7)	
n	290	100%
Стадия		
T1a-T2a	160	55,1%
2b	78	26,9%
T2c	52	18%
Индекс Глисона (Gleason score)		
G1 - Gleason score 5-6	235	81%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	47	16,2%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	8	2,7%
Инфильтративный рост / перинеуральная инвазия		
Нет	251	86,5%
Инфильтративный рост	26	8,9%
Перинеуральная инвазия	11	4,2%
Инфильтративный рост + перинеуральная инвазия	2	0,7%
Максимальный уровень ПСА до лечения		
< 10 нг/мл	195	67,3%
10-20 нг/мл	95	32,7%
ТУР ПЖ / аденомэктомия		
Нет	264	67,2%
ТУР	23	7,9%
Аденомэктомия	2	0,7%
Группа риска NCCN		
Низкий	115	39,6 %
Промежуточный	175	60,4 %

ПСА – простат-специфический антиген; ТУР ПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы; NCCN - National Comprehensive Cancer Network.

основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2нг/мл) методом Каплана-Мейера. Значения p ниже 0,05 считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программы SPSS v. 17. Оценка поздней токсичности проводилась согласно классификации RTOG/EORTC.

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов взяты следующие показатели: клиническая стадия заболевания (сT1a-T2a против T2b и против T2c), индекс Глисона (5-6 против 7 (3+4) и против 7 (4+3)), инфильтративный рост и перинеуральная инвазия опухоли, максимальный уровень ПСА (ПСА < 10 нг/мл и ПСА ≥ 10 нг/мл), наличие ТУР или аденомэктомии в анамнезе, количество активностей источников, активность источников (активности < 0,3 мКи, 0,3-0,5 мКи, более 0,5 мКи и комбинация высокой и низкой активности (< 0,3 мКи + 0,4-0,7 мКи)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость

Медиана времени наблюдения в группе составила 42 мес. (от 12 до 96 мес.). Общая выживаемость в группе составила 98,6%. За указанный период времени умерло 4 пациента, из них 1 – по причине прогрессирования РПЖ. Общая безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость составила 91,4%. В группах низкого и промежуточного рисков прогрессирования ПСА-специфическая выживаемость составила 98,3% и 86,8%, соответственно. При этом всего прогрессирование заболевания отмечено у 25 пациентов. У 10 из них выявлен биохимический рецидив, у 10 – подтвержден локальный рецидив опухоли, у 4 пациентов отмечены отдаленные метастазы в лимфоузлы или в кости скелета и у 1 пациента выявлен локальный

рецидив и отдаленные метастазы. Графики кривых РСВ представлены на рисунке 1. Отмечена статистически значимая разница РСВ в зависимости от группы риска.

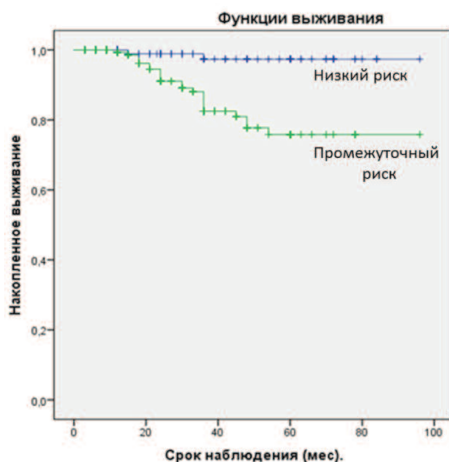


Рис. 1. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от группы риска. ($P_{\log\text{-rank}} = 0,001$)

При анализе зависимости развития прогрессирования заболевания от клинической стадии процесса, мы выявили, что статистически значимой разницы РСВ в группах пациентов со стадиями T1a-T2a и T2b не было и она составляла 96,2% и 94,9%, соответственно. Однако отмечены статистически достоверные отличия РСВ в указанных группах при сравнении их с группой пациентов с клинической стадией T2c, где этот показатель составил 71,2% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Как видно из графика на рисунке 2, у пациентов с клинической стадией T2c результаты безрецидивной выживаемости хуже, чем в других исследуемых группах.

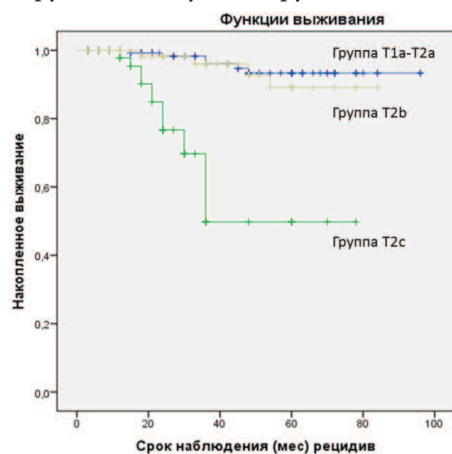


Рис. 2. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания. ($P_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Для дальнейшего анализа влияния уровня инициального ПСА на конечный результат лечения, все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу мы отнесли пациентов с инициальным ПСА менее 10 нг/мл. Во 2-ю группу вошли пациенты, инициальный ПСА которых составлял от 10 до 20 нг/мл (рис. 3).

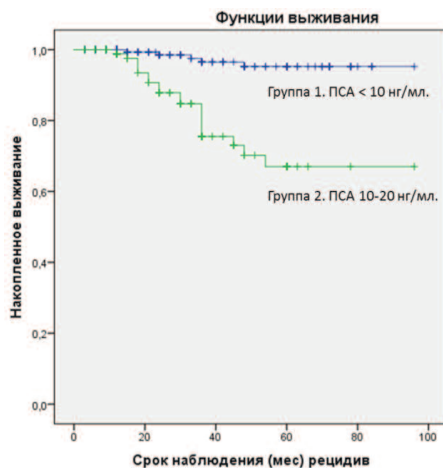


Рис. 3. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от инициального уровня ПСА. ($P_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Как видно из графика на рисунке 3, уровень инициального ПСА значимо влиял на результат лечения. При этом надо отметить, что РСВ в группах < 10 нг/мл и 10-20 нг/мл составила 97,4 и 79,8 %, соответственно ($p < 0,001$).

При анализе зависимости РСВ и индекса Глисона в группах выявлено, что степень злокачественности опухоли служит существенным фактором, влияющим на выживаемость (рис. 4).

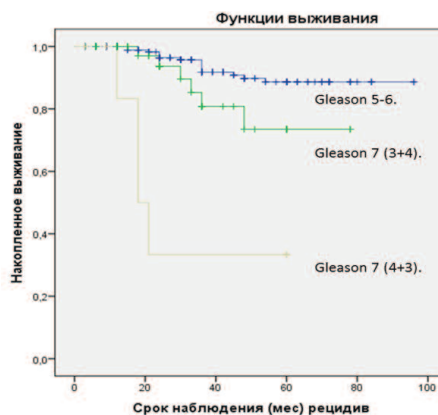


Рис. 4. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от индекса Глисона. ($P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 5-6 и 7 (4+3) $< 0,001$; $P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 5-6 и 7 (3+4) = 0,052; $P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 7 (3+4) и 7 (4+3) = 0,003;)

Выявлено, что у пациентов, градиция опухоли которых соответствовала индексу Глисона 7 (4+3), отмечено прогрессирование в 50% случаев. Этот показатель значимо отличался от групп пациентов, индекс Глисона которых составлял 6 (3+3) и 7 (3+4) ($p < 0,05$). РСВ выживаемость в группах с индексом Глисона 6 (3+3), 7 (3+4) и 7 (4+3) составила 93,5%, 87% и 50% соответственно. Надо отметить, что последняя группа насчитывала всего 8 пациентов. У 2 из них отмечены отдаленные метастазы, а еще у 2 пациентов отмечен биохимический рецидив заболевания, но характер роста кривой ПСА говорит генерализации процесса. Кроме того, у большинства этих пациентов были и такие неблагоприятные прогностические факторы, как клиническая стадия T2b-T2c и уровень инициального ПСА более 10 нг/мл. Локальных рецидивов в этой группе пациентов отмечено не было.

Так же отмечено, что наличие перинеуральной инвазии является достоверным фактором, влияющим на РСВ. В группах пациентов без перинеуральной инвазии и с перинеуральной инвазией частота локальных рецидивов встречалась в 2,4% и 36,3% соответственно ($p = 0,028$).

При анализе влияния на РСВ других переменных (ТУР ПЖ, количество активностей источников) нами не отмечено статистически значимых зависимостей (рис. 5).

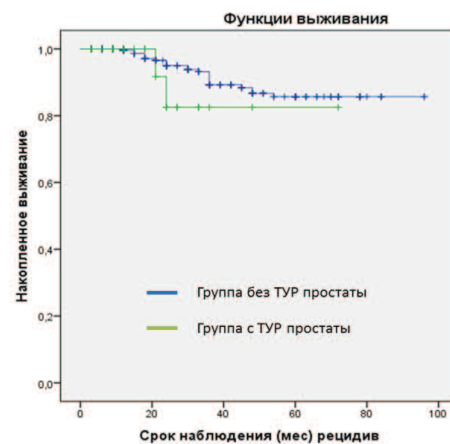


Рис. 5. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от ТУР предстательной железы. ($P_{\log\text{-rank}} = 0,319$)

Качество жизни

При оценке качества жизни пациентов, нужно отметить хорошую переносимость LDR-ВТ и минимальное количество токсических реакций. В основном все пациенты вернулись к обычному уровню жизни через 5-6 мес. после лечения. Так, средний суммарный балл IPSS до лечения составлял у пациентов моложе 60 лет, 61-70 лет и более 71 года 7,1, 7,3 и 9 баллов, соответственно. Средний суммарный балл IPSS после лечения составлял у пациентов моложе 60 лет, 61-70 лет и более 71 года 8,1, 7,3 и 8,9 баллов, соответственно, что соответствует среднему или умеренному уровню нарушений мочеиспускания. Надо отметить, что у пациентов, в анамнезе у которых была проведена ТУР ПЖ, суммарный балл IPSS после лечения не отличался и оказался даже ниже средне статистических значений (6,4 балла). При этом не получено достоверной связи между количеством имплантированных микроисточников и изменением IPSS в послеоперационном периоде, но, тем не менее, отмечено, что у пациентов, которым было имплантировано более 70 микроисточников, сумма баллов IPSS была больше, чем у пациентов с меньшим количеством имплантированных источников.

Токсические реакции

Нами проведен анализ выраженности ранних и поздних генито-уринарных (ГУ) и гастро-интерстициальных (ГИ) токсических реакций.

Ранние ГУ токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 17,8% и 1,7% случаев, соответственно. Поздние ГУ токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 10,5% и 1,7%. Ранние ГИ токсические реакции 1 и 2 степени отмечены в 29,4% и 2,1% наблюдений, соответственно. Поздние ГИ осложнения отмечались крайне редко. Осложнений IV степени выявлено не было.

При анализе влияния различных факторов на развитие токсиче-

ских реакций нами были выявлены значимые закономерности. Так, на выраженность ГИ токсических реакций влияла активность имплантированных микроисточников. Отмечено, что у пациентов, которым применялись источники активностью более 0,6 мКи, отмечались более выраженные как ранние, так и поздние ГУ токсические реакции по сравнению с пациентами, которым использовались источники с меньшей активностью ($p < 0,05$). Так же отмечено, что у пациентов, которым применялись комбинации 3-х активностей (с целью обеспечения более гомогенного распределения дозы внутри предстательной железы), ранние и поздние токсические реакции наблюдались реже, чем у пациентов, которым выполнялась имплантация микроисточников 1-й и 2-й активностей ($p < 0,05$). Однако на общую ПСА-специфическую выживаемость количество используемых активностей не влияло. В группе пациентов, которым использовали 3 активности, поздние токсические реакции наблюдались только 1-й степени. У пациентов, в анамнезе у которых отмечалось учащенное мочеиспускание и нарушения мочеиспускания по данным урофлоуметрии и опросников IPSS, так же отмечено значимое увеличение ранних и поздних токсических реакций в послеоперационном периоде. При этом надо отметить, что мы не получили достоверные различия в выраженности ГИ и ГУ токсических реакций в группах пациентов, у которых ранее была выполнена ТУР предстательной железы. Так же не влияли такие переменные как уровень тестостерона до операции и объем предстательной железы.

Развитие эректильной дисфункции

Сохранение эректильной функции (ЭФ) является одним из основных параметров, определяющих уровень качества жизни больных после лечения РПЖ. Это должно учитываться при выборе тактики

лечения. Нами проведен анализ влияния брахитерапии на развитие нарушений ЭФ. Было исследовано ЭФ 88 пациентов. Все пациенты были заинтересованы в сохранении ЭФ после лечения основного заболевания. Все 88 больных разделены на 3 возрастные группы (моложе 60 лет, 61-70 лет и более 70 лет). Оценка проводилась по заполнению опросников МИЭФ-5 до и после лечения в течение 4-5 лет наблюдения.

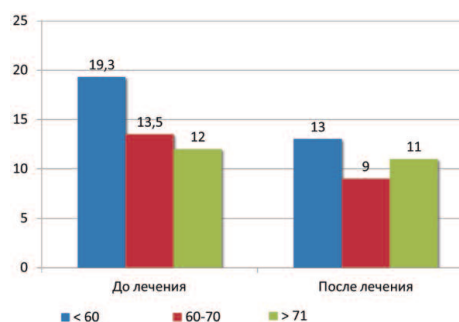


Рис 6. Сравнительная характеристика средних значений баллов МИЭФ-5 до и после брахитерапии в различных возрастных группах

Нами отмечено, что средние значения МИЭФ-5 было больше в группе пациентов младше 60 лет как до, так и после лечения. Наихудшие результаты отмечены в возрастной группе пациентов (рис. 6).

Анализ ЭФ показал, что из 88 пациентов, которые были заинтересованы в сохранении половой жизни после брахитерапии, у 15% отмечено полное сохранение ЭФ через 4-5 лет наблюдения. 12% и 13% отмечали эректильную дисфункцию (ЭД) умеренной и легкой степени. 60% больных спустя 4-5 лет наблюдений отмечали развитие выраженной ЭД. При этом значимая корреляция в развитие ЭД отмечена у тех пациентов, которым применялся 1 тип источников с 1 активностью более 0,5 мКи. У таких пациентов ЭД тяжелой степени развивалась в 64% случаев. Однако у пациентов, которым применялись комбинации источников различной активности, частота развития ЭД тяжелой степени отмечена в 50% случаев.

Надо сказать, что применение андрогендепривационной терапии

(АДТ) является важным фактором развития ЭД у пациентов, перенесших брахитерапию. Так, в нашем исследовании средний балл МИЭФ-5 через 4-5 лет после лечения у пациентов, которым не проводилась АДТ и которым проводилась в режиме максимальной андрогенной блокады, составлял 15,2 и 9,7 баллов соответственно ($p=0,023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Брахитерапия с применением радиоактивного ^{125}I во всем мире признана эффективным методом лечения локализованного РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Однако нужно понимать, что на сегодняшний день существующий объем диагностических данных не позволяет однозначно говорить об эффективности лечения у пациентов только низкого или только промежуточного рисков. Классическим примером является градация опухоли по шкале Глисона. С момента своего появления оценка по шкале Глисона является важным прогностическим фактором, определяющим результат лечения рака предстательной железы. Об этом свидетельствует тот факт, что почти каждая система стратификации риска рака предстательной железы и различные номограммы включают показатель Глисона в качестве прогностической переменной [7]. Тем не менее, в каждом отдельном подмножестве баллов по Глисону сохраняется степень неоднородности. Это особенно видно при анализе рака с индексом Глисона 7, где некоторые исследования показывают, что первичный паттерн Глисона 4 несет более высокий риск биохимического рецидива, чем первичный паттерн 3 [7,8]. Кроме того, такую же важную значимость имеют такие показатели

как клиническая стадия опухолевого процесса и инициальный уровень ПСА.

Согласно полученным нами данным, независимыми факторами, значимо влияющими на РСВ, явились: клиническая стадия Т2с, индекс Глисона 7, особенно с преобладанием паттерна 4, инициальный уровень ПСА более 10 нг/мл. Так же мы определили, что перинеуральная инвазия является 4-м независимым предиктором развития прогрессирования. Это подтверждают и некоторые современные работы, акцентирующие внимание на наличие признаков перинеуральной инвазии при первичной диагностике РПЖ [9,10]. Важным фактором агрессивного поведения как РПЖ, так и любой другой опухоли является способность нарушать базальные мембраны и распространяться за пределы органа. Перинеуральная инвазия обсуждается как важный путь экстрапростатического распространения при РПЖ. Недавние исследования *in vitro* предположили сложный механизм нейроэпителиального взаимодействия. Присутствие очагов РПЖ приводило к значительному увеличению количества капсульных нервов и площади поверхности капсульных нервов по сравнению с секторами без опухолей [11,12]. Данный факт подтверждает результаты ранее проведенных исследований, позволяющие предположить, что наличие очагов РПЖ может привести к сложным нейроэпителиальным взаимодействиям, приводящим к росту нервов, вызванных РПЖ при инвазивном характере роста опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным анализа пропорциональных рисков Кокса, незави-

симыми факторами, влияющими на показатель РСВ у пациентов, получивших лечение в виде брахитерапии с использованием радиоизотопа ^{125}I , явились клиническая стадия заболевания, индекс Глисона, инициальный уровень ПСА и наличие перинеуральной инвазии.

Надо отметить, что в нашем исследовании распространенность перинеуральной инвазии опухоли встречалась у 5% пациентов. Такой небольшой процент мог быть следствием разных тактик и схем биопсий, проведенных в различных учреждениях. По факту их могло быть гораздо больше, как и не диагностируемых стадий сТ3а, которые только после простатэктомии выявляются в среднем в 30% случаев. Это означает, что примерно такой же процент пациентов с Т3а будет и при брахитерапии. Тем не менее, наше исследование определило достоверную корреляцию развития рецидива и наличия перинеуральной инвазии, что позволяет нам определить его как независимый фактор, влияющий на РСВ у больных после проведения брахитерапии ($p = 0,028$).

В целом же надо отметить, что брахитерапия с использованием радиоизотопа ^{125}I показала себя высокоэффективным методом лечения РПЖ с возможностью сохранения качества жизни пациентов на том уровне, которое было до начала лечения заболевания. Учитывая низкое количество осложнений со стороны мочеполовой системы, брахитерапию можно рассматривать как метод выбора у соматически ослабленных больных, а также у больных, для которых сохранение эректильной функции в послеоперационном периоде имеет немаловажное значение. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, перинеуральная инвазия, лучевая терапия.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, perineural invasion, radiotherapy.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-44-49

Резюме:

Цель исследования. Оценить клинические результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ), которым применялся метод брахитерапии с использованием радиоизотопа ¹²⁵I. Определить значимость прогностических факторов, влияющих на раково-специфическую выживаемость.

Материалы и методы. В исследование вошли 290 больных с клинически локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам проведена имплантация радиоактивных источников ¹²⁵I в монорежиме в период с 2010 по 2017 г. Результаты лечения оценивались по уровню ПСА. Биохимический рецидив определялся согласно критериям Phoenix (PSA nadir + 2 нг/мл).

Выводы. Срок наблюдения составил от 12 до 96 мес. Общая выживаемость в группе составила 98,6%. Общая безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость составила 91,4% при медиане наблюдения 42 месяца. В группах низкого и промежуточного рисков прогрессирования ПСА-специфическая выживаемость составила 98,3% и 86,5% соответственно. Отмечена достоверная корреляция риска развития рецидива и наличия перинеуральной инвазии опухоли ($p = 0,028$).

Ранние генито-уринарные токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 17,8% и 1,7% случаев. Поздние генито-уринарные токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 10,5% и 1,7%. Ранние гастро-интерстициальные токсические реакции 1 и 2 степени отмечены в 29,4% и 2,1% наблюдений. Поздние гастро-интерстициальные осложнения отмечались крайне редко.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Low-dose rate brachytherapy for patients with low or intermediate-risk prostate cancer. Analysis of relapse-free survival

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulskiy, A.S. Pchelintsev

Purpose. Evaluate the clinical results of treating patients with localized prostate cancer after low-dose-rate (LDR) brachytherapy. Determine the significance of prognostic factors affecting biochemical free survival.

Materials and methods. 290 patients with low and intermediate risks prostate cancer were given LDR brachytherapy as monotherapy. The patient recruitment period from 2010 to 2017 y. Biochemical relapse was determined according to Phoenix criteria (PSA nadir + 2 ng / ml).

Results. The observation period was from 12 to 96 months. Overall survival in the group was 98.6%. Overall biochemical free survival was 91.4%, with a median follow-up of 42 months. In the low and intermediate progression risk groups, PSA-specific survival was 98.3% and 86.5%, respectively. There was a significant correlation between the risk of recurrence and the presence of perineural tumor invasion ($p = 0.028$).

Early genitourinary toxic reactions of 2 and 3 degrees were noted in 17.8% and 1.7% of cases. Late genitourinary toxic reactions of 2 and 3 degrees were noted in 10.5% and 1.7%. Early gastrointestinal toxic reactions of the 1 st and 2 nd degree were noted in 29.4% and 2.1% of the observations. Late gastrointestinal complications were extremely rare.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 1999;85:2630-2637.
2. Kattan MW, Skardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(12): 90-96.
3. Basiri A, de la Roquette JJ, Tabatabaei S, Woo H, Laguna M, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018;36(4):609-62. doi: 10.1007/s00345-018-2174-1
4. Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бирюков В.А., Коротков В.А., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
5. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, Fiorino C, Gandaglia G, Joniau S, Boorjian SA, Goldner G, et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(4):728-733. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.009.
6. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
7. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Adamovich E, Wallner KE. Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation and androgen deprivation therapy: Is the primary pattern on needle biopsy prognostic? *Brachytherapy* 2013;12(1):14-18. doi: 10.1016/j.brachy.2012.05.002
8. Uesugi T, Saika T, Edamura K, Nose H, Kobuke M, Ebara S, Abarzua F, et al. Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):e219-23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.018
9. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(5): 719-726. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0237.
10. Li-jin Zhang L, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng YJ. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2018;18(1):5. doi: 10.1186/s12894-018-0319-6
11. Brundl J, Schneider S, Weber F, Zeman F, Wieland WF, Ganzer R. Computerized quantification and planimetry of prostatic capsular nerves in relation to adjacent prostate cancer foci. *Eur Urol* 2014;65(4):802-808. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.043
12. Reeves F, Hovens CM, Harewood L, Battye S, Peters JS, Costello AJ, Corcoran NM. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5-6): e252-e255. doi: 10.5489/cuaj.2619

REFERENCES (4)

4. Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Kоротков V.A., i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy luchevooy terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshanie 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachithery). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)

Сравнительный анализ показателей эректильной функции у пациентов с локализованным раком предстательной железы после брахитерапии и радикальной простатэктомии

А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивашин, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Сведения об авторах:

Павлов А.Ю. – д.м.н. профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, mailbox@rncrr.rssi.ru, AuthorID 206370
Pavlov A.Yu. – Dr. Sc., professor, Deputy Director for Research and Treatment Program of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-2905-7735

Цыбульский А.Д. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, vracheg@mail.ru, AuthorID 723876
Tsybul'skiy A.D. – PhD, senior researcher of the oncology department of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, vracheg@mail.ru, ORCID 0000-0002-1647-6180

Ивашин А.К. – врач-уролог ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, AuthorID 904749

Ivashin A.K. – urologist of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Дзидзария А.Г. – к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, dzidzariamd@gmail.com, AuthorID 835856

Dzidzaria A.G. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, dzidzariamd@gmail.com, ORCID 0000-0001-5789-375X

Гафанов Р.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, docgra@mail.ru, AuthorID 96769

Gafanov R.A. – PhD, Senior Researcher of the Department of Oncology of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, docgra@mail.ru, ORCID 0000-0002-7592-0392

Благодаря усилению программ скрининга населения ежегодно снижается средний возраст больных и растет количество выявленных случаев локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ).

Так, на долю 1-2 стадии РПЖ в 2007 году приходилось 40,3%, а в 2017 году – 57,0% [1]. Выявленный на ранних стадиях РПЖ позволяет своевременно провести радикальное лечение, тем самым увеличив продолжительность жизни данной категории пациентов.

Радикальная простатэктомия и брахитерапия источниками различной мощности входят в стандарты рекомендаций по лечению пациентов с локализованной формой РПЖ (лРПЖ) [2]. Учитывая относительно сопоставимые онкологические результаты у данных методик, на первый план выходят вопросы сохранения удовлетворительного качества жизни [3-5].

Одно из наиболее частых осложнений радикального хирургического лечения лРПЖ – это развитие стойкой и необратимой эректильной дисфункции (ЭД) органического ге-

неза различной степени выраженности, сопровождающейся потерей полового влечения в случае проведения андрогенной депривации [6-8]. В связи с улучшением ранней диагностики лРПЖ диагностируется все чаще у молодых пациентов, для которых сохранение эректильной и сексуальной функции (ЭФ) является важным критерием качества жизни и удовлетворенности результатами лечения РПЖ [9-11]. Кроме того, постоянное увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира в связи с развитием в целом более здорового образа жизни, подчеркивает важность сохранения ЭФ у пациентов, подвергающихся радикальному лечению РПЖ [12].

Цель работы – провести сравнительный анализ частоты и степени выраженности ЭД после брахитерапии микроисточниками различной мощности дозы и радикальной простатэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе данных 186 пациентов с лРПЖ, получивших лечение в объеме брахитерапии (используемые источники излу-

чения – ^{192}Ir или ^{125}I) и радикальной простатэктомии. В зависимости от вида проведенного радикального лечения пациенты были разделены на 3 группы.

В группу 1 вошли 43 пациентов, которым проводилась высокоэнергетическая брахитерапия с использованием микроисточника ^{192}Ir в виде двух фракций РОД 15 Гр с интервалом в 2 недели. В группу 2 вошли 110 пациентов, которым проводилась имплантация закрытых микроисточников на основе ^{125}I до СОД 145 Гр. В группу 3 вошли 33 пациента, которым проводилось хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии.

Пациенты из группы 1 и 2 проходили лечение и дальнейшее наблюдение на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России). Пациентам из группы 3 радикальная простатэктомия в 6 случаях выполнялась в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 27 пациентов были оперированы в 13 различных клинических центрах.

Критерием включения пациентов в работу являлось наличие

лРПЖ, сохранная ЭФ на момент установки диагноза, а также желание вести активную половую жизнь после радикального лечения.

Оценка ЭД до и после лечения оценивалась на основании количества баллов полученных в результате заполнения опросника «Международного индекса эректильной функции» (МИЭФ-5). Показатели равные 16-20, 11-15 баллам и менее 10 баллов расценивались как легкая, умеренная, и выраженная степень ЭД,

соответственно. Показатели выше 21 балла говорили об отсутствии ЭД.

Подробная характеристика пациентов, вошедших в исследование, указана в таблице 1.

После статистической обработки данных группы достоверно имели различия только в пунктах относительно применения андроген-депривационной терапии (АДТ) и времени наблюдения после операции. Различия по отношению к применению АДТ связаны с особенностями проведения хирургических и лучевых методов лечения лРПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительной оценке степени выраженности ЭД частота встречаемости нарушения ЭФ до лечения достоверно не отличалась. Показатель среднего балла по результатам опросников МИЭФ-5 в группах 1, 2 и 3 после радикального лечения составил 15,79±7,38; 14,90±6,89; 5,82±3,27, соответственно. Вне зависимости от группы выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ после радикального лечения ($p < 0,05$). При этом показатели в группе 3 были достоверно хуже, чем в группе 1 и группе 2 ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительные данные пациентов, вошедших в исследование

Критерии	Группа № 1 (Брахитерапия Iг-192)	Группа № 2 (Брахитерапия I-125)	Группа № 3 (Радикальная простатэктомия)	Уровень значимости различий
Количество пациентов	43	110	33	
Возраст, полных лет на момент операции	63,14±7,09	62,94±5,83	64,06±5,35	$p=0,640^*$
Начальные показатели ЭФ, (МИЭФ-5)	20,72±3,28	20,01±3,29	20,48±3,1	$p=0,437^*$
Индекс Глисона (n, %)	6 баллов	29 (67,4)	95 (86,4)	$p < 0,010^{**}$
	7 баллов	12 (27,9)	14 (12,7)	
	8 баллов	2 (4,7)	1 (0,9)	
Максимальный уровень ПСА (мг/мл)	8,1±3,4	8,74±4,14	9,35±5,47	$p=0,445^*$
Группа риска прогрессирования (n, %)	Низкий	15 (34,9)	59 (53,6)	$p=0,061^{**}$
	Промежуточный	26 (60,5)	48 (43,6)	
	Высокий	2 (4,7)	3 (2,7)	
Объем ПЖ (см ³)	33,41±11,67	30,45±10,52	Не оценивался	$p=0,131^{***}$
ИМТ	27,55±3,78	27,4±3,52	27,06±2,58	$p=0,820^*$
Стадия АГ (n, %)	1 ст	11 (25,6)	30 (27,3)	$p=0,140^{**}$
	2 ст	28 (65,1)	54 (49,1)	
	3 ст	4 (9,3)	26 (23,6)	
Наличие сахарного диабета 2 типа (n, %)	Да	2 (4,7)	8 (7,3)	$p=0,834^{**}$
	Нет	41 (95,3)	102 (92,7)	
Наличие фактора курения (n, %)	Да	13 (30,2)	42 (38,2)	$p=0,357^{**}$
	Нет	30 (69,8)	68 (61,8)	
Андроген-депривационная терапия (n, %)	Отсутствие	11 (25,6)	17 (15,5)	$p < 0,001^{**}$
	Аналогами ГнРг	29 (67,4)	55 (50,0)	
	МАБ	3 (7,0)	38 (34,5)	
Среднее время наблюдения после операции (месяцев)	14,4±8,5	43,2±24,9	21,52±17,619	$p < 0,010^*$

Примечание:

*Значимость различий определялась методом дисперсионного анализа

** Значимость различий определялась тестом независимости хи-квадрат

*** Значимость различий определялась t-критерием Стьюдента для независимых выборок

Таблица 2. Степень выраженности ЭД до и после радикального лечения

	≤ 10 баллов (выраженная ЭД)	11-15 баллов (умеренная ЭД)	16-20 баллов (легкая ЭД)	21 + баллов (отсутствие ЭД)
До радикального лечения				
Группа 1	0	3 (7,0%)	17 (39,5%)	23 (53,5%)
Группа 2	0	12 (10,9%)	49 (44,5%)	49 (44,5%)
Группа 3	0	1 (3,0%)	15 (45,5%)	17 (51,5%)
После радикального лечения				
Группа 1	13 (30,2%)	5 (11,6%)	10 (23,3%)	15 (34,9%)
Группа 2	31 (28,2%)	15 (13,6%)	38 (34,5%)	26 (23,6%)
Группа 3	31 (93,9%)	0	2 (6,1%)	0

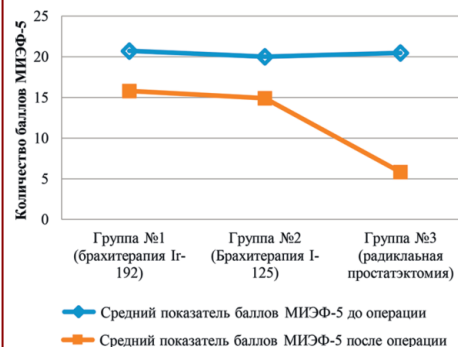


Рис. 1. Сравнительный анализ ЭФ до и после лечения в зависимости от вида радикального лечения

Данные, полученные после радикального лечения, были сопоставимы только в группах 1 и 2. В группе 3 у 31 (93,9%) отмечалась выраженная ЭД, не позволяющая совершить половой акт, и только у 2 пациентов наблюдалась легкая степень ЭД (табл. 2).

Мы не получили статистически значимых различий в показателях среднего балла МИЭФ-5, а также степени выраженности ЭД после лечения в группах 1 и 2 ($p=0,58$). Отсутствие данных различий в вариантах проведения брахитерапии, мы объяснили достоверными различиями во времени наблюдения после лечения. Так в группе 1 оно составило 14,3±8,45 месяцев, а в группе 2 – 43,18±24,59 месяцев. ■

Чтобы исключить временной фактор, при оценке влияния вида брахитерапии мы дополнительно провели анализ ЭФ у пациентов, которым выполнялась брахитерапия в период с 2016 по 2017 год. Данному временному критерию соответствовали 38 пациентов из группы 1 и 28 пациентов из группы 2. В данных подгруппах не обнаружены статистически значимые различия по вводным критериям – возраст, индекс массы тела (ИМТ) и т.д., в том числе и в начальных показателях ЭФ ($p=0,43$) и времени наблюдения ($p=0,32$).

Что же касается результатов после лечения, нами было выявлено, что средний балл по опросникам МИЭФ-5 был достоверно выше после брахитерапии микроисточниками ^{125}I , в отличие от высокодозной брахитерапии источником ^{192}Ir ($p<0,05$). Так для подгруппы брахитерапии ^{192}Ir он составлял $15,11\pm 7,5$ баллов, а для брахитерапии I-125 – $18,89\pm 6,7$ баллов (рис. 2).

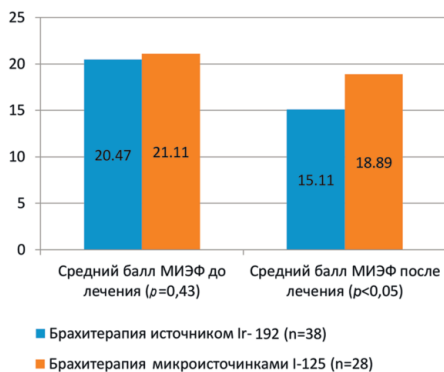


Рис. 2. Степень выраженности ЭД до и после брахитерапии

В группе 3 по результатам выписок пациентов, предоставленных на консультациях, дополнительно производился анализ доступов, а также наличие нервосберегающей

методики во время хирургического этапа.

Так радикальная простатэктомия промежностным доступом выполнена у 1 пациента, позадилоном доступом – у 12 пациентов, лапароскопическим доступом – в 15 случаях, робот-ассистированная – в 5 случаях. Сведения об использовании нервосберегающей методики были указаны всего в 8 случаях, из них у 2 пациентов отмечалась сохранная ЭФ после лечения. У всех 25 пациентов, которым по данным медицинской документации не применена технология нервосберегающей простатэктомии, отмечалась ЭД в выраженной степени.

Сохранная ЭФ наблюдалась у 71,8% после брахитерапии микроисточниками ^{125}I , в 69,8% – при высокодозной брахитерапии с ^{192}Ir , и только в 6% – после радикальной простатэктомии. При использовании нервосберегающей методики шанс сохранения ЭФ в нашем исследовании составил 25%.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования, нами выявлено преимущество внутритканевой лучевой терапии над методиками хирургического лечения, относительно сохранения ЭФ у пациентов с ЛРПЖ. Данное преимущество обусловлено в первую очередь сохранением сосудисто-нервных пучков при брахитерапии и высокими рисками их травматизации с последующим развитием послеоперационной нейропраксии при хирургических методах лечения.

Стоит отметить, что только у 8 пациентов из 33, заинтересован-

ных в сохранении ЭФ, была выполнена нервосберегающая радикальная простатэктомия. В 13 случаях из 33 не использовались видео- и робот-ассистированные методики. Эти данные являются многоцентровыми, но учитывая небольшую выборку пациентов не представляется возможным судить о частоте использования нервосберегающей методики с целью увеличения шансов сохранения ЭФ. Однако очевидно, что у большинства пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ, нервосберегающие технологии не применялись.

Использование видео- и робот-ассистированных методик для более быстрой реабилитации пациентов также не является повсеместной практикой.

Данный пункт требует дальнейшего изучения, с набором большого количества пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая низкое количество осложнений со стороны половой системы, брахитерапию можно рассматривать как метод выбора у больных с ЛРПЖ, заинтересованных в сохранении эректильной функции в послеоперационном периоде.

При сопоставимом времени наблюдения, частота сохранения ЭФ после брахитерапии микроисточниками ^{125}I выше, чем у пациентов после брахитерапии ^{192}Ir .

Перед выбором из предложенных урологом способов лечения ЛРПЖ, пациенты должны быть проинформированы надлежащим образом о частоте развития ЭД при применении каждого из методов. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, эректильная функция, брахитерапия, радикальная простатэктомия, локализованный рак предстательной железы.

Key words: erectile dysfunction, erectile function, brachytherapy, radical prostatectomy, localized prostate cancer.

Резюме:

Введение. Радикальная простатэктомия и брахитерапия источниками различной мощности входят в стандарты рекомендаций по лечению пациентов с локализованным раком предстательной железы (лРПЖ). В связи с улучшением ранней диагностики, лРПЖ диагностируется все чаще у молодых пациентов, для которых сохранение эректильной функции является важным критерием качества жизни и удовлетворенности результатами лечения РПЖ.

Цель. Оценить влияние радикальной простатэктомии и брахитерапии источниками различной мощности дозы у пациентов с лРПЖ на показатели эректильной функции.

Материалы и методы. Работа основывалась на анализе данных 186 пациентов с лРПЖ, получавших лечение в объеме низкоэнергетической и высокоэнергетической брахитерапии (¹⁹²Ir или ¹²⁵I) и радикальной простатэктомии. Показатели эректильной функции до и после лечения оценивались с помощью опросников МИЭФ-5.

Результаты исследования. Вне зависимости от вида радикального лечения выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ после лечения ($p < 0,05$). При этом показатели опросников у пациентов, получавших лечение в объеме радикальной простатэктомии, были достоверно хуже, чем у пациентов после брахитерапии ($p < 0,001$). Показатели опросников МИЭФ-5 у пациентов после брахитерапии микроисточниками ¹²⁵I были лучше, чем у пациентов, которым была проведена брахитерапия источником ¹⁹²Ir ($p < 0,05$).

Выводы. Учитывая низкое количество осложнений со стороны половой системы, брахитерапию можно рассматривать как метод выбора у больных с лРПЖ, заинтересованных в сохранении эректильной функции в послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Comparative analysis of indicators of erectile function in patients with localized prostate cancer after brachytherapy and radical prostatectomy

A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy, A.K. Ivashin, A.G. Dzidzaria, R.A. Gafanov

Introduction: Radical prostatectomy and brachytherapy with sources of different powers are included in the standard guidelines for the treatment of patients with localized prostate cancer (LPC). Due to the improvement of early diagnosis, LPC is increasingly diagnosed in young patients, for whom preservation of erectile function (EF) is an important criterion of quality of life and satisfaction with the results of prostate cancer treatment.

Purpos: To estimate the effect of radical prostatectomy and brachytherapy by sources of different dose rates in patients with LPC on EF.

Materials and methods: The work was based on the analysis of data from 176 patients with LPC who received treatment in the amount of low-power and high-power brachytherapy (¹⁹²Ir or ¹²⁵I) and radical prostatectomy. Indicators of EF before and after treatment were assessed by the IIEF-5 questionnaires.

Results: Regardless of the type of radical treatment, a statistically significant deterioration of EF indices after treatment was revealed ($p < 0.05$). At the same time, the indicators of the questionnaires in patients treated in the amount of radical prostatectomy were significantly worse than in patients after brachytherapy ($p < 0.001$). Indicators of the IIEF-5 questionnaires in patients after brachytherapy with ¹²⁵I micro sources were better than in patients who underwent brachytherapy with a source of ¹⁹²Ir ($p < 0.05$).

Conclusions: Considering the low number of complications from the reproductive system, brachytherapy can be considered as a method of choice in patients with LPC interested in preserving EF postoperative period.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году [Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М., 2018. 236 с.
2. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology, Prostate cancer, Version 4.2018- October 25.2018. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
3. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL: Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435-448.
4. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al.. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012;109(Suppl 1):22-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x.
5. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-9.
6. Bober SL, Varela VS: Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol* 2012;30(30): 3712-3719. doi 10.1200/JCO.2012.41.7915.
7. Sadovsky R, Basson R, Krychman M, Morales AM, Schover L, Wang R, et al. . Cancer and sexual problems. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):349-373. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01620.x.
8. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(5): 436-445. doi: 10.1056/NEJMoa1209978.
9. Merrill RM, Sloan A. Risk-adjusted incidence rates for prostate cancer in the United States. *Prostate* 2012;;72(2):181-5. doi: 10.1002/pros.21419. Epub 2011 May 2.
10. Sidana A, Hernandez DJ, Feng Z, Partin AW, Trock BJ, Saha S, et al. Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why. *Prostate* 2012;72(1):58-64. doi: 10.1002/pros.21406.
11. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Эректильная функция после брахитерапии локализованного рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4): 115.
12. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med* 2010;7(4 Pt 2):1687-98. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01804.x.

REFERENCES (1, 11)

1. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu. [Edit. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova]. M., 2018. 236 p. (In Russian)
11. Solodkiy V.A., Pavlov A.YU., Tsybul'skiy A.D., Ivashin A.K. Erektilynaya funktsiya posle brakhiterapii lokalizovannogo raka predstatelnoy zhelezy. [Erectile function after brachytherapy localized prostate cancer]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya* 2017;(4): 115. (In Russian)

Эффективность и безопасность перкутанной нефролитотрипсии через верхнюю чашечку

Б.Г. Гулиев^{1,2}, Б.К. Комяков¹, Е.О. Стецик¹, А.Ю. Заикин¹

¹ Кафедра урологии (зав. кафедрой – проф. Комяков Б.К.) Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова

² Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы

Сведения об авторах:

Гулиев Б.Г. – д.м.н., профессор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, руководитель Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, gulievb@mail.ru, AuthorID 601703

Guliev B.G. – Dr. Sc., professor of urology department of North-Western State Medical University, Head of urology center with robot-assisted surgery of Mariinsky hospital, Saint-Petersburg, gulievb@mail.ru, ORCID 0000-0002-2359-6973

Комяков Б.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, komyakovbk@mail.ru, AuthorID 571741

Komyakov B.K. – Dr. Sc., professor, Chief of urology department of North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, komyakovbk@mail.ru, ORCID 0000-0002-8606-9791

Стецик Е.О. – очный аспирант кафедры урологии СЗГМУ имени Мечникова, stetsik8@mail.ru

Stetsik E.O. – postgraduate of urology department of North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, stetsik8@mail.ru, ORCID 0000-0001-5300-5479

Заикин А.Ю. – заочный аспирант кафедры урологии СЗГМУ имени Мечникова, zaikin.md@gmail.com

Zaikin A.Yu. – postgraduate of urology department of North-Western State Medical University, aikin.md@gmail.com, ORCID 0000-0003-1551-0284

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) в различных ее модификациях остается основным методом лечения крупных, множественных и коралловидных камней почки [1-3]. Эффективность данной операции и количество ее осложнений обычно связаны с клиническими особенностями самого пациента и характеристикой камня. ПНЛ наиболее часто выполняется через доступ в нижнюю чашечку, который считается менее безопасным. Однако при наличии сложных и коралловидных камней он может быть недостаточным для их максимального удаления или неудобным у больных камнями пиелoureterального сегмента (ПУС) и верхней трети мочеточника. При этом более острый угол между нижней чашечкой и мочеточником значительно затрудняет осмотр ПУС и проксимальный участок мочеточника жестким нефроскопом, а у больных с наличием в анамнезе предыдущих операций на почке подобный доступ может быть опасным и при резком перегибе эндоскопом может произойти разрыв паренхимы с кровотечением. В этих случаях альтернативой может быть «высокая» пункция чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) через верх-

нюю чашечку, что обеспечивает прямой доступ к большей части полостной системы почки и в мочеточник [4-6]. Данная методика позволяет удалить основную часть крупных и коралловидных камней, в особенности с множественными фрагментами в нижней группе чашечек. Кроме того, у этой группы больных на экскреторных урограммах и компьютерной томографии (КТ) почек нередко диагностируется достаточно расширенная верхняя чашечка, что облегчает ее пункцию под ультразвуковым наведением. Однако большинство авторов, занимающихся перкутанной хирургией нефролитиаза, считают, что доступ через верхнюю чашечку, выполненный выше 12 ребра, сопряжен большим числом осложнений [6-9]. Наиболее серьезными среди них являются повреждение плевральной полости с развитием гидро- или пневмоторакса, травмы печени или селезенки в зависимости от стороны оперируемой почки. По данным исследования группы CROES у больных, которым ПНЛ выполняли через верхнюю чашечку, процент развития гидроторакса составил 5,8% в отличие от 1,5% при доступе через нижнюю чашечку [10]. В литературе также в зависимости от доступа в ЧЛС встречаются разноречивые сведения об эф-

фективности ПНЛ, проценте резидуальных камней и количестве других осложнений. Мы провели сравнительный анализ результатов ПНЛ через нижнюю и верхнюю группу чашечек, выполненных в нашей клинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены результаты ПНЛ у 568 больных с первичными камнями почек, оперированных в клинике урологии СЗГМУ имени Мечникова на базе урологического отделения ГМПБ №2 и центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы. Больных с рецидивными камнями и предыдущими операциями на почках и верхних мочевыводящих путях (ВМП) в исследование не включали. Мужчин было 360 (63,4%), женщин — 208 (36,6%). Средний возраст больных составил 48,6±15,2 (от 28 до 76) года. Они были распределены на две группы: I (основная) гр. – 240 (42,5%) пациентов, которым ПНЛ выполнялась через верхнюю чашечку; II (контрольная) гр. – 328 (57,5%) пациентов, им ПНЛ произведена через нижнюю чашечку. Характеристика больных обеих групп приведена в табл. 1. Из

нее видно, что соотношение возраста и пола больных было идентичным в обеих группах. В первой группе преобладали пациенты с кораллоподобным нефролитиазом, камнями верхней чашечки и проксимального отдела мочеточника.

Всем больным кроме ультразвукового исследования почек и экскреторной урографии выполнялась спиральная КТ (СКТ). Она позволяла уточнить размеры и плотность камня, его стереометрическое расположение, морфофункциональное состояние почек и ВМП. На основании данных спиральной КТ создавали 3D модели ЧЛС, с помощью которых планировали ход предстоящей операции, выбирали оптимальную для пункции чашечку, обсуждали с пациентом возможные осложнения операции. Функцию почек определяли с помощью динамической сцинтигра-

фии. При наличии инфекции ВМП до операции проводилась антибактериальная терапия.

Для получения объективных результатов ПНЛ выполняли в положении на животе, использовали стандартные эндоскопы и инструменты. Пациенты, которым производилась микроперкутанная или бездренажная ПНЛ, были исключены из исследования. Вначале операции выполняли цистоскопию с катетеризацией мочеточника. Затем больного укладывали в положение на животе. В контрольной группе пункция ЧЛС производилась через нижнюю чашечку под ультразвуковым (208 пациентов) или в комбинации с рентгенологическим контролем (120 больных). В I группе доступ через верхнюю чашечку осуществлялся под ультразвуковым наведением в XI (186 больных) или в X межреберьях (54

больных). После пункции ЧЛС в обеих группах устанавливали жесткую струну J типа 0,038 дюйма длиной 100 см. Дилатацию функционального хода осуществляли бужами Amplatz по одношаговой методике с установкой коужа 26 или 28 Шр. Нефроскопию производили жестким эндоскопом фирмы Wolf диаметром 22 Шр. Для фрагментации камня использовали контактный ультразвуковой литотриптер Calcu-son (Storz, Германия). После удаления сгустков крови и осмотра полостной системы почки проводили контактное дробление камня с удалением крупных фрагментов и отмыванием мелких осколков путем промывания ЧЛС через катетер Нелатона введением стерильного раствора с помощью шприца Жане. По коужу Amplatz устанавливали баллонный катетер, который тампонирует функциональный ход, хорошо дренировал ЧЛС почки и позволял при необходимости выполнить антеградную пиелoureteroграфию.

Между двумя группами проводился сравнительный анализ следующих параметров: время операции и госпитализации, количество интра- и послеоперационных осложнений. Для оценки достоверности сравниваемых параметров использовали критерий Стьюдента для параметрических и Манна-Уитни для непараметрических данных.

Таблица 1. Сведения о пациентах, которым выполнена перкутанная нефролитотрипсия

Оцениваемые параметры	I Группа ПНЛ через верхнюю чашечку	II Группа ПНЛ через нижнюю чашечку
Количество больных, n	240	328
Возраст больных, лет	45,2 ± 10,5	46,5 ± 9,0
Пол (М / Ж)	156 / 84	203 / 125
Сторона локализации (Слева / Справа)	116 / 124	156 / 172
Размеры камней, см	2,7 (2,5 – 3,8)	3,0 (2,6 – 4,2)
Одиночные камни почки, n (%)	116 (48,3%)	*264 (80,5%)
Камень ПУС или верхней трети мочеточника, n (%)	*47 (22,4%)	16 (4,9%)
Камень верхней чашечки, n (%)	12 (5,0%)	–
Кораллоподобный нефролитиаз, n (%)	*65 (27,1%)	48 (14,6%)

Примечание: * p < 0,05

Таблица 2. Результаты перкутанной нефролитотрипсии

Исследуемые показатели	ПНЛ через верхнюю чашечку	ПНЛ через нижнюю чашечку
Среднее время операции (мин)	56,0 ± 18,5	48,4 ± 14,5
Объем кровопотери (мл)	170 ± 76	120 ± 45
Время госпитализации (дни)	4,5 ± 1,8	4,2 ± 1,4
Эффективность операции (%)	85,8	90,8
Послеоперационное обезболивание (дни)	2,4 ± 1,0	2,2 ± 0,9
Гемотрансфузия, n (%)	*17 (7,1%)	12 (3,6%)
Травма плевральной полости, n (%)	3 (1,3%)	–
Перфорация лоханки, n (%)	6 (2,5%)	21 (6,4%)
Послеоперационная лихорадка, n (%)	19 (7,9%)	30 (9,1%)
Общее количество осложнений, n (%)	45 (18,7%)	63 (19,2%)
Осложнения по Клавью I – II ст, n (%)	35 (14,5%)	72 (21,9%)
Осложнения по Клавью III – V ст, n (%)	10 (4,2%)	18 (5,8%)

Примечание: * p < 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ

Операция была успешной у всех больных. Результаты ПНЛ в обеих группах в зависимости от изучаемых предоперационных показателей приведены в таблице 2. Из нее видно, что статистически достоверной разницы по объему кровопотери и срокам госпитализации между обеими группами не было. В I группе ПНЛ была эффективной у 206 (85,8%) из 240, а во II группе – у 298 (91,0%) из 328 больных. Однако количество пациентов с кораллоподобным нефролитиазом в I гр. преобладало по сравнению

с II гр. (27,1%/14,6%), с чем можно объяснить меньшую эффективность ПНЛ через верхнюю чашечку. Чаще резидуальные камни у этих больных наблюдались в средней, затем в нижней группе чашечек. Поэтому при планировании ПНЛ по поводу полных коралловидных камней, в особенности через монодоступ, необходимо подробно обсудить с пациентом возможные осложнения и результаты операции, высокий риск резидуальных камней не только в труднодоступных, но и в находящихся вне зоны предполагаемого доступа чашечках. Перфорация ЧЛС в I гр. диагностирована у 2,5%, во II гр. – у 6,4%, наблюдаемая разница была достоверной ($p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что при доступе через нижнюю чашечку вектор пункционного хода направлен через нее далее в лоханку, поэтому при глубокой дилатации происходит ее перфорация. При доступе через верхнюю чашечку направление бужа ориентировано на саму чашечку или ее шейку, поэтому возможность перфорации лоханки значительно снижается. Повторные ПНЛ по поводу резидуальных камней не выполнялись. В I гр. к дополнительным вмешательствам прибегали у 34 (14,2%) больных (25 – дистанционная литотрипсия (ДЛТ), 9 – уретероскопия), а II гр. – у 33 (10,0%) (23 – ДЛТ, у 10 – уретероскопия). Травм органов брюшной полости мы не наблюдали. В основной группе были 3 (1,3%) случая повреждения плевральной полости, приведшего к гидро- (2) и гемотораксу (1). Этим больным выполнялась пункция и дренирование. В контрольной группе подобных осложнений не было. Гемотрансфузия проводилась у 17 (7,1%) пациентов I гр. и у 12 (3,6%) – II гр. Результаты динамической сцинтиграфии в послеоперационном периоде указывали на нормализацию уродинамики ВМП и улучшение функции почки.

Приводим клиническое наблюдение успешной ПНЛ при коралловидном камне.

Больная N, 57 лет, госпитализирована в клинику урологии с жалобами на боли в поясничной области слева. По данным СКТ выявлен коралловидный камень левой почки, расширение ее полостной системы (рис. 1 А, Б). Учитывая большие размеры камня и его локализацию решено выполнить ПНЛ через верхнюю чашечку. В положении пациента на животе под УЗ контролем произведена ее пункция, по жесткой струне перкутанный ход дилатирован и установлен кожух 28 Шр. Далее ригидным эндоскопом выполнена нефроскопия с ультразвуковой контактной литотрипсией и извлечением крупных фрагментов. Затем произведен осмотр нижней группы чашечек с удалением оставшихся осколков. При окончательном осмотре ЧЛС эндоскопом и

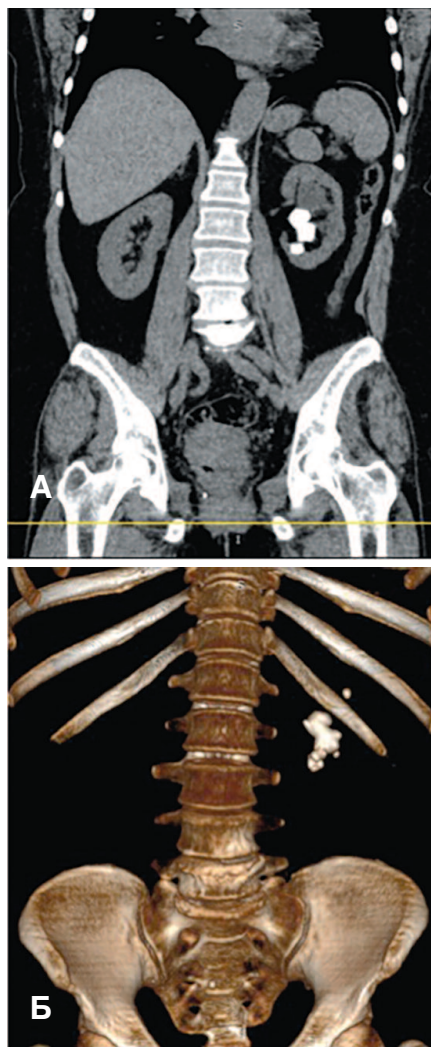


Рис. 1 А, Б. СКТ больной 57 лет. Визуализируется коралловидный камень левой почки и расширение ее полостной системы

УЗИ данных за резидуальные камни нет. Установлен нефростомический дренаж. Интра- и послеоперационных осложнений не было. На 2-е сутки выполнена антеградная пиелоуретерограмма справа (рис. 2): проходимость ВМП хорошая. Нефростомический дренаж извлечен, больная выписана на амбулаторное лечение.

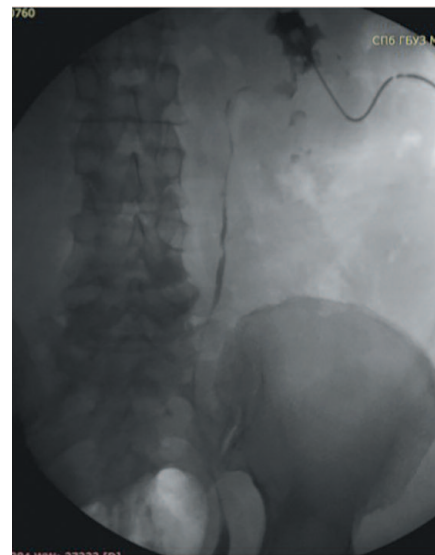


Рис. 2. Антеградная пиелоуретерограмма больной N после перкутанной нефролитотрипсии через верхнюю чашечку. Хорошая проходимость верхних мочевых путей, резидуальных камней нет

В данном клиническом случае выполненная через верхнюю чашечку ПНЛ под УЗ контролем позволила избавиться пациента от коралловидного камня.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ПНЛ остается основным методом лечения больных с крупными и коралловидными камнями почек. Ее результаты, в особенности эффективность, зависят от многих факторов, среди которых основными являются правильно выполненный перкутанный доступ, его безопасная дилатация и контактное дробление камня. Первым шагом к успешной ПНЛ можно назвать выбор оптимальной для пункции чашечки. В клинической практике перкутанный доступ чаще выполняется через нижнюю чашечку, при этом локализации плеврального синуса и органов брюшной полости (печень, селе-

зенка, кишечник) вне траектории пункции и опасность повреждения вышеперечисленных органов сведена до минимума. Но у определенной группы больных может потребоваться доступ через верхнюю чашечку. Показанием к нему могут быть коралловидный нефролитиаз, крупные камни верхней чашечки, ПУС или верхней трети мочеточника. При ПНЛ через нижнюю чашечку возможны технические сложности по удалению камней верхней чашечки или проксимального отдела мочеточника. Это может быть обусловлено такими особенностями ЧЛС почки, как острый угол между направлением нижней чашечки и мочеточника, строением лоханки и др. При подобной анатомии ЧЛС почки и попытке удаления камня мочеточника через нижнюю чашечку из-за выраженного перегиба паренхимы жестким нефроскопом может быть ее разрыв с развитием кровотечения.


Перкутанный доступ через верхнюю чашечку обеспечивает прямой путь вдоль длинной оси почки, позволяет осмотреть большую часть ЧЛС, облегчает манипуляцию ригидным нефроскопом и другими жесткими инструментами. Кроме того, нередко из-за обструкции шейки верхней чашечки лоханочной частью камня она бывает достаточно расширенной, что облегчает ее пункцию и безопасную дилатацию. Однако этот доступ в основном производится выше XII или XI ребер, что обуславливает развитие различных осложнений. По данным литературы частота легочных осложнений при ПНЛ увеличивается с более краниальной пункцией ЧЛС, что связано с анатомическими взаимоотношениями верхнего полюса почки с диафрагмой и плевральной полостью [6,8,11,12]. Пациенты с большим количеством жидкости в плевральной полости нуждаются в ее дренировании. Диагностика легочных осложнений зависит от выраженности симптомов. Признаками повреждения плевры могут

быть плохое насыщение кислородом, одышка и тахипноэ, выделение воздуха из операционной раны после удаления кожуха. При подозрении на развитие подобного осложнения рекомендуется рентгенография грудной клетки, которая не всегда может быть информативной. У 89 пациентов после ПНЛ К. Ogan и соавт. оценивали чувствительность интраоперационной флюороскопии, рентгенографии и КТ грудной клетки на 1-й день после операции, которая составила 1%, 8% и 38%, соответственно. Первые два исследования демонстрировали высокие ложноотрицательные показатели по сравнению с КТ, хотя у большинства больных объем жидкости в плевральной полости был клинически незначимым [13]. R. Munver и соавт. сравнивали надреберный и подреберный доступы у 240 пациентов, у 98 (40,8%) из которых пункция ЧЛС производилась в межреберье. Легочные осложнения при надреберном доступе наблюдались у 7 (7,1%) из 98 больных (1,4% – над XII и 23,1% – над XI ребром). Таким образом, по их данным частота данного осложнения была в 16 раз выше при ПНЛ над XI ребром, чем при доступе над XII ребром. Примечательно, что в одном случае была травма плевральной полости при подреберной ПНЛ [14]. В нашей серии легочные осложнения наблюдались только в основной группе и составили 1,3%.

В исследовании CROES по ПНЛ изолированный монодоступ через нижнюю (I группа) и верхнюю (II группа) чашечку использовался у 3112 (69,2%) и 403 (9,0%) больных, соответственно [10]. Общее количество периоперативных осложнений было выше во второй группе (23,5%/16,1%, $p<0,001$). Однако осложнения по Клавьеу III-V степени отличались незначительно (5,5%/3,2%). Перфорация ЧЛС во II гр. была сравнимо меньше (3,2%/1,8%), но легочные осложнения были достоверно выше (5,8%/1,5%). Мы поддерживаем мнение В. Lojanapriwat и S. Prasopsuk, которые считают, что низкий уро-

вень травмы лоханки обеспечивается прямым перкутанным трактом вдоль почечной оси при доступе через верхнюю чашечку. Они также наблюдали высокий процент легочных осложнений при надреберном доступе (15,3%/1,4%) [15]. По данным того же исследования при ПНЛ гемотрансфузии проводились у 7,3% и 4,0% больных в I и II группах, соответственно. Эффективность ПНЛ во II гр. составила 77,1% и повторное лечение применялось у 15,5% больных, в I гр. эти показатели составили 81,6% и 11,4%, соответственно. Количество коралловидных камней было достоверно выше во II гр. (15,5%/21,7%, $p<0,001$), с чем можно объяснить относительно низкую эффективность ПНЛ.

В нашей серии также при ПНЛ через верхнюю чашечку эффективность операции была ниже (85,8%/90,8%), а количество коралловидных камней было сравнительно больше (25,6%/14,8%). Однако R. Singh и соавт. при ПНЛ через верхнюю чашечку у больных со сложными камнями почек наблюдали достоверно более высокую эффективность, чем при операции через нижнюю чашечку (90,7%/76,4%). Этот факт они объясняют адекватным доступом к многим чашечкам при ПНЛ через верхнюю чашечку, который позволяет легко манипулировать нефроскопом и инструментами в ЧЛС [8]. Подобные результаты также были получены M. Aron и соавт. и N.R. Netto и соавт. [4,5]. M. Aron и соавт. выполнили ПНЛ через верхнюю чашечку у 33 и через нижнюю чашечку у 69 пациентов, и эффективность операции была выше в первой группе [4]. N.R. Netto и соавт. в исследовании включали 16 и 70 пациентов, эффективность ПНЛ была 84,5% и 80%, соответственно [5].

C. Wong и R. Leveillee сообщали об безопасности и эффективности ПНЛ через верхнюю чашечку при лечении больных с коралловидным нефролитиазом [16]. Сложные почечные камни, заполняющие множественные нижние чашечки, 

также являются возможным показанием к ПНЛ через верхнюю чашечку, что обеспечивает оптимальный доступ к ним, быстрый и хороший клиренс с одной пункцией и меньшей потребностью во вторичных операциях. Использование гибкой нефроскопии при этих камнях из-за прямого легкого доступа ко всей полостной системе может улучшить результаты ПНЛ через верхнюю чашечку. Так С. Wong и R. Leveillee дополнительно использовали гибкую нефроскопию после максимального удаления кораллового камня жестким эндоско-

пом, что позволило у 43 (95%) из 45 пациентов полностью избавиться от резидуальных фрагментов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перкутанный доступ через верхнюю чашечку обеспечивает прямой доступ к основной части ЧЛС почки и пиелоуретеральному сегменту. ПНЛ через высокий пункционный ход позволяет удалить максимальную часть кораллового камня и извлечь конкременты верхней трети мочеточника. Наиболее частым осложнением межребер-

ной пункции ЧЛС являются травмы плевральной полости, лечение которых зависит от выраженности симптомов у пациента, иногда требуется денирование плевральной полости. Эффективность ПНЛ при доступе через верхнюю чашечку сравнительно меньше, чем при операции через нижнюю чашечку, что может быть связано с относительно большим количеством больных с коралловидным нефролитиазом. Дополнительная ревизия ЧЛС гибким нефроскопом позволяет снизить количество резидуальных камней и улучшить результаты ПНЛ. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, нефролитиаз, перкутанная нефролитотрипсия.

Key words: urolithiasis, nephrolithiasis, percutaneous nephrolithotripsy.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-54-59

Резюме:

Введение. Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) в основном выполняется через нижнюю чашечку, но у определенной группы пациентов она показана через верхнюю чашечку. Целью нашей работы было сравнение результатов ПНЛ, выполненных через два доступа.

Материалы и методы. В данное исследование были включены результаты ПНЛ у 568 больных с первичными камнями почек, оперированных в клинике урологии СЗГМУ имени Мечникова на базе урологического отделения ГМПБ № 2 и центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы. Больных с рецидивными камнями и предыдущими операциями на почках и верхних мочевыводящих путях (ВМП) в исследование не включали. Мужчин было 360 (63,4%), женщин — 208 (36,6%). Средний возраст больных составил $48,6 \pm 15,2$ (от 28 до 76) года. Пациенты были распределены на две группы: I (основная) группа – 240 (42,5%) ПНЛ выполнены через верхнюю чашечку; II (контрольная) группа – 328 (57,5%) ПНЛ произведены через нижнюю чашечку. Средний размер камня в I группе составил — 2,7 (2,4-3,8) см, а во II группе — 3,0 (2,4-3,8) см. Проводили сравнительный анализ времени и эффективности операции, количества интра- и послеоперационных осложнений, сроков госпитализации.

Результаты. Конверсии в открытое вмешательство не было. В I группе ПНЛ была эффективной у 206 (85,8%) из 240, а во II группе – у 298 (91,0%) из 328 больных. Однако количество пациентов с коралловидным нефролитиазом в I гр. преобладало по сравнению с II гр. (25,6%/14,8%). Среднее время операции ($56,0 \pm 18,5/48,4 \pm 14,5$ мин), сроки госпитализации ($4,5 \pm 1,8/4,2 \pm 1,4$ дней) и обезболивания ($2,4 \pm 1,0/2,2 \pm 0,9$ дней), количество послеоперационной лихорадки

Summary:

Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotripsy through the upper calyx

B.G. Guliev, B.K. Komyakov, E.O. Stetsik, A.Yu. Zaikin

Introduction. Percutaneous nephrolithotripsy (PNL) is mostly performed through the lower calyceal access, but in a distinct group of patients upper calyceal access is indicated. Our study was aimed at comparing results of PNL performed with different access.

Materials and methods. This study includes outcomes of PNL in 568 patients with primary renal stones, who were treated at the urology clinic of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov based on urology department of City Hospital №2 and center of urology and robot-assisted surgery of Mariinsky hospital. Patients with recurrent stones and history of previous renal and upper urinary tract surgery were excluded from this study. There were 360 (63,4%) male patients and 208 (36,6%) female patients. Mean age of patients was $48,6 \pm 15,2$ (28–76) years. Patients were distributed among two groups: I (primary) group – 240 (42,5%) PNL performed through the upper calyx; II (control) group – 328 (57,5%) PNL performed through the lower calyx. Mean stone size in group I was 2,6 (2,4 – 3,8) cm, and in group II it was 3,0 (2,4 – 3,8) cm. We performed a comparative analysis of operative time and efficacy, intraoperative and postoperative complications, hospitalization time.

Results. There were no conversions to open surgery. In group I PNL was effective in 206 (85,8%) of 240 patients, and in group II – in 298 (91,0%) of 328 patients. However, number of patients with staghorn calculi in group I prevailed when compared to group II (25,6% / 14,8%). Mean operative time ($56,0 \pm 18,5 / 48,4 \pm 14,5$ min), hospitalization time ($4,5 \pm 1,8 / 4,2 \pm 1,4$ days) and

(7,9% / 9,1%) достоверно не отличались. Повторные ПНЛ по поводу резидуальных камней не выполнялись. В I гр. к дополнительным вмешательствам прибегали у 34 (14,2%) больных (25 – ДЛТ, 9 – уретероскопия), а II гр. – у 33 (9,0%) (23 – ДЛТ, у 10 – уретероскопия). Травм органов брюшной полости мы не наблюдали. Гемотранфузия проводилась у 17 (7,1%) пациентов I гр. и у 12 (3,6%) – II гр. В основной группе были 3 (1,3%) случая повреждения плевральной полости, приведшего к гидротораксу (2) и гемотораксу (1). Этим больным выполнялась пункция и дренирование. В контрольной группе подобных осложнений не было.

Заключение. Перкутанный доступ через верхнюю чашечку обеспечивает прямой доступ к основной части ЧЛС почки и позволяет удалить максимальную часть коралловидного камня и извлечь конкременты верхней трети мочеточника. Частым осложнением межреберной пункции ЧЛС являются травмы плевральной полости, лечение которых зависит от выраженности симптомов у пациента, иногда требуется дренирование плевральной полости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

analgesia duration ($2,4 \pm 1,0 / 2,2 \pm 0,9$ days), incidence of post-operative fever (7,9% / 8,1%) did not differ significantly. There were no repeat PNL due to residual stones. In group I additional interventions were required in 34 (14,2%) patients (25 – ESWL, 9 – ureteroscopy), in group II – in 33 (9,0%) patients (23 – ESWL, 10 – ureteroscopy). There were no cases of abdominal trauma. Blood transfusion was required in 17 (7,1%) patients in group I and in 12 (3,3%) patients in group II. In primary group there were 3 (1,3%) cases of pleural injury which led to hydrothorax (2 cases) and hemothorax (1 case). These patients underwent puncture and drainage. No such complications were observed in control group.

Conclusion. Percutaneous approach through the upper calyx provides a direct access to the main part of renal collecting system and allows to remove a greater part of a staghorn calculus and to remove upper ureteral stones. A frequent complication of intercostal approach to the collecting system is the pleural injury, which is managed depending on severity of symptoms and may require drainage of pleural cavity.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016; 69(3):475-482. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
2. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA. British Association of Urological Surgeons, Section of Endourology. Percutaneous nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. *Eur Urol* 2012;61(6):1188-93. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.003.
3. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
4. Aron M1, Goel R, Kesarwani PK, Seth A, Gupta NP. Upper pole access for complex lower pole renal calculi. *BJU Int.* 2004; 94(6):849-52.
5. Pedro RN, Netto NR. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2009;23(10):1645-7. doi: 10.1089/end.2009.1531.
6. Mousavi-Bahar SH, Mehrabi S, Moslemi MK. The safety and efficacy of PCNL with supracostal approach in the treatment of renal stones. *Int Urol Nephrol* 2011;43(4):983-987. doi: 10.1007/s11255-011-9916-y
7. Patel AP, Bul D, Pattaras J, Ogan K. Upper pole urologist-obtained percutaneous renal access for PCNL is safe and efficacious. *Can J Urol* 2017; 24(2): 8754- 8758.
8. Singh R, Kankalia SP, Sabale V, Satav V, Mane D, Mulay A, et al. Comparative evaluation of upper versus lower calyceal approach in percutaneous nephrolithotomy for managing complex renal calculi. *Urol Ann* 2015;7(1):31-5. doi: 10.4103/0974-7796.148591.
9. Kara C1, Değirmenci T, Kozacioglu Z, Gunlusoy B, Koras O, Minareci S. Supracostal Approach for PCNL: Is 10th and 11th intercostal space safe according to Clavien classification system? *Int Surg* 2014;99(6):857-62. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00167.1.
10. Tefekli A, Esen T, Olbert PJ, Tolley D, Nadler RB, Sun YH, et al. Isolated upper pole access in PCNL a large-scale analysis from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. *J Urol* 2013;189(2):568-73. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.035.
11. Assaf E, Chalhoub K, Lteif E, Aoun R, Ashou R, Jabbour M. A dynamic anatomical description of the parietal pleura setting safety limits for intercostal percutaneous access. *J Endourol* 2018; 32 (10):919-922. doi: 10.1089/end.2018.0309.
12. McAllister M, Lim K, Torrey R, Chenoweth J, Barker B, Baldwin DD. Intercostal vessels and nerves are at risk for injury during supracostal percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 2011;185(1):329-34. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.007.
13. Ogan K, Corwin TS, Smith T, Watumull LM, Mullican MA, Cadeddu JA, et al. Sensitivity of chest fluoroscopy compared with chest CT and chest radiography for diagnosing hydropneumothorax in association with percutaneous nephrostolithotomy. *Urology* 2003;62(6):988- 992.
14. Munver R, Delvecchio FC, Newman GE, Preminger GM. Critical analysis of supracostal access for percutaneous renal surgery. *J Urol* 2001; 166(4):1242-1246.
15. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. *J Endourol* 2006;20(7):491-4.
16. Wong C, Leveillee RJ. Single upper-pole percutaneous access for treatment of > or = 5-cm complex branched staghorn calculi: is shockwave lithotripsy necessary? *J Endourol* 2002; 16(7):477-81.

Перкутанная нефролитотрипсия: сравнение стандартных и миниинвазивных технологий

В.В. Рогачиков¹, А.В. Кудряшов², Ю.Ф. Брук³, Д.Н. Игнатьев¹

¹ НУЗ «Центральная клиническая больница № 6» ОАО «Российские Железные Дороги»

² ГБУ здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сведения об авторах:

Рогачиков В.В. – к.м.н., уролог Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница № 6» ОАО «Российские Железные Дороги», Rogachikov@mail.ru, AuthorID 535395

Rogachykov V.V. – PhD, urologist of non-state healthcare institution «Central clinical hospital № 6», Open Society «Russian Railways», Rogachikov@mail.ru

Кудряшов А.В. – врач уролог Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Dr_kudryashov@mail.ru

Kudryashov A.V. – urologist State budgetary institution of health care of the city of Moscow «City clinical hospital No. 15 of O. M. Filatova» of Department of health care of the city of Moscow, Dr_kudryashov@mail.ru, ORCID 0000-0002-9270-8385

Брук Ю.Ф. – врач-уролог Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, mosurolog@gmail.com, AuthorID 535392

Brook Yu.F. – urologist Federal state budgetary institution «National medical and surgical Center named after N. So. Pirogov» of the Ministry of health of the Russian Federation, mosurolog@gmail.com

Игнатьев Д.Н. – врач-уролог Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница № 6» ОАО «Российские Железные Дороги», denis_nikitich@mail.ru

Ignatiev D.N. – urologist of non-state healthcare institution «Central clinical hospital № 6», Open Society «Russian Railways», denis_nikitich@mail.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из наиболее распространенных и часто рецидивирующих заболеваний [1]. Пациенты с данным заболеванием проводят в стационаре практически половину (48,3%) койко-дней от всех урологических нозологий [2]. Благодаря развитию альтернативных миниинвазивных методов оперативного лечения, доля открытых методик неуклонно уменьшается. В крупных клинических центрах, накопивших знания и значительный опыт по хирургическому лечению нефролитиаза, потребность в открытых операциях отсутствует [3]. Так, в последнее время по мере развития комбинированных эндоскопических интра-ренальных технологий к абсолютным показаниям и открытому доступу можно отнести только один пункт – нефункционирующая почка, и в этом случае легко может быть выполнен лапаро- или ретроперитонеоскопический доступ [4].

Экстракорпоральная и чрескожная нефролитотрипсия с 80-х годов XX века явились альтернативой открытым оперативным методикам. Мотивом для разработки новых миниинвазивных направлений послужили следующие постулаты: несоответствие времени, затрачиваемого на выполнение доступа и основного этапа операции; высокий травматизм и значимое уменьшение объема функционирующей паренхимы почки; отсутствие интраоперационной визуализации внутренних структур объекта вмешательства; высокий уровень осложнений после стандартных операций и длительный срок реабилитации [5].

Благодаря совершенствованию и внедрению в лечебный процесс новых компьютерных навигационных технологий, эндоскопического оборудования и методов литодеструкции, перспективы и возможности хирургии уролитиаза выросли многократно. Чрескожные пункти-онно-дилатационные методы позволили достичь результатов, сопоставимых с результатами

традиционно-открытых операций, а, зачастую, и превышающих их по критериям полного калькулезного освобождения, а также добиться ускоренных сроков реабилитации и малых, по количеству и уровню, осложнений.

Стремление мирового урологического сообщества к миниатюризации процедуры существует уже более 15 лет. По данным многочисленных исследований выяснено, что традиционная перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛЛ) (26-30 Ch) имеет ряд специфических осложнений, в 29-83% случаев обусловленных дилатацией кожно-почечного тракта и ренальными манипуляциями [6]. Поэтому мини-технологии, разработанные с целью нивелирования травматичности доступа, направлены на уменьшение рисков осложнений, в основном геморрагических, однако при этом они характеризуются удлинением времени оперативных вмешательств по причине необходимости более мелкой фрагментации камня и длительности их извлечения через тубус малого диа-

метра. Закономерным продолжением мини-технологий служит развитие «fasttrack» стратегии и, в конечном итоге, бездренажных методов, имеющих основной целью ускорение реабилитации и сокращение госпитального периода [7,8].

С целью увеличения эффективности лечения на современном этапе происходит постепенное замещение экстракорпоральных и стандартных чрескожных операций мини- и микроперкутантными технологиями, предполагающими литодеструкцию и экстракцию высокоплотных камней малых (менее 1-2 см), а иногда и крупных размеров. Доказано, что данная методика позволяет значимо уменьшить площадь травмируемой паренхимы, сохранить ее функциональную способность, нивелировать риски интра- и послеоперационных осложнений, сократить сроки анальгезии и госпитального периода.

Изучение проблем перкутанной хирургии нефролитиаза продолжается и по сей день [9-16].

Мы предполагаем, что одним из перспективных направлений может быть разработка и усовершенствование инструментария с целью минимизации и уменьшения травматизма доступа независимо от величины и локализации камня, а также создание условий для эффективной и быстрой литодеструкции (экстракции) с последующим применением бездренажной техники вмешательства [9]. Необходимость дальнейшего развития минимально-инвазивных методик также продиктовано определенным спектром наиболее часто встречающихся осложнений и особенностями периоперационного периода перкутантных технологий, что продемонстрировано в данном исследовании [10,11,12].

Цель: Сравнительная оценка эффективности перкутанной стандартной и мининефролитотрипсии у пациентов с крупными (до 2,5-3 см) камнями почек и мочеточника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова с 2010 года спектр лечения нефролитиаза представлен минимально-инвазивными технологиями с использованием перкутанного доступа. За истекший период при МКБ открытый доступ нами использовался в единичных случаях (последний раз в 2014 году) преимущественно применялись экстракорпоральные и эндоскопические методы литотрипсии. Перкутантные технологии заняли достойное место в лечении данного недуга, позволив многократно уменьшить сроки медицинской реабилитации. В серии наших исследований использована традиционная техника перкутанной нефролитотрипсии в положении на животе (prone position) с применением комбинированной (УЗ и R) навигации под эндотрахеальным наркозом.

Настоящее исследование основано на анализе данных 215 пациентов, оперированных по поводу нефролитиаза в клинике урологии и нефрологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова с мая 2015 г. по декабрь 2017 г. Всем пациентам определены показания к применению минимально-инвазивных технологий с использованием современных рентгеновских и ультразвуковых навигационных систем. Стандартная перкутанная нефролитотрипсия (СНЛЛ) и экстракция (нефролитотрипсия), предполагающая использование доступа величиной 30 Ch, произведена 112 пациентам, которые составили I группу. Перкутанная мининефролитотрипсия (МНЛЛ) с доступом 15 (16,5) Ch проведена 103 пациентам, которые составили II группу. Средний возраст пациентов мужского пола (N=120) был 51,8 лет, а женского (N=95) – 53,6.

В алгоритм предоперационного обследования включены клинические, лабораторные, радионуклидные, рентгенологические, ульт-

развуковые, инструментальные и эндоскопические методы. Критерии включения:

- Одиночные и коралловидные (K1) камни почек и верхней трети мочеточника размером от 2,5 до 3,0 см или объемом от 8 до 14 см³.
- Отсутствие активного воспалительного процесса в верхних мочевых путях.
- Отсутствие внутренних и наружных дренажей мочевых путей.
- Отсутствие аномалий развития и предшествующих операций.
- Индекс массы тела (ИМТ) не более 35 (максимально 1 ст ожирения).
- Все операции выполнялись одним хирургом.

К исследуемым параметрам отнесены – возраст, пол, ИМТ, размер камня, его структура и плотность, калькулезная локализация, вовлеченность чашечек, степень обструкции, длина пункционного тракта, анестезиологические риски, сроки госпитализации, время этапов операции, количество пункций, кровопотеря, время рентгенологического скрининга, периоперационные осложнения, уровень калькулезного освобождения, использованные технологии дезинтеграции.

Всем пациентам проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ Philips Brilliance 64) с толщиной реконструкции 2 мм. Нативная фаза исследования предполагала оценку расположения конкрементов почек, мочевыводящих путей, уточнение их размеров, а также определение среднего денсиметрического показателя измеряемого в единицах Хаунсфилда (Hu). В артериальную и венозную фазу оценивалась почечная паренхима (дифференцировка коркового и мозгового вещества почки, толщина коркового слоя, архитектура артериального и венозного русла, размеры почек и их положение). В отсроченную фазу определялись размеры лоханки, чашечек, тип нижней группы чашечек, фенотип строения центрального сегмента

по Semprao FJB, фронтально-сагиттальная морфометрия (шеечно-фронтальный угол), размер задней нижней чашечки и шейки. Для измерения углов, размеров чашечек и их длины, толщины паренхимы почки, длины лоханки использовалась проекция максимальной интенсивности (MIP), выполненная в поперечном сечении через середину чашечно-лоханочной системы. Построение заполненной контрастом чашечно-лоханочной системы проводилось с применением программы мультипланарной реконструкции (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ почек с мультипланарной реконструкцией

МСКТ на дооперационном этапе позволила определить морфометрическую модель предстоящего оперативного вмешательства, спланировать пункционный доступ на трехмерной модели почки с учетом строения ЧЛС, размеров и плотности камня, сосудистой архитектоники, определить наиболее короткий путь к конкременту, предположить доступные и недоступные зоны для ригидного эндоскопа, необходимость формирования дополнительных каналов. Измерение предполагаемого угла наклона нефроскопа позволило определить безопасную величину гипертракции инструмента и возможность ликвидации конкремента (рис. 2).

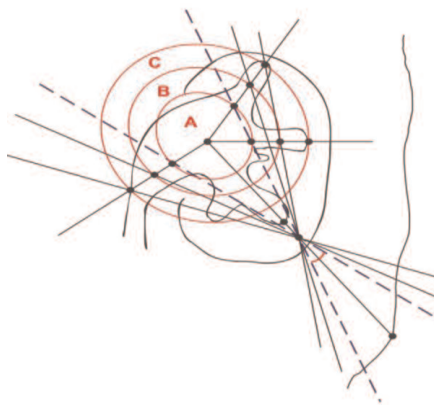


Рис. 2. Зоны визуального и инструментального доступа при нефроскопии (А, В, С)

Если при распространенности нефролитиаза в пределах зоны А, что соответствует объему кораллоподобного калькулезного процесса К1, перспективное смещение нефроскопа не превышает 45 гр., то при степени К2-К4 гипертракция инструмента может достигать 90 и более градусов при извлечении камней из зон В и С (рис. 2). Интраоперационная рентгеноскопия в сочетании с видеоэндоскопией позволила определить доступные зоны для оперативных манипуляций, а также исключить запредельные манипуляции с целью профилактики травмы паренхимы почки и кровотечения.

Доказано, что анатомия чашечно-лоханочной системы является основополагающим фактором, определяющим интраоперационную тактику, возможность и целесообразность использования стандартных или мини-инвазивных технологий. Однако в нашем случае необходимость использования мини-хирургической техники при ликвидации крупных камней изначально была продиктована полнокровностью и временным отсутствием стандартного нефроскопа 26 Ch.

Для изучения функционального состояния почек в до- и послеоперационном периоде были использованы лабораторные клиренсты и реносцинтиграфия. В послеоперационном периоде в алгоритм диагностики включены методы динамической сонографии, бактериологического исследования мочи,

спектральной оценки удаленных конкрементов. Структурные изменения, фокальные дефекты паренхимы определялись благодаря использованию однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ОФЭКТ (рис. 3). Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с модифицированной классификацией Клавьен-Диндо (Clavien-gradingsystem).

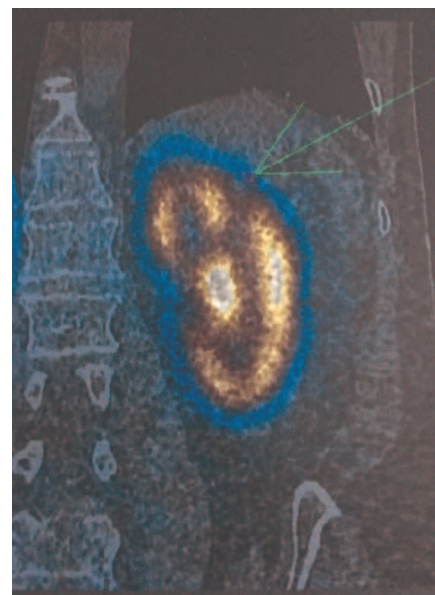


Рис. 3. ОФЭКТ после перкутанной нефролитотрипсии. Дефект паренхимы верхнего полюса почки после СНЛЛ

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 52,7 лет. Соотношение мужчин и женщин определено как 54 и 46%. Индекс массы тела (более 30) в 65% случаев превышал физиологически нормальные значения, но не превосходил значения 1 степени ожирения. Размеры камней в двух группах равноценно находились в рамках исследуемых параметров, имея в 43% объем конкремента меньше и в 57% – больше 12 см³. Одиночные камни обнаружены у 82% (у 85 – в I группе, у 91 – во II группе), кораллоподобные у 18% (у 27 и 12, соответственно) пациентов. У 28%, 57%, 9% пациентов камни локализовались в чашечке, лоханке и лоханочно-мочеточниковом сегменте, соответственно, без значимых

Таблица 1. Особенности этапов СНЛЛ и МНЛЛ

Этапы	I группа Стандарт	II группа Мини	Особенности
1. Доступ - пункция (кол/время) - дилатация (одноэтап/многоэтап)	2,5/15 мин 10/17 мин	1,3/7 мин 7/12 мин	Более длительный этап пункции в стандартном варианте обусловлен необходимостью более точной пенетрации чашечки через форникс для уменьшения риска геморрагии
2. Дезинтеграция	21 мин	29 мин	Скорость дезинтеграции выше при использовании УЗ технологий, применимых только в стандартном варианте
3. Экстракция	28 мин	49 мин	При разрушении камня 3 см (объемом до 15 см ³) формируется до 1000 фрагментов в 3 мм, что удлиняет время экстракции через тубус малого диаметра
4. Дренирование	7 мин	5 мин	Время этапа нефростомии зависит от типа дренажа (Нелатон, Фоли, Малеко) и продолжительнее при баллонной методике

статистических различий в группах. Крупные камни верхней трети мочеточника (от 2,5 до 3,0 см), потребовавшие ретроградного трансуретрального перемещения в лоханку и чрескожной методики литодеструкции, выявлены в 18 (6%) случаях. Признаки обструкции и нарушения интрааренальной уродинамики отмечены у 32% больных, с равнозначным уровнем в стандартной и мини-группах. Анамнестические данные наличия хронической инфекции мочевых путей зарегистрированы у 74 (34,5%) пациентов (39 в I, 35 во II группе). Время предоперационной подготовки не превышало 1 дня. Средняя продолжительность операции – 110 (диапазон 65-240) минут: в I группе – 98 минут, во II – 134 минуты.

При стандартной методике этап доступа занимал больше времени, чем при мини-, а этапы фрагментации и экстракции – меньше. Распределение продолжительности этапов в зависимости от использованных технологий представлены в таблице 1.

Продолжительность рентгенологического скрининга составила 12 (диапазон 5 – 37) минут (в первой – 15, во второй – 9). Интраоперационная доза облучения составила 5,3 (2,2-16,5) мЗв. В среднем длина пункционного тракта соответствовала 8,5 см (диапазон от 5 до 18 см).

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien после ПНЛЛ

Степень тяжести осложнений	Осложнения и дополнительные методы лечения	Количество больных	
		I группа	II группа
Степень I (отклонение от нормального течения без необходимости коррекции терапии)	Преходящее повышение креатинина крови	9	7
	Длительная макрогематурия	11	3
	Выраженный болевой синдром	7	2
	Дислокация нефростомического дренажа	5	11
Степень II (требуется применение дополнительных препаратов)	Активизация инфекции мочевых путей (коррекция а/б терапии)	13	11
	Постгеморрагическая анемия (гемотрансфузия)	2	0
Степень IIIa (необходимо хирургическое, эндоскопическое вмешательство без общей анестезии)	Длительное заживление кожно-почечного свища	5	1
	Миграция резидуальных камней с обструкцией мочеточника	6	5
	Паренхиматозное кровотечение, обусловленное артерио-венозной фистулой	3	0
	Дислокация нефростомического дренажа, мочеточникового катетера	2	0
Степень IIIb (необходимо вмешательство под общей анестезией)	Паренхиматозное кровотечение после удаления нефростомы	2	0
	Миграция резидуальных камней с обструкцией мочеточника	3	2
Степень IV (осложнения, требующие интенсивного лечения в РО Степень IVa (дисфункция 1 органа))	Сепсис, ОПН	1	0
Степень IVb (полиорганная недостаточность)	Сепсис, полиорганная недостаточность	1	0
d (нарушение функции)	Остаточные явления почечной недостаточности	4	1

свободе манипуляций, достижении полного калькулезного освобождения, отсутствии фокальных изменений паренхимы, безопасной возможности использования дополнительных портов, быстром восстановлении почечной функции, отсутствии необходимости наружного дренирования, возможности использования «fasttrack» технологий и сокращении времени до восстановления трудоспособности.

Почему данные методики не вытеснили стандартные? Наверняка это длительность этапа фрагментации, использование «медленных» методов дезинтеграции без эффекта аспирации, отсутствие возможности крупногабаритной экстракции, худшая эндоскопическая визуализация, большее время рентгенологического скрининга. Минимизация кожно-почечного канала, по нашему мнению, в большинстве случаев позволяет избежать повреждения крупных паренхиматозных сосудов, ускорить пенетрацию ЧЛС по причине исключения необходимости поиска и использования бессосудистой зоны, а также улучшить интраоперационную эндовизуализацию и обеспечить полноценную калькулезную свободу.

Прогрессивная миниатюризация перкутанных процедур началась с внедрения миди-, мини-, микро-технологий с целью исключения, в основном геморрагических (достигающих уровня 29-83%), осложнений при формировании паренхиматозного канала диаметром 30-36 Ch. Доказано, что уменьшение размеров и одношаговая дилатация чрескожного тракта в большинстве случаев нивелирует трудности процедуры. К тому же, уже бесспорен тот факт, что миниперк позволяет избежать ограничения рутинных технологий – непредсказуемость результатов дистанционной литотрипсии и последующую длительность реабилитации, высокую стоимость и недолговечность фиброволоконного оборудования, повышенный риск неконтролируемой интра-

ренальной гипертензии и инфекционных осложнений ретроградной эндоскопии, геморрагические проблемы и трудности внутривидеочечных манипуляций стандартной нефролитотрипсии. Также важен факт уменьшения диаметра пункционного канала для безопасных перкутанных манипуляций.

Основной компонент эффективности чрескожной процедуры – этап дезинтеграции и оптимальной фрагментации конкремента. Для достижения наиболее короткого периода калькулезного разрушения существуют технические особенности в зависимости от применяемого оборудования. При использовании методов лазерной деструкции скорость фрагментации пропорциональна применяемым методикам и структуре камня. Малая мощность лазера при высокой частоте импульсов (низкая энергия до 0,5 J) приводит к формированию микрофрагментов и вымыванию их из полостной системы, благодаря эффекту Бернулли, но занимает крайне длительное время (1 см³ в час). Достижение энергии до 1,5-2,0 J (высокая мощность при низкой частоте) значительно сокращает время дезинтеграции и экстракции при условии достаточной величины доступа для возможности извлечения крупных фрагментов до 10 мм. Пневматическая нефролитотрипсия малотравматична, высокоэффективна независимо от структуры камня, но имеет выраженную пропульсию и требует мелкой фрагментации при необходимости использования минидоступа. Наиболее быстрый и результативный метод сочетания ультразвукового разрушения и аспирации имеет ограничения при фрагментации плотных моногидратных структур, необходимость достаточного рабочего канала эндоскопа и риски термических повреждений. Комбинация методов (пневматическая+ультразвуковая) значительно повышает скорость и эффективность фрагментации в ущерб возможностям аспирации фрагментов.

Преимущества стандартного доступа и ультразвукового метода литодеструкции обоснованы возможностью использования широкого манипуляционного канала и, соответственно, сонотрода достаточной величины, а также возможностью крупногабаритной (до 1 см) литоэкстракции. При этом низкое внутривидеочечное давление обеспечивается кожухом 30 Ch, что исключает развитие пиеловенозных и пиелотубулярных рефлюксов.

Любые урологические операции при уролитиазе могут приводить к травме почечной паренхимы, а периоперационные осложнения, такие как обструкция и активизация мочевой инфекции, дополнительно повышают риск развития хронической болезни почек. Не секрет, что традиционная открытая хирургия нефролитиаза зачастую ассоциирована с паренхиматозной инцизией, ишемизацией почечной ткани и последующим стойким снижением функциональной способности органа. Минимально-инвазивная хирургия также не лишена риска почечного повреждения. В результате экспериментальных исследований выявлены фокальные микроструктурные изменения паренхимы после сеанса экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (субкапсулярные гематомы, эндотелиальные повреждения, локальный фиброз) и, как следствие, снижение фильтрационной активности и канальцевые нарушения [17,18]. Ретроградная интратанальная хирургия обеспечивает качественный эндовизуальный контроль, однако не обходится без повышения внутривидеочечного давления. При активной ирригации пик интратанального давления может превышать нормальные значения в несколько раз, вызывая пиело-венозные, пиело-тубулярные, пиело-лимфатические рефлюксы и повреждение паренхимы, что приближает пациента к почечной дисфункции и не исключает септических осложнений. Чрескожные

манипуляции на верхних мочевых путях опасны ранением паренхиматозных сосудов, перфорацией ЧЛС и экстравазацией мочи, активизацией инфекционно-воспалительно-го процесса. К тому же стандартная перкутанная процедура с формированием канала не менее 30 Ch зачастую приводит к локальному рубцеванию паренхимы размером до 2-5 % общей кортикальной площади [9].

Известно, что основными факторами рецидивирования нефролитиаза являются метаболические нарушения, изменения уродинамики верхних мочевых путей (в том числе послеоперационные), врожденные дефекты канальцевого аппарата и инфекционные составляющие. Но основополагающей причиной раннего формирования литогенного субстрата служит неполное калькулезное очищение, которое, в свою очередь, зависит от строения ЧЛС, конфигурации камня, оптимальной точки доступа и величины кожно-почечного канала. Статистические данные нашего исследования указывают на лучшую степень освобождения при использовании минидоступа. Данные технологии позволяют нивелировать ограничения доступа при анатомически малой величине пунктируемой чашечки, осуществить при необходимости безопасную гипертракцию инструмента, проникнуть в малодоступные зоны собирательной системы с целью визуального контакта с фраг-

ментами камня. К тому же, уменьшение агрессивности урологической процедуры закономерно снижает степень повреждения тубулярных структур и уровень нарушения гломерулярной функции.

Учитывая гладкое течение послеоперационного периода, мы пришли к мнению о возможности раннего удаления нефростомы с целью сокращения сроков реабилитации и профилактики развития нозокомиальных осложнений. В большинстве случаев сокращение сроков чрескожного дренирования (до 1 суток) стало возможно при использовании мини-метода. При этом только 5% пациентов подвергнуто ретроградной установке стента в связи с длительным заживлением почечно-кожного свища после удаления нефростомы 14-16 Ch и 15% – после удаления дренажа 26-30 Ch. Гемодинамически значимое кровотечение отмечено только у 3 пациентов после удаления дренажной системы диаметром 30 Ch.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перкутанная мининефролитолапаксия на сегодняшний момент является высокоэффективным и малотравматичным методом, позволяющим избавить пациентов даже от коралловидного нефролитиаза, снизить возможные интра- и послеоперационные риски и вернуть пациентов к полноцен-

ной трудовой деятельности в кратчайшие сроки [13]. Рентген-эндоскопические методы продемонстрировали хорошую переносимость и возможность применения у лиц с тяжелой сопутствующей патологией, с наличием сочетанных урологических заболеваний, а также с повышенным хирургическим риском для открытого оперативного вмешательства. На данном этапе развития рентген-телевизионной, ультразвуковой и эндоскопической техники, оборудования для контактной литодеструкции, показания к проведению ПНЛЛ расширяются, а эффективность ее увеличивается [14-16]. Однако, анализируя многолетний многоцентровой опыт лечения МКБ, остается ряд актуальных вопросов, требующих решения в рамках доказательной медицины: определение минимального и максимального размера камня для применения перкутанных методик, оптимальных методов навигации для безопасного формирования кожно-почечного канала и его величины; поиск и конструирование эффективных технологий фрагментации конкрементов и полноты их извлечения, методик уменьшения радиологического скрининга и профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, а также место минимально-инвазивных технологий в общем спектре хирургии нефролитиаза [20]. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, перкутанная мининефролитолитотрипсия, перкутанная нефролитолапаксия.

Key words: urolithiasis, percutaneous minitrolithotripsy, percutaneous nephrolitholapaxy.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-60-68

Резюме:

Введение: Перспективы и возможности хирургии уролитиаза выросли многократно за последнее время. Чрескожные пункционно-дилатационные методы позволили достичь результатов, сопоставимых с традиционно-открытым. Мини- и микроперкутанные технологии предполагают литодеструкцию и экстракцию камней малых (менее 1-2 см), а иногда и крупных размеров. Это позволяет уменьшить площадь травмируемой паренхимы, сохранить ее функциональную

Summary:

Percutaneous nephrolithotripsy: comparison of standard and minimally invasive technologies

V.V. Rogachikov, A.V. Kudryashov, Yu.F. Brook, D.N. Ignatiev

Introduction: Perspectives and possibilities of urolithiasis surgical treatment have greatly increased during the last years.

способность, нивелировать риски интра- и послеоперационных осложнений, сократить сроки анальгезии и госпитального периода.

Цель: Сравнительная оценка эффективности перкутанной стандартной и мининефролитолапаксии у пациентов с крупными (до 2,5-3 см) камнями почек и мочеточника.

Материалы и методы: В клинике урологии НМХЦ им. Н.И.Пирогова 215 пациентов оперированы по поводу нефролитиаза с мая 2015 г. по декабрь 2017 г. Стандартная (СНЛЛ) перкутанная нефролитотрипсия и экстракция (нефролитолапаксия), предполагающая использование доступа величиной 30 Ch, произведена 112 пациентам – I группа. Перкутанная мининефролитолапаксия (МНЛЛ) с доступом 15 (16,5) Ch – 103 (II группа).

Результаты: Размеры камней в двух группах равноценно находились в рамках исследуемых параметров, имея в 43% объем конкремента меньше и в 57% – больше 12 см³. Одиночные камни обнаружены у 82% (у 85 в I группе, у 91 во II), коралловидные у 18% (у 27 и 12, соответственно) пациентов. У 28%, 57%, 9% пациентов камни локализовались в чашечке, лоханке и лоханочно-мочеточниковом сегменте, соответственно, без значимых статистических различий в группах. Признаки обструкции и нарушения интратрениальной уродинамики выявлены в 32%, с равнозначным уровнем в стандартной и мини-группах. Средняя продолжительность операции – 110 (диапазон 65 – 240) минут, в I группе – 98 минут, во II – 134 минуты.

Продолжительность рентгенологического скрининга 12 (диапазон 5 – 37) минут (в I – 15, во II – 9). Осложнения, обусловленные оперативным вмешательством, представлены кровотечением (14%), перфорацией верхних мочевых путей (7%). Переливание крови потребовалось 2 пациентам стандартной группы. Активизация мочевой инфекции потребовала коррекции антибактериальной терапии у 11% пациентов. Уровень полного калькулезного освобождения составил после операции 67% (в I группе – 61%, во II – 88%, через 1 месяц – 89% (82 и 96%, соответственно). По данным радиоизотопных методов – скорость восстановления функциональной способности почек не зависит от величины доступа. Фокальный дефект паренхимы выявлен у 36% пациентов после проведения стандартной методики.

Обсуждение: В чем же преимущество миниинвазивных технологий? Это низкие риски осложнений, малая продолжительность этапа доступа, скупулесность и большая свобода манипуляций, достижение полного калькулезного освобождения, отсутствие фокальных изменений паренхимы, безопасная возможность использования дополнительных портов, быстрое восстановление почечной функции, отсутствие необходимости наружного дренирования, возможность использования «fasttrack» технологий и сокращение времени до восстановления трудоспособности. В чем же недостатки малого доступа? Это длительность этапа фрагментации, использование «медленных» методов дезинтеграции без эффекта аспирации, отсутствие возможности крупногабаритной экстракции, худшая эндоскопическая визуализация, большее время рентгенологического скрининга. Минимизация кожно-почечного канала позволяет избежать повреждение крупных паренхиматозных сосудов, ускорить пенетрацию ЧЛС, а также улучшить интраоперационную эндовизуализацию и обеспечить полноценную калькулезную свободу.

Выводы: Перкутанная мининефролитолапаксия на сегодняшний момент является высокоэффективным и малотравматичным методом, позволяющим избавить пациентов даже от коралловидного нефролитиаза, снизить возможные интра- и послеоперационные риски и вернуть пациентов к полноценной трудовой деятельности в кратчайшие сроки. Рентген-эндоскопические методы продемонстрировали хорошую переносимость и возможность применения у лиц с тяжелой сопутствующей патологией, с наличием сочетанных урологических заболеваний, а также с повышенным хирургическим риском для открытого оперативного вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aim: A comparative evaluation of efficacy of standard percutaneous nephrolithotripsy and mini-nephrolitholapaxy in patients with large (up to 2,5 - 3 cm) renal and ureteral stones.

Materials and methods: In urology clinic of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 215 patients were treated for nephrolithiasis between May 2015 and December 2017. Standard (SNL) nephrolithotripsy and extraction (nephrolitholapaxy) requiring a 30 Ch access was performed in 112, who comprised group 1. Percutaneous mini-nephrolitholapaxy (MNL) through 15 (16,5) Ch was performed in 103 patients (group 2).

Results: Stone size in two groups was within set limits, with 43% of stones being smaller and 57% stones being larger than 12 cm³. Solitary stones were found in 82% (85 in group 1, 91 in group 2) patients, staghorn calculi were found in 18% (in 27 and 12 respectively) patients. In 28%, 57%, 9% patients stones were located in calyces, pelvis and ureteropelvic junction respectively, without significant differences between groups. Signs of obstruction and impairment of intrarenal urodynamics were found in 32% patients with similar distribution in groups 1 and 2. Mean operative time was 110 (65 – 240) minutes, in group 1 – 98 minutes, in group 2 – 134 minutes.

Duration of x-ray screening was 12 (5 - 37) minutes (15 in group 1, 9 in group 2). Complications caused by surgical intervention were represented by bleeding (14%) and upper urinary tract perforation (7%).

Blood transfusion was required in 2 patients from standard group. Emergent urinary infection required adjustment of antibacterial therapy in 11% of patients.

Stone free rate after surgery was 67% (61% in group 1, 88% in group 2), and 1 month after the surgery it was 89% (82% and 96% respectively). According to nuclear renal scan, recovery of renal function doesn't depend on access width. Focal damage to parenchyma was found in 36% of patients who underwent standard treatment.

Conclusion: Percutaneous mini-nephrolitholapaxy today is a highly efficacious and minimally invasive technique which allows to get rid even of staghorn nephrolithiasis, to decrease possible intraoperative and postoperative risks and to return the patient to fully active state within the shortest time.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Руденко В.И., Григорьев Н.А., Еникеев М.Э., Сорокин Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении мочекаменной болезни. М.: Литтерра, 2007. С. 5.
2. Кривонос О.В., Скачкова Е.И., Малхасян В.А., Пушкарь Д.Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. *Вестник Российского общества урологов*. М.: Вестник РОУ, 2012. С.2.
3. Paik ML, Resnick MI. A role for open stone surgery? *Urol Clin North Am* 2000;27(2):323-31
4. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. Учебное пособие для врачей. М.: Издательский центр «Академия», 2006. С. 3.
5. Рогачиков В.В., Нестеров С.Н., Ильченко Д.Н., Тевлин К.П., Кудряшов А.В. Перкутанная нефролитотомия: прошлое, настоящее, будущее... *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(2): 58-66
6. De La Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
7. Shen P, Liu Y, Wang J. Nephrostomy tube-free versus nephrostomy tube for renal drainage after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2012;88(3):298-306. doi: 10.1159/000332151
8. Crook TJ, Lockyer CR, Keoghane SR, Walmsley BH. Totally tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2008;22(2):25-28. doi: 10.1089/end.2006.0034
9. Zeng G, Zhu W, Lam W. Miniaturised percutaneous nephrolithotomy: Its role in the treatment of urolithiasis and our experience. *Asian J Urol* 2018;5(4):295-302. doi: 10.1016/j.ajur.2018.05.001.
10. Khadgi S, Shrestha B, Ibrahim H, Shrestha S, ElSheemy MS, Al-Kandari AM. Mini-percutaneous nephrolithotomy for stones in anomalous-kidneys: a prospective study. *Urolithiasis* 2017;45(4):407-414. doi: 10.1007/s00240-016-0926-1.
11. Akbulut F, Ucpinar B, Savun M, Kucuktopcu O, Ozgor F, Simsek A, et al. A major complication in micropercutaneous nephrolithotomy: upper calyceal perforation with extrarenal migration of stone fragments due to increased intrarenal pelvic pressure. *Case Rep Urol* 2015;2015:792780. doi: 10.1155/2015/792780.
12. Chen Y, Feng J, Duan H, Yue Y, Zhang C, Deng T, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for surgical treatment of patients with staghorn stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(1):e0206810. doi: 10.1371/journal.pone.0206810.
13. Assimos DG. Mini vs standard percutaneous nephrolithotomy for renal stones: a comparative study. *J Urol* 2018;200(4):693. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.052.
14. Cai C, Liu Y, Zhong W, Zhu W, Zhao Z, Wu W, et al. The Clinical application of new generation super-mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of ≥ 20 mm renal stones. *J Endourol* 2019 Mar 7. doi: 10.1089/end.2018.0747.
15. Chen S, Zhu L, Yang S, Wu W, Liao L, Tan J. High- vs low-power holmium laser lithotripsy: a prospective, randomized study in patients undergoing multitract minipercutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2012;79(2):293-7. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.036.
16. Kandemir A, Guven S, Balasar M, Sonmez MG, Taskapu H, Gurbuz R. A prospective randomized comparison of micropercutaneous nephrolithotomy (Microperc) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for the management of lower pole kidney stones. *World J Urol* 2017;35(11):1771-1776. doi: 10.1007/s00345-017-2058-9.
17. Liedl B, Kleber L, Hofstetter A. The effect of multiple ESWL on renal function and arterial blood pressure. *J Endourol* 1995; 9(1):167.
18. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии, их лечение и профилактика. Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук, Москва, 2003. 53 с.
19. Unsal A, Koca G, Resorlu B, Bayindir M, Korkmaz M. Effect of percutaneous nephrolithotomy and tract dilatation methods on renal function: assessment by quantitative single-photon emission computed tomography of technetium - 99m - dimercaptosuccinic acid uptake by the kidneys. *J Endourol* 2010;24(9):1497-502. doi: 10.1089/end.2010.0008.
20. Ghani KR, Andonian S, Bultitude M, Desai M, Giusti G, Okhunov Z, et al. *Percutaneous nephrolithotomy: update, trends, and future directions*. *Eur Urol* 2016;70(2):382-96. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.047.

REFERENCES (1, 2, 4, 5, 18)

1. Alyaev YU.G., Grigoryan V.A., Rudenko V.I., Grigor'ev N.A., Enikeev M.E., Sorokin N.I. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii mochekamennoy bolezni. [Modern technologies in the diagnosis and treatment of urolithiasis]. M.: Litterra, 2007. P. 5. (In Russian)
2. Krivonos O.V., Skachkova E.I., Malhasyan V.A., Pushkar D.Yu. Sostoyanie, problemy i perspektivy razvitiya Rossijskoy urologicheskoy sluzhby. [State, problems and development prospects of the Russian Urological Service]. *Vestnik Rossijskogo obshchestva urologov*. M.: Vestnik ROU, 2012. P. 2. (In Russian)
4. Kolpakov I.S. Mochekamennaya bolezni. [Urolithiasis]. M.: Izdatel'skiy centr «Akademiya», 2006. P. 3. (In Russian)
5. Rogachikov V.V., Nesterov S.N., Il'chenko D.N., Tevlin K.P., Kudryashov A.V. Perkutannaya nefrolitolapaksiya: proshloe, nastoyashchee, budushchee... [Summary: Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future...] *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(2): 58-66. (In Russian)
18. Beshliev D.A. Opasnosti, oshibki, oslozhneniya distancionnoj litotripsii, ih lechenie i profilaktika. Dr. Med.Sci [thesis]. Moscow, 2003, 53 p. (In Russian)



- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса OKSALIT способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

ОКСАЛИТ

В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Выбор медикаментозной терапии у пациентов после биполярной трансуретральной резекции предстательной железы в зависимости от ее исходных размеров

А.Г. Мартов¹, Д.Е. Турин¹, Д.В. Ергаков¹, А.С. Андронов¹, А.А. Камалов²

¹ Кафедра урологии и андрологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы

² МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

Сведения об авторах:

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА РФ, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ ГКБ имени Д.Д. Плетнева, martovalex@mail.ru, AuthorID 788667

Martov A.G. – Dr. Sci., professor, head of the Department of Urology and Andrology of Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyana FMBA RF, Head of the Urology Department of State Budgetary Health city hospital named after D.D. Pletnev, martovalex@mail.ru, ORCID 0000-0001-6324-6110

Ергаков Д.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА РФ, врач-уролог урологического отделения, ГБУЗ ГКБ имени Д.Д. Плетнева, dergakov@mail.ru

Yergakov D.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyana FMBA RF, urologist of the Urology Department of State Budgetary Health city hospital named after D.D. Pletnev, dergakov@mail.ru, ORCID 0000-0003-1682-7208

Турин Д.Е. – аспирант кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА РФ, врач ФГБУ «12 КДЦ» Минобороны РФ, dmit.turin2013@yandex.ru

Turin D.E. – postgraduate student of the department of urology and andrology of Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyana FMBA RF, urologist of «12 CDC» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, dmit.turin2013@yandex.ru

Андронов А.С. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА РФ, врач урологического отделения, ГБУЗ ГКБ имени Д.Д. Плетнева, dr.andronov@mail.ru

Andronov A.S. – PhD, Assistant of the Department of Urology and Andrology of Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyana FMBA RF, urologist of the Urology Department of State Budgetary Health city hospital named after D.D. Pletnev, dr.andronov@mail.ru, ORCID 0000-0002-7831-2990

Камалов А.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, roo.rusmh@gmail.com, AuthorID 759356

Kamalov A.A. – Dr. Sci., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, director of Moscow International Medical Center M.V. Lomonosov, roo.rusmh@gmail.com

Консервативное и оперативное лечение пациентов с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является одной из распространенных и актуальных проблем урологии [1]. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс как в понимании причин развития СНМП, так и в их терапии [2]. Так, было показано, что ДГПЖ не является более единственной причиной возникновения СНМП у мужчин. Было выявлено, что нарушение функции мочевого пузыря, а также целый ряд урологических (мочекаменная болезнь, онкоурологические заболевания) и экстрагенитальных заболеваний (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, сахарный диабет и др.) могут лежать в основе клинических проявлений, которые урологи и врачи общей практики традиционно связывают с имеющейся у большин-

ства мужчин пожилого и старческого возраста ДГПЖ [3]. Естественно, что результаты оперативного лечения у этой категории пациентов, весьма вероятно, будут далеки от удовлетворительных (снижение показателей по шкале I-PSS, повышение индекса качества жизни, отсутствие недержания мочи и urgencyности, уменьшение частоты дневных и ночных мочеиспусканий, возрастание максимальной и средней скорости потока мочи, увеличение среднего объема микции) [4]. Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) и определение показателя «давление-поток» является «золотым» стандартом диагностики состояния детрузора и позволяет заподозрить иные причины расстройств мочеиспускания [5]. Вследствие инвазивности КУДИ, возможности возникновения инфекционно-воспалительных осложнений частота его предоперационного применения не превышает 5-10% [6]. В этой связи представляется весьма ак-

туальным выявление прогностических факторов персистирования ирритативных симптомов после операции, на основании которых пациент может быть заранее проинформирован о возможной неэффективности или лишь о частичном улучшении СНМП после операции [7].

С другой стороны, в результате большого многоцентрового исследования EpiLUTS было показано, что СНМП вследствие ДГПЖ более чем у половины пациентов представляют из себя комбинацию обструктивных (вялая струя мочи, долгое время мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) и ирритативных жалоб (позывы на мочеиспускания, учащенное мочеиспускание днем и ночью, малый объем микции) [8]. Учитывая сочетанный характер расстройств мочеиспускания, комбинированная терапия М-холиноблокаторами и альфа-адреноблокаторами становится все более и более популярной, хотя все еще значительно уступает по частоте использования монотера-

пии альфа-адреноблокаторами [9]. Тем не менее, все чаще на прием к врачу-урологу обращаются пациенты, которые до операции получают комбинированную терапию [10]. Данные о функциональных результатах оперативного лечения у этой категории пациентов пока также отсутствуют, что является основанием для проведения собственных исследований. Третьим аспектом этой темы является большая разнородность данных различных исследований по функциональным результатам после проведенного оперативного лечения, так как во многих исследованиях результаты получены на азиатских когортах пациентов, у которых отмечена более высокая частота встречаемости гиперактивности детрузора и более высокая аффинность альфа1А-адренорецепторов [11].

Неоднородность данных отмечается еще и вследствие того, что под единым термином «трансуретральная резекция предстательной же-

лезы» подразумеваются различные электрохирургические, а иногда и лазерные методы лечения (инцизия, вапоризация, энуклеация и т.д.) ДГПЖ, функциональные результаты, которых не могут быть одинаковыми [12].

Последним, но не менее важным нюансом данной темы является объем предстательной железы (ПЖ) и количество удаленной ткани. В большинстве исследований по результатам оперативного лечения средний объем ПЖ не превышает 50 см³, а количество удаленной ткани – 20 см³, все это служит основанием для отдельного изучения СНМП после операции у пациентов с большими (более 80 см³) железами для детальной оценки послеоперационных изменений [13].

В нашей клинике проводится комбинированная терапия расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции ПЖ больших размеров с использованием альфа-адреноблокаторов и м-холиноблокаторов. Однако раздельное

применение двух препаратов неудобно пациентам, которые принимают несколько препаратов, дозировка М-холиноблокатора требует титрования дозы, поэтому появление фиксированной комбинации тамсулозина 0,4 мг и солифенацина 6 мг открывает новые возможности в терапии расстройств мочеиспускания у пациентов после трансуретральной резекции ПЖ больших размеров.

В связи с вышеизложенными фактами нами проведено самостоятельное проспективное рандомизированное исследование по изучению сравнительной эффективности и безопасности использования фиксированной комбинации альфа-адреноблокатора и М-холиноблокатора и монотерапии альфа-адреноблокаторами у пациентов после трансуретральной резекции ПЖ разного объема. Целью данного исследования являлась оценка динамики СНМП после операции в зависимости от исходного объема ПЖ.

Таблица 1. Причина исключения пациентов из исследования

Причина	Количество пациентов
Цистостомический дренаж	5
Уретральный катетер	2
Неврологические заболевания (б-знь Паркинсона, состояние после ОНМК и др)	4
Инсулинопотребный сахарный диабет	3
Колостома	1
Камни мочевого пузыря	6
Остаточная моча до операции выше 150 мл, наличие крупных дивертикулов МП	6
Всего	27

Таблица 2. Результаты предоперационного обследования пациентов в группах с различным объемом ПЖ

Показатель	Группа 1 (n=93) объем ПЖ ≤40 см ³	Группа 2 (n = 102) объем ПЖ 41-80 см ³	Группа 3 (n=66) объем ПЖ >80 см ³
IPSS, балл	23,8 ± 3,4	24,3 ± 3,3	24,4 ± 3,5
Обструктивный IPSS, балл	12,3 ± 2,6	12,2 ± 2,5	12,2 ± 2,6
Ирритативный IPSS, балл	11,5 ± 2,4	11,1 ± 2,3	11,2 ± 2,4
ВАШ, балл	48 ± 24	42 ± 22	41 ± 20
QoL, балл	4,3 ± 1,5	4,5 ± 1,6	4,4 ± 1,5
Объем предстательной железы, см ³	35 ± 14	66 ± 16*	108 ± 21**,***
Qmax, мл/сек	8,9 ± 1,5	7,7 ± 1,3	6,3 ± 1,2
Остаточная моча, мл	82 ± 23	108 ± 28	103 ± 24
Объем микции, мл	230 ± 23	200 ± 20	180 ± 15

Примечание: * p₁₋₂< 0,05, ** p₁₋₃< 0,05, *** p₂₋₃< 0,05

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2017 г. по февраль 2018 г. в отделении урологии ГКБ имени Д.Д. Плетнева выполнено 288 трансуретральных резекций ПЖ по поводу СНМП вследствие ДГПЖ различного размера. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, в результате которого из исследования исключались пациенты с возможной нарушенной функцией мочевого пузыря (гипотония детрузора, нейрогенный мочевой пузырь, гиперактивный мочевой пузырь). У 27 пациентов были выявлены критерии исключения: наличие цистостомического дренажа (5 пациентов) или уретрального катетера (2), камни мочевого пузыря (6), неврологические заболевания (4), инсулинопотребный сахарный диабет (3), колостома (1), количество остаточной мочи более 150 мл и/или дивертикулы мочевого пузыря (6) (табл. 1).

Всего в исследование был включен 261 пациент. На этапе включения в исследование субъективные жалобы оценивались по опросникам IPSS/QoL, заполнялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (0 – плохо, 100 – хорошо). Всем пациентам проводилось стандартное объективное обследование, оценивался урологический статус, проводилось пальцевое ректальное исследование ПЖ. Объективное обследование включало в себя трансректальное ультразвуковое исследование с определением

остаточной мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек, урофлоуметрию. Целью лабораторного обследования была оценка стандартных показателей крови и мочи, необходимых для выполнения планового оперативного лечения, исключение инфекции мочевых путей и выявление подозрений на рак ПЖ. В таблице 2 приведены результаты предоперационного обследования пациентов в трех группах в зависимости от объема ПЖ.

Дооперационная терапия СНМП включала в себя у 162 (66%) пациентов монотерапию альфа-адреноблокаторами, у 99 пациентов проводилась комбинированная терапия, из них комбинированный прием альфа-адреноблокатора и М-холинолитика – у 31 (12%) пациента.

В зависимости от исходного объема ПЖ пациенты были разделены на три группы: 1 группа – объем ПЖ до 40 см³ (n = 93), 2-я – от 41 до 80 см³ (n = 102), 3-я – более 81 см³ (n = 66).

Все пациенты были оперированы по поводу СНМП вследствие ДГПЖ в течение 30 дней после включения в исследование. Всем пациентам выполнена биполярная трансуретральная резекция ПЖ. После удаления уретрального катетера на 2-3-и сутки после операции в зависимости от проводимой послеоперационной терапии каждая группа была разделена на три равные подгруппы: по 31 (1 группа), 34 (2 группа) и 22 (3 группа) пациента в каждой из групп соответственно: I подгруппа получала антибактериальный препарат и нестероидные противовоспалительные свечи 7 дней, II подгруппа – дополнительно назначался тамсулозин с пролонгированным высвобождением на срок 3 месяца, III подгруппа – дополнительно к тамсулозину с пролонгированным высвобождением солифенацин в дозировке 6 мг в составе комбинированного препарата также в течение 3 месяца. До операции и спустя 1 и 3 месяца после операции отслеживались следующие показатели: ВАШ, индекс IPSS, QoL, объем остаточной мочи, урофлоуметрия, средний объем микции. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Статистика 6.0. Достоверным считалось отличие при показателе Фишера $p < 0,05$ при сравнении дооперационных показателей с показателями спустя 1 и 3 месяца от момента операции в пределах одной подгруппы.

В послеоперационном периоде все больные отмечали вышеописан-

Таблица 3. Результаты основных интра- и послеоперационных показателей пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=93)	Группа 2 (n = 102)	Группа 3 (n=66)
Вес удаленной ткани, г	25,5 ± 5,3	52,4 ± 8,6*	85,4 ± 12,3**,***
Время операции, мин	35,5 ± 12,6	52,2 ± 13,5	67,7 ± 18,3**
Сроки стояния уретрального катетера, часы	38,5 ± 3,4	48,2 ± 6,2*	60,4 ± 7,1**
Послеоперационный койко-день	2,2 ± 1,2	3,4 ± 1,3	4,1 ± 1,5**

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$, ** $p_{1-3} < 0,05$, *** $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 4. Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (в баллах) до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	48 ± 24	63 ± 16	81 ± 17**
Подгруппа II	48 ± 24	78 ± 15	85 ± 13**
Подгруппа III	48 ± 24	91 ± 4*	93 ± 6**
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I	42 ± 22	59 ± 15	75 ± 16
Подгруппа II	42 ± 22	71 ± 14	80 ± 14**
Подгруппа III	42 ± 22	88 ± 10*	91 ± 6**
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа I	41 ± 20	57 ± 17	72 ± 15
Подгруппа II	41 ± 20	65 ± 16	81 ± 13**
Подгруппа III	41 ± 20	84 ± 9*	90 ± 5**,***

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$, ** $p_{1-3} < 0,05$, *** $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 5. Динамика показателей шкалы IPSS (в баллах) до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	23,8 ± 3,6	16,5 ± 3,2*	12,2 ± 2,1**
Подгруппа II	23,8 ± 3,6	14 ± 2,9*	11,6 ± 2**
Подгруппа III	23,8 ± 3,6	11,9 ± 2,8*	10,2 ± 1,8**
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I	24,3 ± 3,5	17,3 ± 3,1*	13,4 ± 2,2**
Подгруппа II	24,3 ± 3,5	13,9 ± 3*	12,1 ± 2**
Подгруппа III	24,3 ± 3,5	12,6 ± 2,8*	10,6 ± 1,7**
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа I	24,4 ± 3,4	17,5 ± 2,9*	13,7 ± 2**
Подгруппа II	24,4 ± 3,4	14,7 ± 2,7*	12,4 ± 1,8**
Подгруппа III	24,4 ± 3,4	12,9 ± 2,6*	10,8 ± 1,5**

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$, ** $p_{1-3} < 0,05$, *** $p_{2-3} < 0,05$

ные СНМП, выраженные в различной степени. Данные сроки и дизайн исследования был выбран исходя из дизайна предыдущих исследований по этой теме, в том числе и проведенных клиникой ранее [4,13]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоперационное обследование пациентов показало, что за исключением объема ПЖ остальные показатели были одинаковыми и отражали наиболее часто встречающиеся данные у пациентов с показаниями для проведения оперативного лечения (табл. 2). Характерно, что у данной группы пациентов не было исходного преобладания обструктивных или ирритативных симптомов. Средний объем

мочеиспускания варьировал от 180 до 230 мл, при показателях остаточной мочи от 82 до 108 мл. В группе пациентов с малым (до 40 см³) объемом ПЖ было удалено в среднем 25 грамм ткани, в группе со средними размерами (средний объем – 66 см³) – 52 грамма и в случаях наличия ПЖ большого объема (108 см³) – 85 грамм. Остальные показатели интра- и послеоперационного периода так же зависели от объема ПЖ: то есть чем больше исходный размер ПЖ, тем больше было время операции, дольше сроки стояния уретрального катетера и дольше сроки госпитализации (табл. 3).

Показатель ВАШ (табл. 4) является интегральным субъективным показателем, когда пациент описывает общее самочувствие. Во всех трех группах отмечается сходная тенденция, дооперационный показатель (41-48 баллов) повышается после операции, достигая через 1 месяц в первых подгруппах каж-

дой из групп показателя 57-63 балла, во вторых подгруппах – 65-78 баллов и в третьих подгруппах – 84-91 балл. Спустя 3 месяца аналогичные показатели были 72-81 балл, 80-85 баллов и 90-93 балла, соответственно. Наиболее выраженное улучшение было отмечено в подгруппах комбинированной терапии и в подгруппах, где после операции применялся тамсулозин, выраженное улучшение наступало уже к концу 1 месяца и сохранялось на протяжении всего срока наблюдения. В первых подгруппах даже к концу третьего месяца наблюдения показатели ВАШ не достигли показателей, которые были в третьих подгруппах уже к концу первого месяца терапии.

В таблице 5 приведена динамика показателей шкалы IPSS в зависимости от исходного размера ПЖ. Исходный уровень IPSS соответствовал показателям СНМП сильной степени выраженности [4].



Рис. 1. Дизайн исследования по сравнительной оценке эффективности фиксированной комбинации м-холиноблокатора и альфа-адреноблокатора и монотерапии альфа-адреноблокаторами у пациентов с дизурией после биполярной трансуретральной резекции по поводу ДГПЖ в зависимости от ее размеров.

во всех группах (23,8-24,4), спустя 1 месяц после операции во всех девяти подгруппах зарегистрировано статистически достоверное снижение суммарного балла по шкале IPSS до уровня СНМП средней степени выраженности (11,9–17,5 баллов), а через 3 месяца отмечено дальнейшее снижение (10,2-13,7 баллов). Наиболее выраженное улучшение было отмечено в третьих подгруппах каждой из групп, т.е. у пациентов, получавших комбинацию альфа-адреноблокатора и м-холинолитика. Менее выраженное улучшение было отмечено в подгруппах, принимавших дополнительно альфа-адреноблокатор. В подгруппах, где использовалась дополнительная терапия, улучшение наступало уже к концу первого месяца и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Уровень IPSS зависил от исходного объема

ПЖ, так как суммарный уровень симптомов был более выражен в третьей группе по сравнению с первой группой пациентов.

Показатели изменения шкалы качества жизни приведены в таблице 6. Предоперационный показатель QoL колебался от 4,3 до 4,5 баллов, во всех группах снижался через 1 месяц до уровня 2,2-3 балла и через 3 месяца оставался на прежнем уровне 2,2-2,4 балла. Во всех группах отмечено улучшение качества жизни пациента, данное улучшение было стойким, т.е. сохранялось спустя 3 месяца после операции. Большая вариабельность исходного показателя качества жизни не позволила выявить статистическую достоверность пред- и послеоперационных отличий. С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о том, что использование ВАШ лучше позволяет оце-

нить качество жизни пациента по сравнению с индексом QoL шкалы IPSS.

Динамика количества остаточной мочи приведена в таблице 7. До операции средний показатель количества остаточной мочи был от 82 мл в группе малых желез до 103-108 мл в группах со средними и большими размерами ПЖ. Спустя 1 месяц во всех подгруппах количество мочи было клинически незначимым и варьировало от 20 до 40 мл, данные изменения сохранялись в течение всех трех месяцев послеоперационной терапии. Нами не было выявлено зависимости количества остаточной мочи от исходного объема ПЖ. Также мы не получили увеличения объема остаточной мочи во всех трех подгруппах, когда использовалась комбинированная терапия с использованием м-холиноблокатора.

Изменение максимальной объемной скорости мочеиспускания до и после операции в зависимости от исходного объема ПЖ показано в таблице 8. До операции все пациенты имели обструктивный тип кривой мочеиспускания с максимальной объемной скоростью от 6,3 мл/сек в группе больших желез до 8,9 мл/сек у пациентов с малым объемом ПЖ. Несмотря на отсутствие статистической достоверности отличий, отмечается тенденция по снижению максимальной скорости мочеиспускания при увеличении объема железы. Проведенное оперативное лечение во всех случаях приводило к выраженному возрастанию максимальной объемной скорости мочеиспускания через 1 месяц до 17,4-22,5 мл/сек и через 3 месяца – до 18,6-23 мл/сек. Во вторых и третьих подгруппах, т.е. там, где применялся тамсулозин было отмечено незначительное возрастание максимальной скорости мочеиспускания, хотя и не носящее статистически достоверных отличий.

Средний объем микции является показателем, определяющим

Таблица 6. Динамика показателей шкалы QoL (в баллах) до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	4,3 ± 1,7	2,6 ± 1,9	2,3 ± 1,5
Подгруппа II	4,3 ± 1,7	2,5 ± 1,8	2,1 ± 1,4
Подгруппа III	4,3 ± 1,7	3 ± 1,4	2,4 ± 1,4
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I	4,5 ± 1,6	2,4 ± 1,6	2,2 ± 1,2
Подгруппа II	4,5 ± 1,6	2,3 ± 1,5	2,1 ± 1
Подгруппа III	4,5 ± 1,6	2,6 ± 1,4	2,3 ± 1,2
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа I	4,4 ± 1,5	2,5 ± 1,2	2,4 ± 1,1
Подгруппа II	4,4 ± 1,5	2,2 ± 1	2,1 ± 1
Подгруппа III	4,4 ± 1,5	2,6 ± 1	2,2 ± 1

Таблица 7. Динамика показателей количества остаточной мочи (мл) до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	82 ± 23	30 ± 10*	22 ± 8**
Подгруппа II	82 ± 23	20 ± 12*	18 ± 10**
Подгруппа III	82 ± 23	25 ± 14*	23 ± 10**
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I	108 ± 28	35 ± 12*	25 ± 8**
Подгруппа II	108 ± 28	22 ± 12*	20 ± 10**
Подгруппа III	108 ± 28	25 ± 14*	24 ± 8**
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа I	103 ± 24	40 ± 14*	27 ± 8**
Подгруппа II	103 ± 24	25 ± 12*	23 ± 9**
Подгруппа III (103 ± 24	30 ± 11*	26 ± 8**

Примечание: * p₁₋₂ < 0,05, ** p₁₋₃ < 0,05, *** p₂₋₃ < 0,05

во многом качество жизни пациента после операции, его динамика представлена в таблице 9. Средний объем микции до операции составлял 180-230 мл, т.е. был сохранен, несмотря на наличие выраженной инфравезикальной обструкции. В третьей группе предоперационные показатели количества остаточной мочи были статистически достоверно ниже, чем в первой группе. Спустя 1 месяц после операции в первой подгруппе при небольших размерах желез объем микции практически не изменился по отношению с дооперационными показателями и только к третьему месяцу статистически достоверно увеличился до 260 мл. При использовании альфа-адреноблокаторов и комбинированной терапии эти различия отличия стали носить статисти-

чески достоверный характер к третьему месяцу терапии, достигнув значений – 280 и 300 мл, соответственно.

Во второй и третьих группах были отмечены схожие тенденции: в первых подгруппах средний объем микции спустя 1 месяц уменьшался до 160 и 140 мл соответственно, а к третьему месяцу увеличивался до 265 и 250 мл. При использовании альфа-адреноблокаторов и комбинации альфа-блокатора снижение среднего объема микции через 1 месяц после операции не носило статистически достоверный характер, к третьему месяцу средний объем микции увеличивался до 290 и 270 мл. соответственно. В третьих подгруппах как при операциях на ПЖ средних размеров, так и больших размерах,

средний объем микции уже к первому месяцу был статистически значимо выше как аналогичных дооперационных показателей, так и при их сравнении с показателями первых подгрупп. К третьему месяцу терапии эти изменения оставались стабильными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование носило проспективный, рандомизированный характер. Сроки его проведения были достаточны для определения эффективности проводимой терапии в зависимости от исходных объемов ПЖ. Выбранная когорта пациентов отражала стандартного больного с СНМП вследствие ДГПЖ и была однородной по степени тяжести симптомов, уродинамическим показателям, количеству остаточной мочи. В зависимости от размеров ПЖ и послеоперационной терапии пациенты проспективно были разделены на 9 подгрупп с одинаковым количеством пациентов в рамках каждой группы для проведения статистически корректного сравнения.

Вторым преимуществом проведенной работы была единая методика оперативного вмешательства, выполненная в одной операционной одним оперирующим врачом (А.Г. Мартов), что позволило нам исключить влияния многих дополнительных факторов на результаты исследования.

Основанием для подразделения пациентов в зависимости от характера проводимой послеоперационной терапии послужили наши предыдущие публикации по данной проблеме [4,13], предварительно показавшие эффективность дополнительного назначения альфа-адреноблокаторов в виде монотерапии, так и в виде комбинации с м-холинолитиками. Ранее мы не проводили исследования зависимости выраженности СНМП и исходного объема ПЖ, что обуславливает новизну и актуальность данной работы. ■

Таблица 8. Динамика показателей максимальной объемной скорости (мл/сек) мочеиспускания до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	8,9 ± 1,5	19,7 ± 2,4*	20,1 ± 2**
Подгруппа II	8,9 ± 1,5	21,3 ± 2,5*	21,5 ± 2,1**
Подгруппа III	8,9 ± 1,5	22,5 ± 2,5*	23 ± 2,2**
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I (7,7 ± 1,3	18,8 ± 2,3*	19,2 ± 2**
Подгруппа II	7,7 ± 1,3	20,4 ± 2*	20,8 ± 2,1**
Подгруппа III	7,7 ± 1,3	21,3 ± 2,1*	22,4 ± 2,3**
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа	6,3 ± 1,2	17,4 ± 2*	18,6 ± 1,9**
Подгруппа II	6,3 ± 1,2	19,3 ± 2,1*	20,5 ± 2**
Подгруппа III	6,3 ± 1,2	20,1 ± 2,2*	21,3 ± 2,1**

Примечание: * p₁₋₂ < 0,05, ** p₁₋₃ < 0,05, *** p₂₋₃ < 0,05

Таблица 9. Динамика показателей среднего объема микции (мл) до операции и спустя 1 и 3 месяца после операции

Подгруппа	До операции	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца
Группа 1 (n = 93)			
Подгруппа I	230 ± 23	180 ± 25*,***	260 ± 20
Подгруппа II	230 ± 23	200 ± 30	280 ± 20**,***
Подгруппа III	230 ± 23	280 ± 35	300 ± 20**
Группа 2 (n = 102)			
Подгруппа I	200 ± 20	160 ± 25	265 ± 20**,***
Подгруппа II	200 ± 20	180 ± 30	290 ± 25**,***
Подгруппа	200 ± 20	260 ± 30*	305 ± 20**,***
Группа 3 (n = 66)			
Подгруппа I	180 ± 15	140 ± 20*	250 ± 25**,***
Подгруппа II	180 ± 15	150 ± 30	270 ± 20**,***
Подгруппа III	180 ± 15	240 ± 40*	290 ± 20**,***

Примечание: * p₁₋₂ < 0,05, ** p₁₋₃ < 0,05, *** p₂₋₃ < 0,05

К возможным недостаткам проведенного исследования следует отнести отсутствие группы плацебо-контроля и открытый характер исследования (пациенты и исследователи были осведомлены о характере проводимого лечения). Вторым серьезным недостатком является отсутствие детализированного анализа изменений обструктивных и ирритативных симптомов в каждой группе. На основании ранее проведенных нами исследований [4,13], мы предполагали, что обструктивные жалобы должны снижаться в большей степени, а ирритативные симптомы в меньшей. Еще одним возможным недостатком является отсутствие выполнения цистометрии наполнения у пациентов до и после операции, что не позволяет установить состояние функции детрузора. Однако на основании предоперационных данных (объем микции, количество остаточной мочи, данные урофлоуметрии) и имеющихся сведений из литературных источников, можно говорить о сохранной функции детрузора у пациентов в нашем исследовании. Пациенты с подозрением на исходно компрометированную функцию детрузора были исключены из исследования на этапе включения в исследование.

Оценка качества жизни пациентов до и после операции показала, что показатель ВАШ лучше отражает изменения самочувствия пациентов по сравнению с использованием индекса качества жизни QoL.

Анализ оценки ВАШ показал, что проводимое оперативное лечение улучшает качество жизни пациентов вне зависимости от исходных размеров ПЖ, однако, чем больше размер железы, тем хуже были исходные показатели качества жизни пациентов. Улучшение показателя качества жизни имело схожие тенденции для всех размеров ПЖ. При дополнительном назначении комбинированной терапии показатели ВАШ достигли пиковых показателей и оставались стабильными на протяжении всего исследования. Данные визуальной аналоговой шкалы в первых подгруппах, т.е. у па-

циентов, получавших только антибактериальную и противовоспалительную терапию, не достигли тех показателей в абсолютных цифрах, которые были определены в подгруппах комбинированной терапии.

Значения показателей оценки симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS в зависимости от исходного объема ПЖ носили прямо пропорциональный характер, т.е. чем больше был объем железы, тем более высокие показатели IPSS были у пациентов, несмотря на считающуюся независимость данных значений. Тем не менее, во всех трех группах пациенты отмечали СНМП сильной степени выраженности. Интересным представляется факт, что спустя 1 и 3 месяца после операции во всех подгруппах пациентов ни в одном случае уровень симптомов не снизился ниже 8, чтобы соответствовать уровню симптомов слабой степени выраженности, когда показано лишь динамическое наблюдение.

Проводимая дополнительно медикаментозная терапия как альфа-адреноблокаторами, так и комбинированное назначение м-холинолитиков и альфа-адреноблокаторов, приводила к снижению абсолютных признаков СНМП, однако ни в одном из межгрупповых сравнений не было продемонстрировано статистически достоверных отличий. Данный феномен уже изучался нами в предыдущей публикации по данному вопросу и связан по-видимому с тем, что оценка симптомов IPSS проводилась нами в целом, без разделения на обструктивные и ирритативные [14]. При детализированной оценке симптомов нами ранее было получено свидетельство того, что сумма обструктивных симптомов одинакова во всех группах, так как операция хорошо устраняет обструктивную симптоматику. Отличия в сумме ирритативных симптомов носили статистически достоверный характер и были максимально выражены при использовании комбинированной терапии после операции.

Важным обоснованием целесообразности дополнительного назначе-

ния тех или иных препаратов после операции является не только улучшение объективных симптомов, но и их положительное влияние на объективные показатели, такие как средний объем микции, что косвенно определяет и частоту мочеиспускания днем и ночью, уродинамические показатели [14]. В нашем исследовании не было выявлено влияния проводимой комбинированной терапии на количество остаточной мочи у пациентов после операции, во всех случаях не было статистически значимых отличий. Схожие тенденции были и при оценке максимальной объемной скорости мочеиспускания, однако при использовании альфа-адреноблокаторов и комбинированной терапии во всех подгруппах были получены лучшие показатели в абсолютных цифрах, без статистически достоверных межгрупповых отличий.

Главным преимуществом комбинированной терапии после операций на ПЖ является статистически значимое увеличение среднего объема микции, что также продемонстрировано и при монотерапии альфа-адреноблокаторами. Небезынтересной представляется выявленная закономерность, заключающаяся в уменьшении среднего объема микции спустя 1 месяц в первых подгруппах всех групп. Т.е. появление временной нестабильности мочевого пузыря в результате проведенного лечения является одним из результатов оперативного лечения. Только комбинированная терапия, но не монотерапия альфа-адреноблокаторами, позволяет увеличить данный показатель по сравнению с предоперационными показателями. Данное влияние не зависит от исходных размеров ПЖ.

В результате проведенного исследования была выявлена большая эффективность комбинированной терапии по сравнению со стандартным лечением послеоперационных расстройств мочеиспускания у мужчин после оперативного лечения ДГПЖ. Большая эффективность терапии заключается в комбинированном воздействии на детрузор и шейку моче-

вого пузыря. Данная терапия, по нашему мнению, должна являться неременной частью социальной реабилитации пациента после операции. Комбинированная терапия тамсулозином 0,4 мг с модифицированным высвобождением и солифенацином 6 мг показала свою целесообразность при всех объемах ПЖ.

Обоснованием проведения комбинированной терапии альфа-адреноблокаторами и М-холиноблокаторами у пациентов после операций по поводу ДГПЖ является сложный механизм развития послеоперационных расстройств мочеиспускания. Развитие ирритативных жалоб возможно связано с тем, что послеоперационная рана располагается ниже шейки мочевого пузыря, и после выполнения операции попадающая на раневую поверхность моча, является триггером для сокращения детрузора на фоне небольшого наполнения мочевого пузыря [15]. Данные симптомы развиваются у подавляющего большинства пациентов после операции независимо от наличия гиперактивности мочевого пузыря до операции. При подозрении на наличие гиперактивности детрузора до операции оправдано предоперационное использование комбинированной терапии. По

данным диссертации М.Р. Тангрибергана результаты лечения описанных выше симптомов гиперактивного мочевого пузыря на фоне ДГПЖ в два раза лучше с использованием М-холиноблокаторов по сравнению с предоперационной терапией альфа-адреноблокаторами. В течение месяца по мере заживления послеоперационной раны данные явления стихают, однако размер послеоперационной раны имеет значение и назначение комбинированной терапии альфа-адреноблокаторами и М-холиноблокаторами позволяет улучшить качество жизни подобных пациентов [17].

Важным обоснованием целесообразности проведения комбинированной терапии является свидетельства выявления гиперактивности детрузора, имеющиеся почти у 47% пациентов до и после операций на ПЖ. По данным З.К. Гаджиевой [18] наиболее частыми формами являются гиперактивность и низкий комплаенс детрузора. Таким образом, применение комбинированной терапии обосновано еще и патогенетически. В нашей работе мы показали ее эффективность при разных объемах ПЖ и сроки ее использования в течение трех месяцев, хотя в отдельных случаях целесообразно и более

длительное ее проведение. Мы не проводили изучение дальнейшей динамики СНМП у пациентов, однако очевидна ее польза при персистировании симптомов нижних мочевых путей средней степени выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что назначение комбинированной терапии после трансуретральных операций на ПЖ позволяет уже с первого месяца после операции достичь субъективного улучшения симптомов вне зависимости от исходного объема ПЖ. Объективное улучшение достигается за счет раннего увеличения среднего объема мочеиспускания по сравнению с назначением стандартной послеоперационной терапии. В процессе комбинированной терапии нами не было отмечено ни нарастания остаточной мочи, ни влияния на максимальную скорость мочеиспускания. На основании проведенного исследования мы считаем целесообразным назначение комбинированной терапии в послеоперационном периоде на срок 3 месяца от момента операции. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей, трансуретральная резекция предстательной железы, послеоперационный период, лечение, альфа-адреноблокаторы, м-холиноблокаторы.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, transurethral resection of the prostate, postoperative period, treatment, alpha-adrenoblockers, M-anticholinergics.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-70-78

Резюме:

Введение: Целью данного исследования являлась оценка динамики симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП) после эндоскопической операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в зависимости от ее объема.

Материалы и методы: с января 2017 г по февраль 2018 г в ГКБ имени Д.Д. Плетнева выполнено 288 биполярных трансуретральных резекций по поводу ДГПЖ. 27 пациентов были исключены из исследования. В зависимости от исходного объема ДГПЖ пациенты (n = 261) были разделены на три группы: 1 – ≤ 40 см³. (n = 93), 2 – от 40 до 80 см³ (n = 102), 3 – более 80 см³. (n = 66). В зависимости от терапии каждая группа была разделена на 3 равные подгруппы: по 31 больному из 1 группы, 34 из 2 группы и 22 – из 3 группы. Пациенты I подгруппы получали антибактериальный препарат и нестероидные противовоспалительные свечи 7 дней, больным II подгруппы допол-

Summary:

Selection of drug therapy in patients after bipolar transurethral resection of the prostate depending on its original size

A.G. Martov, D.E. Turin, D.V. Ergakov, A.S. Andronov, A.A. Kamalov

Introduction. This study was aimed at dynamic evaluation of lower urinary tract symptoms (LUTS) after endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH) depending on prostate volume.

Materials and methods: between January 2017 and February 2018, 288 bipolar transurethral resections were performed for BPH in D.D. Pletnev City Clinical Hospital. Twenty seven patients were excluded from this study. Depending on baseline BPH volume patients (n = 261) were distributed among three groups: 1 - less than 40 cc (n = 93), 2 - between 40 and 80 cc (n = 102), 3 - over 80 cc (n = 66). Depending on therapy every group was separated into three

нительно назначался тамсулозин на три месяца и в III подгруппе – дополнительно к тамсулозину получали солифенацин 6 мг в течение трех месяцев. Отслеживались следующие показатели: визуальная аналоговая шкала (ВАШ, 0-100), IPSS, QoL, объем остаточной мочи (ОМ), урофлоуметрия, средний объем микции (СОМ).

Результаты: исходно ВАШ в среднем был 41-48 баллов, спустя 1 месяц в I подгруппах – 57-63 балла, а через 3 месяца – 72-81 балл, во II подгруппах – 65-78 и 81-85 баллов, в III подгруппах – 84-91 и 91-93, соответственно. Чем больше был исходный объем предстательной железы (ПЖ), тем более выраженное улучшение баллов IPSS и QoL было отмечено, тем более выраженным получался эффект добавления тамсулозина и солифенацина. Средний объем микции (СОМ) в I подгруппе были 140-180 мл, после удаления аденом ПЖ больших объемов данный показатель был меньше, чем при малом объеме ПЖ. Во II и III подгруппах СОМ был выше по сравнению с I подгруппами и в III подгруппах лучше, чем во вторых.

Выводы: комбинированная терапия резидуальных СНМП имеет преимущество по сравнению с терапией альфа-адреноблокаторами и стандартной послеоперационной терапией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

subgroups comprising of 31 (group 1), 34 (group 2) and 22 (group 3) patients each: subgroup I was treated with antibacterial drug and non-steroid anti-inflammatory drug suppositories for 7 days, subgroup II additionally received tamsulosin for 3 months, and group III received tamsulosin and 6 mg solifenacin for 3 months. The following parameters were monitored: visual analog score (VAS, 0-100), IPSS, QoL, post-void residual volume (PVR), uroflowmetry, mean voiding volume (MVV).

Results: baseline VAS was 41-48 points, 1 month after in subgroups I - 57-63 points, 3 months after – 72-81 points. In subgroups II - 65-78 and 81-85 points. In subgroups III - 84-91 and 91-93 respectively. The larger the initial volume of prostate, the greater improvement in IPSS and QoL was achieved, and the greater beneficial effect was obtained with tamsulosin and solifenacin. MVV in subgroup I was 140-180 ml, and after removal of large volume BPH this parameter was smaller than in smaller BPH volume. In subgroups II and III MVV was higher than in subgroups I, while in subgroups III it was higher than in subgroups II.

Conclusion: combined therapy for residual LUTS has benefits when compared to alpha-blockers and standard postoperative therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Reilly WT, Talley NJ, Lieber MM. Natural history of prostatism: high American urological association symptom scores among community-dwelling men and women with urinary incontinence. *Urology* 1998;51(2):213-219.
2. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on transurethral resection of the prostate. *N Engl J Med* 1995;332(2):75-79. doi: 10.1056/NEJM199501123320202
3. Han HH, Ko WJ, Yoo TK, Oh TH, Kim DY, Kwon DD, et al. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate. *Urology* 2014; 84(3):675-680. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.027.
4. Мартов А.Г., Гушин Б.Л., Ергаков Д.В., Ощепков В.Н. Улучшение результатов оперативного лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы посредством применения альфа1-адреноблокаторов в послеоперационном периоде. *Урология* 2002;(5):23-37.
5. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-980. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.042
6. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011;60(1):94-105. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.054.
7. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C. et al. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). URL: <http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
8. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009;104(3):352-60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x
9. Kang YJ, Kim KH, Seo Y, Lee KS. Effect of transurethral resection of the prostate on storage symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia of less than 30 ml. *World J Mens Health* 2013;31(1):64-9. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.1.
10. Chapple CR, Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1994;73(2):117-123.
11. Li MC, Wang ZY, Yang J, Guo XL, Wang T1, Wang SG, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin oral controlled absorption system in men with lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(1): 124-134. doi: 10.4103/1008-682X.137685.
12. Hao N, Tian Y, Liu W, Wazir R, Wang J, Liu L, et al. Antimuscarinics and alpha-blockers or alpha-blockers monotherapy on lower urinary tract symptoms – a metaanalysis. *Urology* 2014;83:556-62. doi: 10.1016/j.urology.2013.10.034
13. Ергаков Д.В., Мартов А.Г. Комбинированная терапия расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы. *Урология*. 2018;(1):62-70.
14. Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS, Vaughan CP, Colli JL, Ouslander JG, et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to alpha-blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013;112:100-108. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11736.x.
15. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(4):487-507. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02611.x.
16. Xin Z, Huang Y, Lu J, Zhang Q, Chen C. Addition of antimuscarinics to alpha-blockers for treatment of lower urinary tract symptoms in men: a meta-analysis. *Urology* 2013;82(2):270-7. doi: 10.1016/j.urology.2013.04.045.
17. Тангриберганов М.Р. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с клиническими симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Автореф. дисс. ... к.м.н. Москва, 2012. 25 с.
18. Гаджиева З.К. Уродинамические методы исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дисс. ... д.м.н., Москва, 2009. 374 с.

REFERENCES (4, 13, 17, 18)

4. Martov A.G., B.L. Gushchin B.L., D.V. Ergakov D.V., V.N. Oshchepkov V.N. Uluchsheniye rezultatov operativnogo lecheniya bol'nykh s dobrokachestvennoy giperplaziyey predstatel'noy zhelezy posredstvom primeneniya al'fa1-adrenoblokatorov v posleoperatsionnom periode. [Improving the results of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia through the use of alpha1-blockers in the postoperative period]. *Urologiya* 2002;(5): 23-37 (In Russian)
13. Ergakov D.V., A.G. Martov A.G. Kombinirovannaya terapiya rasstroystv mocheispuskaniya posle transuretral'noy rezeksii predstatel'noy zhelezy.[Combined therapy of urinary disorders after transurethral resection of the prostate]. *Urologiya*. 2018;(1): 62-70. (In Russian)
17. Tangriberganov M.R. Osobennosti lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy v sochetanii s klinicheskimi simptomami giperaktivnogo mochevogo puzrya. [Features of treatment of benign prostatic hyperplasia in combination with clinical symptoms of an overactive bladder]. Cand. med. Sci [thesis]. M., 2012. 25 p. (In Russian)
18. Gadzhiev Z.K. «Urodinamicheskiye metody issledovaniya v diagnostike i lechenii narusheniya mocheispuskaniya».[Urodynamic research methods in the diagnosis and treatment of urination disorders]. Dr. Med. Sci [Dissertation], M., 2009g. 374 s. (In Russian)

Смотрите сны,
не отвлекаясь

ДИУНОРМ

- уникальное решение для пациентов, страдающих nocturiей
- аналогов в России нет



SHPHARMA
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004613.10.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Влияние микробных факторов на стабильность коллоидных свойств мочи при уrolитиазе

А.В. Четвериков², Е.Т. Голощапов¹, С.Х. Аль-Шукри¹, В.Л. Эмануэль¹

¹ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница 15», Санкт-Петербург, Россия

Сведения об авторах:

Четвериков А.В. – врач-уролог, ГБУЗ Городская больница 15 Санкт-Петербурга, andrey-chetverikov@mail.ru, AuthorID 473672

Chetverikov A.V. – urologist, City hospital No 15, St Petersburg, andrey-chetverikov@mail.ru, ORCID 0000-0002-1749-8584

Голощапов Е.Т. – д.м.н., профессор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, goloshapov@mail.ru, AuthorID 299654

Goloshapov E.T. – Dr. Sc., professor of Department of urology, Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, goloshapov@mail.ru

Аль-Шукри С.Х. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, al-shukri@mail.ru, AuthorID 85626

Al-Shukri S.Kh. – Dr. Sc., Professor, Head of Department of urology, Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

al-shukri@mail.ru, ORCID 0000-0002-4857-0542

Эмануэль В.Л. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, vladimirem1@gmail.com, AuthorID 128639

Emanuel V. L. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of clinical laboratory diagnostics, Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, vladimirem1@gmail.com

Патогенетический подход к метафилактике мочевого камнеобразования является одной из важных проблем урологии ввиду распространенности уrolитиаза, роста заболеваемости, трудности выбора метода лечения. При этом, особенно важно и то, что общая заболеваемость за последние 12 лет увеличилась более чем в 1,5 раза [1,2].

В настоящее время нет единого взгляда на патогенез камнеобразования в почках, что, несомненно, тормозит успешное проведение профилактики мочекаменной болезни.

Имеющиеся теории объясняют отдельные звенья в цепи факторов, приводящих к формированию мочевого камня [3-5]. Известно более 200 различных патологических состояний, которые могут сопровождаться образованием конкрементов в органах мочевой системы [6,7].

В последние годы обнаружена взаимосвязь между развитием уrolитиаза и метаболическим синдро-

мом с его характерными признаками – ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, которые также считаются важными факторами риска развития мочекаменной болезни (МКБ) [8-11]. Используя комплексный подход к изучению проблемы формирования мочевого камня, уrolитиаз в настоящее время стали относить к почечным проявлениям метаболического синдрома [4]. Являясь коллоидным раствором, моча содержит высокомолекулярные вещества (белки, полисахариды), обеспечивающие ее стабильность. Дестабилизация коллоидов мочи приводит к формированию конкрементов [12-14]. Основным стабилизатором коллоидных свойств мочи является уромулин (белок Тамма-Хорсфалла – БТХ), который является почечным гликопротеином наиболее часто представленным белком мочи [15,16]. Ингибирующее действие БТХ на процессы роста кристаллов в моче связано с наличием на его поверхности сиаловых кислот, которые определяют наличие отрицательного заряда молекулы. Отмечена за-

щитная роль уромулина и в воспалительных процессах. За счет своей структуры БТХ связывает маннозо-зависимые фимбрии инфекционных агентов, что блокирует контакт бактерий с уротелиоцитами [17]. При определенных обстоятельствах БТХ может стать промотором уrolитиаза [18]. Суточная продукция БТХ составляет 50–150 мг, что определяет его низкую концентрацию в моче. При изменении рН мочи происходит изменение структуры БТХ, что соответственно снижает его функциональную активность. Имеются сведения, что у больных с системным уrolитиазом определяются мегамолекулярные комплексы БТХ со средним размером более 1000 нм, при том что у здоровых людей размер составляет 110-115 нм [19,20]. Взаимосвязь камнеобразования и инфекционных агентов за последние годы достаточно изучена, введено понятие «инфекционные камни» [21,22]. Инфекционное влияние может рассматриваться в качестве патогенетического фактора в развитии МКБ. Наиболее часто инфици-

рование патогенными бактериями происходит по восходящему пути (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium urealyticum*, *Proteus spp.*), но иногда нельзя исключить и гематогенный занос бактерий из других инфекционных очагов в организме (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* и др.) [23,24].

Таким образом, если рассматривать БТХ как протективный компонент мочевыводящего тракта, важным аспектом данной проблемы является выяснение взаимосвязи бактериальной инфекции и ее роли в литогенезе. Поэтому комплексная оценка микробиоты мочи и ее влияния на состояние уромодулина должна привести к улучшению качества проводимой метафилактики уролитиаза.

Цель работы: установить наличие и характер взаимосвязи различных микробных ассоциаций с изменением количественных и качественных отклонений в структуре белка Тамма-Хорсфалла для оптимизации лечения и метафилактики у больных уролитиазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 273 пациента с МКБ – 144 (52,8%) мужчин и 129 (47,2%) женщин, возраст пациентов варьировался от 21 до 76 лет. Рецидивирующее течение уролитиаза отмечалось у 131 пациента (47,9%), у 210 (76,3%) он был односторонний, а у 63 (23%) – билатеральный. Исследовано 492 компонента, 198 (40,2%) удалены оперативно и 294 (59,8 %) отошли пос-

ле литокинетической терапии. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

У пациентов, наряду со стандартным клиническим исследованием, определялась микробиота мочевых камней и мочи с использованием газовой хроматографии – масс-спектрометрии с определением микробных маркеров бактерий (в т.ч. анаэробных), вирусов, грибов, общее число проб – 104. Для изучения мегамолекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла, уровня и структуры уромодулина использовали метод динамического светорассеивания при программируемом ее охлаждении (273 пробы). Мочевые камни были исследованы методом электронно-эмиссионной микроскопии на наличие наночастиц.

Полученные данные при уролитиазе и лиц контрольной группы подвергли статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГхМС) определен микробный пейзаж мочи, который представлен большой группой микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов) представляющих облигатных патогенов, факультативных и транзиторных микроорганизмов. Определено, что в моче группы контроля общая бактериальная нагрузка составляет 2362 ± 1125 к.ед, а из 57 изучаемых микробных маркеров не выявлено 26 (45,6%). Микробиота мочи у пациентов с системным уролитиазом характеризуется крайне высокой общей бакте-

риальной нагрузкой, которая составила 82715 ± 20547 к.ед, а у пациентов с односторонним уролитиазом этот показатель был ниже и определяется в интервале 21419 ± 8017 к.ед. (рис. 1).

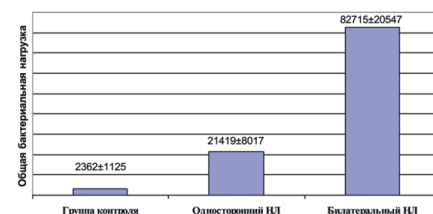


Рис. 1. Сравнительная характеристика общей бактериальной нагрузки в исследуемых группах (к.ед)

Результаты исследования показали, что наиболее часто встречающимися представителями микробиоты мочи у больных уролитиазом по данным ГхМС являются *Aspergillus spp.*, *Herpes simplex*, *Streptococcus mutans*, *Clostridium (ramosum, difficile, coccoides)*, *Nocardia asteroides*, *Klebsiella* (табл. 1).

Персонифицировать конкретного возбудителя в процессах литогенеза довольно трудно по причине того, что некоторые микроорганизмы могут пассивно интегрироваться в его структуру в процессе формирования мочевого камня.

При изучении электронно-микроскопической структуры мочевых камней, наночастицы выявлены во всех камнях независимо от химического состава (рис. 2).

Таким образом, кальцифицирующие наночастицы можно считать структурами, непосредственно участвующими в мочевом камнеобразовании. Учитывая тот факт, что микробные структуры влияют на

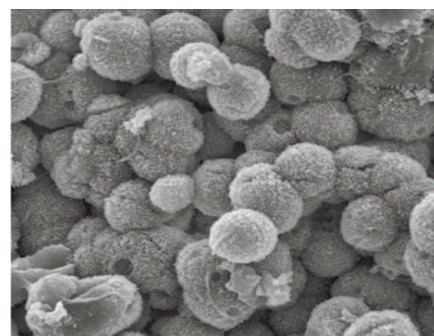


Рис. 2. Электронно-эмиссионная микроскопия (x 10 000. 15 kv). Наночастицы в мочевом камне

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся микробные ассоциации в моче у больных уролитиазом

Микроорганизм	Частота
<i>Clostridium (perfringens, ramosum, tetani)</i>	68 %
<i>Streptococcus/Ruminococcus, Str. Mutans</i>	46 %
<i>Aspergillus spp.</i>	42%
<i>Nocardia asteroides</i>	41 %
Вирус простого герпеса	39 %
<i>Bifidobacterium</i>	36 %
<i>Eubacterium, Eubacterium lentum (gp. A)</i>	34 %

кислотность мочи и структуру уромодулина, мы применили метод динамического светорассеивания при программируемом охлаждении пробы мочи с целью определения размера комплексов белка Тамма-Хорсфалла.

При исследовании выявлено, что у пациентов с односторонним нефролитиазом средний размер частиц БТХ составил $172,8 \pm 6,2$ нм, у больных с билатеральной формой заболевания

$1518,4 \pm 12,3$ нм, в то время как этот показатель у лиц контрольной группы составил $111,4 \pm 4,8$ нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение коллоидных свойств мочи, сопровождающееся изменением структуры БТХ, с образованием мегамолекулярных комплексов, сочетается с высокой микробной нагрузкой, установленной с по-

мощью масс-спектрометрии. Это приводит к формированию центров кристаллизации с последующим камнеобразованием.

В комплексе метафилактики и профилактики уролитиаза целесообразно применять противомикробные средства (уросептики) не только с целью снижения риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, но и для повышения стабильности коллоидных свойств мочи. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, микробиота мочевых камней, белок Тамма-Хорсфалла.

Key words: urolithiasis, urinary stone microbiota, Tamm-Horsfall protein.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-80-83

Резюме:

При использовании метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии микробиота мочи и мочевых камней представлена облигатными, факультативными и транзитными микроорганизмами. Общая бактериальная нагрузка у пациентов с уролитиазом, особенно с системными формами заболевания, значительно выше, чем у представителей группы контроля.

Одним из основных стабилизаторов коллоидной системы мочи является белок Тамма-Хорсфалла (БТХ). При изменении микробиоты мочи и увеличении общей бактериальной нагрузки происходит нарушение структуры БТХ с формированием мегамолекулярных комплексов. Отмечено, что у пациентов с мочекаменной болезнью размер мегамолекулярных комплексов в 10 раз больше, чем у здоровых лиц в контрольной группе.

В комплекс мер проводимой профилактики и метафилактики уролитиаза целесообразно применение противомикробной терапии уросептиками, что позволит воздействовать на количественные и качественные показатели микробного спектра, а также улучшить стабильность коллоидных свойств мочи.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The influence of microbial factors on the stability of the colloidal properties of urine in urolithiasis

A.V. Chetverikov, E.T. Goloshchapov, S.Kh. Al-Shukri, V.L. Emanuel

When using the method of gas chromatography-mass-spectrometry of urine microbiota and urinary stones presented obligate, facultative and transient microorganisms. The total bacterial load of patients with urolithiasis, especially with systemic forms of the disease, is much higher than in representatives of the control group.

One of the main stabilizers of the colloidal system of urine is the Tamm-Horsfall protein (THP). When the microbiota of urine changes and increase the total bacterial load it leads to a violation of the structure of the THP with formation of megamolecular complexes. Noted that patients with urolithiasis size megamolecular complexes in 10 times more, than at healthy persons in the control group.

In the complex of measures for the prevention and metaphylaxis of urolithiasis, it is advisable to use antimicrobial therapy with urosепtics, which will affect the quantitative and qualitative indicators of the microbial spectrum, as well as improve the stability of the colloidal properties of urine.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просянных М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4): 4-14.
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 г. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2): 4-12.
3. Вошула В.И., Ниткин Д.М., Лелюк В.Ю., Гапоненко А.Д., Щавелева М.В., Юрага Т.М., Владимирская Т.Э. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):18-25.
4. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1): 66-75. doi 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75
5. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review

ЛИТЕРАТУРА

- of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015; 87(2):105-120. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105
6. Назаров Т. Х., Тагиров Н. С., Васильев А. Г., Маджидов С. А., Ахмедов М. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Педиатр* 2014;5(3):101-109.
7. Leanez Jiménez M, Candau Vargas-Zúñiga F, Reina Ruiz C. Urinary lithiasis as a systemic disease. *Arch Esp Urol* 2017;70(1):28-39.
8. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2): 61-64.
9. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014; 27 (3):241-245. doi: 10.1007/ s40620-013-0034-z.
10. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4): 94-99.
11. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J Endourol* 2016;30(3):246-53. doi: 10.1089/end.2015.0567.
12. Ланда С.Б., Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., Егоров В.В., Эмануэль Ю.В., Эмануэль В.Л. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уролитиазе. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;(6):17-23.
13. Голощапов Е.Т., Аль-Шукри С.Х., Эмануэль В.Л. Современные представления о патогенезе мочевого камнеобразования. *Урологические ведомости* 2015;5(1): 95-96.
14. Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev* 2014; 6(3-4): 291-310. doi: 10.1007/s12551-014-0144-4.
15. Rampoldi L. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 80(4):338-47.
16. Голощапов Е.Т. Прогнозирование и доклиническая диагностика риска мочевого камнеобразования с использованием биофизических технологий. *Урологические ведомости* 2016;6(2):11-15.
17. Голощапов Е.Т., Аль-Шукри С.Х., Четвериков А.В., Турсунов А. Микробиом мочи и конкрементов при рецидивирующем уролитиазе. *Урологические ведомости* 2019;9(Специальный выпуск):31-32.
18. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2810-2816.
19. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed. Res Int* 2013;2013:292953. doi: 10.1155/2013/292953.
20. Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., Голощапов Е.Т. Значение исследования белка Тамма-Хорсфалла у больных с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом. *Нефрология* 2013;17(2):101-103.
21. Ланда С.Б., Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., Егоров В.В., Эмануэль Ю.В., Эмануэль В.Л. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уролитиазе. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;(6):335-342.
22. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. *Ann Transl Med* 2017;5(2):32. doi: 10.21037/atm.2016.11.73
23. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int* 2007;79(1): 32-36.
24. Диденко Л.В. К вопросу об инфекционном генезе камней почек (электронно-микроскопическое исследование). *Урология* 2012;(3):4-7.

REFERENCES (1-3, 7-9, 11, 13)

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Zabolevaemost mochekamennoy boleznnyu v Rossijskoy Federacii (2005-2016 gody). [Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016)]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. (In Russian)
2. Kaprin A.D., Apolihin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solnceva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossijskoy Federacii za 2003-2013 g. [Analysis of uronefrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4-12. (In Russian)
3. Voshchula V.I., Nitkin D.M., Lelyuk V.YU., Gaponenko A.D., Shchhaveleva M.V., Yuraga T.M., Vladimirskaia T.E. Statistika i faktory riska mochekamennoy boleznny u Belarusi. [Statistics and risk factors for urolithiasis in Belarus]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):18-25. (In Russian)
4. Gadzhiev N.K., Malhasyan V.A., Mazurenko D.A., Gusejnov M.A., Tagirov N.S. Mochekamennaya boleznny metabolicheskij sindrom. Patofiziologiya kamneobrazovaniya. [Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):66-75. doi 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75. (In Russian)
6. Nazarov T. H., Tagirov N. S., Vasil'ev A. G., Madzhidov S. A., Ahmedov M. A. Sovremennye aspekty etiologii i patogenez mochekamennoy boleznny. [Modern aspects of the etiology and pathogenesis of urolithiasis]. *Pediatr* 2014;5(3):101-109. (In Russian)
8. Gusakova D.A., Kalinchenko S.YU., Kamalov A.A., Tishova YU.A. Faktory riska razvitiya mochekamennoy boleznny u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. [Risk factors for the development of the urolithiasis in patients with the metabolic syndrome]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):61-64. (In Russian)
10. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anohin N.V., Drozhzheva V.V. Indeks massy tela i himicheskij sostav mochevyh kamney. [Body-mass index and chemical composition of urinary stones]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):94-99. (In Russian)
12. Landa S.B., Al'-SHukri S.H., Gorbachev M.I., Egorov V.V., Emanuel' Yu.V., Emanuel' V.L. Patohimicheskie osobennosti oligomernyh form belka Tamma-Horsfalla pri urolitiazе. [Pathochemical features of oligomeric forms of the Tamma-Horsfall protein in urolithiasis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2016;(6):17-23. (In Russian)
13. Goloshchapov E.T., Al'-SHukri S.H., Emanuel' V.L. Sovremennye predstavleniya o patogenezе mochevogo kamneobrazovaniya. [Modern ideas about the pathogenesis of urinary stone formation]. *Urologicheskie vedomosti* 2015;5(1):95-96. (In Russian)
16. Goloshchapov E.T. Prognozirovaniye i doklinicheskaya diagnostika riska mochevogo kamneobrazovaniya s ispolzovaniem biofizicheskikh tekhnologiy. [Prediction and preclinical diagnosis of the risk of urinary stone formation using biophysical technologies]. *Urologicheskie vedomosti* 2016;6(2):11-15. (In Russian)
17. Goloshchapov E.T., Al'-SHukri S.H., CHetverikov A.V., Tursunov A. Mikrobiom mochi i konkretentov pri recidiviruyushchem urolitiazе. [Microbiome of urine and stones with recurrent urolithiasis]. *Urologicheskie vedomosti* 2019;9(Specialnyy vypusk):31-32. (In Russian)
20. Al'-SHukri S.H., Gorbachev M.I., Goloshchapov E.T. Znachenie issledovaniya belka Tamma-Horsfalla u bolnyh s bilateral'nym recidiviruyushchim nefrolitiazom. [The value of the study of the Tamm-Horsfall protein in patients with bilateral recurrent nephrolithiasis]. *Nefrologiya* 2013;17(2):101-103. (In Russian)
21. Landa S.B., Al'-SHukri S.H., Gorbachev M.I., Egorov V.V., Emanuel' Yu.V., Emanuel' V.L. Patohimicheskie osobennosti oligomernyh form belka Tamma-Horsfalla pri urolitiazе. [Pathochemical features of oligomeric forms of the Tamma-Horsfall protein in urolithiasis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2016'(6):335-342. (In Russian)
24. Didenko L.V. K voprosu ob infekcionnom geneze kamney pochek (elektronno-mikroskopicheskoye issledovaniye). [On the question of the genesis of infectious kidney stones (electron-microscopic study)] *Urologiya* 2012;(3):4-7. (In Russian)

Анализ взаимосвязи мочекаменной болезни с опухолевыми заболеваниями

А.О. Белоус

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Сведения об авторах:

Белоус А.О. – студент лечебного факультета, кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет, AuthorID 1014056
Belous A.O. – The Student, Department of Urology and Andrology with Specialized Surgery Courses, Altai State Medical University

Мочекаменная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний, что обусловлено широкой распространенностью и ее склонностью к рецидивированию [1]. По современным данным мочекаменная болезнь встречается у 8,8-12% лиц общей популяции [2,3]. В большинстве стран мира, в том числе и в России, мочекаменная болезнь диагностируется в 32–40% случаев всех урологических заболеваний и занимает второе место после инфекционно-воспалительных заболеваний. Мочекаменная болезнь выявляется в любом возрасте, но наиболее часто – в трудоспособном [4]. При этом в последнее время отмечается значительный рост данного заболевания. К примеру, всего в 2013 году в Российской Федерации было зарегистрировано 805212 человек с мочекаменной болезнью, а в 2003 году таких пациентов было 635812, следовательно, прирост их числа за 10 лет составил 26,6%. В среднем в нашей стране в 2013 году показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100000 населения составил 561,7, тогда как в 2003 году он был равен 443,2 [5].

Современные возможности хирургии, дистанционной литотрипсии и лекарственной терапии позволяют эффективно избавить пациента от камня. Однако ни один из вышеуказанных методов лечения

уролитиаза не решает проблему канцерогенеза при камнеобразовании, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Опыты на животных показали, что мочевые камни связаны с повышенным риском развития рака мочевыводящих путей [6,7]. Пересыщение концентрированных канцерогенов мочевыми камнями может сыграть решающую роль в канцерогенезе. Более того, хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, могут способствовать росту опухоли. Раздражение уротелия и инфекции вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток (включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и лимфоциты) к месту повреждения. Лимфоциты выделяют большое количество цитокинов и хемокинов, которые способствуют росту неопластических клеток и возникновению и прогрессированию рака мочевыводящих путей. При этом длительное воздействие воспаления и накопление канцерогенов, даже при бессимптомных мочевых камнях, может привести к последующему развитию рака [8,9].

Было проведено несколько исследований, посвященных связям между мочевыми камнями и раком мочевыводящего тракта, которые показали, что повышенный риск развития рака варьировал от 1,4 до 3,42 и превышал риск в общей популяции или контрольной группе

[10-12]. В 1997 году W.H. Chow и соавт. оценивали связь рака мочевыводящих путей с наличием камней в почках или мочеточнике в популяционном когортном исследовании, в которое были включены только госпитализированные пациенты. Доказано, что камни мочеточника или почки повышают риск развития злокачественных новообразований почки, мочеточника или мочевого пузыря [12]. При этом стандартизованные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) для рака почек и мочевого пузыря составляли соответственно 2,5 и 1,4, и были ниже, чем в исследовании C. J. Shih и соавт. (СКЗ 4,2 и 3,3, соответственно) [13]. Это расхождение может быть связано с тем, что в исследовании W.H. Chow и соавт. использовались лишь данные госпитализированных пациентов. А в действительности многие пациенты с бессимптомными мочевыми камнями получают амбулаторное лечение.

В целом повышенный риск развития рака мочевыводящих путей, связанного с мочевыми камнями, был отмечен во многих популяционных исследованиях [10,12,14]. Тем не менее, связь мочевых камней с системными опухолевыми заболеваниями на сегодняшний день изучена недостаточно.

Недавние опубликованные исследования показали, что мочевые камни связаны с другими системными расстройствами, такими как ишемическая болезнь сердца, са-

харный диабет и метаболический синдром [15-20]. Следовательно, камни мочевыводящих путей могут приводить к системным расстройствам, а не являются местным заболеванием.

На сегодняшний день имеется лишь небольшое число крупномасштабных исследований, анализирующих воздействие мочевых камней на общий риск развития рака. В исследовании С. J. Shih и соавт. было показано, что у пациентов с мочевыми камнями достоверно повышен риск развития рака щитовидной железы (СКЗ – 2,50), гематологических опухолей (СКЗ – 2,41), опухолей груди (СКЗ – 1,84), легких (СКЗ – 1,82), пищеварительного тракта (СКЗ – 1,69), головы и шеи (СКЗ – 1,54) [13].

Возможное объяснение связи между мочевыми конкрементами и раком заключается в том, что относительно высокий уровень химических веществ или канцерогенов, индуцированных образованием мочевых камней, способствует формированию микроокружения опухоли, как показано в исследованиях на животных [6]. Другой возможный механизм – хроническое воспаление, вызванное мочевыми камнями. Некоторые медиаторы и цитокины имеют возможную связь между хроническим воспалением и развитием рака [21,22]. В экспериментальных исследованиях показано, что кальцитонин-ген-связанный пептид почки при обструкции мочевых путей,

связан с ангиогенезом опухолей и опухолевым ростом [23,24]. В ряде исследований пациенты с мочевыми камнями имели повышенный уровень белков острой фазы, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 и интерлейкин-6, которые могут вызывать рост опухоли и формирование метастазов при различных типах рака [25-29]. Поэтому предполагается, что мочевые камни вызывают локальное раздражение уротелия и далее индуцируют системный канцерогенез через воспалительные каскады.

В исследовании С. J. Shih и соавт. отмечено, что чем дольше продолжительность воздействия мочевых камней, тем выше риск развития рака [13]. Это вероятно связано с более длительным воздействием канцерогенов и воспаления. Кроме того, авторы отмечают, что у пациентов в возрасте от 18 до 40 лет наблюдается более высокий уровень рака (СКЗ – 2,23), чем у пациентов старше 40 лет. Другими словами, по мере того, как пациенты с мочевыми камнями становились старше, влияние мочевых камней на заболеваемость раком становилось менее доминирующим, но оно все еще ассоциировалось с более высоким риском развития рака по сравнению с общей популяцией. Одним из возможных объяснений этого является то, что влияние мочевых камней на формирование рака у пожилых людей не такое значительное, как

процесс старения и сопутствующие заболевания, увеличивающие заболеваемость раком [30].

Также представляет интерес тот факт, что риск развития рака в целом высок независимо от локализации мочевых камней. Более того, даже после удаления мочевых камней риск развития рака у пациентов выше, чем у населения в целом [13]. Возможное объяснение может заключаться в том, что мочевые камни могут вызывать системное воспаление, а не только хроническое раздражение уротелия [15,25].

Таким образом, в результате анализа литературы можно сделать следующие выводы:

1. Мочевые камни связаны с повышенным риском развития рака мочевыводящих путей. Хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, способствуют росту и развитию опухоли;

2. Мочевые камни вызывают локальное раздражение уротелия и далее потенцируют системный канцерогенез через воспалительные каскады;

3. Пациенты с мочевыми камнями имеют больший риск развития системных раковых заболеваний. У пациентов с уролитиазом достоверно повышен риск развития рака щитовидной железы, гематологических опухолей, опухолей груди, легких, пищеварительного тракта, головы и шеи. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, канцерогенез, злокачественные новообразования мочеполовой системы.

Key words: urolithiasis, carcinogenesis, malignancy of the genitourinary system.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-84-86

Резюме:

Современные возможности хирургии, дистанционной литотрипсии и лекарственной терапии позволяют эффективно избавить пациента от камня. Однако ни один из вышеуказанных методов лечения уролитиаза не решает проблему канцерогенеза при камнеобразовании, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении. Пересыщение концентрированных канцерогенов мочевыми камнями может сыграть

Summary:

Analysis of the relationship between urolithiasis and tumor diseases

A.O. Belous

Modern possibilities of surgery, remote lithotripsy and drug therapy can effectively save the patient from the stone. However, none of the above methods of treatment of urolithiasis solves the problem of carcinogenesis in stone formation, which requires further research in

решающую роль в канцерогенезе. Более того, хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, могут способствовать росту опухоли. Раздражение уротелия и инфекции вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток (включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и лимфоциты) к месту повреждения. Лимфоциты выделяют большое количество цитокинов и хемокинов, которые способствуют росту неопластических клеток и способствуют возникновению и прогрессированию рака. При этом длительное воздействие воспаления и накопление канцерогенов, даже при бессимптомных мочевых камнях, может привести к последующему развитию рака.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

this direction. The supersaturation of concentrated carcinogens with urinary stones can play a crucial role in carcinogenesis. Moreover, chronic obstruction, inflammation or infection caused by urinary stones can promote tumor growth. Irritation of urothelia and infection cause the migration of immunocompetent cells (including neutrophils, macrophages, dendritic cells, mast cells and lymphocytes) to the injury site. Lymphocytes secrete a large number of cytokines and chemokines that promote the growth of neoplastic cells and contribute to the emergence and progression of cancer. However, prolonged exposure to inflammation and the accumulation of carcinogens, even with asymptomatic urinary stones, can lead to the subsequent development of cancer.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия* 2016;(41):10-15.
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115(10):2598-2608. doi: 10.1172/JCI26662
3. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM, Smith, Janet M. Hanley, et al. Urologic diseases in America project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(3):160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.009
4. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Гюльяхмедова Э.М., Габбасова Г.Р., Медведь М.С., Назаров В.В. Актуальные проблемы осложнений мочекаменной болезни. *Успехи современного естествознания* 2015;(4):68-69.
5. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4-12.
6. Cohen SM, Johansson SL, Arnold LL, Lawson TA. Urinary tract calculi and thresholds in carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 2002;40(6):793-799.
7. Milman HA. Possible contribution of indomethacin to the carcinogenicity of nongenotoxic bladder carcinogens that cause bladder calculi. *Drug Chem Toxicol* 2007;30(3):161-166. doi: 10.1080/01480540701374722
8. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007;121(11):2381-6. doi: 10.1002/ijc.23192
9. Chung SD, Liu SP, Lin HC. A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. *Can Urol Assoc J* 2013;7(11-12):E716-21. doi: 10.5489/auaj.3666
10. Chung SD, Liu SP, Lin HC. Association between prostate cancer and urinary calculi: a population-based study. *PLoS One* 2013;8(2):e57743. doi: 10.1371/journal.pone.0057743
11. Chung SD, Tsai MC, Lin CC, Lin HC. A case-control study on the association between bladder cancer and prior bladder calculus. *BMC Cancer*. 2013;13:117. doi: 10.1186/1471-2407-13-117
12. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1453-1457.
13. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang WC, Chen TJ, Tarng DC. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(29):e342. doi: 10.1097/MD.0000000000000342.
14. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2018;46(6):573-579. doi: 10.1007/s00240-017-1033-7.
15. Sakhae K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(3):304-9. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f8b34d.
16. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013;310(4):408-15. doi: 10.1001/jama.2013.8780.
17. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):923-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.028.
18. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014;65(1):242-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.026
19. Балалаева И.Ю., Ширяева Л.И., Швырев А.П., Буданова М.В., Стольников Т.Г., Евтухова О.В., и др. Частота и возможные причины мочекаменной болезни у детей и подростков с сахарным диабетом. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2016;19(4):151-155.
20. Шарвадзе Г.Г., Керимов А.К., Мамедов М.Н. Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(6):122-127.
21. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-867.
22. Montecucco F, Mach F, Pende A. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:135984. doi: 10.1155/2013/135984.
23. Kim J, Padanilam BJ. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):229-42. doi: 10.1681/ASN.2012070678.
24. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Hashiba S, Onuma Y, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13550-5. doi: 10.1073/pnas.0800767105
25. Carrasco-Valiente J, Anglada-Curado FJ, Aguilar-Melero P, González-Ojeda R, Muntané-Relat J, Padillo-Ruiz FJ, et al. State of acute phase markers and oxidative stress in patients with kidney stones in the urinary tract. *Actas Urol Esp* 2012;36(5):296-301. doi: 10.1016/j.acuro.2011.08.004.
26. Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42(6):745-750.
27. Tse BW, Scott KF, Russell PJ. Paradoxical roles of tumour necrosis factor-alpha in prostate cancer biology. *Prostate Cancer* 2012;2012:128965. doi: 10.1155/2012/128965
28. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):904-10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
29. Elaraj DM, Weinreich DM, Varghese S, Puhmann M, Hewitt SM, Carroll NM, et al. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1088-1096. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1603
30. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009 Jun 27;27(17):2758-65. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983

REFERENCES (1, 4, 5, 19, 20)

1. Alyayev YU.G., Rudenko V.I. Sovremennyye aspekty medikamentoznogo lecheniya patyientov s mochekamennoy bolezn'yu. [Modern Aspects of Drug Treatment of Patients with Kidney Stone Disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016;(41):10-15. (In Russian)
4. Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Gyu'lyakhmedova E.M., Gabbasova G.R., Medved' M.S., Nazarov V.V. Aktual'nyye problemy oslozhneniy mochekamennoy bolezn'i. [Actual problems of complications of urolithiasis]. *Usp'ekhi sovremennogo yestestvoznaniya* 2015;(4):68-69. (In Russian)
5. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevayemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za 2003-2013 gg. [Analysis of uronefrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Eksp'perimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):4-12. (In Russian)
19. Balalayeva I.YU., Shirayeva L.I., Shvyrev A.P., Budanova M.V., Stol'nikova T.G., Yevtukhova O.V., i dr. Chastota i vozmozhnyye prichiny mochekamennoy bolezn'i u detey i podrostkov s sakharnym diabetom. [The prevalence and probable causes of kidney stone disease in children and adolescents with diabetes mellitus]. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny* 2016;19(4):151-155. (In Russian)
20. Sharvazde G.G., Kerimov A.K., Mamedov M.N. Kardiometaabolicheskiye narusheniya i mochekamennaya bolezn': patogeneticheskiye aspekty komorbidnosti. [Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2017;16(6):122-127. (In Russian)

Функциональное состояние клеточных мембран у больных мочекаменной болезнью

С.А. Голованов, М.Ю. Просяников, Н.В. Анохин, А.В. Сивков, О.И. Аполихин

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

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sergeygo124@mail.ru, AuthorID 636685

Golovanov S.A. – Dr. Sc., clinical and laboratory diagnostic team leader N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, sergeygo124@mail.ru, ORCID 0000-0003-4250-7398

Просяников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, prosyannikov@gmail.com, AuthorID 791050

Prosiannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, prosyannikov@gmail.com, ORCID 0000-0003-3635-5244

Анохин Н.В. – к.м.н., младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, anokhinmikolay@yandex.ru, AuthorID 880749

Anokhin N.V. – PhD, Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, anokhinmikolay@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4341-4276

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, uroinfo@yandex.ru, AuthorID 622663

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, uroinfo@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8852-6485

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sekr.urology@gmail.com, AuthorID 683661

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences. Director of N.A. Lopatkin. Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, sekr.urology@gmail.com, ORCID 0000-0003-0206-043X

По современным представлениям инициация процессов камнеобразования в основном зависит от двух основных факторов: наличия бляшки/пробки Рэндалла в паренхиме почки и соотношения в моче литогенных соединений (метаболических факторов риска), ингибиторов и промоторов процессов кристалло- и камнеобразования [1]. В конечном счете, химический состав мочи является интегральным результатом процессов избирательного транспорта, протекающего в мембранах клеток тубулярного эпителия почек. В связи с этим исследование свойств мембранного аппарата клеток эпителия канальцев имеет существенное значение для выяснения особенностей патогенеза мочекаменной болезни (МКБ).

С другой стороны, само образование камней в мочевых путях часто сопровождается нарушением уродинамики. Это способствует возникновению микроциркуляторных расстройств, развитию дистрофических и воспалительных процессов в почечной ткани, наруше-

нию структуры и функции клеточных мембран [2].

Одним из ключевых механизмов повреждения клеток, в том числе гипоксического или воспалительного характера, считают свободнорадикальное окисление и, в частности, перекисное окисление липидов (ПОЛ) цитомембран [3]. Между клеточными мембранами и внеклеточной средой происходит непрерывный обмен веществ, поэтому мембраны клеток способны, с одной стороны, определять характер метаболизма в целом, а с другой – служить своеобразным отражением его состояния, его обобщенным критерием. Очевидно также, что по комплексу биохимических параметров плазмы или мочи можно судить о состоянии мембранного аппарата клеток. Сказанное относится, по-видимому, ко всем типам клеточных мембран, включая почечные, постоянно контактирующие с канальцевой жидкостью и плазмой крови. Однако данных о том, в какой степени состояние клеточных мембран при МКБ способно отражать характер системного метаболизма не имеется.

В связи с этим, в отдельной серии исследований была сделана попытка выявить связь между функциональным состоянием клеток, точнее, физико-химическим состоянием их мембран, и метаболическими показателями мочи и крови у больных уролитиазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследованы данные 68 человек, из которых 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 61 лет с диагнозом МКБ, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. В качестве контроля исследовали мочу (33 человека) и кровь (15 человек) практически здоровых людей.

Продукты ПОЛ определяли в плазме крови, в мембранах эритроцитов и моче больных. Активность процессов ПОЛ оценивали по уровню первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов липидной пероксидации. Кроме того, выполнялся комплекс исследований для определения известных клинико-биохимических

показателей (клиренса креатинина, мочевины, креатинина, электролитов, концентрации кальция, мочевой кислоты, фосфатов крови и их экскреции с мочой и других).

Для поиска связи между физико-химическим состоянием мембран клеток крови и метаболическими показателями мочи и крови у больных уролитиазом использовали мембранный флуоресцентный зонд пирен [4], который включали в гидрофобную липидную часть мембраны изолированных лимфоцитов крови [5] больных МКБ.

Исследование интенсивности флуоресценции мембранных зондов выполняли на флуоресцентном спектрофотометре Hitachi 650-10 S (Япония).

Взвесь лимфоцитов крови выделяли центрифугированием в градиенте фиколла-верографина [6]. Однородность клеточного состава контролировали микроскопически. Гидрофобный зонд пирен добавляли к взвеси лимфоцитов крови до конечной концентрации 5 мкм на $5 \cdot 10^6$ клеток. Принцип метода флуоресцентных зондов основан на том, что спектр и интенсивность флуоресценции встроенных в мембрану молекул некоторых химических соединений (зондов) меняются в зависимости от физико-химического состояния клеточных мембран.

Параметры микровязкости и полярности микроокружения мембранных липидов оценивали с помощью гидрофобного зонда пирена («зонда на липиды»). Метод основан на явлении эксимеризации встроенного в биомембрану пирена. Интенсивность флуоресценции в мембране возбужденных димеров (эксимеров) пирена ($F_{470 \text{ нм}}$) пропорциональна уменьшению микровязкости липидного микроокружения биомембраны, то есть, повышению текучести мембраны.

При этом общую микровязкость мембраны, точнее ее текучесть, оценивали как отношение интенсивностей флуоресценции эксимеров и мономе-

ров пирена ($F_{470 \text{ нм}}/F_{393 \text{ нм}}$) при волне возбуждения 337 нм. Степень эксимеризации пирена в приобелковых зонах липидного бислоя определяется как $F_{470 \text{ нм}}/F_{393 \text{ нм}}$ при 286 нм; полярность всего бислоя – как соотношение $F_{372 \text{ нм}}/F_{393 \text{ нм}}$ при 337 нм; полярность приобелковых зон липидного бислоя мембраны – как $F_{372 \text{ нм}}/F_{393 \text{ нм}}$ при 286 нм.

Определяли также глубину проникновения мембранных белков в липидный бислой по тушению пиреном флуоресценции триптофановых остатков белковых молекул. Параметр рассчитывается как отношение флуоресценции белков при добавлении пирена ($F_{330 \text{ нм}}$) к исходному уровню флуоресценции мембранных белков ($F_{330 \text{ нм}}^0$), то есть, как $F_{330 \text{ нм}}/F_{330 \text{ нм}}^0$ и волне возбуждения 286 нм.

Полученные с помощью зондов показатели физико-химического состояния мембран лимфоцитов крови подвергали корреляционному анализу с 68 биохимическими показателями мочи и крови 24 больных МКБ.

Функциональную активность клеточных мембран активированных лейкоцитов цельной крови проводили по методу регистрации сверхслабой хемилюминисценции, описанной Ю.А. Владимировым и соавт., с использованием микрокристаллов сульфата бария [7,8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о выраженной лейкоцитурии и десквамации тубулярного эпителия у больных МКБ. Выделение эпителиальных клеток с мочой при уролитиазе было в 2,5 раза более выраженным, чем у здоровых лиц, а лейкоцитов – в 19,5 раз ($p < 0,025$), что указывает на наличие хронического воспалительного процесса в почечной паренхиме.

При этом значения эпителиурии и лейкоцитурии у больных также оставались высокими и составляли соответственно $0,51 \pm 0,11$

и $2,71 \pm 1,31$ тыс кл/мМ креатинина, по сравнению со значениями, характерными для здоровых лиц ($0,16 \pm 0,04$ и $0,09 \pm 0,02$ тыс кл/мМ креатинина соответственно, $p < 0,01$).

В бесклеточном супернатанте мочи больных МКБ концентрация липидов превышала нормальные значения более чем в 13 раз, увеличиваясь с $7,98 \pm 1,18$ мг/л до $106,4 \pm 34,3$ мг/л ($p < 0,005$). Возможно, это является следствием процессов мембранолиза, активно протекающих в клетках почечной паренхимы при уролитиазе.

Наряду с указанными изменениями у больных уролитиазом отмечалась повышенная экскреция с мочой первичных продуктов липидной перекисидации – диеновых конъюгатов (ДК) (табл. 1). Их концентрация в моче больных более чем в 2,7 раза превышала нормальные значения, достигая $3,12 \pm 0,93$ мкМ/л ($p < 0,05$). Это свидетельствует об активации начальных этапов свободнорадикального окисления мембранных липидов в клетках тубулярного эпителия и участии липидной перекисидации в процессах нарушения структуры и функции почечной ткани при уролитиазе.

В отличие от почечной ткани характер липидной перекисидации в плазме крови имел свои особенности. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови возрастало в 1,6 раза по сравнению с нормой, достигая значений $1,26 \pm 0,15$ мкМ/л ($p < 0,05$).

Учитывая то, что процесс липидной перекисидации протекает в липидной фазе и непосредственно зависит от количества субстрата, рассчитывали также коэффициент «продукты ПОЛ плазмы крови/общие липиды плазмы крови». Величина этого соотношения для МДА также была высокой: содержание МДА плазмы в расчете на единицу концентрации липидов плазмы составляло $0,25 \pm 0,03$ мкМ/г по сравнению со значением $0,14 \pm 0,008$ мкМ/г, характерным для здоровых лиц ($p < 0,05$). Однако уровень диеновых

конъюгатов при этом заметно не изменялся.

В качестве одной из возможных причин обнаруженных сдвигов в процессах липидной перекисидации при МКБ следует рассматривать истощение различных звеньев антиоксидантных систем крови, в том числе мембранных. Исследование эритроцитарных мембран подтвердило это предположение: уровень МДА в мембранах эритроцитов крови возрос в 1,6 раза по сравнению с нормой, достигая $6,35 \pm 0,57$ мкМ/л плотно упакованных эритроцитов ($p=0,01$).

Обобщая результаты корреляционного анализа можно заключить, что физико-химические свойства мембран клеток крови, в данном случае лимфоцитов, способны отражать функциональное состояние мембран клеток тубулярного эпителия почек. Действительно, такие показатели почечного метаболизма, как экскреция фосфатов, оксалатов и рН мочи имеют отчетливо выра-

женную связь с параметрами полярности липидного бислоя и глубиной проникновения в него интегральных мембранных белков (табл. 2).

Известно, что усиление интенсивности ПОЛ в биомембране ведет к повышению ее микровязкости за счет разрывов цепей полиненасыщенных жирных кислот в мембранных фосфолипидах [9]. Возможно, при МКБ активация свободно-радикального окисления (СРО) липидов происходит также в лимфоцитах, поскольку установлено снижение микровязкости их мембран при повышении активности ПОЛ в плазме крови и мембранах эритроцитов ($R=-0,332$) (табл. 2).

Еще одно подтверждение системного характера мембранных нарушений при уролитолизе было получено при исследовании функциональной активности лейкоцитов крови методом хемилюминесценции.

Обнаружено, что высота ам-

плитуды вспышки люминесценции (h) у больных была значительно ниже, чем у здоровых лиц, составляя $4,08 \pm 0,77$ против $19,1 \pm 2,64$ усл. ед. ($p<0,001$). Поскольку интенсивность свечения зависит от количества лейкоцитов в образце крови, определяли нормированную величину хемилюминесценции, в расчете на 1000 лейкоцитов. Этот показатель также был ниже у больных уролитолизом – $1,11 \pm 0,24$ усл. ед., тогда как у здоровых лиц он составлял $4,04 \pm 0,39$ усл. ед. ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что при МКБ наблюдается угнетение ответа фагоцитов крови на стимуляцию микрокристаллами сернокислого бария. Как известно, пусковым моментом в развитии полноценной фагоцитарной реакции является взаимодействие чужеродной поверхности

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов и результаты микроскопии осадка мочи у здоровых лиц и больных МКБ

Показатель	Единицы измерения	Здоровые лица (M ± m)	n	Больные уролитолизом (M ± m)	n	p
Сыворотка крови						
МДА	мкМ/л	0,79 ± 0,05	15	1,26 ± 0,15	35	< 0,05
ДК	мкМ/л	15,60 ± 2,21	15	21,01 ± 3,89	35	н.д.
ОЛ	г/л	5,75 ± 0,09	15	5,37 ± 0,08	35	< 0,01
МДА/ОЛ	мкМ/г	0,14 ± 0,008	15	0,25 ± 0,03	35	< 0,05
ДК/ОЛ	мкМ/г	2,68 ± 0,35	15	3,96 ± 0,78	35	н.д.
Эритроциты крови						
МДА	мкМ/л	3,98 ± 0,15	15	6,35 ± 0,57	35	0,01
ДК	мкМ/л	8,40 ± 0,46	15	6,95 ± 0,70	35	н.д.
Моча						
МДА	мкМ/л	7,04 ± 0,57	33	6,50 ± 2,09	35	н.д.
ДК	мкМ/л	1,14 ± 0,15	33	3,12 ± 0,93	35	< 0,05
ОЛ	мг/л	7,98 ± 1,18	33	106,4 ± 34,3	35	< 0,005
МДА/ОЛ	мкМ/мг	2,26 ± 0,66	33	0,12 ± 0,06	35	< 0,01
ДК/ОЛ	мкМ/мг	0,33 ± 0,15	33	0,16 ± 0,10	35	н.д.
Креатинин	ммМ/л	10,58 ± 0,79	33	7,99 ± 0,71	35	< 0,05
МДА/креатинин	мкМ/ммМ	0,67 ± 0,05	33	0,70 ± 0,11	35	н.д.
ДК/креатинин	мкМ/ммМ	0,12 ± 0,02	33	0,41 ± 0,10	35	< 0,01
ОЛ/креатинин	мг/ммМ	0,89 ± 0,16	33	15,17 ± 4,70	35	< 0,001
Эпителий	тыс кл/мл	1,30 ± 0,27	33	3,19 ± 0,54	35	< 0,001
Лейкоциты	тыс кл/мл	0,86 ± 0,19	33	16,75 ± 8,77	35	< 0,025
Эпителий//креатинин	тыс кл/ммМ	0,16 ± 0,04	33	0,51 ± 0,11	35	< 0,001
Лейкоциты//креатинин	тыс кл/ммМ	0,09 ± 0,02	33	2,71 ± 1,31	35	< 0,01

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; ДК – диеновые конъюгаты; ОЛ – общие липиды; P – статистический показатель достоверности различия; н.д. – не достоверно (отсутствие статистически значимого различия); n – число наблюдений в группах

с плазматической мембраной фагоцита. Принимая во внимание, сказанное ранее о развитии при уролитолизе функциональных нарушений мембран в клетках различного типа (канальцевого эпителия, эритроцитов, лимфоцитов), можно полагать, что подобные мембранные изменения возникают также и в фагоцитах крови.

Анализ полученных данных дает основание утверждать, что активация ПОЛ в плазме у больных МКБ сопровождается усиленной липидной перекисидацией в мембранах других клеток: эпителия почечных канальцев, эритроцитов, лимфоцитов и нейтрофилов крови. На это указывает также положительная корреляция между нарастанием продуктов ПОЛ в плазме крови и накоплением их в эритроцитарных мембранах, повышением экскреции продуктов липидной перекисидации с мочой, а также снижением функциональной активности стимулированных лейкоцитов.

Таким образом, при МКБ наблюдаются множественные мем-

бранные нарушения, которые можно рассматривать как системную мембранную патологию. Одной из причин этого является системная активация перекисного окисления липидов с вовлечением в процесс, как плазменных липидов, так и мембранных липидов клеток почечного эпителия, эритроцитов и, по-видимому, лейкоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При уролитолизе можно выделить три главных патогенетических звена: активация ПОЛ – мембранные нарушения – нарушения метаболизма. Эти звенья взаимно влияют друг на друга и весьма тесно связаны между собой, поэтому их причинно-следственные отношения нуждаются в отдельном изучении. По-видимому, мембранные перестройки, возникающие в силу ряда причин, в том числе под влиянием перекисного окисления липидов, способны приводить к изменениям обмена веществ, характерным для МКБ.

Можно полагать, что перекисное окисление липидов первоначально активируется в почечной паренхиме как местный процесс, локализуясь некоторое время на клеточном или органном уровне. В дальнейшем активная липидная перекисидация может приводить к ослаблению антиоксидантной защиты организма в целом, приобретая, таким образом, системный характер. Об этом свидетельствует нарастание содержания продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитарных мембранах.

Пока не ясно, является ли активация ПОЛ при МКБ первичным звеном в развитии мембранной патологии или представляет собой дополнительный патогенетический фактор, поддерживающий вторичную клеточную альтерацию, воспаление и нарушение почечной функции. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Тем не менее, можно полагать, что в комплексном лечении МКБ определенное внимание должно быть уделено выявлению нарушений антиоксидантной системы и их коррекции. ■

Таблица 2. Коэффициенты корреляции параметров микровязкости, полярности микроокружения лимфоцитов крови и метаболических показателей при мочекаменной болезни

Показатель	Текущность всего бислоя	Текущность приобелковой зоны	Полярность всего бислоя	Полярность приобелкового бислоя	Глубина проникновения белков в бислой
Кровь					
Глобулины		0,555			
Билирубин		-0,436			
Глюкоза				0,578	-0,489
Осмолярность			-0,823		
ХС-ЛПВП		0,455			
ОЛ					-0,511
СМ254		-0,551			
МДА/ОЛ	-0,332**	-0,833			
МДА		-0,416			
Эритроциты крови					
Фосфаты			-0,572		
pH				0,769	-0,747
Оксалаты			-0,645		
Моча					
МДА		-0,413*			

Примечание: коэффициенты корреляции приведены при $p < 0,05$. Сокращения: ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СМ254 – среднемолекулярные токсины («средние молекулы») при спектроскопии 254 нм. Остальные сокращения те же, что и в таблице 1. * - $P=0,056$; ** - $P=0,078$

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, патогенез, активация перекисного окисления липидов, мембранные нарушения, нарушения метаболизма.

Key words: urolithiasis, pathogenesis, activation of lipid peroxidation, membrane disorders, metabolic disorders.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-87-91

Резюме:

Изучали зависимость между метаболическими показателями мочи и крови и физико-химическим состоянием клеточных мембран у больных уролитиазом.

Материалы и методы. Обследовано 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 61 лет с диагнозом МКБ. В качестве контрольной группы были исследованы 33 практически здоровых человека. Микровязкость клеточных мембран у больных уролитиазом и здоровых лиц оценивали методом мембранных флуоресцентных зондов с помощью гидрофобного зонда пирена. Определяли уровень первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов липидной перекисидации в сыворотке крови и моче.

Результаты. В бесклеточном супернатанте мочи больных МКБ концентрация липидов превышала нормальные значения более чем в 13 раз, увеличиваясь с $7,98 \pm 1,18$ мг/л до $106,4 \pm 34,3$ мг/л ($p < 0,005$). Отмечена повышенная экскреция с мочой первичных продуктов липидной перекисидации – диеновых конъюгатов. Содержание вторичных продуктов липидной перекисидации, которое оценивали по концентрации малонового диальдегида, в плазме крови и в эритроцитарных мембранах у больных МКБ было в 1,6 выше, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$), что указывало на развитие оксидативного стресса при уролитиазе.

Обсуждение. Известно, что усиление интенсивности перекисного окисления липидов в биомембране ведет к повышению ее микровязкости за счет разрывов цепей полиненасыщенных жирных кислот в мембранных фосфолипидах. С помощью флуоресцентного зонда пирена, способного встраиваться в гидрофобную внутреннюю часть липидного бислоя биомембран, показано возрастание микровязкости клеточных мембран лимфоцитов крови пациентов с МКБ, обусловленное, по-видимому, системной активацией процессов ПОЛ. Те же процессы свободнорадикального окисления, очевидно, лежат в основе нарушения функциональной активности лейкоцитов крови, стимулированных контактом с микрокристаллами сернистого бария. Высота амплитуды вспышки люминесценции, отражающей фагоцитарную активность этих клеток, у больных МКБ была в 3,6 раза ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Это подтверждает важную роль состояния плазматической мембраны в патогенезе МКБ.

Заключение. Таким образом, при МКБ наблюдаются множественные мембранные нарушения как клеток крови (эритроцитов, лимфоцитов, гранулоцитов), так и клеток канальцевого эпителия почек, что следует рассматривать как проявление системной мембранной патологии, развивающейся у больных на фоне оксидативного стресса. Можно полагать, что системная активация процессов свободно-радикального окисления, сопровождающаяся нарушением функционального состояния клеточных мембран, является одним из важных звеньев патогенеза МКБ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:
The functional state of cell membranes in patients with urolithiasis**

S.A. Golovanov, M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin, A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin

We studied the association between metabolic parameters of urine and blood in relationship with physical and chemical state of cell membranes in patients with urolithiasis.

Materials and Methods: Thirty five patients (19 men and 16 women) aged between 23 and 61 years with urolithiasis were evaluated. Microviscosity of cell membranes in patients with urolithiasis and healthy subjects was assessed by fluorescent membrane probes using pyrene as a hydrophobic probe. Level of primary (diene conjugates) and secondary (malondialdehyde) products of lipid peroxidation in blood serum and urine was determined.

Results. Acellular urine supernatant in urolithiasis patients had lipid concentration ($15,17 \pm 4,70$ mg per mmol of creatinine) which surpassed normal values ($0,89 \pm 0,16$ mg per mmol of creatinine) 17 times, which reflected the destruction of membranes of renal epithelial cells in urolithiasis. An increased excretion of primary products of lipid peroxidation (diene conjugates) was found. Presence of secondary products of lipid peroxidation, which was assessed by concentration of malondialdehyde, in blood plasma and erythrocyte membranes in patients with urolithiasis was 1.6 times higher when compared with healthy subjects ($p < 0.05$), which hinted at oxidative stress in urolithiasis.

Discussion. It is known that intensification of lipid peroxidation in biological membrane leads to an increase in microviscosity due to breaks in chains of polyunsaturated fatty acids in membrane phospholipids. Using pyrene as a fluorescent probe able to introduce itself into hydrophobic inner part of lipid double layer of biomembranes, we demonstrated an increase in microviscosity of cell membranes of blood lymphocytes in patients with urolithiasis which was seemingly related to a systemic activation of lipid peroxidation. The same process of free radical oxidation obviously leads to a decrease in functional activity of white blood cells stimulated by barium sulphate microcrystals. Amplitude of luminescence flash, which reflects the phagocytic activity of these cells, was 3.6 times lower in urolithiasis patients when compared to healthy subjects ($p < 0,001$). This reflects an important role of state of plasma membranes in pathogenesis of urolithiasis.

Conclusion: Thus, multiple membrane disorders of blood cells (erythrocytes, lymphocytes, granulocytes) and cells of renal tubular epithelium are observed in urolithiasis, and this may be interpreted as a manifestation of systemic membrane disorder in patients with oxidative stress. It may be suggested, that systemic activation of free radical oxidation, accompanied by an impairment of functional state of cell membranes, is one of the most important components in pathogenesis of urolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis* 2015; 43:41–45. doi: 10.1007/s00240-014-0718-4.
2. Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Иванов К.В., Аполихин О.И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(3):34–41.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М. (ред.) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука, 1972. 252 с.
4. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука. 1989. 277 с.
5. Böym A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest* 1968. 97:7.
6. Böym A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;97:77–89.
7. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Пирязев А.П. Стимулированная кристаллами сульфата бария хемилюминесценция лейкоцитов цельной крови. *Биофизика* 1989;XXXIV(6): 1051–1054.
8. Добрецов Г.Е., Петров В.А., Борщевская Т.А., Деев А.И., Владимиров Ю.А. Влияние перекисного окисления на физическую структуру фосфолипидных мембран. *Вопросы медицинской химии*. 1977;23(6):818–822.
9. Yanagawa K, Takeda H, Egashira T, Sakai K, Takasaki M, Matsumiya T. Age-related changes in alpha-tocopherol dynamics with relation to lipid hydroperoxide content and fluidity of rat erythrocyte membrane. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(9): B379–83

REFERENCES (2-4, 7, 8)

2. Prosyannikov M.YU., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Ivanov K.V., Apolikhin O.I. Mochekamennaya bolezнь serdechno-sosudistyey zabolevaniya: tol'ko statisticheskaya svyaz ili obshchnost' patogeneticheskikh mekhanizmov? [Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism?] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2018;(3):34–41. (In Russian)
3. Vladimirov YU.A., Archakov A.I., Frank G.M. [Editors] *Perekisnoye okisleniye lipidov v biologicheskikh membranakh*. [Lipid peroxidation in biological membranes]. M.: Nauka, 1972. 252 p. (In Russian)
4. Dobretsov G.Ye. *Fluorescentnyye zondyy v issledovanii kletok, membran i lipoproteinov*. M.: Nauka. 1989. 277 p. (In Russian)
7. Vladimirov YU.A., Sherstnev M.P., Piryazev A.P. Stimulirovannaya kristallami sul'fata bariya khemiluminestsentsiya leykotsitov tsel'noy krovi. [Stimulated by barium sulfate crystals chemiluminescence of whole blood leukocyte]. *Biofizika* 1989;XXXIV(6): 1051–1054. (In Russian)
8. Dobretsov G.Ye., Petrov V.A., Borshchevskaya T.A., Deyev A.I., Vladimirov YU.A. Vliyaniye perekisnogo okisleniya na fizicheskuyu strukturu fosfolipidnykh membran. [The effect of peroxidation on the physical structure of phospholipid membranes]. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1977;23(6):818–82. (In Russian)

Лечение рецидивирующего цистита и профилактика его обострений у женщин

А.И. Неймарк¹, М.В. Раздорская², П.А. Оберемок¹

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

² НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД

Сведения об авторах:

Неймарк А.И. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, urologagmu@mail.ru, AuthorID 527832

Neymark A.I. – Dr. Sc., Professor, Altay State Medical University, Barnaul, urologagmu@mail.ru, ORCID 0000-0002-5741-6408

Раздорская М.В. – д.м.н., уролог НУЗ Областная клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «Российские железные дороги», mvrzdorskaya@mail.ru, AuthorID 425652

Razdorskaya M.V. – Dr. Sc., PhD, urologist Regional clinical hospital at Barnaul station of Open Society «Russian Railways», mvrzdorskaya@mail.ru

Оберемок П.А. – доцент ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, pasha22ru@mail.ru

Oberemok P.A. – assistant professor, Altay State Medical University, Barnaul, pasha22ru@mail.ru

Согласно статистическим данным, в России регистрируют 26-36 миллионов случаев заболевания острым циститом в год [1-4]. Установлено, что у 50% женщин после эпизода цистита в течение года развивается рецидив, у 27% молодых женщин рецидив возникает в течение 6 месяцев, причем у 50% больных рецидивы наблюдаются более трех раз в год [1,5-9]. В настоящее время хронический цистит у женщин является распространенным заболеванием и отличается длительным упорным течением [10,11]. Несмотря на пристальный интерес урологов к лечению хронического цистита, эта задача по-прежнему далека от окончательного решения. Сложность данной проблемы заключается в полиэтиологичной природе заболевания и множественности факторов, поддерживающих течение патологического процесса в стенке мочевого пузыря [3,12-15].

У женщин молодого и среднего возраста рецидивирующий цистит может приводить к длительной или повторной нетрудоспособности вследствие частых обострений [8,16]. Нарушения уродинамики нижних мочевых путей, микроциркуляции в слизистой мочевого пузыря и наличие бактериального агента во многом способствуют развитию и поддержанию воспалитель-

ного процесса в мочевом пузыре [17,18]. Причиной недостаточной эффективности лечения больных с хроническим циститом и частого рецидивирования заболевания является отсутствие рационального подхода к проведению лечебных мероприятий [2,9,19,20].

Целью исследования являлась оценка эффективности фосфомицина у женщин с хроническим циститом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 40 женщин с хроническим циститом. Все пациентки в зависимости от вида проводимого лечения разделены на основную и контрольную группы по 20 человек. Женщины основной группы получали фосфомицин каждые 7 дней на протяжении 6-9 недель. Пациентки контрольной группы получали фосфомицин 2 раза с промежутком 24 или 48 часов. Возраст пациенток в обеих группах колебался от 20 до 68 лет (средний возраст 45±2,7 лет).

Длительность заболевания в исследуемых группах составила от десяти месяцев до двадцати лет (табл. 1).

Многие пациентки неоднократно получали лечение как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Терапия включала в том числе и инстилляции в мочевой пузырь. Длительность безрецидивного течения заболевания составляла от трех месяцев до пяти лет.

Диагностика заболевания проводилась на основании совокупности анамнестических и объективных клинических данных, лабораторно-инструментальных методов, а также уродинамического обследования.

При первом обращении на каждую пациентку заводилась специальная карта, в которой отмечались особенности анамнеза жизни и заболевания, данные дополнительных методов обследования. При сборе жалоб уделяли внимание интенсивности и выраженности болевого синдрома, частоте мочеиспускания, чувству неполного опорожнения мочевого пузыря. Анамнез заболевания

Таблица 1. Длительность заболевания у пациенток с рецидивирующим циститом

Критерий	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)
До 5 лет	8	11
До 10 лет	8	4
Более 10 лет	4	5

включал длительность заболевания, предшествующие возникновению заболевания факторы, виды проводимого ранее лечения, а также их эффективность и длительность безрецидивного периода. Тщательно анализировался гинекологический статус. Отмечали наличие очагов хронической инфекции как возможного источника инфицирования мочевого пузыря нисходящим путем.

Всем женщинам двукратно до курса терапии и после проводилось исследование показателей клинического анализа крови по общепринятой методике; общего анализа мочи для выявления наличия лейкоцитурии, бактериурии, гематурии; бактериологического посева мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Биохимический анализ крови включал определение мочевины и креатинина.

В течение двух суток приема препарата и за двое суток до окончания курса пациентки основной группы вели дневник мочеиспускания. В контрольной группе заполнение дневников осуществлялось в первые двое суток и через 1 месяц. По результатам кратности мочеиспусканий и объема выделяемой мочи исходно и в конце лечения судили о динамике дизурических явлений.

Важным звеном в обследовании пациенток являлось уродинамическое исследование. Диагностика проводилась на аппарате Delphis IP, посредством которого выполнялась урофлоуметрия и цистометрия для оценки сократительной способности детрузора и выявления расстройств мочеиспускания. Для исключения ошибочных результатов уродинамический мониторинг выполнялся перед цистоскопией.

Неотъемлемой частью обследования являлась цистоскопия для определения состояния слизистой мочевого пузыря. Эндоскопическое исследование выполняли всем пациенткам эндоскопом фирмы Storz. При осмотре слизистой мочевого пузыря обращали внимание на зоны гиперемии, кровоизлияний, наличие эро-

зивных и язвенных дефектов, состояние слизистой в зоне треугольника Льюто и шейки мочевого пузыря, выраженность сосудистого рисунка.

После проведенного обследования пациентки получали лечение по выше приведенной схеме.

Через 1 месяц все пациентки были повторно обследованы для оценки эффективности проведенного лечения, которая определялась по результатам контрольного бактериологического посева мочи, купированием воспалительного процесса по данным общего анализа мочи, исчезновением клинических симптомов у пациенток. Динамика исходных показателей уродинамики определялась при повторном проведении уродинамического мониторинга по окончании курса проводимой терапии. Изменения слизистой мочевого пузыря оценивались по результатам повторной цистоскопии через месяц. Еще через один месяц все пациентки являлись на прием для анкетирования и установления факта возможного обострения заболевания за данный период времени.

Сравнительный анализ количественных переменных, характеризующих клинико-лабораторное и функциональное состояние мочевыделительной системы, проводился методом описательной статистики с использованием непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Обработка и графическое представление данных проводилась с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми жалобами пациенток были боли в проекции мочевого пузыря, частое мочеиспускание малыми порциями, чувство дискомфорта в уретре, болезненное или с чувством дискомфорта мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (табл. 2).

Показатели клинического анализа крови у пациенток обеих групп были в пределах нормы. Показатели азотовыделительной функции почек не превышали нормальные пределы.

При изучении результатов общего анализа мочи имела место лейкоцитурия, бактериурия, микрогематурия. При исследовании мочи, содержание лейкоцитов более 10 в поле зрения наблюдалось у 11 (27,5%) больных; у 4 (10%) пациенток отмечалось наличие эритроцитов, при микроскопии бактериурия была выявлена в 16 (40%) случаях. У остальных пациенток моча была без изменений (рис. 1).

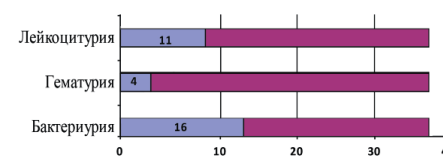


Рис. 1. Показатели общего анализа мочи в исследуемых группах

Всем пациенткам выполнялось бактериологическое исследование мочи с определением вида микроорганизма и микробного числа мочи. При этом, у 24 (60%) больных моча была стерильной. У остальных

Таблица 2. Жалобы пациенток при поступлении

Симптомы	Кол-во	%
Поллакиурия	36	90
Боли в надлобковой области	32	80
Жжение в уретре	18	45
Рези при мочеиспускании	29	72,5
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	21	52,5
Боли в поясничной области	2	5
Повышение температуры тела	3	7,5

пациенток выявлялась следующая флора: *E. Coli* – 8 (20%), *Enterococcus* – 4 (10%), *Staphylococcus haemolyticus* – 1 (2,5%), *Staphylococcus aureus* – 3 (7,5%).

При выполнении цистоскопического исследования отмечены изменения, характерные для обострения хронического цистита – гиперемия, отек, в некоторых случаях имели место пролиферативные изменения слизистой (плоскоклеточная метаплазия по результатам патолого-гистологического исследования). При анализе эндоскопической картины с высокой частотой отмечались участки диффузной гиперемии, имелись разрастания слизистой мочевого пузыря. В основном изменения затрагивали область мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря. Покровный эпителий в пораженных участках терял блеск, приобретал темно-красный цвет, становился отечным, легко кровоточил. Наиболее часто встречающиеся изменения слизистой оболочки мочевого пузыря представлены в таблице 3.

Выраженность дизурических явлений отражалась пациентками в дневниках мочеиспускания, которые они вели на протяжении двух суток с момента начала и за двое суток до окончания курса лечения (табл. 4).

При проведении цистометрии у ряда пациенток выявлены признаки гиперактивности. Цистометрическая емкость мочевого пузыря у пациенток в среднем составила от 200-300 мл. Результаты урофлоуметрии показали наличие обструктивного типа мочеиспускания у 12 (30%) пациенток, что вероятно было обусловлено явлениями тригонита. У 28 (70%) женщин уродинамических нарушений выявлено не было.

Через один месяц после проведенного лечения пациентки вновь были обследованы. В результате беседы и заполнения шкалы качества жизни пациентки основной группы отмечали снижение интенсивности клиники заболевания и выраженности дизурических явлений, что так же подтверждалось результатами дневников мочеиспускания в конце лечения.

У пациенток обеих групп не было обнаружено изменений показателей клинического и биохимического анализа крови. В моче 2 (10%) женщин контрольной группы и у 1 (5%) пациентки основной группы выявлена лейкоцитурия без клинических проявлений заболевания.

Согласно результатам бактериологического посева мочи лишь у 1 (5%) пациентки контрольной груп-

пы микрофлора была представлена *Staphylococcus epidermidis*. Остальные пробы мочи были стерильными.

При проведении повторной урофлоуметрии восстановление нормального мочеиспускания к концу лечения отмечено у всех пациенток исследуемых групп.

По результатам контрольной цистоскопии после курса лечения в основной группе в сравнении с контрольной отмечены более выраженные изменения слизистой оболочки в лучшую сторону (уменьшение гиперемии, петехиальных кровоизлияний, буллезного отека), что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте фосфомицина при еженедельном приеме.

На протяжении исследования у пациенток основной группы на фоне лечения непереносимости компонентов препарата или побочных явлений отмечено не было.

По результатам третьего посещения через месяц после проведенного лечения у 2 (10%) пациенток контрольной группы и у 1(5%) пациентки основной группы отмечался кратковременный эпизод обострения цистита, который был купирован приемом уросептиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования у женщин контрольной группы в более ранние сроки отмечено снижение клинических проявлений заболевания, купирование дизурических явлений.

По результатам бактериологического исследования на фоне лечения фосфомицином, принимаемым 1 раз в неделю на протяжении 6 – 9 недель, отмечается стойкий противовоспалительный эффект.

У пациенток основной группы отмечается восстановление уродинамики нижних мочевых путей, происходит устранение гиперактивности, о чем свидетельствуют показатели уродинамического исследования.

Таблица 3. Исходные данные цистоскопического исследования

Критерий	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)
	Кол-во (%)	Кол-во (%)
Гиперемия шейки мочевого пузыря	18 (90)	17 (85)
Ворсинчатые разрастания в зоне треугольника Льюто	8 (40)	9 (45)
Фолликулярные разрастания	7 (35)	11 (55)
Белесоватые разрастания в области шейки мочевого пузыря	2 (10)	–
Трабекулярная исчерченность слизистой мочевого пузыря	–	1 (5)
Петехиальные кровоизлияния	1 (5)	3 (15)
Буллезный отек слизистой	3 (15)	5 (25)

Таблица 4. Данные дневников мочеиспускания в первые двое суток лечения

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)
До 10 микций за сутки	7 (35%)	5 (25%)
До 15 микций за сутки	9 (45%)	10 (50%)
Более 15 микций за сутки	4 (20%)	5 (25%)

Согласно анализу результатов цистоскопических исследований отмечено положительное действие длительного приема фосфомицина на регресс эндоскопической картины при хроническом цистите у женщин.

Наблюдение пациенток через месяц после проведенного лечения указывает на низкий процент повторного возникновения заболевания у женщин основной группы.

В конечном итоге длительная схема лечения фосфомицином является эффективной и предупреждает рецидивы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальный препарат фосфомицин оказывает противомикробное, противовоспалительное действие, способствует нормализации уродинамики нижних мочевых путей,

снижает риск повторных рецидивов хронического цистита. Препарат хорошо переносится пациентками. За время проведения исследования побочных эффектов на фоне лечения у пациенток выявлено не было. Таким образом, фосфомицин может быть рекомендован в качестве антибактериального препарата для лечения обострений хронического цистита, а так же средства для профилактики рецидивов данного заболевания. ■

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, фосфомицин, урофлоуметрия.

Key words: recurrent cystitis, fosfomycin, uroflowmetry.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-92-96

Резюме:

Цель исследования: оценка эффективности фосфомицина у женщин с хроническим циститом.

Материалы и методы: На базе кафедры урологии и андрологии АГМУ в условиях урологического отделения НУЗ ОКБ на ст. Барнаул за период с января 2018 по апрель 2018 гг. нами проведено обследование 40 женщин с хроническим циститом. Все пациентки в зависимости от вида проводимого лечения разделены на основную и контрольную группы по 20 человек. Женщины основной группы получали фосфомицин каждые 7 дней на протяжении 6 – 9 недель. Пациентки контрольной группы получали фосфомицин дважды с промежутком 24 часа или 48 часов.

Результаты оценивались через месяц и через два месяца с момента начала терапии. У пациенток основной группы отмечена стойкая нормализация клинических проявлений заболевания и лабораторных показателей, улучшение эндоскопической картины.

Заключение: Фосфомицин оказывает противомикробное, противовоспалительное действие, способствует нормализации уродинамики нижних мочевых путей, снижает риск повторных рецидивов хронического цистита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Treatment of recurrent cystitis and the prevention of its relapse in women

A.I. Neymark, M.V. Razdorskaya, P.A. Oberemok

Objective: To estimate the effectiveness of fosfomycin in women with recurrent cystitis.

Materials and Methods: On the basis of the Department of Urology and Andrology ASMU under the Divisional Clinical Hospital at Barnaul Station of JSC «Russian Railways». Barnaul for the period from January 2018 to April 2018. we conducted a survey of 40 women with chronic cystitis. All patients, depending on the type of treatment divided into study and control groups of 20 people. Women are the main group received fosfomycin every 7 days for 6 – 9 weeks. Patients of the control group was obtained fosfomycin twice with an interval of 24 hours or 48 hours.

The results were evaluated one month and two months from the date of initiation of therapy. In patients of the main group marked persistent normalization of clinical disease and laboratory parameters endoscopic picture improved.

Conclusion: Fosfomycin has antimicrobial, anti-inflammatory effect, promotes the normalization of urodynamics of lower urinary tract, reduces the risk of recurrent relapses of chronic cystitis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран, О.Б. Хронический цистит у женщин. *Врач* 1996;(8):6-9.
2. Урология. Российские клинические рекомендации [под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. М.: Гэотар-Медиа, 2015.
3. Сизов К.А., Лушникова А.К., Неймарк А.И., Раздорская М.В. Нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с расстройствами мочеиспускания. Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». М., 2012. С. 338–341.
4. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(11):2459-63. doi: 10.1093/jac/dkq346.
5. Лопаткин Н.А., И.И. Деревянко И.И., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Решедько Г.К., Сехин С.В. и др. Антибактериальная терапия осложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых: методическое пособие. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/ocp/>

ЛИТЕРАТУРА

6. Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей. *Венеролог* 2006;(2):38-39
7. Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н.. Циститы: учебное пособие. СПб., 2006. 127 с.
8. Синякова Л.А., Косова И.В. Антибактериальная терапия острых циститов. *Русский медицинский журнал* 2005;13(7): 478-81.
9. Абрамова Э.Р., Стречунский Л.С., Сехин С.В., Рафальский В.В. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. *Урология* 2000;(2):8-15.
10. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19(1):399-404.
11. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):1862-1877. doi: 10.1093/jac/dkq237
12. Левин Е.И. Цистит у женщин: диагностика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 1991. 298 с.
13. Зайцев А.В. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 245 с.
14. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 352 с.
15. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Бреусов А.А. Результаты длительного применения растительно-витаминного комплекса в комплексной терапии перименопаузальных женщин, больных хроническим циститом. *Медицинский совет* 2016;(9):102-105.
16. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чердниченко А.Г. Диагностика и лечение цистита: вопросов больше, чем ответов? *Урология* 2016;(5):37-42.
17. Мацаев А.Б. Нарушение микроциркуляции и методы ее коррекции при хроническом цистите у женщин: дис. ... канд. мед. Наук. М., 2004. 118 с
18. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2012;14(4): 280-302.
19. Лоран О.Б., Стречунский Л.С., Рафальский В.В., Синякова Л.А., Косова И.В., Шевелев А.Н. Микробиологическая характеристика и клиническая эффективность фосфомицина. *Урология* 2004;(3):18-21.
20. Рафальский В.В., Стречунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др. Оптимизация антимикробной терапии амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-1, УТИАР-11. *Урология* 2004;(4):13-17

REFERENCES (1-3, 5-9, 12-20)

1. Loran, O.B. Khronicheskiy tsistit u zhenshchin. [Chronic cystitis in women]. *Vrach* 1996;(8):6-9. (In Russian)
2. Urologiya. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii [Edit. Yu.G. Alyayev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar]. [Urology. Russian clinical guidelines]. М.: Geotard-Media, 2015. (In Russian)
3. Sizov K.A., Lushnikova A.K., Neymark A.I., Razdorskaya M.V. Narusheniya mikrotsirkulyatsii v stenke mochevogo puzyrya u zhenshchin s rasstroystvami mocheispuskaniya. [Microcirculation disorders in the bladder wall in women with urinary disorders]. *Materialy Vserossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem «Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika - v epitsentre zhenskogo zdorovya»*. М., 2012. S. 338-341. (In Russian)
5. Lopatkin N.A, I.I. Derevyanko I.I., Strachunskiy L.S., Rafalskiy V.V., Reshedko G.K., Sekhin S.V. i dr. Antibakterial'naya terapiya neoslozhnennogo ostrogo tsistita i pielonefrita u vzroslykh: metodicheskoye posobiye. [Antibacterial therapy of uncomplicated acute cystitis and pyelonephritis in adults: a manual]. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/ocp/6/>. (In Russian)
6. Perepanova T.S., Kudryavtsev YU.V., Khazan P.L. Neoslozhnennaya infektsiya mochevykh putey. [Uncomplicated urinary tract infection]. *Venerolog* 2006;(2):38-397. (In Russian)
7. Skryabin G.N., Aleksandrov V.P., Koren'kov D.G., Nazarov T.N.. Tsistity: uchebnoye posobiye. [Cystitis: tutorial]. СПб., 2006. 127 p. (In Russian)
8. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Antibakterial'naya terapiya ostrykh tsistitov. [Antibacterial therapy of acute cystitis]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2005;13(7): 478-81. (In Russian)
9. Abrarova E.R., Strachunskiy L.S., Sekhin S.V., Rafalskiy V.V. Prakticheskiye podkhody k vyboru antibiotikov pri neoslozhnennykh infektsiyakh mochevyvodyashchikh putey. [Practical approaches to the choice of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections]. *Urologiya* 2000;(2):8-15. (In Russian)
12. Levin Ye.I. Tsistit u zhenshchin: diagnostika i lecheniye. [Cystitis in women: diagnosis and treatment]. *Cand.Med.Sci* [thesis]. М, 1991. 298 p. (In Russian)
13. Zaytsev A.V. Diagnostika i lecheniye interstitsial'nogo tsistita u zhenshchin. [Diagnosis and treatment of interstitial cystitis in women]. *Dr. Med.Sci* [dissertation]. М., 1999. 245 p. (In Russian)
14. Gadzhiev Z.K. Urodynamicheckiye issledovaniya v diagnostike i lechenii narusheniy mocheispuskaniya. [Urodynamic studies in the diagnosis and treatment of urination disorders]. *Dr. Med.Sci* [dissertation]. М., 2009. 352 p. (In Russian)
15. Kulchavenya Ye.V., Brizhatyuk Ye.V., Breusov A.A. Rezultaty dlitel'nogo primeneniya rastitel'no-vitaminnoy kompleksa v kompleksnoy terapii perimenopauzal'nykh zhenshchin, bol'nykh khronicheskim tsistitom. [The results of long-term use of the plant-vitamin complex in the complex therapy of perimenopausal women with chronic cystitis]. *Meditsinskiy sovet* 2016;(9):102-105. (In Russian)
16. Kulchavenya Ye.V., Shevchenko S.YU., Cherednichenko A.G. Diagnostika i lecheniye tsistita: voprosy bol'she, chem otvetov? [Diagnosis and treatment of cystitis: more questions than answers?]. *Urologiya* 2016;(5):37-42. (In Russian)
17. Matsayev A.B. Narusheniye mikrotsirkulyatsii i metody yeye korrektsii pri khronicheskom tsistite u zhenshchin. [Disruption of microcirculation and methods for its correction in chronic cystitis in women]. *Cand. Med.Sci* [dissertation]. М., 2004. 118 p. (In Russian)
18. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eydel'shteyn M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V. i dr. Sovremennoye sostoyaniye antibiotikorezistentnosti vzbuditeley vnebol'nichnykh infektsiy mochevykh putey v Rossii: rezul'taty issledovaniya «DARMIS» (2010-2011). [The current state of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: the results of the DARMIS study (2010-2011)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2012;14(4): 280-302. (In Russian)
19. Loran O.B., Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V., Sinyakova L.A., Kosova I.V., Shevelev A.N. Mikrobiologicheskaya kharakteristika i klinicheskaya effektivnost' fosfomitsina. [Microbiological characteristics and clinical efficacy of fosfomycin]. *Urologiya* 2004;(3):18-21. (In Russian)
20. Rafal'skiy V.V., Strachunskiy L.S., Krechikova O.I., Eydel'shteyn I.A. i dr. Optimizatsiya antimikrobnoy terapii ambulatornykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey po dannym mnogotsentrovnykh mikrobiologicheskikh issledovaniy UTIAP-1, UTIAP-11. [Optimization of antimicrobial therapy of outpatient urinary tract infections according to multicenter microbiological studies UTIAP-1, UTIAP-11]. *Urologiya* 2004;(4):13-17. (In Russian)

При остром
неосложненном цистите



ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

ВНИМАНИЕ! НОВИНКА!



Аутентичный пиелонефрит с аррозией сосудов под маской уротелиального рака

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов¹, И.Н. Орлов¹, В.В. Протошак², О.Н. Скрыбин¹, П.А. Бабкин², А.С. Катунин¹, Ф.А. Багров¹, М.М. Мирзабеков¹, Е.А. Карпущенко²

¹ СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт – Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; Санкт-Петербург, Россия

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., доцент; главный врач СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий, doc.popov@gmail.com, AuthorID 211507

Popov S.V. – Dr. Sc., assistant professor, Head Doctor of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, Head of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies, doc.popov@gmail.com, ORCID 0000-0003-2767-7153

Гусейнов Р.Г. – заведующий урологическим отделением №2 СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, rusfa@yandex.ru

Guseynov R.G. – Head of the Urology Department №2 of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, rusfa@yandex.ru, ORCID 0000-0001-9935-0243

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1 СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, doc.orlov@gmail.com, AuthorID 105712

Orlov I.N. – PhD, head of the Urology Department No. 1 of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, doc.orlov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5566-9789

Протошак В.В. – д.м.н., профессор; главный уролог МО РФ – начальник кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, protoshakurology@mail.ru, AuthorID 608157

Protoshchak V.V. – Dr.Sc., Professor, Chief Urologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation – Head of the Department of Urology at the Military Medical Academy. S.M. Kirov,

protoshakurology@mail.ru, ORCID 0000-0002-4996-2927

Скрыбин О.Н. – д.м.н., профессор; главный онколог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, научный руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий, skryabin_55@mail.com

Skriabin O.N. – Dr.Sc., Professor, Chief Oncologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, Scientific Director of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies, skryabin_55@mail.com, ORCID 0000-0002-6664-2861

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, protoshakurology@mail.ru, AuthorID 265891

Babkin P.A. – Dr.Sc., professor, professor of the Department of Urology, Military Medical Academy. S.M. Kirov, protoshakurology@mail.ru, ORCID 0000-0003-0829-2661

Катунин А.С. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, aleksandrkatunin@gmail.com

Katunin A.S. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, aleksandrkatunin@gmail.com, ORCID 0000-0003-3676-6246

Багров Ф.А. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, phbagrov@mail.ru

Bagrov P.A. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, phbagrov@mail.ru, ORCID 0000-0002-4216-0825

Мирзабеков М.М. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, miramira450h@gmail.com

Mirzabekov M.M. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, miramira450h@gmail.com, ORCID 0000-0001-5792-1589

Карпущенко Е.А. – старший ординатор клиники урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Z_karpushe@mail.ru, AuthorID 774197

Karpushchenko E.G. – senior assistant of the Department of Urology at the Military Medical Academy S.M. Kirov, Z_karpushe@mail.ru, ORCID 0000-0001-7464-5926

Макрогематурия – это осложнение многих заболеваний мочеполовой системы, которое связано с нарушением целостности сосудистых стенок при деструктивных процессах в почках, почечных лоханках, мочеточниках, мочевом пузыре. По данным R. Davis и соавт., данный симптом встречается у 2,4-31,1% таких больных, причем, в 3,3% случаев причиной является злокачественное новообразование мочеполовой сферы [1].

Эритроцитурия может наблюдаться у лиц, страдающих опухолевыми заболеваниями почек и мочевыводящих путей [2], туберкулезом почек, папиллярным некрозом, мочекаменной болезнью, острым циститом, постинфекционным гломерулонефритом и острым лекарственным интерстициальным нефритом [3],

висцеральной формой эндометрита [4], рядом паразитарных заболеваний мочевого пузыря [5], а также у пациентов, перенесших биоптическое исследование и/или хирургическое вмешательство на почке [6].

По данным В.А. Малхасян и соавт., М. Ogunjimi и соавт., D. Friedlander и соавт. самой частой причиной появления эритроцитов в моче следует считать доброкачественную гиперплазию предстательной железы (18,5% – 30,4%) [7,8,9]. Далее следуют острый цистит (24,3%), рак мочевого пузыря (12,6% – 23,8%), рак предстательной железы (10,3%). Опухоли почки, мочекаменная болезнь и острый простатит сопровождаются макрогематурией в 6,4% случаев, 4,8% и 3,2% соответственно [7-10]. М.М. Батюшин и Д.Г. Пасечник отметили в своем сообщении, что «... в ряде случаев гематурия может наблюдаться при пиелонефрите. Она всегда возни-

кает на фоне лейкоцитурии и нередко обусловлена неблагоприятным фоном в виде врожденной аномалии развития мочевых путей, мочекаменной болезни и др. ...».

Макрогематурия является абсолютным показанием к неотложному урологическому обследованию, направленному на выявление источника, установление диагноза заболевания, вызвавшего появление эритроцитов в моче и выбор тактики лечения. План обследования включает лабораторные тесты (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, электролитов, щелочной фосфатазы, коагулограмма, общий анализ мочи), цитологическое исследование мочи из мочевого пузыря, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, обзорная и экскреторная урография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-

резонансная томография (МРТ), цистоскопия, уретеропиелоскопия.

Таким образом, спектр диагностических мероприятий достаточно широк. Тем не менее, по данным М.М. Батюшина и соавт., у 5-9% больных причина макрогематурии остается невыясненной, что, по-видимому, связано с многообразием форм патологии, одним из проявлений которой является присутствие эритроцитов в моче, а также с индивидуальными особенностями каждого конкретного случая.

Целью данной работы явилась демонстрация редкой формы хронического диффузного пиелонефрита с трудной дифференциальной диагностикой.

Пациент Л., 68 л., работающий с радиоэлектроникой, поступил в экстренном порядке в урологическое от-

деление №2 СПб ГБУЗ Клинической больницы Святителя Луки 10 ноября 2017 года с жалобами на кровь в моче и затрудненное, по каплям, мочеиспускание, которые беспокоили пациента в течение последних суток.

При сборе анамнеза заболевания выяснилось, что макрогематурия и отмеченные выше дизурические явления впервые появились в августе 2017 года. По этому поводу пациент обследовался в урологическом отделении городского стационара, где ему были проведены КТ и трансуретральная биопсия (ТУР-биопсия) стенки мочевого пузыря. По данным КТ от августа 2017 года, в процессе исследования было обнаружено «... инфильтративное образование стенок мочевого пузыря с распространением на паравезикальную клетчатку...». По результатам патоморфологического исследо-

вания – «...признаков опухолевого процесса в исследуемом материале не выявлено...». Со слов пациента, после получения результатов обследования, он был отпущен на амбулаторный этап лечения.

Анамнез жизни пациента не отягощен специфическими заболеваниями, аллергическими реакциями на лекарственные препараты, онкопатологией.

При объективном обследовании: состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Основные группы поверхностных лимфатических узлов не пальпировались. В легких прослушивалось везикулярное дыхание по всем легочным полям, хрипы отсутствовали, ЧДД равнялась 18 в минуту. Сердечно-сосудистая система – тоны сердца ясные, ритм неправильный. Пульс – 72 удара в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД составило 130/80 мм рт. ст. Со стороны системы пищеварения – язык чистый, живот обычной формы, принимал участие в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный над лоном в области проекции переполненного мочевого пузыря. Печень и селезенка не пальпировались, симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Почки не пальпировались, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При осмотре наружных половых органов отклонений не выявлено.

В день поступления в стационар пациенту были проведены клинико – лабораторные методы

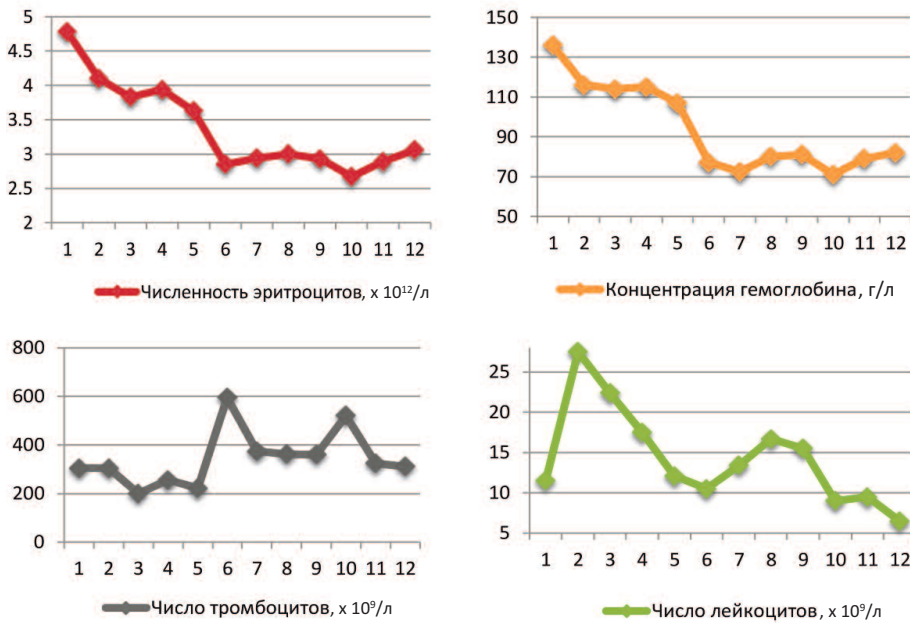


Рис. 1. Динамика результатов общего анализа крови пациента Л., 68 л.

Таблица 1. Результаты общего анализа крови пациента Л., 68 л.

Показатели	Календарь мониторинга											
	10.11	12.11	13.11	15.11	16.11	19.11	24.11	27.11	28.11	29.11	30.11	01.12
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,78	4,10	3,83	3,94	3,63	2,85	2,94	3,00	2,93	2,67	2,89	3,06
Гемоглобин, г/л	136	116	114	115	107	77,1	72,4	80	81	71	79	82
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	304	304	200	256	222	595	374	362	360	521	324	312
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,5	27,5	22,4	17,5	12,1	10,5	13,4	16,7	15,5	9,00	19,5	6,5
ПЯН, %	-	-	30	14	10	6	-	-	5	5	-	5
СЯН, %	65	91	64	77	73	77	87	92	87	74	96	71
Эозинофилы, %	1	-	1	-	-	-	-	-	-	4	-	4
Базофилы, %	1	2	-	1	1	1	-	-	-	1	-	1
Моноциты, %	9	5	2	4	11	4	6	3	3	6	2	5
Лимфоциты, %	24	2	3	4	5	12	7	5	5	10	2	14
Гематокрит	42,5	36,5	33,9	34,9	29,6	26,4	25,2	26,4	25,9	23,6	25,5	26,8

Таблица 2. Динамика некоторых биохимических показателей сыворотки крови пациента Л., 68 л.

Показатели	Календарь мониторинга							
	10.11	12.11	16.11	20.11	27.11	28.11	29.11	01.12
АЛТ, МЕ/л	11	51	128	72	52	20	20	18
АСТ, МЕ/л	15	44	136	76	42	31	28	26
Билирубин общий, ммоль/л	6,6	7	8,3	7,0	7,20	6,80	4,20	3,90
Креатинин, мкмоль/л	120,1	214,4	248,2	171,1	163,1	169,1	180,5	155,3
Глюкоза, ммоль/л	8,25	8,22	8,10	6,91	5,26	4,88	4,64	5,34
Натрий, мэкв/л	143,6	134	135,1	140,1	137,3	139,7	138,6	140,9
Калий, мэкв/л	4,47	3,83	4,32	4,71	4,83	4,95	4,78	4,57
Кальций, ммоль/л	2,06	2,04	2,08	2,04	2,03	2,01	2,06	2,04
Хлориды, ммоль/л	104,2	99,9	101,5	102,9	101,3	100,9	102,2	103,3
СРБ, мг/л		311,0	247,2					43,9

исследования крови и мочи, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), УЗИ почек, мочевого пузыря и предстательной железы, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением. В условиях приемного покоя для эвакуации мочи установлен уретральный катетер. Эвакуировано 1000 мл мочи с примесью и сгустками крови, налажена система орошения. Начата гемостатическая терапия. Были получены следующие результаты:

1) в общем анализе крови, как показано в таблице 1 и на рисунке 1 – лейкоцитоз до $11,5 \times 10^9/\text{л}$ за счет абсолютного нейтрофилиеза;

2) в сыворотке крови, в соответствии с данными таблицы 2, – гипергликемия до 8,25 ммоль/л креатинин 120,1 мкмоль/л;

3) в общем анализе мочи – макрогематурия, лейкоцитурия, протеинурия и глюкозурия (табл. 3);

4) в коагулограмме: фибриноген – 2,33 г/л, АЧТВ – 11,6, МНО – 1,04, ПТИ – 98%;

5) на ЭКГ – синусовая тахикардия, ЧСС 92 удара в минуту, одна желудочковая экстрасистола, мест-

ные нарушения внутрижелудочковой проводимости;

6) по данным УЗИ почек и предстательной железы – ультразвуковые признаки правосторонней пиелоэктазии и признаки образования мочевого пузыря, в полости мочевого пузыря крупный сгусток крови;

7) по результатам компьютерной томографии – тампонада ча-

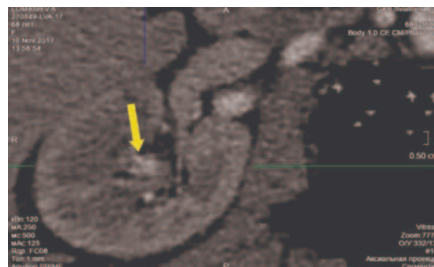


Рис. 2. Результаты КТ – гиперваскулярное образование верхней группы чашек справа

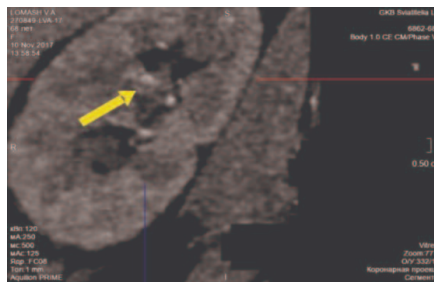


Рис. 3. Результаты КТ – тампонада ЧЛС справа, гиперваскулярное образование верхней группы чашек справа

шечно-лоханочной системы справа и в верхней трети правого мочеточника на фоне гиперваскулярного образования верхней группы чашек справа (рис. 2-3), мелкая киста левой почки.

На основании данных, полученных при субъективном, объективном, лабораторном и инструментальном обследовании больного, был выставлен диагноз: Образование правой почки ТхNхMхGх. Хронический пиелонефрит, латентная фаза. Макрогематурия. Гемотампонада мочевого пузыря. Ишемическая болезнь сердца. Суправентрикулярная экстрасистолия. НК I ст. Язвенная болезнь желудка, вне обострения.

На следующий день, 11.11.2017, состояние пациента ухудшилось, появились тошнота и рвота, к которым вскоре присоединились озноб и повышение температуры тела до $38,2^\circ\text{C}$. Назначена внутривенная антибактериальная терапия цефтриаксоном по 2 гр. в день.

В течение двух последующих суток отмеченные расстройства усилились, температура тела повысилась до $39,6^\circ\text{C}$. Наблюдались изменения со стороны клеточного и биохимического состава крови и мочи, что отражено в таблицах 1, 2 и 3 и на рисунке 1. В крови появились признаки нормохромной анемии со снижением численности эритроцитов до $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$ и концентрации гемоглобина – до 114 г/л. Содержание лейкоцитов возросло в 2,5 раза от $11,5 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 3). Результаты КТ – тампонада ЧЛС справа, гиперваску-

Таблица 3. Результаты лабораторного исследования мочи пациента Л., 68 л.

Показатели	Календарь мониторинга			
	10.11	15.11	26.11	28.11
Цвет	Красная	Темно-коричневая	Желтая	Желтая
Прозрачность	Мутная	Мутная	Прозрачная	Прозрачная
Удельный вес	1,015	1,011	1,015	1,017
pH	8,5	5,5	5,5	5,5
Белок, г/л	3,0	2,0	0,3	-
Глюкоза, ммоль/л	3+	-	2+	-
Эритроциты	3+	3+	2+	-
Лейкоциты	500/мкл	200/мкл	75/мкл	65/мкл

лярное образование верхней группы чашек справа. Наблюдался абсолютный и относительный палочкоядерный нейтрофилез (до $6,12 \times 10^9/\text{л}$ и до 30%), абсолютный сегментоядерный нейтрофилез (до $13,06 \times 10^9/\text{л}$), абсолютная и относительная лимфоцитопения (не более $0,61 \times 10^9/\text{л}$ и 3%). В моче сохранялись макрогематурия, лейкоцитурия и протеинурия. В сыворотке крови сохранялась гипергликемия до 8,22 ммоль/л, уровень креатинина повысился вдвое от 120,1 мкмоль/л до 214,4 мкмоль/л, С-реактивного белка до 311 мг/л, прокальцитонин – 2 нг/мл. Вышеуказанная клиническая картина свидетельствовала о развитии системной воспалительной реакции, что, в свою очередь, являлось предиктором высокого хирургического риска у пациента.

Выполнена конверсия антибактериальной терапии на Сульзоцеф 2 гр. 2 раза в день внутривенно по результатам консультации клинического фармаколога.

Далее проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, выполнено повторное ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы, электрокардиография.

На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых инфильтративных изменений не было обнаружено. Согласно результатам повторного УЗИ «...имели место признаки умеренной правосторонней пиелоэктазии...». На электрокардиограмме зафиксирована «...фибрилляция предсердий, тахисистолия...». Пациент был проконсультирован кардиологом, который диагностировал аритмическую форму ИБС и ХСН 2-го функционального класса по NYHA и, в связи с необходимостью восстановления сердечного ритма, рекомендовал перевод больного в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В отделении реанимации и интенсивной терапии, где пациент находился с 15.11.2017 по 16.11.2017, синусовый ритм был восстановлен,

впервые выявленный пароксизм фибрилляции предсердий купирован медикаментозно. Больного беспокоила общая слабость, наблюдалась бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, сохранялась повышенная до $37,8^\circ\text{C}$ температура тела, выслушивалось жесткое дыхание в легких. Суточный диурез составил 1640 мл при объеме введенной жидкости 3220 мл, самостоятельное мочеиспускание оставалось затрудненным. В крови по-прежнему отмечались нормохромная анемия, лейкоцитоз за счет абсолютного палочко- и сегментоядерного нейтрофилеза, абсолютная лимфоцитопения и сниженный до 29,6% гематокрит. За время пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии содержание в сыворотке крови креатинина еще более повысилось на 33,8 мкмоль/л до 248,2 мкмоль/л (табл. 1,2, рис. 1).

Пациент консультирован нефрологом. Выставлен синдромальный диагноз острого повреждения почек, в связи с чем назначена этиопатогенетическая, симптоматическая терапия.

При повторном УЗ-сканировании почек и предстательной железы, проведенном 20.11.2017, сохранялась пиелоэктазия справа.



Рис. 4. Внешний вид правой почки



Рис. 5. Вид правой почки на разрезе

21.11.2017 состоялся консилиум с участием профильных врачей-специалистов, заключивших, что у больного имеет место образование полостной системы правой почки ТхNxMxGx, острый пиелонефрит, астения, анемия 2 ст., макрогематурия. Гемотампонада мочевого пузыря. Ишемическая болезнь сердца. Суправентрикулярная экстрасистолия. НК I ст. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Острая болезнь почек. Острое почечное повреждение. Рекомендовано проведение правосторонней нефруретерэктомии по жизненным показаниям.

Во время подготовки к операции продолжали начатую ранее массивную антибактериальную, гемостатическую и инфузионную терапию, осуществляли динамический контроль состояния системы циркулирующих эритроцитов, других форменных элементов крови, также биохимических показателей.

27.11.2017 г. выполнено хирургическое вмешательство: лапароскопическая нефруретерэктомия справа ТУР устья правого мочеточника.

Выполнено патолого-гистологическое исследование операционного материала. Макроскопическая картина представлена на рисунках 4-6 (пояснения в тексте).



Рис. 6. Тампонада ЧЛС правой почки, гипертрофированное образование верхней группы чашек

На рисунке 4 видно, что размеры почки составляли $15,0 \times 10,0 \times 5,0$ см. Паранефральная клетчатка отделялась легко вместе с капсулой почки, без особенностей. Поверхность почки была мелкозернистой бледной, с очаговыми точечными сливающимися кровоизлияниями, локализующимися в верхней и

средней частях почки, диаметром от 1,8 до 2,2 см. На разрезе (рис. 5): паренхима почки 2,5 см бледно-розовая с сальным блеском.

На рисунке 6 заметна стертость границы между корковым и мозговым слоем. Слизистая оболочка мочеточника и лоханки тусклые, гладкие, слизистая одной из верхних чашечек утолщена, сероватого цвета, в просвете мелкие конкременты.

Микроскопическая картина отображена на рисунках 7-10.

На рисунке 7 показано резко выраженное нарушение архитектоники за счет фиброза и резко выраженной интра- и периканаликулярной лимфо-плазмоцитарной и нейтрофильно-гранулоцитарной инфильтрации с разобщением канальцев, очаговой деструкцией их стенки. Заметно воспалительное разъедание стенки кровеносных сосудов и развитие многофокусных паренхиматозных кровоизлияний и аррозивного кровотечения с тампонадой чашечно-лоханочной системы и мочеточника. На рисунке 8 отчетливо видна интра- и периканаликулярная нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация.

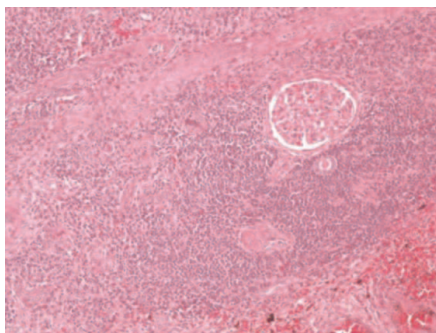


Рис. 7. Нарушение архитектоники за счет фиброза и инфильтрации

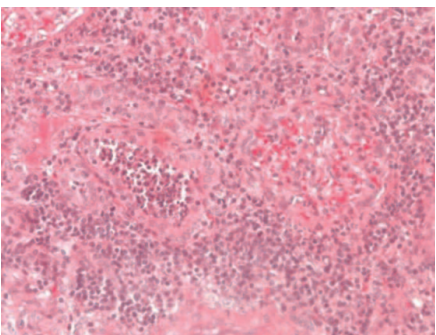


Рис. 8. Интра- и периканаликулярная нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация

Резко выраженная интра- и периканаликулярная нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация с разобщением канальцев, очаговой деструкцией их стенки и капсулы клубочка заметна на рисунке 9.

На рисунке 10 хорошо просматривается микроскопическая картина эрозивно-язвенного гранулирующего пиелита.

Таким образом, при микроскопическом исследовании операционного материала был выявлен признаки хронического диффузного пиелонефрита с выраженным обострением по типу диффузного гнойно-десквамативного интраканаликулярного пиелонефрита с эрозивно-язвенным гранулирующим пиелитом, деформирующим фиброзом мозгового и коркового слоев, атрофией паренхимы почки, пиелонефритическим сморщиванием клубочков (до 55-65%), тиреоидизацией канальцев, воспалительным разъеданием стенки кровеносных сосудов и развитием многофокусных паренхиматозных кровоизлияний и аррозивного кровотечения с тампонадой чашечно-лоханочной системы и мочеточ-

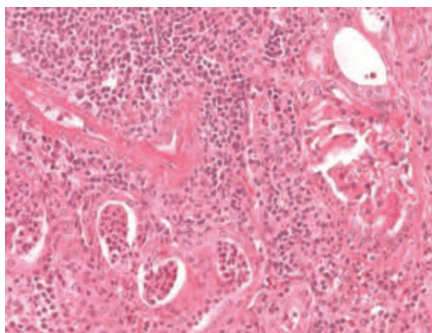


Рис. 9. Деструкция стенки канальцев и капсулы

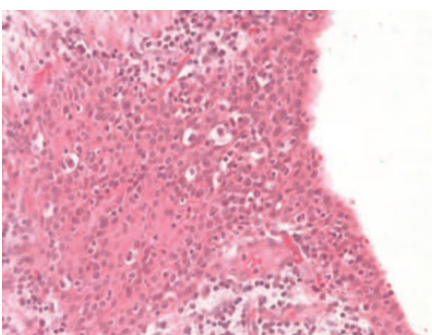


Рис. 10. Эрозивно-язвенный гранулирующий пиелит

ника. Почечные лоханки с выраженным фиброзом, слизистая оболочка представлена грануляционно-некротической тканью с обильной лейкоцитарной инфильтрацией, распространением воспалительного компонента на фиброзированную паранефральную жировую клетчатку. В визуально измененной чашечке на фоне перечисленных изменений отмечается скопление кальцинатов. Хронический уретерит в стадии умеренно выраженного обострения, с неравномерно выраженным фиброзом стенки.

При элективной окраске материала Конго-рот с «+» контролем и при проведении поляризационной микроскопии положительных депозитов со специфическим свечением (анизотропные массы яблочно-зеленого цвета) в объеме исследованного материала не определяется (признаков амилоидоза не обнаружено). Заключение: Хронический диффузный пиелонефрит в фазе обострения по типу диффузного гнойно-десквамативного интраканаликулярного пиелонефрита с эрозивно-язвенным гранулирующим пиелитом, аррозивное кровотечение с тампонадой чашечно-лоханочной системы и мочеточника.

Пациент был выписан 05.12.2017 в удовлетворительном состоянии после нормализации лабораторных показателей с клиническим диагнозом: «Острый гнойный аррозивный пиелонефрит справа. Макрогематурия. Гемотампонада чашечно-лоханочной системы справа, мочевого пузыря. Гипертоническая болезнь 2ст, риск 4. ИБС. Аритмическая форма. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий вне пароксизма. ХСН 2 функциональный класс. ХБП С3б. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести».

При выписке рекомендовалось поликлиническое наблюдение уролога, терапевта, нефролога, онколога и кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный выше частный клинический случай в нашей практике является абсолютно уникальным. Прежде нам никогда не приходилось сталкиваться с манифестацией хронического диффузного пиелонефрита, которая проявила бы себя в форме макрогематурии. Мы также не встретили сообщений о наблюдениях подобного рода в медицинских печатных изданиях, в том числе, периодических.

Чаще всего причиной макрогематурии становятся новообразования урогенитального тракта или острый цистит [7-12]. Напротив, при пиелонефритах данный мочевой симптом встречается крайне редко.

Результатом обследования пациентов с макрогематурией должно быть, во-первых, установление локализации источника кровотечения; во-вторых – выяснение его природы [12,13]. Полученные сведения будут использованы для определения стратегии и тактики лечения [14].

В данном случае комплекс диагностических мероприятий включал общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, компьютерную томографию с внутривенным контрастированием,

электрокардиографическое и рентгенологическое исследование. Кроме того, к процессу диагностики и лечения пациента были привлечены специалисты в области нефрологии, онкологии, трансфузиологии, кардиологии, а также клинической фармакологии.

Использование лабораторных методов позволило практически сразу после госпитализации пациента выявить присутствие во внутренней среде очага неспецифического воспаления с наиболее вероятной локализацией в органах мочевыделительной системы и определить возникшие вследствие этого основные гомеостатические сдвиги, требовавшие медикаментозной коррекции.

Результаты ультразвукового исследования и компьютерной томографии почек и мочевого пузыря больше свидетельствовали о наличии патологического образования в полостной системе правой почки, чем воспалительного процесса, которое, по сформировавшемуся мнению было причиной деструкции почечной ткани и потери циркулирующих эритроцитов. Воспалительное, а не опухолевое происхождение этого патологического образования было установлено только при гистологическом исследовании операционного материала.

Нарастающая степень тяжести постгеморрагической анемии и неэффективность гемостатической терапии послужили основанием для проведения хирургического вмешательства. Выполненная лапароскопическая нефруретерэктомия способствовала быстрому выздоровлению больного.

Проявления имевшихся у пациента сопутствующих заболеваний (аритмическая форма ИБС и хроническая сердечная недостаточность), которые ограничивали экстренность проведения хирургического лечения и/или могли повлиять на течение послеоперационного периода, были скорректированы медикаментозно в соответствии с рекомендациями кардиолога, терапевта, клинического фармаколога.

Таким образом, при ведении пациентов с макрогематурией следует учитывать возможность деструкции сосудистых стенок воспалительного генеза. Необходимыми условиями успешности лечебных мероприятий в таких случаях является комплексный подход в диагностике и лечении. Анализ полученных данных обследования, клинического течения заболевания, сбора анамнеза разноплановыми специалистами позволяет выбирать наиболее эффективную тактику лечения пациентов с такой патологией. ■

Ключевые слова: макрогематурия, пиелонефрит, нефруретерэктомия, опухоль почки, опухоль мочевого пузыря.

Key words: macrohematuria, pyelonephritis, nephroureterectomy, kidney tumor, bladder tumor.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2- 98-104

Резюме:

Макрогематурия является абсолютным показанием к неотложному урологическому обследованию, направленному на выявление источника потери эритроцитов. Наиболее частыми причинами эритроцитурии считают доброкачественную гиперплазию предстательной железы, острый цистит, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы. Напротив,

Summary:

Authentic pyelonephritis with arratia vessels under the mask of urothelial cancer

S.V. Popov, R.G. Guseinov, I.N. Orlov, V.V. Protoshchak, O.N. Skryabin, P.A. Babkin, A.S. Katunin, F.A. Bagrov, M.M. Mirzabekov, E.A. Karpushchenko

Macrohematuria is an absolute indication for an urgent urological examination aimed at identifying the source of erythro-

при воспалительных поражениях почечной ткани этот моче-вой симптом встречается крайне редко.

Целью данной работы явилась демонстрация редкой формы хронического диффузного пиелонефрита с трудным дифференциальным диагнозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

cyte loss. The most common causes of erythrocyturia are benign prostatic hyperplasia, acute cystitis, bladder cancer, prostate cancer. On the contrary, with inflammatory lesions of the kidney tissue this urinary symptom is extremely rare.

The purpose of this work was to demonstrate a rare form of chronic diffuse pyelonephritis with a difficult differential diagnosis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Davis R, Jones S, Barocas A, Castle E, Lang E, Leveillee R, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012; 188(6):2473-81. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.078.
- Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. СПб.: Издательство «Питер», 2000. 320 с.
- Белый Л.Е., Коньшин И.И. Макрогематурия: от симптома к диагнозу. *Врач скорой помощи* 2012; 3; 43-47.
- Shook TE, Nyberg LM. Endometriosis of the urinary tract. *Urology* 1988; 31(1):1-6.
- Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; 23;77(1):41-51.
- Messing E, Young T, Hunt V, Roecker E, Vaillancourt A, Hisgen W. et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 1):289-92.
- Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Ходырева Л.А. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; 4:10-17.
- Ogunjimi M, Adetayo F, Tijani K, Jeje E, Ogo C, Osegbe D. Gross haematuria among adult Nigerians: current trend. *Niger Postgrad Med J* 2011; 18(1):30-3.
- Friedlander D, Resnick M, You C, Bassett J, Yarlagadda V, Penson D, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement. *Am J Med* 2014;127(7):633-640.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.010.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. 250 с.
- Бычков В.Г. Оказание помощи больным с макрогематурией в условиях экстренного урологического отделения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2017; 7 (5): 763.
- Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина.
- Richards KA, Ruiz VL, Murphy DR. Diagnostic evaluation of patients presenting with hematuria: An electronic health record-based study. *Urol Oncol* 2018; 36(3):88.e19-88.e25. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.11.004.
- Sahabudin RM, Persad RA, Mishriki F, Feneley RC. A departmental audit of patients with bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74(5):351-5.

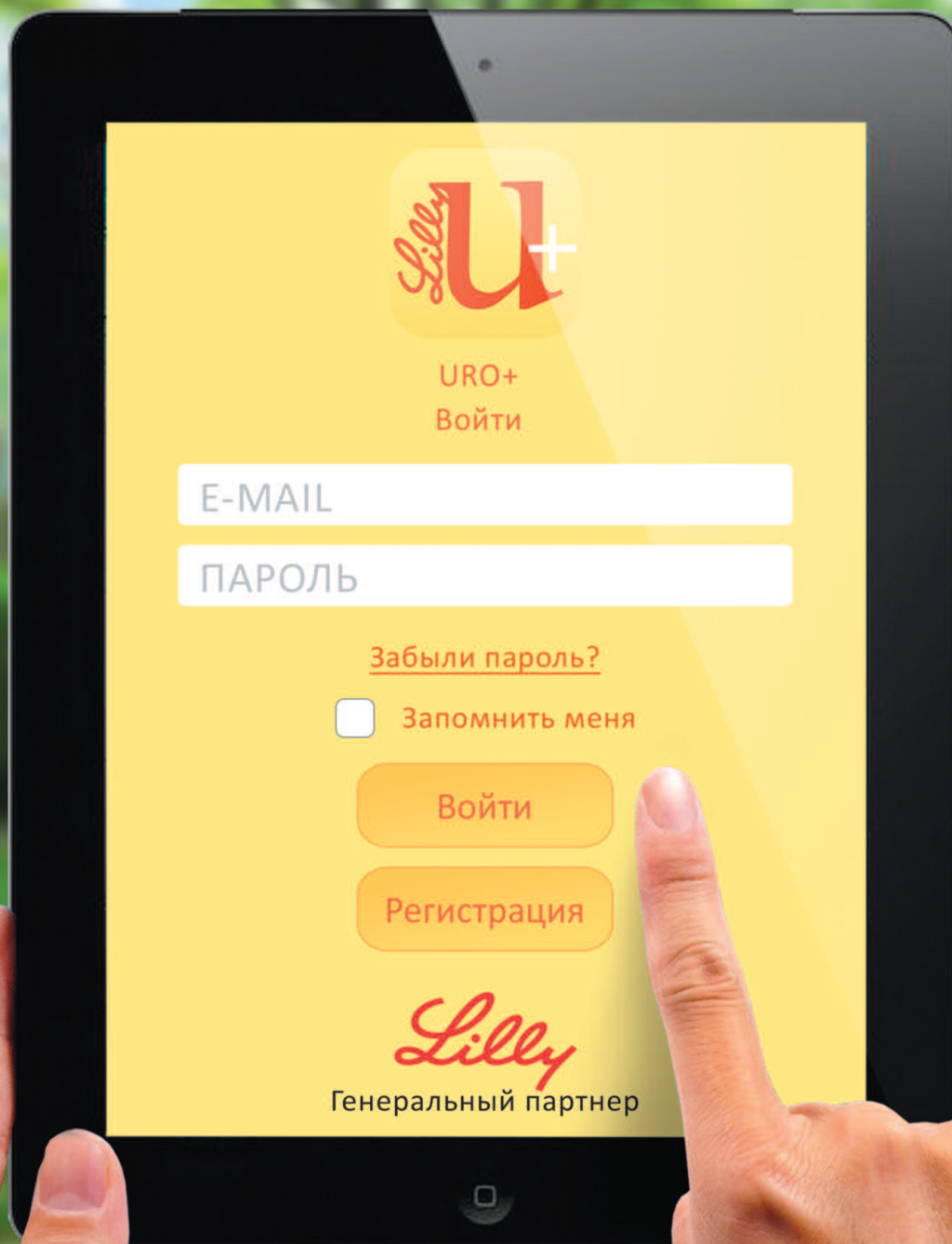
REFERENCES (2, 3, 7, 10-12)

- Al'-Shukri S.H., Tkachuk V.N. Opuholi mocheopolovih organov: rukovodstvo dlya vrachej SPb.: Izdatel'stvo «Piter», 2000. 320 s. (In Russian)
- Belyj L.E., Kon'shin I.I. Makrogematuriya: ot simptoma k diagnozu. [Gross hematuria: from symptom to diagnosis]. *Vrach skoroy pomoshchi* 2012; 3; 43-47. (In Russian)
- Malhasyan V.A., Ivanov V.YU., Hodyreva L.A. Analiz okazaniya specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pacientam s makrogematuriej v urologicheskikh stacionarah g. Moskvy. [Analysis of the provision of specialized medical care to patients with gross hematuria in urological hospitals in Moscow]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2016; 4:10-17. (In Russian)
- Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018; ill. 250 s. (In Russian)
- Bychkov V.G. Okazanie pomoshchi bol'nym s makrogematuriej v usloviyah ekstremnogo urologicheskogo otdeleniya. [Assisting patients with gross hematuria in the emergency urology department]. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij* 2017; 7 (5); 763. (In Russian)
- Urologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. N.A. Lopatkina. (In Russian)



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play

Антибиотикорезистентность у урологических пациентов с воспалительными заболеваниями верхних мочевыводящих путей

А.Б. Бочкарев¹, С.В. Костюков¹, Е.И. Шаматрина¹, Д.С. Меринов²

¹ ФГБОУ ВО «Орловский Государственный Университет имени И.С. Тургенева»

² НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Сведения об авторах:

Бочкарев А.Б. – к.м.н., доцент кафедры анатомии, топографической хирургии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», AuthorID 703992

Bochkarev A.B. – PhD, Associate Professor, Department of Anatomy, Topographic Surgery, Disaster Medicine of FSEBI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev»

Костюков С.В. – студент 6 курса ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», stanislav.kostyukov57@mail.ru

Kostuykov S.V. – 6th year student of FSEBI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev, stanislav.kostyukov57@mail.ru

Шаматрина Е.И. – студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», shamatrela@mail.ru

Shamatrina E.I. – 6th year student of FSEBI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev, shamatrela@mail.ru

Меринов Д.С. – к.м.н., руководитель группы эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, d.merinov@gmail.com, AuthorID 636113
Merinov D.S. – PhD, Head of Endourology Team of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, d.merinov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5966-9233

Пиелонефрит – это инфекционно-воспалительное заболевание, при котором поражается чашечно-лоханочная система и паренхима почек.

Определяющее значение в лечении пиелонефрита имеет антибиотикотерапия, которая в большинстве случаев назначается эмпирическим путем. Последнее исследование Global Prevalence of Infection in Urology Study (глобальная распространенность инфекции в урологическом исследовании, 2015 год) показало, что у 10-12% больных в урологических отделениях развивается внутрибольничная инфекция (НАИ). При этом отмечается рост резистентности на 10% всех уропатогенов к антибиотикам, кроме карбапенемов, во всех регионах [1].

Появились новые штаммы микроорганизмов, которые характеризуются полирезистентностью, а иногда и панрезистентностью. Причины этого различны: неадекватное, необоснованное использование антимикробных препаратов как при самостоятельном лечении пациентов, так и по назначениям врачей амбулаторного звена; назначе-

ние антибактериальной терапии без учета посева мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам; несоблюдение режима лечения; укорочение курсов приема лекарственных препаратов с неправильной их комбинацией. В этой связи особого внимания заслуживают результаты эпидемиологических исследований как в России, так и за рубежом о выраженной тенденции к частому рецидивированию инфекции мочевыводящих путей (МВП) [2,3], что влечет за собой необходимость длительной антибактериальной терапии.

Исходя из этого, проблема антибиотикорезистентности уропатогенов весьма актуальна и диктует поиски рационального решения в выборе антибактериальной терапии у пациентов с воспалением МВП вообще и в условиях конкретного региона, в частности.

Цель исследования – установить этиологическую структуру инфекции верхних отделов мочевыводящих путей, чувствительность микробов к антибиотикам и их резистентность для выбора рациональной стартовой терапии урологических пациентов в г. Орел и Орловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе урологического отделения Орловской областной клинической больницы. Были проанализированы истории болезни 37 пациентов с воспалительными заболеваниями верхних отделов МВП, получивших лечение в 2017 году. Из них было 10 (27%) мужчин, средний возраст которых составил 59 лет и 27 (73%) – женщин, их средний возраст – 61 год. Материалом для лабораторного исследования являлась средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета половых органов, либо моча, собранная катетером по общепринятой методике. Результат бактериологического исследования оценивался как качественно (сам факт наличия возбудителя в исследуемом образце), так и количественно (концентрация возбудителя в материале). Согласно клиническим рекомендациям, бактериурия $\geq 10^4$ КОЕ/мл при остром пиелонефрите считается диагностически значимой. При полиурии и выраженной клинической картине пиелонефрита принималась во внимание меньшая степень бактериу-

рии (10^3 КОЕ/мл) [4]. Изучена этиологическая структура острого и хронического пиелонефрита, чувствительность и резистентность выделенных патогенов к антибиотикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании проанализированы результаты положительных бактериологических посевов мочи пациентов с острым и хроническим пиелонефритом. Распространенность уропатогенов при остром пиелонефрите в городе Орел и Орловской области представлена на рисунке 1.

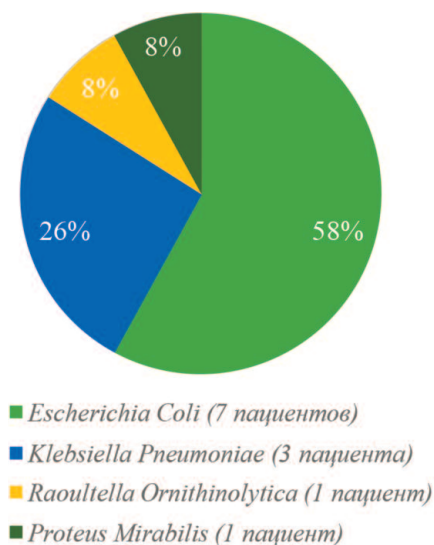


Рис. 1. Распространенность уропатогенов при остром пиелонефрите у больных, проживающих в г. Орел и Орловской области

С острым пиелонефритом выявлено 12 (32%) пациентов, из них было 2 мужчин и 10 женщин. У 7 пациентов был диагностирован острый обструктивный гнойный пиелонефрит, у 1 – острый необструктивный серозный пиелонефрит, у 1 – острый рефлюкс-пиелонефрит; у 2 – острый гнойный пиелонефрит и у 1 больного – острый калькулезный гнойный пиелонефрит.

При изучении бактериологических посевов при всех формах острого пиелонефрита было обнаружено 4 уропатогена.

Ведущим среди них была *Escherichia Coli*, выделенная у 7 пациентов, при этом в 43% случаев степень бактериурии составила 10^5 КОЕ/мл и 10^4 КОЕ/мл и в 14% слу-

чаев – 10^3 КОЕ/мл. Вторым по частоте встречаемости патогеном являлась *Klebsiella Pneumoniae*, в 67% случаев бактериурия составила 10^5 КОЕ/мл и в 33% – 10^3 КОЕ/мл.

Распространенность уропатогенов при хроническом пиелонефрите в городе Орел и Орловской области представлены на рисунке 2.

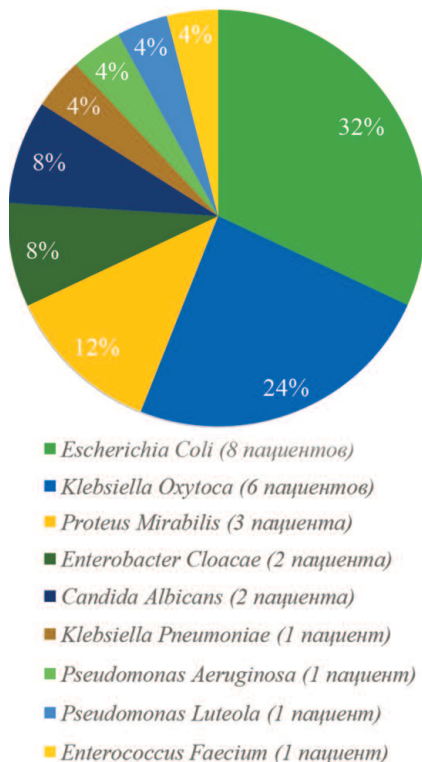


Рис. 2. Распространенность уропатогенов при хроническом пиелонефрите у больных, проживающих в г. Орел и Орловской области

Таблица 1. Чувствительность уропатогенов (4 вида) при остром пиелонефрите в г. Орел и Орловской области

Уропатогены \ Антибиотики	<i>E. Coli</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>R. Ornithinolytica</i>	<i>P. Mirabilis</i>
Карбапенемы	100%	–	100%	100%
Цефалоспорины 3 поколения	70%	65%	–	100%
Аминогликозиды	55%	30%	–	–
Пенициллины	30%	–	–	100%
Фторхинолоны	30%	–	–	–

Таблица 2. Резистентность уропатогенов при остром пиелонефрите в г. Орел и Орловской области

Уропатогены \ Антибиотики	<i>E. Coli</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>R. Ornithinolytica</i>	<i>P. Mirabilis</i>
Карбапенемы	–	100%	–	–
Цефалоспорины 3 поколения	43-86%	33%	100%	100%
Аминогликозиды	100%	70%	100%	100%
Пенициллины	86%	100%	100%	100%
Фторхинолоны	71%	100%	100%	100%
Левомецитин	100%	100%	100%	100%
Тетрациклин	100%	100%	100%	100%
Триазол	43%	–	100%	100%

Хронический ПН диагностирован у 25 (68%) пациентов: 8 мужчин и 17 женщин.

При изучении результатов бактериологических посевов у пациентов с хроническим ПН было выявлено 9 уропатогенов, ведущими из них являются *E. Coli* (32%) и *K. Oxytoca* (24%).

Степень бактериурии *E. Coli* в 88% случаев была 10^5 КОЕ/мл, в 12% – 10^4 КОЕ/мл. В 50% случаев степень бактериурии *K. Oxytoca* составила 10^5 КОЕ/мл, в 33% – 10^4 КОЕ/мл и в 17% – 10^3 КОЕ/мл.

Результаты чувствительности и резистентности к антибиотикам уропатогенов при остром пиелонефрите представлены в таблице 1.

K. Pneumonia чувствительна к препаратам группы цефалоспоринов III поколения: к цефоперазону в 65% случаев, к аминогликозиду амикацину – в 30%. Чувствительность *P. Mirabilis* к амоксиклаву (группа пенициллинов) составила 100%, к цефоперазону – 100% (табл. 2).

Уропатогены проявляют резистентность к определенным препаратам.

Наши исследования выявили резистентность *E. Coli* к цефалоспоринам III поколения: цефтазидиму – в 43%, цефтриаксону и цефотаксиму –

в 86% случаев. Локальный уровень устойчивости к этой группе антибиотиков намного выше, чем в исследовании ДАРМИС, выполненном в 2010-2011 гг. [5]. Резистентность *K. Pneumonia* к аминогликозиду амикацину отмечена в 70% случаев; к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим) – в 33%. Выявлена резистентность *P. Mirabilis* к ампициллину, цефалоспорином III поколения – 100% (табл. 3).

Чувствительность *E. Coli* к цефалоспорином III поколения (цефаперазон) составляет 75%, чувствительность *K. Oxytoca* к цефаперазону – 50%. Чувствительность *K. Pneumonia* к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефаперазон, цефтриаксон), аминогликозидам (гентамицин), пенициллинам (амоксиклав) составляет 100%. Чувствительность *P. Aeruginosa* к аминогликозидам (гентамицин), к цефалоспорином III поколения (цефаперазон) – 100% (табл. 4).

Резистентность *E. Coli* к цефалоспорином III поколения – (цефаперазон) составила 25%. Резистентность *K. Oxytoca* к цефалоспорином

III поколения (цефаперазон) составляет 50%, к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим) – 100%. Резистентность *K. Pneumonia* к аминогликозидам (амикацин), пенициллинам (ампициллин), цефалоспорином III поколения (цефтазидим) составляет 100%. Резистентность *P. Aeruginosa* к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефтазидим), аминогликозидам (амикацин) – 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования выявили, что в этиологической структуре острого пиелонефрита в г. Орел и Орловской области преобладающее значение имеют *E. Coli* и *K. Pneumonia*, а при обострении хронического пиелонефрита – *E. Coli* и *K. Oxytoca*.

Следует отметить, что наши данные подтверждают современные тенденции. По данным исследования «ДАРМИС», в котором приняли участие около 1000 пациентов из России, Республике Беларусь, Казахстана, *E. Coli* является

основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей в 65,1 % случаев [6]. Схожие данные были получены при эпидемиологическом исследовании у пациентов Европы, России, Республике Беларусь (76,7%) [7,8]. Эти данные сопоставимы с данными зарубежных исследований [9].

Высокую резистентность при острой форме пиелонефрита показали как все исследуемые изоляты *Enterobacteriaceae*, так и отдельные их виды (*K. Pneumoniae*, *E. Coli*) к цефалоспорином III поколения (цефтазидим, цефоперазон), к карбапенемам. Наиболее высокую частоту резистентности показала *K. Pneumoniae* (в 100% случаев) к аминогликозидам. В исследовании «ДАРМИС» (2010-2011 гг.) чувствительность к цефалоспорином варьирует от 80% до 90%, к аминогликозидам – от 89% до 99%, к фторхинолонам – от 68% до 72%. Все энтеробактерии согласно исследованию «ДАРМИС» чувствительны в 100% случаев к карбапенемам. В исследовании «МАРАФОН» (2011-2012 гг.) наиболее высокая частота рези-

Таблица 3. Чувствительность уропатогенов в г. Орел и Орловской области

Уропатогены	<i>E. Coli</i>	<i>K. Oxytoca</i>	<i>P. Mirabilis</i>	<i>E. Cloacae</i>	<i>C. Albicans</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>P. Luteola</i>	<i>E. Faecium</i>
Карбапенемы	75%	85%	67%	50%	–	100%	100%	–	–
Цефалоспорины 3 поколения	75%	50%	100%	50%	–	100%	100%	100%	–
Аминогликозиды	13%	–	33%	–	–	100%	100%	–	100%
Пенициллины	13%	15%	15%	–	–	100%	–	–	–
Фторхинолоны	13%	–	33%	–	–	100%	–	–	–
Левомецитин	100%	–	–	–	–	–	–	–	100%
Тетрациклины	–	–	–	–	–	–	–	–	100%
Триазолы	100%	–	–	–	100%	–	–	–	–
Полимиксины	100%	–	–	–	–	–	–	100%	–

Таблица 4. Резистентность уропатогенов (9 видов) при хроническом пиелонефрите в г. Орел и Орловской области

Антибиотики	Карбапенемы	Цефалоспорины 3 поколения	Аминогликозиды	Пенициллины	Фторхинолоны	Левомецитин	Тетрациклин
<i>E. Coli</i>	25%	25%	85%	85%	85%	–	–
<i>K. Oxytoca</i>	15%	50%	100%	85%	100%	–	–
<i>P. Mirabilis</i>	33%	100%	100%	77%	100%	–	–
<i>E. Cloacae</i>	50%	50-100%	100%	100%	100%	–	–
<i>C. Albicans</i>	100%	100%	100%	100%	100%	–	–
<i>K. Pneumoniae</i>	–	100%	100%	100%	47%	–	100%
<i>P. Aeruginosa</i>	–	100%	100%	100%	100%	–	–
<i>Pseudomonas luteola</i>	100%	–	100%	100%	100%	–	–
<i>Enterococcus faecium</i>	100%	100%	–	100%	100%	–	–

стентности к карбапенемам отмечена среди изолятов *K. Pneumoniae*. Крайне высокая частота резистентности к современным цефалоспорином отмечается у всех видов энтеробактерий (>80%) и, прежде всего, у *K. Pneumoniae* (>90%) [10].

При хронической форме пиелонефрита уропатогены резистентны к аминогликозидам, пеницилинам, фторхинолонам. *S. Albicans*, *E. Faecium*, *P. Aeruginosa*, *P. Luteola*, *K. Pneumoniae* резистентны к цефтазидиму, амикацину, ампициллину. К другим препаратам из группы цефалоспоринов III поколения чувствительность уропатогенов составляет около 70%, к аминогликозидам – 50-60%, к фторхинолонам – 30%. Следует отметить, что полученные нами результаты отражают нарастающую в последние годы

тенденцию к значительному повышению устойчивости микрофлоры к пеницилинам, фторхинолонам, отмеченную и в других регионах мира. Наши результаты настораживают в отношении резистентности *K. Pneumoniae* к карбапенемам и фторхинолонам у пациентов Орловского региона, т.к. и в других регионах резистентность указанного патогена *K. Pneumoniae* к этой группе антибиотиков высока, например, в исследовании антибиотикорезистентности в г. Санкт-Петербург, ее нечувствительность составляет 48-50% [11].

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования позволили установить преимущественную заболеваемость пиелонефритом женщин. Наиболее частыми возбудителями

острой инфекции верхних отделов МВП у пациентов г. Орел и Орловской области являются *E. Coli* и *K. Pneumoniae*, при обострении хронического пиелонефрита – *E. Coli* и *K. Oxytoca*. При этом отмечается сохранение высокой чувствительности *E. Coli* к карбапенемам и нарастание резистентности к фторхинолонам. *K. Pneumoniae* продемонстрировала устойчивость к карбапенемам и фторхинолонам, и сохранение чувствительности к цефалоспорином III поколения. Полученные данные указывают на необходимость продолжения эпидемиологических исследований в этом направлении, однако, они уже сейчас могут способствовать выбору оптимальной антибактериальной терапии больных с инфекцией верхних отделов МВП в условиях г. Орел и Орловской области. ■

Ключевые слова: инфекция, пиелонефрит, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, чувствительность к антибиотикам.

Key words: infection, pyelonephritis, antibacterial therapy, antibiotic resistance, sensitivity to antibiotics.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-106-110

Резюме:

Введение. Пиелонефрит – это инфекционно-воспалительное заболевание, при котором поражается чашечно-лоханочная система и паренхима почек.

Цель исследования. Установление этиологической структуры инфекции верхних отделов мочевыводящих путей (МВП), чувствительности и резистентности возбудителей к антибиотикам у пациентов в условиях г. Орел и Орловской области.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 37 больных пиелонефритом, получивших лечение в профильном отделении Орловской областной клинической больницы в 2017 году. Материалом для лабораторного исследования являлась средняя порция утренней свободно выпущенной мочи. Результат бактериологического исследования оценивался как качественно, так и количественно. Изучена этиологическая структура острого и хронического пиелонефрита, чувствительность и резистентность выделенных патогенов к антибиотикам.

Результаты. Выявлено некоторое различие этиологии острого пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита. Наиболее частыми возбудителями инфекции верхних отделов МВП у пациентов г. Орел и Орловской области являются *E. Coli*, *K. pneumoniae* и *K. Oxytoca*. При этом отмечается сохранение высокой чувствительности *E. Coli* к карбапенемам и на-

Summary:

Antibiotic resistance in urological patients with inflammatory diseases of the upper urinary tract

A.B. Bochkarev, S.V. Kostyukov, E.I. Shamatrina, D.S. Merinov

Introduction. Pyelonephritis is an infectious and inflammatory disease in which the renal cup system and the renal parenchyma are affected.

Objective: To establish the etiological structure of the upper urinary tract infection (UUTI), sensitivity and resistance of pathogens to antibiotics of patients in Orel and the Orel region.

Materials and methods. The case reports of 37 patients with pyelonephritis (PN) who received treatment in the specialized department of the Orel State Clinical Hospital in 2017 were analyzed. The laboratory research material was the average portion of the morning freely released urine. The result of bacteriological research was assessed both qualitatively and quantitatively. The etiological structure of the acute and chronic pyelonephritis, the sensitivity and resistance of isolated pathogens to antibiotics were studied.

Results. We revealed some differences in the etiology of the acute PN and exacerbations of the chronic PN. *E. Coli*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* are the most frequent infection pathogens of the upper parts of the UUTI in patients of Orel and the Orel re-

растание резистентности к фторхинолонам. К. Pneumonia продемонстрировала устойчивость к карбапенемам и сохранение чувствительности к цефалоспорином III поколения.

Обсуждение. Полученные результаты отражают нарастающую в последние годы тенденцию к значительному повышению устойчивости микрофлоры к пенициллинам и фторхинолонам.

Заключение. Результаты данного исследования указывают на необходимость продолжения эпидемиологических исследований в этом направлении, однако, они уже и в настоящее время могут способствовать выбору оптимальной антибактериальной терапии больных с инфекцией верхних отделов МВП в условиях г. Орел и Орловской области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

gion. At the same time, the high sensitivity of E. coli to carbapenems and the increase in resistance to fluoroquinolones were noted.

K. Pneumonia demonstrated the resistance to carbapenems and preservation of sensitivity to the third-generation cephalosporins.

Discussions. Our results reflect the increasing trend in recent years of a significant increase in the resistance of microflora to penicillins and fluoroquinolones.

Conclusion. The results of this study indicate the need to continue the epidemiological studies in this direction, however, they can already now contribute to the choice of the optimal antibacterial therapy of patients with the infection of the upper UT in Orel and the Orel region.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сияякова Л.А. Рецидивирующие инфекции мочевых путей: сложности упрощенной диагностики. *Урология сегодня* 2013;(1):3-7.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
3. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>.
4. Каменева О.А., Морозова С.Е., Пунченко О.Е., Косякова К.Г., Сидоренко С.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Санкт-Петербурге, 2013-2015. *Антибиотики и химиотерапия* 2017;62(9-10):19-26.
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2012;14(4):280-302.
6. Урология. Российские клинические рекомендации. [Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. 2017. С. 477-478.
7. Локшин К.Л., Ширшов В.Н., Попко А.С., Демидко Ю.Л., Лученкова Н.Д. Современное состояние антибиотикорезистентности и состав возбудителей инфекций мочевых путей у беременных. *Вестник урологии* 2018;6(2):13-20. doi:10.21886/2308-6424-2017-6-2-13-20.
8. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2010;122(6):7-15. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2217.
9. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(8):1699-704. doi: 10.1007/s10096-011-1457-x.
10. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2014;16(4):267-272.
11. Кузьмичев Б.Ю., Орлова Е.А., Умерова А.Р., Dorfman И.П., Бузина О.Р. Анализ антибиотикорезистентности у больных урологического профиля. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»* 2016. 15:676-680. URL: <http://e-koncept.ru/2016/96044.htm>.

REFERENCES (1, 4-7, 10, 11)

1. Sinyakova L.A. Retsidiviruyushchiye infektsii mochevykh putey: slozhnosti uproshchennoy diagnostiki. [Recurrent urinary tract infections: the complexity of a simplified diagnosis]. *Urologiya segodnya* 2013;(1):3-7. (In Russian)
4. Kameneva O.A., Morozova S.Ye., Punchenko O.Ye., Kosyakova K.G., Sidorenko S.V. Etiologicheskaya struktura i antibiotikorezistentnost' vozбудiteley vnebol'nichnykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey v Sankt-Peterburge, 2013-2015. [The Etiological Structure and Antibiotic Resistance of Pathogens of Community-Acquired Infections of the Urinary Tract in St. Petersburg, 2013-2015]. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2017;62(9-10):19-26. (In Russian)
5. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V., Eydel'shteyn M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., i dr. Sovremennoye sostoyaniye antibiotikorezistentnosti vozбудiteley vnebol'nichnykh infektsiy mochevykh putey v Rossii: rezul'taty issledovaniya «DARMIS» (2010-2011). [Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia: "DARMIS" Study (2010-2011)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2012;14(4):280-302. (In Russian)
6. Urologiya. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. [Edit.. Yu.G.Alyayev, P.V. Glybochko, D.YU. Pushkar]. 2017. P. 477-478. (In Russian)
7. Lokshin K.L., Shirshov V.N., Popko A.S., Demidko YU.L., Luchenkova N.D. Sovremennoye sostoyaniye antibiotikorezistentnosti i sostav vozбудiteley infektsiy mochevykh putey u beremennykh. *Vestnik urologii* 2018;6(2):13-20. doi: 10.21886/2308-6424-2017-6-2-13-20. (In Russian)
10. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleyenova Ye.YU., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Dekhnych A.V., i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2011-2012 gg. [Antimicrobial Resistance of Nosocomial Acinetobacter spp. Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study "MARATHON" 2011-2012]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2014;16(4):266-272. (In Russian)
11. Kuz'michev B.YU., Orlova Ye.A., Umerova A.R., Dorfman I.P., Buzina O.R. Analiz antibiotikorezistentnosti u bol'nykh urologicheskogo profilya. [Analysis of antibiotic resistance in patients with urological profile]. *Kontsept* 2016;15:676-680. URL: <http://e-koncept.ru/2016/96044.htm>. (In Russian)

Применение ударно-волновой терапии в комбинированном лечении эректильной дисфункции

П.С. Кызласов¹, С.П. Сидоров², Р.М. Нугуманов³, А.А. Кажера¹, А.Т. Мустафаев¹, Ю.Д. Удалов¹

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ОГАУЗ Иркутская городская клиническая больница №1, г. Иркутск

³Урологический центр «Medi-Art», г. Нур-Султан (Казахстан)

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – к.м.н., Руководитель центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, dr.kyzlasov@mail.ru, AuthorID 615093

Kyzlasov P.S. – PhD, head of the center of urology and andrology SSC FMBC of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Moscow, dr.kyzlasov@mail.ru, ORCID 0000-0003-1050-6198

Сидоров С.П. – врач-уролог Иркутской городской клинической больницы №1, г. Иркутск. St_Petrovich@mail.ru

Sidorov S.P. – urologist of the Irkutsk Hospital №1, Irkutsk, St_Petrovich@mail.ru

Нугуманов Р.М. – к.м.н., директор урологического центра «Medi-Art», г.Нур-Султан, rinatnug@mail.ru

Nugumanov R.M. – PhD, director of medicine urological center «Medi-Art», Nur Sultan, rinatnug@mail.ru, ORCID 0000-0002-4900-4366

Кажера А.А. – врач-уролог Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Kazhera@inbox.ru

Kazhera A.A. – urologist of the Center of urology and andrology SSC FMBC of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Kazhera@inbox.ru, ORCID 0000-0002-4108-4066

Мустафаев А.Т. – врач-уролог Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Mustafaev A.T. – urologist of the Center of urology and andrology SSC FMBC of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Moscow

Удалов Ю.Д. – д.м.н., доцент кафедры терапии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ ФМБЦ

им. А.И. Бурназяна ФМБА России, udalov@fmbcfmba.ru, AuthorID 912296

Udalov Yu.D. – Dr. Sc., associate Professor of therapy SSC FMBC of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Deputy General Director for medical Affairs SSC FMBC of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia,

udalov@fmbcfmba.ru, ORCID 0000-0001-7108-1774

Эректильная дисфункция (ЭД) – это неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта, в том случае, если эти расстройства наблюдаются не менее 3 месяцев.

Согласно данным мировых исследований, частота встречаемости ЭД составляет от 16% до 52% среди мужского населения в возрасте от 20 до 70 лет. Частота ЭД увеличивается с возрастом: в 40–50 лет ЭД выявляется у 40% мужчин, в 50–60 лет – практически у половины обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают 70% мужчин [1-3].

Васкулогенная ЭД выявляется в 70% всех причин ЭД, из которой артериогенная составляет 30%, веногенная – 20-40%, 30% – артериовенозная ЭД. В лечении васкулогенной ЭД, так же, как и при другой форме ЭД применяется тримодальный подход: медикаментозная терапия, интракавернозная терапия, хирургическое лечение. Однако применение монотерапии в лечении ЭД не всегда приводит к адекватному восстановлению эректиль-

ной функции. Все это свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов и необходимости разработки новых комбинированных перспективных направлений терапии.

Как относительно новый подход в регенерационной медицине, радикальная низкоэнергетическая ударно-волновая терапия (DL-ESWT) показала большой потенциал и многообещающие перспективы. В настоящее время DL-ESWT применяется для лечения ЭД, и многие исследования показали, что DL-ESWT может достигать удовлетворительных терапевтических эффектов [4-10].

Согласно теории механотрансдукции, механическая стимуляция оказывает эффект положительной стимуляции генов гладкомышечного актина, фактора Виллебранда, NO-синтазы, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к стимуляции ангиогенеза, усилению кровоснабжения и функции эндотелия в кавернозных телах [6-9]. Применение DL-ESWT патогенетически обосновано при нарушении артериального компонента при сосудистой ЭД, но не в полной мере может компенсировать венозный патологиче-

ский дренаж при смешанной форме васкулогенной ЭД.

В литературе имеются данные, что селективная эмболизация несостоятельных вен полового члена, как метод лечения ЭД, и является альтернативой инвазивному хирургическому лечению ЭД, по данным разных авторов эффективность эндоваскулярной окклюзии глубокой дорзальной вены (ГДВ) достигает 70% [11-13]. В данном исследовании проводится анализ лечения пациентов с артерио-венозной ЭД при помощи низкоэнергетической ударно-волновой терапии у пациентов, перенесших эндоваскулярную эмболизацию ГДВ.

Цель исследования: оценить результаты комбинированного лечения (ударно-волновая терапия и эндоваскулярная эмболизация ГДВ) у пациентов со смешанной васкулогенной ЭД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России было пролечено 30 пациентов в возрасте от 26 до 45 лет ($35,5 \pm 9,5$) с установленным клиническим диагнозом

артерио-венозная ЭД. В исследовании вошли пациенты, у которых по данным фармакодупплерографии полового члена, динамической компьютерной кавернозографии была подтверждена смешанная васкулогенная ЭД. Критериями исключения являлось наличие патологического венозного дренажа через ножки полового члена, онкологические заболевания.

Так же противопоказаниями для проведения ударно-волновой

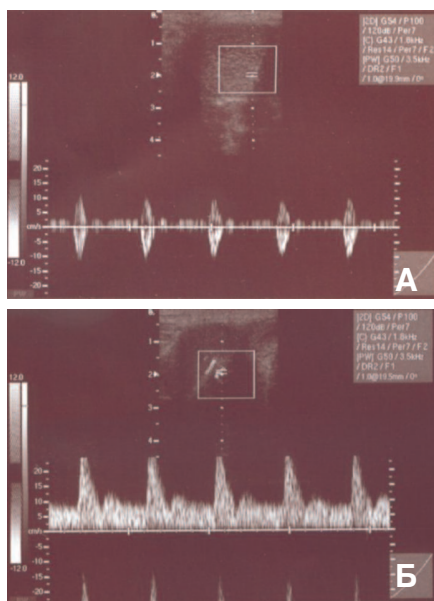


Рис. 1. Фармакодупплерография полового члена
А - Определение конечной диастолической скорости (КДС) в ГДВ: нормативные значения КДС < 5 см/сек
Б - Определение систолической скорости кровотока (ПССК) в дорсальных и кавернозных артериях полового члена: нормативные значения ПССК > 25-см/сек



Рис. 2. Динамическая компьютерная кавернозография (сброс по системе ГДВ, патологического венозного дренажа по ножкам ПЧ нет)

терапии были: острая бактериальная инфекция в зоне воздействия, открытая рана в зоне воздействия, тромбоз сосудов, нарушения свертываемости крови и прием антикоагулянтов, нарушение чувствительности в фокальной области, острая фаза инфекционного заболевания.

Для диагностики использовались: опросник международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), фармакодупплерография полового члена (рис. 1 а,б), компьютерная динамическая кавернозография (рис. 2).

Лечение проводилось в два этапа:

I этап – эндоваскулярная эмболизация глубокой дорсальной вены полового члена (рис. 3).

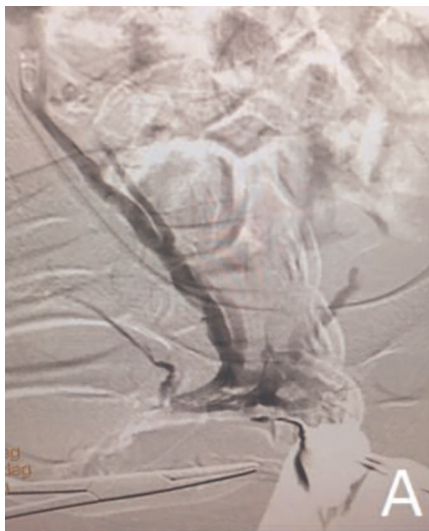


Рис. 3. Рентгенэндоваскулярная эмболизация ГДВ
А) Флебография через систему ГДВ- контрастирование перипростатического венозного сплетения
Б) Контрольная флебография после эмболизации ГДВ

II этап- ударно-волновая терапия прибором – «BTL-6000 SWT TOPLINE» (BTL Corporate).

Схема ударно-волновой терапии (УВТ): каждый сеанс лечения включал 3-минутное наложение терапевтической головки в 5–6 точек (четыре на половой член и два на грудную клетку) и 300 импульсов в режиме лечения «эректильная дисфункция» в каждой точке (рис. 4). В среднем 18 000 шоковых импульсов на пациента при 9-недельном курсе терапии (рис. 5). Все сеансы были амбулаторными, анестезия не использовалась.

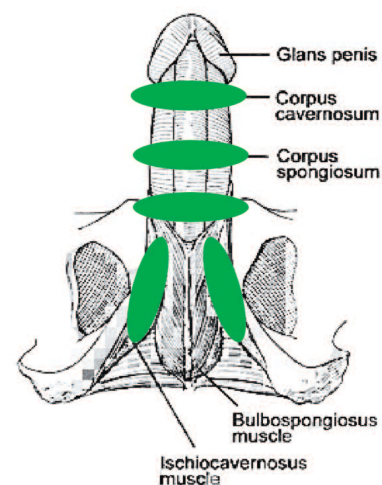


Рис. 4. Схема ударно-волновой терапии

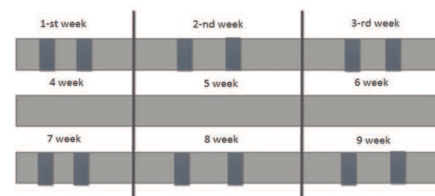


Рис. 5. Протокол ударно-волновой терапии

Оценка результатов МИЭФ-5 и оценка кровотока полового члена проводились перед началом лечения и в конце последнего сеанса проведения УВТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний балл МИЭФ-5 до начала лечения составил 16,7 (11-19), после завершения УВТ отмечалось увеличение баллов по МИЭФ-5 до 22,2 (18-24). Из 30 пациентов 26 (81%) субъективно отметили стой-

кое улучшение эректильной функции (рис. 6).



Рис. 6. Оценка МИЭФ-5 до и после ударно-волновой терапии

Отмечено увеличение артериального кровотока полового члена от исходного (рис.7):

ПССК правой кавернозной артерии с 17,7 мм рт.ст. до 34 мм рт.ст.;

ПССК левой кавернозной артерии с 13,2 мм рт.ст. до 28,3 мм.рт.ст.;

ПССК правой дорсальной артерии с 18 мм рт.ст. до 32 мм рт.ст.;

ПССК левой дорсальной артерии от от 16 до 33 мм рт.

В период проведения УВД побочные эффекты, такие как боль,



Рис. 7. Оценка полового кровотока до и после ударно-волновой терапии

парестезия и повреждение кожи на половом члене зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании участвовало 30 пациентов с васкулогенной ЭД, которые прошли курс лечения с помощью ударно-волновой терапии после проведения эмболизации глубокой дорсальной вены. Ближайшие результаты применения УВТ показали увеличение средних значений суммы баллов МИЭФ-5 и увеличение ПССК по результатам фармакодуплерографии полового члена. Результаты, полученные после проведенного лечения, соответствуют данным описанным в литературе [14,15,16,17]. Однако, в литературе отсутствуют сведения об эффективности проведения ударно-волновой терапии при смешанной форме васкулогенной ЭД после эмболизации глубокой дорсальной вены.

Успех этой терапии основан на ее безопасности и простоте применения, а также на том, что она является единственной терапией, которая направлена на патофизиологию заболевания. Механизм действия УВТ при эректильной дисфункции обусловлен индукцией

NO-синтетазы, фактора роста эндотелия, ядерного антигена пролиферирующих клеток, а также стимуляцией миграции стволовых клеток, которые приводят к усилению ангиогенеза, тем самым улучшая качество эрекции [6-9].

Данное исследование является одним из небольших проведенных исследований по оценке эффективности ударно-волновой терапии после эмболизации глубокой дорсальной вены у пациентов со смешанной формой васкулогенной ЭД. Необходимо дальнейшее изучение эффективности УВТ при васкулогенной ЭД с большей выборкой пациентов и проведения плацебо-контролируемых клинических исследований.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования после проведения двухэтапного лечения смешанной формы васкулогенной ЭД подтвердили безопасность применения УВТ и ее способность улучшить эректильную функцию в ближайшей и среднесрочной перспективе. Ударно-волновая терапия в сочетании с редукцией патологического венозного дренажа может быть альтернативой реваскуляризации полового члена. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, васкулогенная эректильная дисфункция, ударно-волновая терапия, эндоваскулярная эмболизация глубокой дорсальной вены.

Key words: erectile dysfunction, erectile dysfunctionvasculogenic, shock wave therapy, endovascular embolization of the deep dorsal vein.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-111-114

Резюме:

Введение. Согласно данным мировых исследований, частота встречаемости эректильной дисфункции (ЭД) колеблется от 16% до 52% среди мужского населения в возрасте от 20 до 70 лет. Васкулогенная ЭД выявляется в 70% всех причин ЭД, из которой артериогенная ЭД составляет 30%, веногенная ЭД – 20-40%, 30% составляет артерио-венозная ЭД. Применение ударно-волновой терапии (УВТ) является новым перспективным направлением лечения больных с эректильной дисфункцией. Отсутствие единого мнения об эффективности УВТ при ЭД различного генеза и продолжительности лечебного эффекта предполагает необходимость ее дальнейшего изучения.

Summary:

Application of shock wave therapy in combined treatment of erectile dysfunction

P.S. Kyzlasov, S.P. Sidorov, R.M. Nugumanov, A.A. Kazhera, A.T. Mustafae, Yu.D. Udalov

Introduction. According to data acquired in studies worldwide, erectile dysfunction (ED) incidence is about 16% to 52% among males aged 20-70 years. Vasculogenic ED is found in about 70% of all ED cases with 30% being arteriogenic, 20-40% being venogenic and 30% being combined arteriogenic-venogenic ED. Shock wave therapy (SWT) is a new and promising modality of treatment for patients with erectile dysfunction.

Цель исследования: оценить результаты комбинированного лечения (ударно-волновая терапия и эндоваскулярная эмболизация глубокой дорсальной вены) у пациентов со смешанной васкулогенной ЭД.

Материалы и методы: 30 пациентам в возрасте от 26 до 45 лет с установленным клиническим диагнозом артерио-венозной ЭД, была выполнена эндоваскулярная эмболизация глубокой дорсальной вены полового члена с последующим 9-ти недельным курсом ударно-волновой терапии. Эффективность лечения оценивали по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5, IIEF) и по результатам фармакодоплерографии полового члена.

Результаты: по завершению второго этапа лечения было отмечено увеличение среднего балла МИЭФ -5 с 16,7 в начале исследования до 22,2 после лечения. Из 30 пациентов 26 (81%) субъективно отметили стойкое улучшение эректильной функции. По данным фармакодоплерографии полового члена отмечено увеличение артериального кровотока: в правой кавернозной артерии – с 17,7 до 34 мм рт.ст.; в левой кавернозной артерии – с 13,2 до 28,3 мм.рт.ст.; в правой дорсальной артерии – с 18 до 32 мм рт.ст.; в левой дорсальной артерии – от 16 до 33 мм рт.

Заключение. Ударно-волновая терапия в сочетании с редукцией венозного оттока может составить альтернативу реваскуляризации полового члена.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

tion. Lack of consensus regarding SWT efficacy in various types of ED and duration of its effect necessitates further studies.

Aim of the study: to evaluate the results of combined treatment (shock wave therapy and endovascular embolization of deep dorsal vein) in patients with mixed vasculogenic ED.

Materials and methods: 30 patients aged 26-45 years with clinically diagnosed arteriogenic-venogenic ED underwent endovascular embolization of deep dorsal vein of penis with subsequent 9-week course of shock wave therapy. Treatment efficacy was evaluated using International index of erectile function (IIEF-5) questionnaire and penile doppler ultrasound with pharmacologically induced erection.

Results: after the second stage of treatment mean IIEF-5 score has increased from 16,7 at baseline to 22,2. Twenty six of 30 (81%) patients have reported a stable improvement of erectile function. Penile doppler ultrasound has revealed an improvement of penile circulation: there was an increase from 17,7 mmHg to 28,3 mmHg in right cavernosal artery, from 13,2 mmHg to 28,3 mmHg in left cavernosal artery, from 18 mmHg to 32 mmHg in right dorsal artery and from 16 to 33 mmHg in left dorsal artery.

Conclusion. Shock wave therapy combined with venous leak reduction is a possible alternative for penile revascularization.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Derby CA, Barbour MM, Hume AL, McKinlay JB. Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort. *Pharmacotherapy* 2001;21(6):676-683.
- Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. Male sexual dysfunction. *EAU Guidelines* 2017. URL: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
- Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *Int J Impot Res* 2002;14(6):422-32. doi: 10.1038/sj.ijir.3900905
- Zissler A, Steinbacher P, Zimmermann R, Pittner S, Stoiber W, Bathke AC, et al. Extracorporeal shock wave therapy accelerates regeneration after acute skeletal muscle injury. *Am J Sports Med* 2017;45(3):676-84. doi: 10.1177/0363546516668622.
- Cayton T, Harwood AE, Smith GE, Totty JP, Carradice D, Chetter IC. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of lower limb intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial (the SHOCKWAVE 1 trial). *Trials* 2017;18(1):104. doi: 10.1186/s13063-017-1844-4.
- Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen* 2012;20(6):887-95. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00851.x.7.
- Foldager CB, Kearney C, Spector M. Clinical application of extracorporeal shock wave therapy in orthopedics: focused versus unfocused shock waves. *Ultrasound Med Biol* 2012;38(10):1673-80. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.06.004.
- Yang P, Guo T, Wang W, Peng YZ, Wang Y, Zhou P, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels* 2013;28(3):284-91. doi: 10.1007/s00380-012-0244-7.
- Frairia R, Berta L. Biological effects of extracorporeal shock waves on fibroblasts. A review. *Muscles Ligaments Tendons J* 2012;1(4):138-47.
- Aqil A, Siddiqui MR, Solan M, Redfern DJ, Gulati V, Cobb JP. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(11):3645-52. doi: 10.1007/s11999-013-3132-2.
- Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Ситкин И.И. Новая технология в хирургии патологического дренажа кавернозных тел. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(1):15-21.
- Курбатов Д.Г., Кузнецкий Ю.Я., Китаев С.В. Брусенский В.А. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике веногенной эректильной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2005;(1): 28-33.
- Кызласов П.С., Удалов Ю.Д., Мартов А.Г., Башков А.Н., Кажера А.А., Гринь Е.А., и др. Применение рентгенологического метода исследования в предоперационном планировании пациентов с веногенной эректильной дисфункцией. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018;(1):48-52.
- Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017;71(2):223-233. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.050.
- Chung E, Cartmill R. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single learn prospective clinical trial. *BJU Int* 2015;115 Suppl 5:46-9. doi: 10.1111/bju.13035.
- Reisman Y, Hind A, Varanekas A, Motil I. Initial experience with linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot study. *Int J Impot Res* 2015;27(3):108-112. doi: 10.1038/ijir.2014.41.
- Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low intensity extracorporeal shock wave therapy - a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012;9(1):259-64. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x.

REFERENCES (11-13)

- Kurbatov D.G., Lepetukhin A.Ye., Dubskiy S.A., Sitkin I.I. Novaya tekhnologiya v khirurgii patologicheskogo drenazha kavernozykh tel. [New technology in the surgery of the pathological drainage of the cavernous bodies]. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya* 2013;(1):15-21. (In Russian)
- Kurbatov D.G., Kuznetskiy Yu.Ya., Kitayev S.V. Brusenskiy V.A. Primeneniye magnitno-rezonansnoy tomografii v diagnostike vengennoy erektilnoy disfunktsii. [The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of venous erectile dysfunction]. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya* 2005;(1): 28-33. (In Russian)
- Kyzlasov P.S., Udalov YU.D., Martov A.G., Bashkov A.N., Kazhera A.A., Grin' Ye.A., i dr. Primeneniye rentgenologicheskogo metoda issledovaniya v predoperatsionnom planirovanii patsiyentov s vengennoy erektilnoy disfunktsiyey. [The Use of X-Ray study in preoperative patient planning venogenic erectile dysfunction]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost* 2018;(1):48-52. (In Russian)



А У ВАС УЖЕ ЕСТЬ УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ТЕРАПИЯ BTL ДЛЯ УРОАНДРОЛОГИИ?

ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ
БОЛЬ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ

ЭРЕКТИЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ

БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ



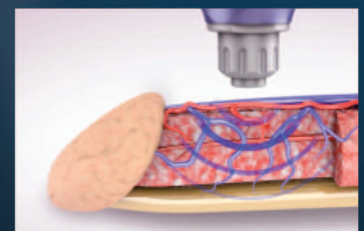
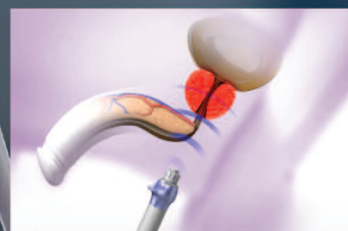
BTL-6000 SWT TOPLINE POWER

- Экспресс-протоколы
- Цветной сенсорный экран 5,7"
- Предустановленные протоколы и терапевтическая энциклопедия
- База данных пациентов
- Компактность и портативность
- Эргономичный и удобный аппликатор
- Специальные датчики в комплекте
- Различные настройки частоты: от 1 до 20 Гц
- Мощный, давление до 5 бар

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ УЖЕ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ПРОЦЕДУРЫ

- Устранение боли
- Усиление кровотока
- Увеличение скорости обмена веществ
- Улучшение микроциркуляции в тканях
- Стимуляция регенеративных процессов

ОБЛАСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ:



Опыт применения антиоксидантов для улучшения показателей спермограммы при идиопатическом бесплодии у мужчин

Ф.Р. Асфандияров², Э.Р. Абдулхакимов¹, Ф.К. Абдулхакимова³, С.В. Выборнов², Н.Р. Курбангалиева¹, Н.А. Новоженова¹

¹ ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», Астрахань

² Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань

³ ГУЗ АО ГП №1, Астрахань

Сведения об авторах:

Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Астрахань, drfa@rambler.ru, AuthorID: 744044

Asfandiyarov F.R. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology and Nephrology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia Astrakhan, drfa@rambler.ru

Абдулхакимов Э.Р. – к.м.н., врач уролог-андролог, ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», elmir_doc@mail.ru, г. Астрахань

Abdulkhakimov E.R. – PhD, urologist-andrologist, Center for Family Health and Reproduction, elmir_doc@mail.ru, Astrakhan

Абдулхакимова Ф.К. – врач-уролог ГУЗ АО ГП №1, fatma-25@mail.ru, г. Астрахань

Abdulkhakimova F.K. – urologist of City polyclinic №1, fatma-25@mail.ru, Astrakhan

Выборнов С.В. – Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Астрахань, andro_vibor@bk.ru, AuthorID: 536079

Vybornov S.V. – Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, andro_vibor@bk.ru

Курбангалиева Н.Р. – ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», nuriya712@mail.ru; г. Астрахань

Kurbangaliev N.R. – Center for Family Health and Reproduction, nuriya712@mail.ru; Astrakhan

Новоженова Н.А. – ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», natnov1973@mail.ru, г. Астрахань

Novozhenova N.A. – Center for Family Health and Reproduction, natnov1973@mail.ru, Astrakhan

По данным Всемирной Организации Здравоохранения 10-20% супружеских пар репродуктивного возраста страдают от отсутствия беременности, и, в половине случаев причиной бесплодия является та или иная патология у мужчины [1].

Актуальность проблемы мужского бесплодия не вызывает сомнений, а методы его диагностики и лечения остаются не до конца изученными. В течение последних лет фертильность мужчин неуклонно снижается. В 50% случаев бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. Нередко наблюдается одновременное наличие нескольких изменений количества, подвижности и морфологии сперматозоидов, и данное состояние обозначается как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром) [2]. Причиной этому могут являться инфекции мочеполовой системы, варикоцеле, эндокринные нарушения, генетические отклонения и др. Но в 30-40% случаев причинный фактор мужского бесплодия не удается выявить (идиопатическое

бесплодие) [3]. Так по данным различных авторов распространенность идиопатического бесплодия среди мужчин колеблется от 30 до 75% [2,4,5]. В этом случае применяется эмпирическая терапия, основанная на имеющихся знаниях о сперматогенезе [6-10].

В настоящее время предполагается, что в 80% случаев идиопатическое бесплодие мужчин вызвано влиянием окислительного стресса. Последний развивается в результате дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной способностью эякулята. Активные формы кислорода представляют собой кислородсодержащие химически активные молекулы, которые могут быть полезными, способствуя реакции капацитации, регуляции созревания сперматозоидов и развитию клеточных сигнальных путей. Тем не менее, при более высоких уровнях АФК индуцируется перекисное окисление липидов, повреждение ДНК сперматозоидов и апоптоз. Чтобы преодолеть эти нежелательные последствия, АФК естественным образом стабилизируются или дезактивируются анти-

оксидантной системой организма. В случае, когда возникают избыточные количества АФК или, когда антиоксидантная система не справляется, развивается оксидативный стресс (ОС). Сперматозоиды наиболее подвержены ОС, поскольку не обладают необходимыми цитоплазматическими антиоксидантными системами восстановления. Мембрана сперматозоидов богата полиненасыщенными жирными кислотами, что делает их восприимчивыми к ОС-индуцированному перекисному окислению липидов [7,11]. Таким образом, уменьшение оксидативного стресса является основной целью при лечении идиопатического мужского бесплодия.

В последние годы для лечения мужского бесплодия широко используют антиоксиданты, которые представляют собой природные или синтетические биомолекулы, препятствующие повреждению клеток вследствие оксидативного стресса [11-14]. Среди всех доступных антиоксидантов наиболее популярными являются витамины Е и С, карнитин, N-ацетилцистеин, селен и цинк. Докозагексаеновая кислота улучшает

состав мембран, препятствует фрагментации ДНК, увеличивает подвижность и выживаемость сперматозоидов. Исчерпывающий метаанализ показал, что применение антиоксидантов при бесплодии более, чем в 2 раза повышает вероятность зачатия [13,15,16]. По мнению J.V. Cheng и соавт. [17], наиболее заметным эффектом было то, что использование нескольких антиоксидантов увеличивало подвижность и концентрацию сперматозоидов.

В качестве источника антиоксидантов нами был выбран многокомпонентный препарат БЕСТФертил® (ООО «Фармакор Продакшн», Россия), уникальный состав которого направлен на улучшение показателей спермограммы (табл. 1). Данный комплекс влияет на все звенья сперматогенеза и компенсирует действие патологических факторов, тем самым, повышая мужскую фертильность. Компоненты препарата БЕСТФертил® разделены на два приема: капсулы «УТРО» и «ВЕЧЕР». Это сделано для максимального раскрытия потенциала ряда компонентов: 1). Прием жирорастворимых компонентов (витамин Е, докозагексаеновая кислота), которые могут нару-

шить всасывание минеральных компонентов (цинк, селен), а также фолиевой кислоты и витамина С, был перенесен на вечерние часы. 2). В то же время гинсенозиды (экстракт женьшеня), обладающие антиастеническим действием, следует принимать в первой половине дня. Кроме того, селен потенцирует действие коэнзима Q10, поэтому их следует принимать одновременно.

Цель исследования – показать возможность применения отечественного биологически активного комплекса БЕСТФертил® для лечения мужчин с идиопатической патоспермией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие 44 пациента в возрасте от 26 до 47 лет, которые обратились в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» в период с сентября по ноябрь 2018 г. Средний возраст больных составил 35±1,06 год. Первичное бесплодие было выявлено у 26 человек (81,8%), длительность бесплодия составляла в среднем 51,6±0,72 месяца.

Критерии включения в исследование: отсутствие беременности в

браке более 12 месяцев половой жизни без контрацепции; идиопатическая олиго-, астено- или тератозооспермия; отсутствие инфекций репродуктивного тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), диагностированных методом полимеразной цепной реакции; отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса дополнительных половых желез; пальпируемого варикоцеле; отсутствие психосексуальной и эякуляторной дисфункций; отсутствие гормональных расстройств.

Критерии исключения: установленные генетические причины бесплодия (синдром Клайнфельтера, микроделеции AZF-локуса, мутации гена CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator); азооспермия; пиоспермия; наличие аутоиммунных реакций, сопровождающихся выработкой антиспермальных антител к сперматозоидам (MAR IgG>50%);


В качестве основного критерия оценки эффективности терапии использовали спермограмму. Исследование спермы проводили в соответствии с требованиями руководства Всемирной организации здравоохранения [18]. Определяли объем, концентрацию, долю нормальных форм по строгим критериям Крюгера, вычисляли количество прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте. Повреждение хромосом сперматозоидов характеризовали по фрагментации ДНК, по методике оценки дисперсии хроматина сперматозоидов (метод SCD). Метод включает последовательное выполнение нескольких стадий. На первой стадии выполняется приготовление образца для исследования. Для этого проводится оценка концентрации сперматозоидов в исследуемом образце. После чего концентрация сперматозоидов в образце при необходимости нормируется до 5 млн/мл с использованием фосфатного буфера (PBS). Затем 50 мкл образца спермы помещается в микропробирку, 

Таблица 1. Состав биологически активного комплекса БЕСТФертил®

Компонент	Суточная доза	Действие
L-карнитин	500 мг	Положительно влияет на количество и подвижность сперматозоидов, на число сперматозоидов с прогрессивным движением
L-аргинин	250 мг	Непосредственный предшественник NO. Улучшает подвижность и морфологию сперматозоидов
Витамин Е	32 мг	Универсальный протектор мембран. Антиоксидант. Улучшает подвижность и капацитацию сперматозоидов
Гинсенозиды	26 мг	Природный адаптоген. Увеличивает количество и подвижность сперматозоидов
Фолиевая кислота	400 мг	Принимает участие в синтезе ДНК, препятствует ДНК-фрагментации
Цинк	20 мг	Улучшает морфологию и подвижность сперматозоидов, препятствует фрагментации ДНК
Селен	30 мг	Антиоксидант. Улучшает подвижность сперматозоидов
Глутатион	40 мг	Улучшает подвижность сперматозоидов, препятствует фрагментации ДНК
Коэнзим Q10	15 мг	Играет ключевую роль в энергетическом обмене. Улучшает морфологию и подвижность сперматозоидов
Докозагексаеновая кислота	400 мг	Улучшает состав мембран, препятствует фрагментации ДНК, увеличивает подвижность и выживаемость сперматозоидов

содержащую расплавленный 0,7% гель легкоплавкой агарозы при температуре 36°C и 10 минут инкубируется при температуре 36°C. Микродозатором 12 мкл суспендированного образца спермы помещается на подложку. В качестве подложки используется предметное стекло, предварительно покрытое пленкой из обычной агарозы. После чего образец накрывают покровным стеклом (18×18 мм) и 5 минут инкубируют при температуре 4°C. После полного затвердения агарозы с предметных стекол проводится аккуратное удаление покровных стекол (микродель не должен быть поврежден!). На второй стадии образец обрабатывается ДНК-денатурирующим раствором (0,2 N раствор соляной кислоты) и лизирующим раствором для экстракции ядерных белков (содержащим хлорид натрия, дитиотрейтол (DTT), 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (трис) и Тритон X-100). Затем образец промывается фосфатным буфером (PBS) для удаления остатков денатурирующего и лизирующего растворов. Для обезвоживания образца используется проведение через возрастающие концентрации этилового спирта в диапазоне от 70% до 100%. На третьей стадии проводят окрашивание полученного образца красителем Райта на фосфатном буферном растворе с pH 6,88. На четвертой стадии проводится микроско-

пирование окрашенного образца при увеличении 400x и оценка полученных результатов.

Всем больным помимо спермограммы проводили: микробиологическое исследование эякулята, пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ), трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ и УЗИ органов мошонки, микроскопическое исследование секрета ПЖ (СПЖ), микроскопическое исследование уретрального мазка и ПЦР-диагностика заболеваний, передающихся половым путем.

Больные были разделены на две группы, основная – 32 (72,7%) пациента, и контрольная – 12 (27,3%) пациентов. Мужчины основной группы принимали БЕСТФертил® по рекомендованной схеме: 2 капсулы «Утро» в 1-й половине дня, во время приема пищи и 2 капсулы «Вечер» во 2-й половине дня, во время приема пищи. Продолжительность курса составила 3 месяца. Анализ эякулята проводили до лечения, через 1 мес. и через 3 мес. от начала приема препарата. В контрольную группу вошли пациенты, которые воздержались от приема каких-либо препаратов и находились под контрольным наблюдением (табл. 1).

Имеются публикации о применении препарата БЕСТФертил® у мужчин [9], однако особенностью нашего исследования являлась оцен-

ка не только показателей стандартной спермограммы, но и динамики фрагментации ДНК на фоне лечения этим препаратом.

Степень достоверности разницы между средними значениями проводили по критерию Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения полученных результатов, такие показатели спермограммы, как объем и вязкость в обеих группах практически не изменились и через 3 мес. от начала лечения составили $3,4 \pm 0,3$ мл, $0,6 \pm 0,1$ см, соответственно. В то же время, в основной группе, отмечено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов с $14,2 \pm 0,9$ млн/мл до $18,7 \pm 1,4$ через 1 месяц приема препарата БЕСТФертил® ($p = 0,00004$). Через 3 месяца терапии средняя концентрация сперматозоидов составила $27,9 \pm 1,8$ млн/мл ($p = 0,00001$), что составляет $+1,97$ млн/мл к исходной (табл. 2). Общее количество сперматозоидов выросло на 98%. В контрольной группе концентрация сперматозоидов до начала наблюдения была $18,2 \pm 2,8$ млн/мл, а через 3 месяца составила $17,5 \pm 2,9$ млн/мл, демонстрируя отсутствие какой-либо динамики, статистически значимо отличается от основной группы ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица 2. Показатели спермограммы пациентов исходно и на фоне терапии препаратом «БЕСТФертил®»

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		
	до начала наблюдения	через 3 мес. наблюдения	до лечения	через 1 мес. от начала лечения	через 3 мес. от начала лечения
Объем, мл	$3,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,23$	$3,4 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$
Вязкость - длина нити, см	$0,6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,33$	$0,7 \pm 0,33$	$0,58 \pm 0,16$
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$18,2 \pm 2,8$	$17,5 \pm 2,9$	$14,2 \pm 0,96$	$18,6 \pm 1,36$	$27,9 \pm 1,79$
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), %	$27,4 \pm 3$	$29,8 \pm 3,3$	$25,8 \pm 1,76$	$28,5 \pm 1,24$	$36,3 \pm 1,16$
Нормальная морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, %	$5,8 \pm 1,9$	$6,5 \pm 1,7$	$11,5 \pm 2,29$	$12,9 \pm 1,83$	$15,2 \pm 1,93$
Степень фрагментации ДНК сперматозоидов, %	$19,8 \pm 0,9$	$18,4 \pm 0,8$	$28 \pm 2,8$	–	$19 \pm 0,9$

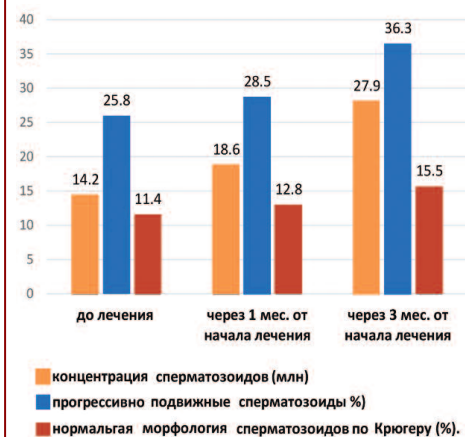


Рис. 1. Показатели спермограммы при приеме препарата БЕСТФертил®

В ходе исследования основной группы доля активно-подвижных сперматозоидов (категория А+В) достоверно не изменилась и составила $25,8 \pm 1,8\%$ и $28,6 \pm 1,2\%$ до и через 1 месяц лечения, соответственно ($p=0,24$). Значимое и достоверное увеличение категории активно-подвижных сперматозоидов в эякуляте наблюдалось после 3-х месяцев приема БЕСТФертил® с $25,8 \pm 1,8\%$ до $36,3 \pm 1,16\%$ ($p=0,00001$). Прирост показателя составил 41%. Через 3 месяца наблюдения у пациентов контрольной группы доля активно-подвижных сперматозоидов составила $29,8 \pm 3,3\%$. Увеличение составляет всего 8,8% от исходного ($27,4 \pm 3,3\%$), что является не достоверным ($p=0,2$).

Нормальная морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера у пациентов основной группы через 1 месяц изменилась малодостоверно ($p=0,6$), однако через 3 месяца лечения процент нормальных форм сперматозоидов статистически и высокодостоверно повысился до $15 \pm 2,01\%$, что составило 30,4% от исходного уровня

($p=0,04$). В контрольной группе доля нормальных форм сперматозоидов до начала наблюдения была $5,8 \pm 1,9\%$, что ниже основной группы на 98%, но при этом динамика составила всего 12%, в абсолютных значениях повысилась до $6,5 \pm 1,7\%$ и это различие не являлось достоверным ($p>0,5$).

Положительная динамика фрагментации ДНК на фоне лечения имела место у 32% мужчин. Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК до начала лечения составил $28 \pm 2,8\%$, после – $19 \pm 0,9\%$. Таким образом, через 3 мес. терапии процент повреждения ДНК сперматозоидов достоверно не изменился ($p=0,02$), но показал тенденцию к улучшению. В контрольной группе за период наблюдения степень фрагментации ДНК сперматозоидов не изменилась. Несмотря на малодостоверное изменение этого показателя в основной группе, положительная динамика степени фрагментации ДНК сперматозоидов представляет несомненный практический интерес и является предметом

дальнейшего изучения, так как не был включен в критерии основной оценки данного исследования.

В результате исследования у 6 (19%) партнерш пациентов, принимавших препарат БЕСТФертил®, наступила беременность. В ходе лечения ни в одном случае каких-либо нежелательных или побочных эффектов зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение отечественного препарата БЕСТФертил® в дозе 4 капсулы в сутки уже через 1 мес. лечения приводит к значимому увеличению количества сперматозоидов. Через 3 месяца достоверно увеличился процент активно-подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов. Полученные данные позволяют рекомендовать биологически активный комплекс БЕСТФертил® для лечения мужского идиопатического бесплодия с признаками нарушения целостности ДНК сперматозоидов курсом не менее 3-х месяцев. ■

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс, фрагментация ДНК сперматозоидов.

Key words: male infertility, oxidative stress, sperm DNA fragmentation.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-116-120

Резюме:

Введение. Актуальность проблемы мужского бесплодия не вызывает сомнений, а методы его диагностики и лечения остаются не до конца изученными. В настоящее время предполагается, что в 80% случаев идиопатическое бесплодие мужчин вызвано влиянием окислительного стресса. Последний развивается в результате дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной способностью эякулята.

Цель исследования – показать возможность применения отечественного биологически активного комплекса БЕСТФертил® для лечения мужчин с идиопатической патоспермией.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 44 пациента в возрасте от 26 до 47 лет, которые обратились в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» в период с сентября по ноябрь 2018 г. Средний возраст больных составил $35 \pm 1,06$ год. Первичное бесплодие было выявлено у 26 (81,8%) человек, длительность бесплодия составляла в среднем $51,6 \pm 0,72$ месяц.

Больные были разделены на две группы, основная – 32

Summary:

Experience of using antioxidants to improve semen parameters in males with idiopathic infertility

F.R. Asfandiyarov, E.R. Abdulkhakov, F.K. Abdulkhakov, S.V. Vybornov, N.R. Kurbangaliyeva, N.A. Novozhenova

Introduction. Problem of male infertility is undoubtedly relevant, and methods of its diagnostics and treatment are not studied in their entirety. Today it is supposed that 80% of idiopathic male infertility cases are due to oxidative stress. It is caused by an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant properties of semen.

Aim of the study – to demonstrate the feasibility of using biologically active supplement «BESTFertil» in treatment of patients with idiopathic decline of semen quality.

Materials and methods. This study included 44 patients aged 26 to 47 years who were treated in Family health and reproduction center since September to November 2018. Mean age of patients was $35 \pm 1,06$ years. Primary infertility was diagnosed in 26 patients (81,8%), while the duration of infertility was $51,6 \pm 0,72$ months on average.

(72,7%) пациента, и контрольная – 12 (27,3%) пациентов. Мужчины основной группы принимали БЕСТФертил® по рекомендованной схеме: 2 капсулы «Утро» в 1-й половине дня, во время приема пищи и 2 капсулы «Вечер» во 2-й половине дня, во время приема пищи. Продолжительность курса составила 3 месяца. Анализ эякулята проводили до лечения, через 1 мес. и через 3 мес. от начала приема препарата.

Результаты. Положительная динамика фрагментации ДНК на фоне лечения имела место у 32% мужчин. Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК до начала лечения составил $28 \pm 2,8\%$, после – $19 \pm 0,9\%$. Таким образом, через 3 мес. Терапии процент повреждения ДНК сперматозоидов достоверно не изменился ($p=0,02$), но показал тенденцию к улучшению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patients were divided into two groups: primary group – 32 (72,7%) patients, and control group – 12 (27,3%) patients. Men from the primary group have taken «BESTFertil» according to the recommended regimen: 2 «Morning» capsules and 2 «Evening» capsules were taken with food in the morning and in the evening respectively. Patients received treatment for 3 months. Semen analysis was performed prior to treatment, 1 and 3 months after the beginning of treatment.

Results. DNA fragmentation improved in 32% of treated patients. Percentage of sperm with DNA fragmentation prior to treatment was $28 \pm 2,8\%$, and after treatment it was $19 \pm 0,9\%$. After three months of therapy sperm DNA fragmentation didn't change significantly ($p=0,02$), but there was a trend towards improvement.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000; 102 p.
2. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Guidelines. Male infertility. URL: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#>.
3. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е издание М., 2001. 143 с.
4. Рутинский А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия (обзор литературы). *Медикосоциальные проблемы семьи* 2013;18(1):116–21.
5. Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. In: Campbell-Walsh urology. 10th ed. Eds.: M.F. Campbell, P.C. Walsh, A.J. Wein. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. P. 616–647.
6. Jung JH, Seo JT. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? *Clin Exp Reprod Med* 2014;41(3):108–14. doi: 10.5653/serm.2014.41.3.108.
7. Imamovic Kumalic S, Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int* 2014;2014:42695. doi: 10.1155/2014/426951.
8. Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В. Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой. *Проблемы репродукции* 2005;(4):84-7.
9. Кореньков Д.Г., Павлов А.Л., Казимзаде Э.Д. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;(4):54-9.
10. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003;79(2): 292–300.
11. Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: Is it justified? *Indian J Urol* 2011;27(1):74-85. doi: 10.4103/0970-1591.78437/.
12. Sigman M, Glass S, Compagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic as-thenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85(5):1409–14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055.
13. Zini A, Fischer MA, Nam RK, Jarvi K. Use of alternative and hormonal therapies in male infertility. *Urology* 2004;63(1):141-3.
14. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243-58. doi: 10.1093/humupd/dmn004.
15. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AREtiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14(4):231-40.
16. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet* 2002;360(9327):151–159. doi:10.1016/S0140-6736(02)09417-5
17. Cheng JB, Zhu J, Ni F, Jiang H [L-carnitine combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenozoospermia: A double-blind randomized controlled trial]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018;24(1):33-38.
18. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. 4nd ed. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1999.136 p.

REFERENCES (3, 4, 8, 9)

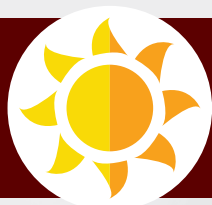
3. Rukovodstvo VOZ po laboratornomu issledovaniyu eyakulyata cheloveka i vzaimodey-stviya spermatozoidov s tservikalnoy slizyu. [WHO guidelines for laboratory examination of human ejaculate and the interaction of spermatozoa with cervical mucus]. 4-ye izdaniye M., 2001. 143 p. (In Russian)
4. Rutinskiy A.I. Osobennosti diagnostiki idiopatcheskogo muzhskogo besplodiya (obzor literatury). [Diagnostic features of idiopathic male infertility (literature review)]. *Medikosotsi-al'nyye problemy sem'i* 2013;18(1):116–21. (In Russian)
8. Bozhedomov V.A., Nikolayeva M.A., Teodorovich O.V. Normalizatsiya akroso-mal'noy reaktivnoy spermatozoidov v rezul'tate kompleksnoy terapii kar-nitinom, frukto-zoy i limonnoy kislotoy. [Normalization of the acrosomal reaction of spermatozoa as a result of complex therapy with carnitine, fructose and citric acid]. *Problemy reproduktivnoy funktsii* 2005;(4):84-7. (In Russian)
9. Korenkov D.G., Pavlov A.L., Kazimzade E.D. Vliyaniye preparata BEST-Fertil na re-produktivnuyu funktsiyu u muzhchin s idiopatcheskim besplodiyem. [The effect of the drug BESTFertil on reproductive function in men with idiopathic infertility]. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya* 2018;(4):54-9. (In Russian)

БЕСТ Фертил

Для улучшения
репродуктивной
функции у мужчин



БЕСТФертил® – комплексный препарат с уникальным составом, улучшает подвижность, концентрацию и морфологию сперматозоидов, обеспечивая повышение фертильности у пациентов с идиопатическим бесплодием



2 капсулы
«УТРО»

БЕСТФертил® создан с учётом научных рекомендаций по отдельному и совместному приёму активных компонентов

2 капсулы
«ВЕЧЕР»



В состав комплекса БЕСТФертил® входят ингредиенты, поставляемые ведущими европейскими производителями

СГР №АМ.01.48.01.003.Е.000016.02.19 от 19.02.2019



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Дистрибьютор: АО «Мединторг»
123103, Москва, пр-т Маршала Жукова, 74 к. 2.
Телефон: +7 (495) 921-25-15 | mail@medintorg.ru

bestfertil.ru

Опыт применения низкоинтенсивной ударно-волновой терапии в амбулаторной урологической практике у пациентов с хроническим простатитом

Б.А. Гарилевич, Н.Н. Кузнецова, И.Н. Титаренко, Г.А. Макрушин, И.М. Мохонь, А.А. Семенов
 Филиал № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Сведения об авторах:

Гарилевич Б.А. – д.м.н., профессор, врач-уролог урологического отделения РУДК филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, rumelit@mail.ru, AuthorID 295269

Garilevich B.A. – Dr. Sc., professor, urologist of the urology department ESWL of the branch №1 of the «Main military clinical hospital named after acad. N. N. Burdenko» of the Ministry of defence of the Russian Federation, rumelit@mail.ru

Кузнецова Н.Н. – к.м.н., врач-уролог, директор Медицинского Центра «Мужское здоровье», erginmc@gmail.com

Kuznetsova N.N. – PhD, urologist, director of the Medical Center «Men's Health», erginmc@gmail.com

Титаренко И.Н. – врач-уролог, ГАУЗКО КГКБ№1, им. М.Н. Горбуновой, поликлиника № 3, erginmc@gmail.com

Titareno I.N. – urologist, KGKBN№1, them. M.N. Gorbunova, polyclinic № 3, erginmc@gmail.com

Макрушин Г.А. – врач-уролог, поликлиника №5, doctor@mail.ru

Makrushin G.A. – Urologist, Polyclinic № 5, doctor_@mail.ru

Мохонь И.М. – врач УЗИ Медицинского Центра «Энергетик», ira-kemerovo42@yandex.ru

Mohon I.M. – Ultrasound doctor, Medical Center «Energetik», ira-kemerovo42@yandex.ru

Семенов А.А. – начальник урологического отделения Филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, semenov_doc@bk.ru

Semenov A.A. – Head of urological department of the branch №1 of the «Main military clinical hospital named after acad. N. N. Burdenko» of the Ministry of defence of the Russian Federation, semenov_doc@bk.ru

Хронический простатит (ХП) остается нерешенной и дискуссионной проблемой в урологии, в связи с недостаточной изученностью его патогенеза и трудностью терапии [1-3]. В патогенезе хронического бактериального простатита помимо инфекционного компонента важное значение имеет нарушение микроциркуляции в предстательной железе (ПЖ) вследствие застойных явлений в сосудах малого таза. Латентное течение с неярко выраженной клинической картиной воспалительного процесса в предстательной железе способствует развитию ее склероза, что, в свою очередь, затрудняет проникновение антибиотиков и других лекарственных средств в ткань железы [4, 5].

Для увеличения биодоступности лекарств и уменьшения симптоматики у больных ХП применяется широкий спектр физиотерапевтических методов лечения: лазеротерапия, термо-магнито-терапия, ультразвук, игло-рефлексотерапия, лечебная физкультура и другие. Указанные методы имеют свои определенные показания

и противопоказания [6-11]. Проведенный мета-анализ этих методов выявил эффективность использования только акупунктуры с целью уменьшения болевого синдрома при ХП, тогда как эффективность других методов признана не доказанной [12,13]. Поэтому продолжается разработка и внедрение новых методик, направленных на ликвидацию этиопатогенетических факторов ХП.

Одним из относительно новых физиотерапевтических воздействий, улучшающих кровообращение в органах малого таза и повышающих за счет этого биодоступность медикаментозных средств для предстательной железы, является низкоинтенсивная ударно-волновая терапия (НУВТ).

В настоящее время в экспериментальной урологии и клинической практике происходит накопление данных об эффективности применения НУВТ при лечении хронических воспалительных процессов. Ряд авторов представляют данные о положительном влиянии ударных волн низкой интенсивности на клиническое течение хронического простатита, эректильной дисфункции, кавернозного

фиброза [14-16]. Влияние НУВТ на ткани заключается в том, что под воздействием механических волн запускаются биологические процессы, приводящие к улучшению микроциркуляции и стимуляции функции органа, а также увеличению его резистентности к воздействию повреждающих факторов. Экспериментально доказано, что через два часа после воздействия ударных волн происходит интенсификация микроциркуляции в ПЖ, а аэробный клеточный метаболизм переходит на более высокий качественный уровень [16]. Позитивные эффекты воздействия НУВТ сводятся к уменьшению степени литолизации ПЖ, подтвержденной ультразвуковым исследованием, улучшению показателей урофлоуметрии, повышению концентрации антибактериальных препаратов в ткани ПЖ. При этом во всех публикациях отмечается отсутствие побочных эффектов данной терапии [14,15,16.]

Целью данной работы была оценка клинического эффекта применения НУВТ при комплексном лечении больных ХП II-IIIА в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 62 пациента с хроническим простатитом категории II и IIIA, пролеченных за период 2017-2018 гг., средний возраст пациентов – 42,5 года. Всем пациентам в стандартную схему лечения (антибиотики, α-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты) были включены сеансы НУВТ на аппарате «Румелит» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/14013).

В программу обследования пациентов включалось анкетирование по опросникам IPSS и NICH CPSI (международная шкала оценки простатических симптомов и индекс симптомов хронического простатита), определялся уровень простато-специфического антигена (PSA), цитоморфологическое исследование секрета ПЖ и уретрального соскоба с микрофотографированием при помощи микроскопа Axiostar plus (Zeiss x1000), с окраской препаратов по Романовскому-Гимзе, трансуретральное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, урофлоуметрия (УФМ).

В качестве объективного критерия результата лечения использовалась динамика цитоморфологичес-

кой картины секрета ПЖ до и после НУВТ. При изучении секрета ПЖ кроме стандартных параметров (определение количества эпителиальных клеток, лейкоцитов, бактериальной флоры) определяли наличие лецитиновых зерен (ЛЗ), как параметра, отражающего качество секреторной функции ПЖ. ЛЗ – это специфические неклеточные частицы секрета ПЖ, которые представляют собой смесь эссенциальных фосфолипидов, секретируются железистыми структурами и непосредственно отражают ее функциональное состояние. Ряд авторов рассматривают ЛЗ как фактор противомикробной защиты [17,18]. Количество ЛЗ при воспалении ПЖ уменьшается иногда до полного исчезновения.

Количество ЛЗ в секрете ПЖ оценивали по бальной системе: I балл – отсутствие либо единичные зерна, II балла – умеренное количество в поле зрения и III балла – большое количество в поле зрения (табл. 1).

Сеансы НУВТ проводили в положении пациента лежа на спине. Головку генератора через звукопроводящий гель размещали на промежности с наведением на область ПЖ. Использовали следующие параметры ударно-волнового воздействия: длительность импульса – 2,0-4,0 мкс, ча-

стота импульсов – 2-3 Гц, амплитуда давления в режиме 2-3 (40-50 бар), общее количество импульсов на один сеанс – 1000. Курс лечения состоял из 5-7 процедур, проводившихся 1 раз в неделю.

Обследование больных проводили до начала лечения и после завершения полного курса терапии. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы Excel 2007 с расчетом t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объективные методы обследования больных после проведенного курса терапии показали, что ультразвуковая картина ПЖ (объем, структура) существенно не изменилась по сравнению с данными до начала лечения. В то же время, у тех больных, у которых показатели урофлоуметрии до начала лечения были нарушены, показатели урофлоуметрии существенно улучшились. Если до проведения лечения снижение Q_{max} на 30% и более по сравнению с нормой было выявлено у 15 (25%) пациентов, то по завершении лечебного курса у 8 пациентов показатели Q_{max} полностью нормализовались, а у остальных 7 больных Q_{max} было снижено не более, ■

Таблица 1. Оценка концентрации лецитиновых зерен в секрете предстательной железы (Axiostar plus Zeiss x 1000)

Низкая		I балл
Средняя		II балла
Высокая		III балла

Таблица 2. Динамика концентрации лецитиновых зерен (ЛЗ) в баллах по цитоморфологической картине секрета предстательной железы в процессе лечения пациентов с хроническим простатитом

ЛЗ в баллах	I	II	III	t/p
До УВТ				1,97/ P≤0,05
	42 (67%)	15 (24%)	5 (9%)	
После УВТ				2,61/ P≤0,01
	13 (21%)	28(45%)	21 (34%)	

* p бальную оценку концентрации лецитиновых зерен

чем на 20%. Аналогичная динамика была получена и в отношении Q_{ave} .

Исследование цитоморфологической картины секрета ПЖ с определением концентрации ЛЗ также выявило существенную положительную динамику (табл. 2). Если до начала лечения низкая концентрация ЛЗ (I балл) отмечалась у 42 (67%) пациентов, концентрация ЛЗ, определяемая как II балла, отмечена у 15 (24%), как III балла – у 5 (9%), то после завершения курса терапии эти цифры составили: I балл – у 13 (21%) пациентов, II балла – у 28 (45%) и III балла – у 21 больного (34%). Таким образом, доля больных с низкой концентрацией ЛЗ после проведенного курса терапии уменьшилась более чем в 3 раза при возрастании доли пациентов со средним и высоким содержанием ЛЗ в 1,8 и 3,7 раза (соответственно). Статистический анализ показал, что полученные различия были статистически значимы ($p < 0,05-0,01$).

При этом параллельно с увеличением концентрации ЛЗ отмечалось снижение уровня лейкоцитов в секрете ПЖ, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности воспалительного процесса в железе. У пациентов с уровнем ЛЗ, оцененных в I балл, до лечения количество лейкоцитов составляло от 40 до 100 в поле зрения, у пациентов с ЛЗ в II балла – от 10 до 30 в поле зрения, у пациентов с ЛЗ в III балла – 5-15 лейкоцитов в поле зрения. По данным цитоморфологического исследования секрета ПЖ после лечения уровень лейкоцитов в зависимости от баллов ЛЗ был следующим: I балл – лейкоциты от 3 до 40 в поле зрения, II балла – от 10 до 30 и III балла от 0 до 5.

Субъективная оценка самими больными результатов лечения, проанализированная по данным опросников, оказалась не столь однозначной.

По результатам анкетирования по IPSS после проведенного лечения улучшение состояния отметили 24 пациента. Из них у 18 (30%) индекс IPSS уменьшился в среднем с 12 баллов до 10 баллов, у 6 (9%) – с 12 баллов до 8,

тогда как у остальных пациентов он существенно не изменился.

Индекс NIH CPSI до лечения у 3 (4,8%) был больше 19 баллов, что расценивается, как тяжелые симптомы заболевания, у 47 (75,8%) пациентов он составлял от 10 до 18 баллов, что характеризуется, как средневыраженные симптомы и у 12 (19,4%) индекс был меньше 10 баллов (незначительно выраженные симптомы). При анкетировании пациентов после лечения незначительно выраженные симптомы отмечены у 28 (45%) пациентов, средневыраженные симптомы у 30 (48%) и тяжелые симптомы сохранялись у 4 (7%) больных (рис. 1). То есть, почти у половины пациентов со средневыраженными симптомами ХП отмечено улучшение самочувствия, что привело к увеличению доли пациентов с незначительной симптоматикой более чем в 2 раза. Эти различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Лишь при тяжелом течении ХП проведение НУВТ не оказало терапевтического эффекта.

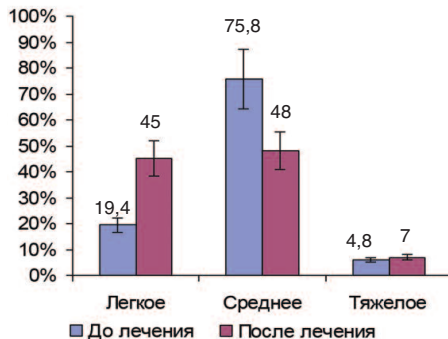


Рис. 1. Распределение больных (в %) по выраженности симптомов до и после НУВТ

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что используемый нами комплекс лечебных мероприятий, включающих НУВТ, проводимую на аппарате «Румелит», способствует уменьшению воспалительного процесса в ПЖ, уменьшению симптомов заболевания и улучшению показателей качества мочеиспускания, что позволяет рекомендовать этот вид терапии для лечения больных бактериальным ХП II-IIIА. Терапевтический эффект мо-

жет быть связан как с улучшением микроциркуляции в воспаленной ПЖ, так и с увеличением биодоступности антибиотиков и других лекарственных средств. При этом выявленное положительное влияние НУВТ на восстановление секреторной функции ПЖ, оцененное по нормализации уровня ЛЗ в секрете ПЖ, позволяет полагать, что этот эффект может вносить вклад в улучшение эректильной функции больных ХП, отмечаемое рядом авторов [15,19].

Данные литературы свидетельствуют, что НУВТ является эффективным методом лечения как бактериального, так и абактериального ХП.

Для объективной оценки эффективности НУВТ А.В. Salama и соавт. сравнили степень изменения симптомов у больных с ХП в группе после 8 сеансов этой терапии (2 сеанса в неделю, 3000 импульсов в сеанс, частота импульсов 12 Гц, давление импульсов 3-5 бар) и в группе с имитацией этого воздействия (при выключенном генераторе). Выявили достоверно более значимое снижение болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), количества баллов по NIH-CPSI, выраженности расстройств мочеиспускания и качества жизни (по IPSS) в группе с проведением полноценной терапии, что доказывает эффективность данного метода лечения ХП [20].

При сравнении эффективности НУВТ (8 сеансов 1 раз в неделю, 3000 импульсов в сеанс, развиваемое давление импульса 1,8-2,0 бар, частота импульсов 10 Гц) и медикаментозной терапии (α -адреноблокаторы и противовоспалительные препараты) больных с ХП выявили более значительное уменьшение болей, симптомов нижних мочевых путей и улучшение эректильной функции при НУВТ. Рецидив симптоматики через 3 месяца после прекращения терапии отмечен лишь у 3% больных, леченых НУВТ, тогда как в группе, получавшей медикаментозную терапию, он возник у 50% пациентов [19].

По данным S.J. Guu НУВТ оказывает выраженный эффект даже у

больных, рефрактерных к традиционной 3-компонентной терапии (антибиотики, α-адреноблокаторы и противовоспалительные препараты) [21]. Проведение 4 еженедельных сеансов терапии с воздействием 3000 импульсов приводило к уменьшению симптомов у 27 из 33 (81,8%) пациентов с уменьшением интенсивности боли на 3,29 ед. по ВАШ и уменьшением симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS на 5,9 балла через 3 месяца после прекращения терапии.

Использование более мощного режима (6 сеансов дважды в неделю, 2000 импульсов в сеанс при частоте 5 Гц и энергии импульсов до 12000 мДж) в ближайшем периоде после окончания терапии не привело к существенному улучшению состояния пациентов, однако через 1 месяц все симптомы заболевания значительно уменьшились. При оценке по NIH-CPSI до лечения, сразу после курса терапии и через 1 месяц после прекращения терапии выраженность болевого синдрома составляла 9,1, 7,9 и 3,2 балла, симптомы нарушения мочеиспускания – 4,2, 4,1 и 2,7 балла, а индекс качества жизни – 7,2, 6,0 и 3,9 баллов [15].

При сочетании НУВТ и тройной медикаментозной терапии (α-адреноблокаторы, противовоспа-

лительные препараты и миорелаксанты) пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли выявили более выраженный эффект при комбинированной терапии по сравнению с изолированной медикаментозной терапией. У больных, получавших медикаментозное лечение, через 12 недель не улучшались параметры мочеиспускания и остаточный объем мочи, тогда как при терапии НУВТ все показатели качества мочеиспускания улучшились [22].

Для оценки стойкости терапевтического эффекта НУВТ G.M. Al Edwan и соавт. [23] проследили динамику патологических симптомов у 41 больного с ХП в сроки до 12 месяцев после прекращения курса лечения (4 сеанса 1 раз в неделю, 2500 импульсов в течение 13 минут при развиваемом давлении импульса 1 бар). Выявили, что даже через 12 месяцев отмечается стойкое уменьшение выраженности всех симптомов по NIH-CPSI, IPSS и IIEF при отсутствии необходимости назначения дополнительной терапии и при отсутствии нежелательных побочных эффектов.

Приведенные данные литературы позволяют предполагать, что эффект НУВТ возрастает в более отдаленном периоде после курса

терапии. В нашем исследовании больных обследовали сразу после завершения курса НУВТ (через 1,5-2 месяца). Можно полагать, что в более отдаленном периоде состояние больных может еще более улучшиться. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Необходимо также отметить значимость использованного нами метода объективной оценки состояния ПЖ по анализу количества ЛЗ в секрете ПЖ, так как секрет ПЖ принимает участие в разжижении эякулята, оказывает буферное и ферментативное действие, активизирует движение сперматозоидов, оказывает антимикробное действие. При этом для его изучения не требуется сложных громоздких лабораторий, необходимо наличие микроскопа, оснащенного видеокамерой, для получения объективных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение НУВТ в комплекс терапии больных ХП позволяет уменьшить интенсивность воспалительного процесса, улучшить качество мочеиспускания у всех больных, у которых оно было нарушено, а также восстановить нарушенную секреторную функцию предстательной железы. ■

Ключевые слова: хронический простатит, лецитиновые зерна, цитоморфология, низкоинтенсивная ударно-волновая терапия.

Key words: chronic prostatitis, lecithin grains, cytomorphology, low intensity shock wave therapy.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-122-126

Резюме:

Введение. Хронический простатит (ХП) – одна из самых дискуссионных проблем в урологии, в связи с отсутствием единых подходов к толкованию патогенеза этого заболевания, объективизации обследования пациентов и сложностью терапии. Для лечения ХП предложен широкий спектр физиотерапевтических методов лечения. Одним из методов физиотерапевтического воздействия, улучшающих кровообращение в органах малого таза и повышающих за счет этого биодоступность лекарственных средств к ним, является низкоинтенсивная ударно-волновая терапия (НУВТ).

Цель исследования: оценка клинического эффекта применения НУВТ при комбинированном лечении больных ХП II-IIIА в условиях амбулаторной практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента с хроническим простатитом категории II и IIIА, которым в схему лечения были включены сеансы НУВТ на аппарате «Румелит» (регист-

Summary:

Experience of low-intensity shock wave therapy in ambulatory urological practice in patients with chronic prostatitis

B.A. Garilevich, N.N. Kuznetsova, I.N. Titarenko, G.A. Makrushin, I.M. Mohon, A.A. Semenov

Purpose. Chronic prostatitis (CP) is one of the most debatable problems in urology, due to the lack of common approaches to the interpretation of the pathogenesis of this disease, the objectification of patient testing and the complexity of therapy. For the treatment of CP proposed a wide range of physiotherapy treatments. One of the methods of physiotherapeutic effects that improve blood circulation in the pelvic organs and thereby increase the bioavailability of drugs is low-intensity shock-wave therapy (LI-ESWT)

Objective: to evaluate the clinical effect of the use of LI-ESWT in the complex treatment of patients with CP II-IIIА in the conditions of outpatient practice.

рационное удостоверение № ФСР 2012/14013). Всем пациентам в комплексное обследование было включено цитоморфологическое исследование секрета предстательной железы (ПЖ) с микрофото при помощи микроскопа AxioStar plus (Zeiss x1000) и обязательным подсчетом лецитиновых зерен (ЛЗ) по трехбалльной системе.

Результаты. После проведенного курса терапии объективные методы обследования показали, что ультразвуковая картина ПЖ существенно не изменилась, при этом основные показатели урофлоуметрии улучшились. Исследование цитоморфологической картины секрета ПЖ с определением концентрации ЛЗ также выявило существенную положительную динамику в процессе лечения и после его окончания.

Заключение. Включение НУВТ в комплекс терапии больных ХП позволяет уменьшить интенсивность воспалительного процесса, улучшить качество мочеиспускания, а также восстановить нарушенную секреторную функцию предстательной железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Material and methods. The study included 62 patients with chronic prostatitis of category II and IIIA, who were included in the treatment regimen LI-ESWT sessions on the «Rumelit» apparatus (registration certificate No. FSR 2012/14013). A cytomorphological study of prostate secretion with a microphotograph using an AxioStar plus microscope (Zeiss x1000) and the obligatory count of lecithin grains (LG), using a three-point system, was included in the comprehensive examination.

Results Objective examination methods after the course of therapy showed that the ultrasound picture of the prostate gland did not change significantly, the main indicators of uroflowmetry improved. A study of the cytomorphological picture of prostate secretion with the determination of LG concentration also revealed a significant positive trend during and after treatment.

Conclusion The inclusion of LI-ESWT in the complex of treatment of patients with CP can reduce the intensity of the inflammatory process, improve the quality of urination in all patients in whom it has been impaired, and also restore the impaired secretory function of the prostate gland.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. Материалы X Российского съезда урологов, М., 2002. с. 209-222.
2. Сегал А.С., Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю. Качество жизни болеющих хроническим простатитом. Материалы Пленума правления Российского общества урологов, М., 2004. с. 12-17
3. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 576 с.
4. Коган М.И., Белоусов И.И., Болотков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология* 2011;(3):22-28.
5. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 212 с.
6. Гурцкой Р.А., Ячменев Д.И., Воробьева И.В., Недоруба Е.А., Таятина Т.В. Опыт использования аппарата «Адепт Уролог Оптима» в комплексном лечении хронического бактериального простатита, осложненного бесплодием. *Молодой ученый* 2015;(10-2):200.
7. Карпухин И.В., Ли А.А., Коржачкина Н.Б., Кияткин В.А. Физические факторы в лечении больных с хроническим бактериальным простатитом. Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры 2011;(1):39-43.
8. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма терапии. *Урология*. 2016;3(3):78-90.
9. Fitzgerald MP, Anderson RU, Potts J, Payne CK, Peters KM, Clemens JQ et al. *J Urol* 2009;182(2):570-580. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.022.
10. Van Alstyne LS, Harrington KL, Haskvitz EM. Physical therapist management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Phys Ther*. 2010;90(12):1795-1806. doi: 10.2522/ptj.20090418.
11. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):132-138. doi: 10.1038/pcan.2016.8.
12. Nickel JC. Understanding chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *World J Urol* 2013;31(4):709-710. doi: 10.1007/s00345-013-1121-4.
13. Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao Y, Takino S, Garrote V et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;CD012551. doi:10.1002/14651858.CD012551.pub3.
14. Гарилевич Б.А., Кирпатовский В.И., Семенов А.А., Кудрявцева Л.В. Экспериментальное обоснование возможности применения акустических ударных волн низких энергий в терапии различных урологических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):4-10.
15. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Брижатюк Е.В. Экстакорпоральная ударно-волновая терапия при хроническом простатите. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(2):77-81.
16. Гарилевич Б.А., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Синохин В.Н. Экспериментальное изучение влияния ударно-волновой терапии на проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):26-29.
17. Давыдова И.Ю., Шамин М.В. Роль лецитиновых зерен как маркера воспаления предстательной железы. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых, с международным участием «Проблемы медицины и биологии»; Кемерово 2014. с. 152-153.
18. Фарбинович В.Я., Шамин М.В., Титаренко И.Н., Кузнецова Н.Н., Давыдова И.Ю. Лецитиновые зерна секрета предстательной железы-параметр для оценки функции простаты. Материалы III Конгресса Урологов Сибири. Новосибирск. 2014. с. 216-217.
19. Zhang ZX, Zhang D, Yu XT, Ma YW. Efficacy of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Am J Mens Health* 2018; Nov 28:1557988318814663. doi: 10.1177/1557988318814663.
20. Salama AB, Abouelnaga WA. Effect of radial shock wave on chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis. *J Phys Ther Sci*. 2018; Sep; 30(9):1145-1149. doi: 10.1589/jpts.30.1145.
21. Guu SJ, Geng JH, Chao IT, Lin HT, Lee YC, Juan YS et al. Efficacy of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy on Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome Refractory to 3-As Therapy. *Am J Mens Health* 2018; 12(2):441-452. doi: 10.1177/1557988317736585.
22. Pajovic B, Radojevic N, Dimitrovski A, Vukovic M. Comparison of the efficiency of combined extracorporeal shock-wave therapy and triple therapy versus triple therapy itself in Category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Aging Male* 2016; 19(3):202-207.
23. Al Edwan GM, Muheilan MM, Atta ON. Long term efficacy of extracorporeal shock wave therapy [ESWT] for treatment of refractory chronic abacterial prostatitis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 6(14):12-17. doi: 10.1016/j.amsu.2016.12.051.

REFERENCES (1-8, 14-18)

1. Loran O.B., Segal A.S. Khronicheskij prostatit. [Chronic prostatitis] Materialy X Rossiyskogo syezda urologov. M., 2002. p. 209-222. (In Russian)
2. Segal A.S., Loran O.B., Pushkar D.Yu. Kachestvo zhizni boleyushchikh khronicheskim prostatitom [Quality of life of patients with chronic prostatitis]. Materialy Plenum pravleniya Rossiyskogo obshchestva urologov. M, 2004; p.1217. (In Russian)
3. Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N., Mikhaylichenko V.V. Andrologiya [Andrology]. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2011. 576 p. (In Russian)
4. Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotkov A.C. Arterialnyy krovotok v prostате pri sindrome khronicheskoy tazovoy boli/khronicheskome prostatite [Arterial blood flow in the prostate in chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis]. *Urologiya* 2011;(3):22-28. (In Russian)
5. Kulchavenya E.V., Neymark A.I. Prostatit [Prostatitis]. Biblioteka vracha-spetsialista. M: GEOTAR-Mediya. 2010. 212 p. (In Russian)
6. Gurtsoy R.A., Yachmenev D.I., Vorobyeva I.V., Nedoruba E.A., Tayutina T.V. Opyt ispolzovaniya apparata «Adept Urolog Optima» v kompleksnom lechenii khronicheskogo bakteriального prostatita, oslozhnennogo besplodiyem [Experience of using the device "Adept Urologist Optima" in the complex treatment of chronic bacterial prostatitis complicated by infertility]. *Moloday ucheny* 2015; (10-2):200. (In Russian)
7. Karpukhin I.V., Li A.A., Korzhachkina N.B., Kiyatkin V.A. Fizicheskiye faktory v lechenii bolnykh s khronicheskim bakteriальным prostatitom [Physical factors in the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. *Vopr Kurortolog Fizioter Lech Fizkult* 2011;(1):39-43. (In Russian)
8. Bozhedomov V.A. Khronicheskij prostatit: novaya paradiigma terapii [Chronic prostatitis: a new paradigm of therapy]. *Urologiya* 2016;3(3):78-90. (In Russian)
14. Garilevich B.A., Kirpatovskiy V.I., Semenov A.A., Kudryavtseva L.V. Eksperimentalnoye obosnovaniye vozmozhnosti primeneniya akusticheskikh udarnykh voln nizkikh energiy v terapii razlichnykh urologicheskikh zabolevaniy [Experimental substantiation of the possibility of using low-energy acoustic shock waves in the treatment of various urological diseases]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(2):4-10. (In Russian)
15. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Brizhatyuk E.V. Ekstakorporalnaya udarno-volnovaya terapiya pri khronicheskome prostatite [Extracorporeal shock wave therapy in chronic prostatitis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(2):77-81. (In Russian)
16. Garilevich B.A., Kirpatovskiy V.I., Kudryavtsev Yu.V., Sinyukhin V.N. Eksperimentalnoye izucheniye vliyaniya udarno-volnovoy terapii na proniknoveniye antibiotikov v tkan predstatelynoy zhelezy [Experimental study of the impact of shock wave therapy on the penetration of antibiotics into the prostate tissue]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):26-29. (In Russian)
17. Davydova I.Yu., Shamin M.V., Rol letsitinovykh zeren kak markera vospaleniya predstatelynoy zhelezy [The role of lecithin grains as a marker of prostate inflammation]. *Problemy meditsiny i biologii* [The role of lecithin grains as a marker of prostate inflammation]. Materialy Mezhtseionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh. s mezhdunarodnym uchastiyem. Kemerovo. 2014;(203):152-153. (In Russian)
18. Farbirovich V.Ya., Shamin M.V., Titarenko I.N., Kuznetsova N.N., Davydova I.Yu. Letsitinovyye zerna sekreta predstatelynoy zhelezy - parametр dlya otsenki funktsii prostaty [Lecithin grains secret of the prostate gland, as a parameter to assess the function of the prostate]. Materialy III Kongressa Urologov Sibiri. Novosibirsk 2014; (305):216-217. (In Russian)

Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР РВ (пилотное исследование)

Д.Г. Почерников¹, Ю.Г. Витвицкая², М.Н. Болдырева², И.С. Галкина²

¹ФГБОУ «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

²Группа компаний «ДНК-Технология», Россия

Сведения об авторах:

Почерников Д.Г. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», urologknn@mail.ru, AuthorID 414373

Pochernikov D.G. – PhD, associate Professor of the Department of faculty surgery and urology «Ivanovo state medical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, Ivanovo; urologknn@mail.ru, ORCID 0000-0002-8944-7524

Болдырева М.Н. – д.м.н., медицинский директор Группы компаний «ДНК-Технология», boldyreva@dna-technology.ru

Boldyreva M.N. – Dr. Sc., medical Director of the Group of companies «DNA-Technology», boldyreva@dna-technology.ru

Витвицкая Ю.Г. – к.м.н., научный сотрудник Группы компаний «ДНК-Технология», vitvitskaya@dna-technology.ru

Vitvitskaya Yu.G. – PhD, researcher of the Group of companies «DNA-Technology», vitvitskaya@dna-technology.ru

Галкина И.С. – к.х.н., директор по маркетингу Группы компаний «ДНК-Технология», galkina@dna-technology.ru

Galkina I.S. – PhD, marketing Director of the Group of companies «DNA-Technology», galkina@dna-technology.ru

В последнее десятилетие особое внимание исследователей, а также практических врачей уделено бессимптомным инфекционно-воспалительным процессам урогенитального тракта мужчин, ассоциированным с условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), встречающимися при бесплодии [1].

Выявление УПМ с помощью традиционных диагностических инструментов (микроскопическое, культуральное исследование) затруднено в силу объективных ограничений методов. По данным Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019) с помощью рутинных методов диагностики УПМ удается выявить только в 5-10% случаев и, соответственно, только в 5-10% случаев имеется рациональная основа для проведения антибактериальной терапии [2]. В остальных случаях лечение проводится эмпирически с использованием многочисленных лекарственных препаратов длительными курсами и, с многочисленными побочными эффектами, хронизацией воспалительного процесса и возникновением осложнений. Хронические воспалительные процессы, в том числе в передней уретре, являются основной причиной таких осложнений как простатит, эпидидимит и орхит [3,4]. По данным Национального института

здоровья (National Institutes of Health, США, 1999) у мужчин, страдающих урологическими заболеваниями, простатит выявляют у каждого четвертого пациента [5]. В 1995 году ими была предложена классификация простатита, которая является актуальной и на сегодняшний день, при этом простатит категории IV (асимптоматический простатит) встречается в 6-10% случаев [4,5].

Особого внимания заслуживает вопрос диагностики и лечения асимптоматического простатита. Развитие симптомов заболевания может быть обусловлено не только изменением качественно-количественного состава микроорганизмов, встречающихся в предстательной железе (ПЖ), но и быть результатом патологического взаимодействия психологических факторов и дисфункций иммунной, нервной и эндокринной систем [6,7]. Вследствие разнообразия клинических проявлений и различий в их степени выраженности, хронический простатит (ХП) относится к трудно диагностируемым заболеваниям. ХП может протекать изначально со слабо выраженной клинической симптоматикой на фоне длительно текущего воспаления или быть следствием постепенно стихающего воспалительного процесса после острого поражения ПЖ [8,9].

Количественные значения микроорганизмов при ХП в сравнении с

острым процессом будут значительно меньше, т.к. УПМ подвергаются частичной элиминации из ПЖ, запустив процесс продуктивного воспаления, а оставшегося количества микроорганизмов достаточно для поддержания патологического процесса [10]. Однако только 10% ХП предшествуют острым простатитам, что еще больше затрудняет диагностику заболевания рутинными диагностическими методами [9].

Распространенный в лабораторной практике метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является качественным исследованием и позволяет быстро и достоверно определить как возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), так и УПМ. Однако УПМ могут присутствовать в организме и в норме, поэтому качественное определение данных микроорганизмов не имеет диагностического значения. Именно поэтому современные клинические рекомендации указывают на важность определения не только вида возбудителя, но и его количества, титра [4,11-14].

С 2016 года в арсенале практикующего врача появился новый метод выявления качественно-количественного соотношения УПМ в урогенитальном тракте мужчин и, соответственно, диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний, об-

условленных не только основными ИППП, но и УПМ, основанный на методе ПЦР в режиме реального времени. Важное преимущество новой технологии – точное количественное определение компонентов микрофлоры, соответствующее содержанию бактерий в исследуемой локализации, по компонентам генома. Фактически результат анализа представляет собой «кальку» биотопа, включая количественные результаты по некультивируемым облигатным анаэробам, клинически значимым в развитии острых и хронических форм заболеваний репродуктивной системы мужчин. Методика определения качественно-количественного состава микроорганизмов, встречающихся в мужской мочеполовой системе, основанная на ПЦР в режиме реального времени, может использоваться для оценки инфекционного фактора при бесплодии, в том числе и при лейкоцитоспермии, в обследовании при подготовке к ЭКО, случаях неэффективного лечения острых и хронических форм урологических заболеваний.

На исследование могут быть направлены различные виды биоматериала (эякулят, секрет ПЖ, соскоб уретры, постмассажная моча). Выбор материала зависит от локализации инфекционного процесса: при уретрите целесообразно получать соскоб из уретры, баланите/баланопостите – соскоб головки полового члена, везикулите – эякулят, простатите – секрет ПЖ, постмассажную мочу, биоптат. Учитывая, что секрет ПЖ, содержащий микроорганизмы предстательной железы, является одной из составляющей эякулята, зачастую для диагностики инфекционно-воспалительного процесса в предстательной железе используют эякулят.

Определение микробного «пейзажа» эякулята и секрета предстательной железы, а также сравнение информативности исследования биоматериала различных локализаций УГТ при бессимптомном течении хронического простатита методом ПЦР в режиме реального времени явилось целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В урологической клинике ФГБОУ ВО «ИвГМА» было обследовано 22 мужчины в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст составил $38,45 \pm 7,25$ лет), обратившихся по поводу бесплодия и с целью прегравидарной подготовки. Критерии включения в исследование: отсутствие ИППП на момент исследования, отсутствие жалоб и клинической симптоматики на момент исследования при наличии хронического бессимптомного течения простатита, отсутствие незащищенных половых контактов в течение 3 суток до процедуры, для снижения риска «выбраковки» биоматериала из-за превышения пороговых значений транзитной микрофлоры, а также наличие письменного информированного согласия на проведение исследований. Всем пациентам были проведены: сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр, пальпаторное исследование предстательной железы, лабораторная диагностика: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, микроскопическое исследование секрета ПЖ выполненное с помощью светового микроскопа при увеличении $\times 400$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$). ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью теста «Андрофлор®» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) на приборе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для исследования методом ПЦР в режиме реального времени материал получали в течение одного дня из трех точек возможной локализации инфекционно-воспалительного процесса: соскоб из уретры, эякулят, секрет предстательной железы. Соскоб из уретры получали одноразовым стерильным урогенитальным зондом, вводя его в уретру на 3-4 см и совершая вращательные движения к наружному отверстию. Материал помещали в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл объемом типа Эппендорф с 1,0 мл транспортной среды («Транспортная среда с муколити-

ком», ООО «ИнтерЛабСервис»). Круговыми движениями зонд споласкивали, отжимали избыток жидкости о края пробирки, зонд утилизировали. Пробирку центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 мин, удаляли надосадочную жидкость (осадок + жидкая фракция), оставив в пробирке примерно 50 мкл. Секрет ПЖ получали после массажа ПЖ в контейнер лабораторный для проб с завинчивающейся крышкой и ложкой. Эякулят мужчина получал путем мастурбации в лабораторный контейнер для проб. Для исследования спермы, секрета ПЖ, 20-30 мкл жидкого материала переносили с помощью пипетки в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл типа Эппендорф с 1,0 мл транспортной среды («Транспортная среда с муколитиком», ООО «ИнтерЛабСервис»), центрифугировали пробирку при 13 000 об/мин в течение 10 мин, удаляли надосадочную жидкость, оставив в пробирке примерно 50 мкл, которую использовали для последующего выделения ДНК.

Надосадочную жидкость использовали для последующего выделения ДНК с помощью комплекта реагентов ПРОБА-ГС-ПЛЮС (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Учитывая, что все пациенты длительное время обследовались и лечились в ФГБОУ ВО «ИвГМА» на момент исследования всем пациентам был установлен основной диагноз «Бессимптомный воспалительный простатит IV».

Клиническая трактовка результата осуществлялась по относительным показателям – доли группы микроорганизмов в общей бактериальной массе, что нивелирует ошибки интерпретации по абсолютным количествам, фиксируя только достоверные различия в структуре микрофлоры.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Статистическую значимость различий анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали значимыми при $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все мужчины 22 (100%) были пациентами клиники в течение длительного времени. При изучении анамнеза было установлено, что более половины пациентов предъявляют жалобы на бесплодие (14; 63,63%), в т.ч и вторичное (3; 13,64%). Перенесенные ИППП в анамнезе были у 4 (18,18%) пациентов, при этом, более одного полового партнера указывали также 4 (18,18%) мужчин. При изучении воздействия экзогенных факторов 5 (22,72%) пациентов сообщили, что выкуривают до 1 пачки сигарет в день; 1 (4,54%) указал на воздействие производственных вредностей; алкоголь принимают в умеренных количествах 15 (68,11%) пациентов, исключили прием алкоголя 7 (31,89%) пациентов. Регулярно стрессовые воздействия испытывают 11 (50%) пациентов, редко – 6 (27,27%), не испытывают – 5 (22,72%) мужчин. Таким образом, исходя из полученных нами данных анамнеза, можно предположить, что стресс – наиболее частый патогенетический фактор риска хронического воспалительного процесса, воздействующий на исследуемую группу.

При исследовании гормонального статуса в 59,09% (n=13) случаев было выявлено нарушение последнего, что также может оказывать влияние на состав биоты урогенитального тракта мужчин и требует дальнейшего изучения.

Следует отметить, что на момент обследования у всех пациентов клиническая симптоматика отсутствовала и единственной жалобой было бесплодие.

По результатам ТРУЗИ в 86,36% (n=19) случаев были выявлены признаки хронического простатита.

При микроскопическом исследовании секрета предстательной железы повышение лейкоцитов было выявлено у 9 (40,9%) пациентов, эритроцитов – в 2 (9,09%) случаях. Лецитиновые зерна в большом количестве были обнаружены у 10 (45,45%) мужчин, снижение количества лецитиновых зерен до умеренных значений выявлено у 8 (36,36%) пациентов, небольшое количество и отсутствие диагностировано в 4 (18,18%) случаях. Таким образом, по совокупности выявленных показателей микроскопические признаки воспаления были выявлены в 45,46% (n=10) случаев, абсолютная норма при микроскопии ПЖ – у 12 (54,54%) пациентов.

Результаты исследования соскоба из уретры, секрета ПЖ и эякулята с помощью ПЦР в режиме реального времени у пациентов с нормальным результатом микроскопии секрета ПЖ не выявили инфекционного процесса ни в одном исследуемом отделе лишь у трех (13,64 %) мужчин, однако все трое предъявляли жалобы на бесплодие, которое, вероятно, было обусловлено у двоих пациентов вариационным вариантом нормы.

аутоиммунного компонента.

У 8 (36,36%) мужчин с абсолютной нормой при микроскопии методом ПЦР РВ в соскобе из уретры был выявлен «Дисбиоз»: у 6 (27,27%) пациентов, в соскобе из уретры был выявлен дисбиоз без указания степени выраженности, т.е. общая бактериальная масса не превышала 10^5 , у двоих (9,09%) – «Дисбиоз умеренный» и «Дисбиоз выраженный». У 5 (22,73%) пациентов при наличии дисбиоза в уретре, результаты исследования эякулята и секрета ПЖ соответствовали норме. У 2 (9,09%) пациентов при наличии дисбиоза в уретре, дисбиоз был выявлен в секрете ПЖ при показателях нормы в эякуляте; у одного – и в секрете ПЖ, и в эякуляте.

У пациентов, имеющих признаки инфекционно-воспалительного процесса по результатам микроскопии секрета ПЖ (10; 45,45%), с помощью метода ПЦР РВ были получены следующие результаты: дисбиоз в соскобе из уретры выявлен в 7 (31,82%) случаях: в 4 (18,18%) случаях без указания степени выраженности; в 2 (9,09%) – «Дисбиоз выраженный»; в одном – «Дисбиоз умеренный». При наличии дисбиоза в уретре последний в секрете ПЖ был выявлен у 3 (13,63%) пациентов, в соскобе из уретры, эякуляте, секрете ПЖ только у 2 (9,09%) пациентов. В остальных случаях 2 (9,09%) зафиксирован вариант нормы.

У троих (13,63%) пациентов при наличии признаков инфекционно-

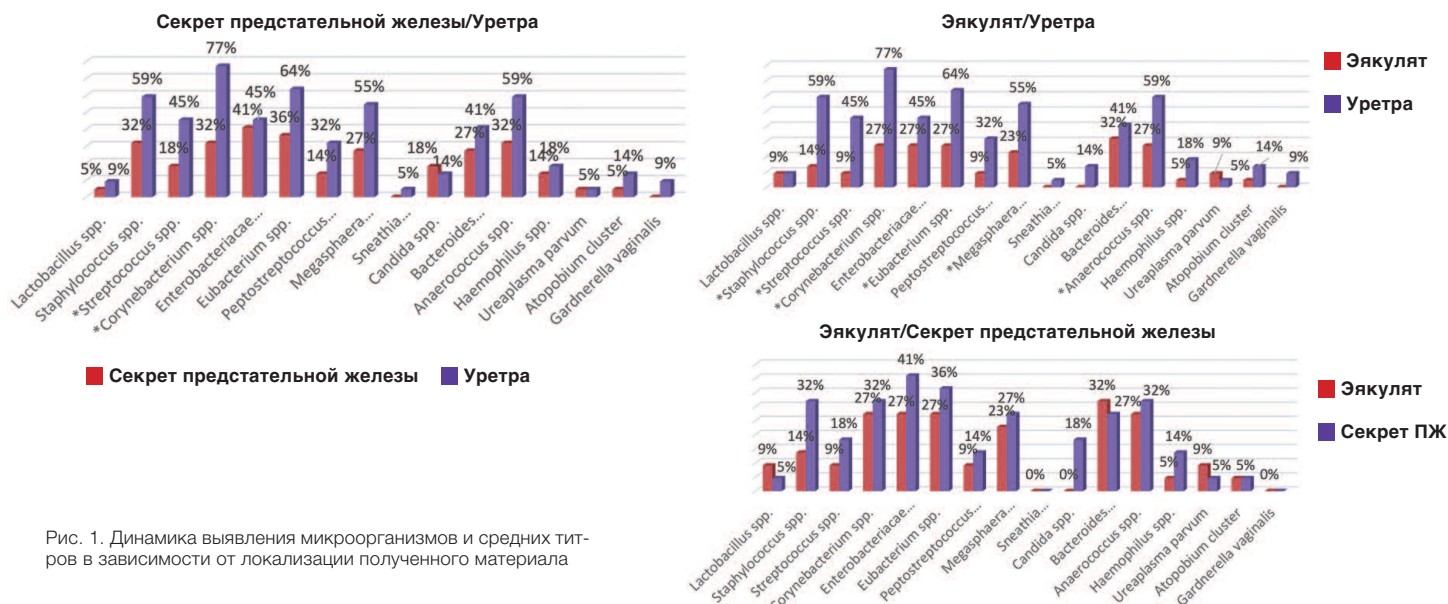


Рис. 1. Динамика выявления микроорганизмов и средних титров в зависимости от локализации полученного материала

воспалительного процесса в микроскопическом исследовании секрета ПЖ метод ПЦР РВ дисбиотических изменений не выявил.

На рисунке 1 представлены данные выявленных микроорганизмов и средние титры в зависимости от локализации полученного материала.

По результатам теста Андроплор® наименьшее значение бактериальной обсемененности в геном-эквивалентах (ГЭ) идентифицировано в эякуляте $3\pm 1,3$ ГЭ, в секрете ПЖ данный показатель составил $3,9\pm 1,3$ ГЭ, в уретре выявлено наибольшее значение $4,5\pm 1,3$ ГЭ. Больше чем у половины мужчин в уретре встречались *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Anaerococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, при этом в эякуляте и секрете предстательной железы эти бактерии выявлялись значительно реже. Одинаково часто, как в эякуляте, так и в уретре встречались *Lactobacillus spp.* *Ureaplasma parvum* чаще встречалась в эякуляте, чем в секрете предстательной железы и уретре. Стоит отметить, что *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* и *Gardnerella vaginalis* идентифицированы только в уретре и не обнаружены в секрете ПЖ и эякуляте. При статистическом анализе полученных результатов отмечается отсутствие статистически значимых различий в выявляемости микроорганизмов в секрете ПЖ и эякуляте, но это, по-видимому, связано с недостаточной выборкой, имеются статистически значимые различия между биотопом эякулята и уретры ($p < 0,05$), а также в биотопах секрета ПЖ и уретры ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что микроорганизмы на поверхности уротелия преимущественно существуют в виде биопленки, планктонные формы малочисленны, поэтому для получения адекватного результата исследования необходимо получать не отделяемое, а соскоб эпителиальных клеток с прикрепленным к ним участком биопленки.

В нашем исследовании были отмечены случаи несовпадения мик-

робного пейзажа нижних и верхних отделов УГТ (дисбиоз различной степени выраженности в уретре против нормоценоза микрофлоры секрета ПЖ и эякулята). Можно предположить, что при прохождении эякулята или секрета ПЖ через уретру недостаточно для массовного обсеменения эякулята и секрета ПЖ микроорганизмами, находящимися в просвете уретры, т.к. при прохождении секрета ПЖ или эякулята через уретру биоматериал захватывает только часть микроорганизмов, большая часть которых плотно фиксирована в составе биопленки. Наличие в клинической трактовке исследования с помощью метода ПЦР РВ такой возможности как оценка состояния биоценоза по относительным показателям позволяет нивелировать искажения, фиксируя только достоверные различия в структуре микрофлоры.

Наличие дисбиоза в уретре поддерживает течение хронического процесса, что согласуется с данными литературы [1,3]. Учитывая, что передняя уретра – источник восходящей инфекции, обследование пациента всегда необходимо начинать с оценки состояния биоты передней уретры. Анализ полученных результатов показал, что при наличии патологического процесса в ПЖ, подтвержденный тестом ПЦР РВ с заключением «Дисбиоз выраженный», аналогичные результаты, но с меньшей степенью выраженности были зафиксированы и в заключении исследования эякулята. При получении результата «Дисбиоз умеренный» при исследовании секрета ПЖ, в заключении исследования эякулята мы получали норму или невозможность указания степени дисбиоза вследствие снижения уровня общей бактериальной массы ниже 10^5 .

Таким образом, на основании полученных данных, мы считаем, что для выявления этиологического фактора инфекционно-воспалительного процесса, локализующегося в предстательной железе, при хронических вялотекущих процессах, при выборе

вида биоматериала между эякулятом и секретом предстательной железы, предпочтение необходимо отдавать секрету ПЖ.

Те пациенты, у которых при исследовании секрета ПЖ не было выявлено качественно-количественного дисбаланса УПМ при наличии микроскопических признаков воспаления в секрете ПЖ требуют дальнейшего обследования для выявления этиологического фактора возникновения воспалительной реакции.

ВЫВОДЫ

1. При обследовании 22 пациентов с диагнозом «Бессимптомный воспалительный простатит IV» и одномоментном исследовании материала из уретры, эякулята и секрета ПЖ было выявлено, что передняя уретра у мужчин может выступать в качестве резервуара хронической инфекции, не вызывая клинических проявлений, поэтому обследование пациента всегда необходимо начинать с оценки состояния биоты передней уретры.

2. Для выявления хронического малосимптомного патологического процесса в предстательной железе во избежание гиподиагностики, несвоевременного лечения и, соответственно, развития осложнений, при выборе материала для исследования между эякулятом и секретом ПЖ, предпочтение необходимо отдавать секрету ПЖ. Безусловно, было обследовано небольшое количество пациентов, вследствие того, что не все мужчины давали согласие на получение материала в течение одного дня из трех точек возможной локализации патологического процесса, поэтому для подтверждения полученных нами результатов необходимо проведение дальнейших исследований, используя новую прогрессивную методику, основанную на количественном определении компонентов биоты УГТ, соответствующее содержание бактерий в исследуемой локализации с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. ■

Ключевые слова: хронический простатит, ПЦР в режиме реального времени, соскоб из уретры, эякулят, секрет ПЖ, условно-патогенные микроорганизмы, ДНК микроорганизмов.

Key words: chronic prostatitis, real-time PCR, urethral scraping, ejaculate, prostate secretion, conditionally pathogenic microorganisms, DNA microorganisms.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-2-128-132

Резюме:

Введение. При хронических формах воспалительных процессов наиболее частыми этиологическими агентами являются условно-патогенные микроорганизмы, выявление которых традиционными способами затруднено в силу объективных ограничений методов. Использование современной молекулярно-генетической технологии – ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ) позволяет быстро и достоверно количественно определить ведущие группы УПМ, ассоциированных с развитием хронического простатита (ХП) и других инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивного тракта. Какому биоматериалу отдать предпочтение для получения достоверного результата: соскобу из уретры, эякуляту, секрету ПЖ?

Цель данного исследования – определение вида биоматериала для количественной оценки микробиоты методом ПЦР РВ у пациентов с ХП, что даст возможность врачу получить информативный результат анализа и провести этиологически обоснованную лекарственную терапию.

Обследовано 22 пациента в урологической клинике ФГБОУ ВО «ИвГМА», обратившихся по поводу бесплодия и с целью преграavidарной подготовки. У всех пациентов в течение одного дня был получен биоматериал: соскоб из уретры, эякулят, секрет ПЖ для последующего исследования с помощью метода ПЦР РВ.

Результаты. 1. Учитывая, что передняя уретра у мужчин может выступать в качестве резервуара хронической инфекции, обследование пациента всегда необходимо начинать с оценки состояния микробиоты передней уретры.

2. Для выявления ХП во избежание гиподиагностики, при выборе материала для исследования между эякулятом и секретом простаты, предпочтение необходимо отдавать секрету простаты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The information content of biological material for the study of the urogenital tract in men by real-time PCR (pilot trail)

D.G. Pochernikov, Yu.G. Vitvitskaya, M.N. Boldyreva, I.S. Galkina

Purpose. In chronic forms of inflammation, the most frequent etiological agents in the occurrence of chronic prostatitis (CP) are conditionally pathogenic microorganisms (CPM), the detection of which by traditional diagnostic methods is difficult due to the objective limitations of the methods. Real-time (RT-PCR) allows quick and reliable identification of CPM responsible for the occurrence of CP and other chronic inflammatory diseases of urogenital tract. It is not clear what is the most reliable biomaterial for diagnosis: swab from the urethra, ejaculate, or the prostate secret?

Purpose of this study is to determine the choice of an adequate biomaterial type of microbiota's quantitative evaluation by RT-PCR in patients with CP, in order to allow the doctors to obtain informative results and provide an opportunity for etiologically approved drug therapy. 22 patients in the urological clinic of Ivanovo State Medical Academy, who applied with infertility and for the purpose of pregravidary preparation were examined. The following biomaterials were obtained from all patients simultaneously: swab from the urethra, ejaculate, and prostate secretion for subsequent examination using the RT-PCR method.

Results. 1. Considering that the anterior urethra in men can act as a reservoir of chronic infection, the examination of the patient should always begin with an assessment of the micro biome of the anterior urethra.

2. To identify CP in order to avoid underdiagnosis, when choosing biomaterial for research between the ejaculate and prostate secretion, prostate secretion is preferable.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

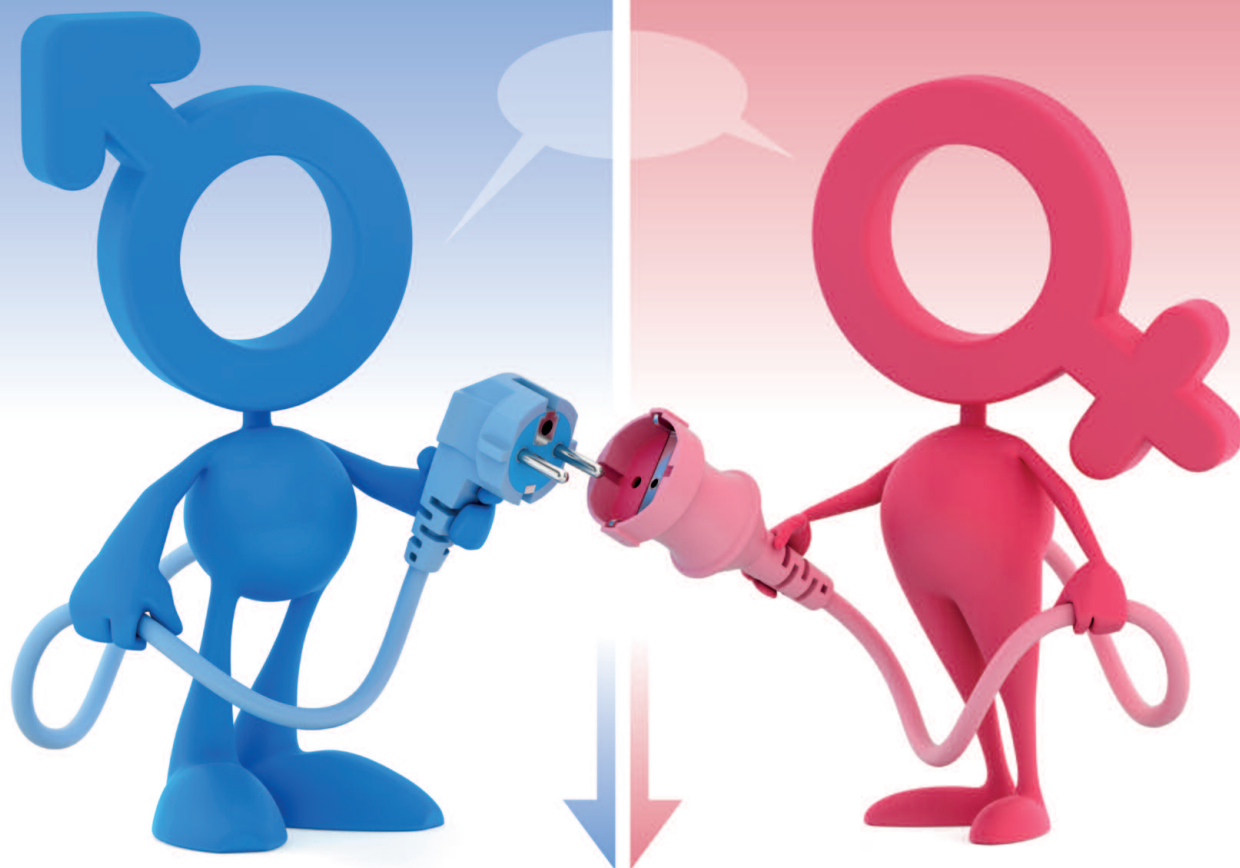
1. Курило Л.Ф. и соавт. Влияние бессимптомных инфекций уrogenитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием и варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17(2): 98-103. doi:10.17650/2-070-9781-2016-17-2-98-103.
2. Guidelines on Urological infections© / G. Bonkat, R.R. Bartoletti [et. al.] // *European Association of Urology* 2019. <http://www.uroweb.org/guidelines>.
3. Ashok Agarwal, R. John Aitken, Juan G. Alvarez Editors. *Studies on Mens Health and Fertility*. Human Press, LLC 2012. P. 671. Doi: 10.1007/978-1-61779-776-7
4. Клинические рекомендации по андрологической урологии/ под ред. П. А. Щеплева. М.: Медфорум. 2016. 120 с.
5. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282: 236-7.
6. Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, Schneider S, Marras E, Naber KG, Weidner W. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol*. 2010 Dec;184(6): 2339-45. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.025
7. Nickel J.C. Is chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome an infectious disease of the prostate? *Investig Clin Urol*. 2017 May; 58(3): 149-151. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.3.149>.
8. Коган М.И., Мационис А.Э., Белоусов И.И., Повилайтите П.Е. Морфологические доказательства ишемической природы фиброза предстательной железы при классическом синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите ПИБ. *Урология*. 2018; (3): 12-18. doi:10.18565/urology.2018.3.12-18
9. Magri V. et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019 Jan 18; 90(4):227-248. doi: 10.4081/aiaa.2018.4.227.
10. Schuppe H.C. et al. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 12;114(19):339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.
11. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100 Принт; 2016; 144.
12. Рахматулина МР, Соколовский ЕВ, Малова ИО, Серов ВН, Аполихина ИА, Мелкумян АГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. *Акуш. и гин*. 2016; (4 Прилож.): 57-63.
13. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М: 2015; 72.
14. Урология. Российские клинические рекомендации/ под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М. «Медфорум»: 2018:544 с.

REFERENCES (1, 4, 8, 11-14)

1. Kurilo L.F. i soavt. Vliyanie bessimptomnyh infekcij urogenital'nogo trakta na pokazateli eyakulyata u muzhchin s besplodiem i varikocele. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2016; 17(2): 98-103. doi:10.17650/2-070-9781-2016-17-2-98-103. (In Russian)
4. Klinicheskie rekomendacii po andrologicheskoy urologii/ pod red. P. A. SHCHepleva. M.: Medforum. 2016. 120 s. (In Russian)
8. Kogan M.I., Macionis A.E., Belousov I.I., Povilajтите P.E. Morfologicheskie dokazatel'stva ishemicheskoy prirody fibroza predstatel'noj zhelezy pri klassicheskom sindrome hronicheskoy tazovoj boli/hronicheskom prostatite PIB. *Urologiya*. 2018; (3): 12-18. doi:10.18565/urology.2018.3.12-18(In Russian)
11. YAkovlev S.V., Rafal'skij V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V. Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. M.: Pre100 Print; 2016; 144. (In Russian)
12. Rahmatulina MR, Sokolovskij EV, Malova IO, Serov VN, Apolihina IA, Melkumyan AG. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh hlamidijnoj infekciej. *Akush. i gin*. 2016; (4 Prilozh.): 57-63. (In Russian)
13. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodyashchih putej i muzhskih polovyyh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. M: 2015; 72. (In Russian)
14. Urologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendacii/ pod red. YU.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.YU. Pushkarya. M. «Medforum»: 2018. – 544 s. (In Russian)

О чем говорят мужчины?

О чем мечтают женщины?



Любовь – это энергия жизни. Роберт Браунинг

Инновационные разработки для клинической практики

Андрофлор®

количественный ПЦР-анализ
репродуктивно значимых инфекций

Генетические исследования

выявление наследственных факторов
нарушения репродукции

Фемофлор®

диагностикум микрофлоры,
победитель премий «Призвание» и Prix Galien Russia

ИммуноКвантэкс®

оценка локального воспаления

Квант

количественный тест на 21 тип ВПЧ

Пол плода/Резус-фактор плода

неинвазивное определение по крови матери

Лабораторные критерии эффективности магнито- и озонотерапии при хроническом бактериальном простатите

М.И. Катибов, М.М. Алибеков

Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница № 1»,
Махачкала, Россия

Сведения об авторах:

Катибов М.И. – д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница № 1», г. Махачкала, mikatibov@mail.ru, AuthorID 633540

Katibov M.I. – Dr. Sc., Associate Professor, chief of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital No. 1», Makhachlala, mikatibov@mail.ru

Алибеков М.М. – врач-уролог урологического отделения Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница № 1», г. Махачкала, m.alibeckov@mail.ru

Alibeckov M.M. – urologist of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital No. 1», Makhachlala, m.alibeckov@mail.ru

Хронический простатит (ХП) относят к числу самых распространенных и наиболее трудных для диагностики и лечения заболеваний в урологической практике. К примеру, от 15 до 50% мужчин в различные периоды жизни страдают от симптомов, присущих данной нозологической форме. При этом рецидивное течение болезни встречается до 50% наблюдений [1–3]. Сложности в диагностике и лечении ХП обусловлены многогранностью его патогенеза и мультифакторностью этиологической структуры, что проявляется хроническим циклическим течением заболевания с фазами обострений и ремиссий, нередкой сменой возбудителей и нарастанием их антибиотикоустойчивости [4–6].

Хотя среди пациентов с диагнозом простатита только в 5–10% случаев имеет место подтверждение бактериальной этиологии этого заболевания [7], недавнее клинико-экспериментальное исследование А.Г. Горбачева и соавт. [8] выявило, что хроническое воспаление предстательной железы (ПЖ), которое первоначально развивается как асептическое, с течением времени в большинстве случаев становится инфекционным (бактериальным). С учетом этого необходимо понимать, что истинная доля пациентов с бактериальным ХП намного больше,

чем фактически регистрируется. Среди основных причин неудачи лечения бактериального ХП ведущую позицию на современном этапе занимает антибиотикорезистентность, ставшая глобальной проблемой всемирного здравоохранения [9]. Исходя из этого фактора, актуальным представляется разработка и использование дополнительных лечебных опций при бактериальном ХП. В качестве таковых могут быть указаны озono- и магнитотерапия, показавшие возможную перспективность и эффективность в лечении ХП [10,11]. Однако наличие лишь единичных исследований в области применения озонотерапии, а также отсутствие работ по изучению сочетанного использования указанных двух лечебных факторов при ХП определяют необходимость продолжения дальнейших научных исследований в данном направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на обследовании и лечении в период с 2013 по 2018 гг. 154 мужчин с бактериальным ХП, т.е. с ХП II в соответствии с классификацией Национального института здоровья США от 1995 года. Критерием для установления данного диагноза служило культуральное подтверждение бактериальной этиологии ХП. Высейный бактериальный штамм считали возбу-

дителем ХП, если концентрация колониеобразующих единиц в секрете ПЖ или моче после массажа ПЖ превышала концентрацию в первой или средней порции мочи в 10 и более раз при проведении четырехстаканной пробы мочи по Е.М. Meares и Т.А. Stamey [12]. Помимо культурального подтверждения бактериальной этиологии заболевания, другими условиями включения пациентов в исследование служили: наличие одного или нескольких клинических признаков ХП (боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции); повышение количества лейкоцитов (более 10 в поле зрения) в секрете ПЖ или в моче после массажа ПЖ; длительность заболевания не менее 6 месяцев; возраст от 20 до 50 лет; приверженность пациентов к назначенному лечению и их информированное согласие.

Вся выборка пациентов в зависимости от выбранной тактики лечения была подразделена на 4 группы:

- Группа 1 (43 пациента, средний возраст $37,5 \pm 7,1$ лет) – проводили стандартную терапию (антибактериальные средства, α -адреноблокаторы, энзимы, витамины, антиагреганты, массаж ПЖ) продолжительностью 6 недель.

- Группа 2 (38 пациентов, средний возраст $35,6 \pm 9,3$ лет) – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректальную магнитоте-

рапию в течение 10 дней в режиме ежедневного одного сеанса продолжительностью 15 минут с помощью специального устройства, разработанного сотрудниками Дагестанской государственной медицинской академии [13].

Данное устройство представляет собой соленоид цилиндрической формы длиной обмотки 25 мм и диаметром 4 мм, внутри которого помещается ферритовый сердечник М-200-НН диаметром 2 мм и длиной 25 мм. Соленоид работает от источника постоянного либо переменного тока с напряжением от 20 до 1000 Гц и содержит 2 вывода для подключения к источнику питания. Устройство заливается композитом и помещается внутри двухпросветной трубки с внутренним диаметром 4 мм и внешним – 7 мм. В стенке полиэтиленовой трубки имеется микроиригатор с боковыми наружными отверстиями на уровне соленоида для введения в полость лекарственной смеси. Соединительные провода соленоида изолированы и пропущены через фторопластовый кембрик, проходящий внутри дренажной трубки. Подключение соленоида к источнику постоянного тока (батарея-выпрямитель) с $V=1,5-6$ В или к трансформатору переменного тока с выходным напряжением 1,5–6 В позволяет создать переменное или постоянное магнитное поле интенсивностью 9–10 мТл на концах самого соленоида (рис. 1).

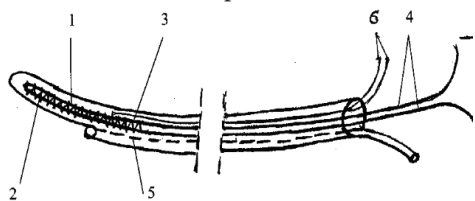


Рис. 1. Схема устройства для трансректальной магнитотерапии: 1 – соленоид; 2 – ферритовый сердечник; 3 – двухпросветная трубка; 4 – выводы для подключения к источнику питания; 5 – микроиригатор; 6 – соединительные провода соленоида

• Группа 3 (40 пациентов, средний возраст $35,1 \pm 8,8$ лет) – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректальную озонотерапию в течение 10 дней в режиме одного сеанса в день. Методика озонотерапии заключалась в том, что в положении лежа на боку с согнутыми и прижатыми к животу коленями в прямую кишку вводили 20 мл озонированного раствора с концентрацией озона 1200 мкг/л при длительности процедуры от 5 минут с последующим увеличением до 25 минут. Озонированный 0,9% раствор хлорида натрия получали с помощью «Установки для получения озонированных растворов с заранее заданной концентрацией – ОЖК-1» или установки УОТА-60-01 «Медозон» и вводили в течение 15-20 минут после его получения.

• Группа 4 (33 пациента, средний возраст $35,1 \pm 8,2$ лет) – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректально и магнито-, и озонотерапию: на первом этапе – магнитотерапию (10 сеансов в течение 10 дней), на втором этапе – озонотерапию (10 сеансов в течение 10 дней).

Результаты проведенного лечения оценивали через 3 месяца после окончания курса терапии по следующим критериям: количество лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете ПЖ, эрадикация возбудителей ХП по данным бактериологического исследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica-6.0. Распределение показателей оцениваем

ых параметров представлены в виде их относительной (%) и абсолютной (n) частот. Сравнение групп пациентов по различным признакам проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, а динамику данных параметров в результате лечения – критерия Вилкоксона. Различие считали достоверным при уровне значимости (p) менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При градации количества лейкоцитов в секрете ПЖ были выбраны следующие критерии: норма – ≤ 10 в поле зрения; незначительное повышение – 11-20 в поле зрения; умеренное повышение – 21-50 в поле зрения; выраженное повышение – > 50 в поле зрения. При классификации количества лецитиновых зерен в секрете ПЖ были использованы следующие категории: скудное – 0-1 в поле зрения; умеренное – 2-3 в поле зрения; большое – > 3 в поле зрения. Распределение пациентов внутри групп в зависимости от количества лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете ПЖ приведено в таблице 1. По данным показателям достоверных различий между группами пациентов не выявлено.

Распределение возбудителей ХП по данным бактериологического исследования секрета ПЖ среди

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от количества лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете ПЖ, % (n)

Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p
Количество лейкоцитов в поле зрения в секрете ПЖ:					
норма	0	0	0	0	0,486
незначительное повышение	9,3% (4)	18,4% (7)	7,5% (3)	9,1% (3)	
умеренное повышение	27,9% (12)	29,0% (11)	30,0% (12)	30,3% (10)	
выраженное повышение	62,8% (27)	52,6% (20)	62,5% (25)	60,6% (20)	
Количество лецитиновых зерен в поле зрения в секрете ПЖ:					
скудное	65,1% (28)	65,8% (25)	65,0% (26)	69,7% (23)	0,891
умеренное	34,9% (15)	34,2% (13)	35,0% (14)	30,3% (10)	
большое	0	0	0	0	

* p - сравниваются все четыре группы по указанным параметрам

отмеченных групп пациентов представлено в таблице 2. По данному критерию статистически значимых различий между представленными группами пациентов не обнаружено.

В результате выбранной тактики лечения во всех группах пациентов отмечен положительный эффект при контрольном обследовании через 3 месяца после завершения курса терапии. При этом такой эффект был подтвержден данными всех оцениваемых лабораторных показателей: содержанием лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете ПЖ, эрадикацией возбудителей ХП.

Динамика такого параметра, как количество лейкоцитов в секрете ПЖ, вследствие проведенного лечения отражена на рисунке 2. Хотя достоверное улучшение данного показателя произошло во всех группах пациентов ($p < 0,05$), наибо-

лее существенная динамика произошла у пациентов группы 4. Только в этой группе наблюдали отсутствие пациентов с умеренным и выраженным повышением количества лейкоцитов в секрете ПЖ.

Аналогичного характера изменения были выявлены и при оценке следующего параметра – количества лецитиновых зерен в секрете ПЖ. В результате выбранной терапии в каждой из групп пациентов было установлено статистически значимое улучшение этого показателя ($p < 0,05$). Однако наиболее выраженные положительные изменения были характерны для группы 4. Именно в этой группе доля пациентов с большим количеством лецитиновых зерен в секрете ПЖ достигла наивысшей отметки и составила 30,3% (рис. 3).

Критерием бактериологической эффективности проводимой терапии ХП считали исчезновение

первоначального возбудителя в секрете ПЖ после лечения. Среди пациентов группы 1 при контрольном бактериологическом исследовании полной эрадикации возбудителя удалось добиться у 48,8% (21/43) пациентов. У остальных 51,2% (22/43) пациентов были обнаружены те или иные микроорганизмы или их ассоциации, что потребовало назначения дополнительных курсов антибактериальных и химиотерапевтических препаратов. Анализ возбудителей, выявленных при контрольном обследовании у пациентов группы 2, установил, что проведенная в данной группе терапия была более эффективной, чем в предыдущей группе. Так, полная эрадикация возбудителей в группе 2 была достигнута у 68,4% (26/38) пациентов. Сопоставимый с группой 2 результат был получен для пациентов группы 3, среди которых эрадикация возбудителей имела место в 65,0% (26/40) наблюдений. Наиболее высокий показатель по степени эрадикации инфекционного агента ХП установлен в группе 4, в которой в результате лечения бактериальная флора была ликвидирована у 84,8% (28/33) пациентов (табл. 3).

Таким образом, наши результаты показали, что применение любого из двух изучаемых лечебных факторов: магнито- или озонотерапии, позволяет добиться более выраженных положительных изме-

Таблица 2. Частота и виды возбудителей, выявленных в секрете ПЖ, % (n)

Возбудитель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p
<i>Staph. epidermidis</i>	27,9% (12)	28,9% (11)	30,0% (12)	24,2% (8)	0,991
<i>Staph. saprophyticus</i>	18,6% (8)	18,4% (7)	20,0% (8)	21,2% (7)	0,989
<i>E. coli</i>	13,9% (6)	13,2% (5)	12,5% (5)	15,2% (5)	0,891
<i>Staph. aureus</i>	9,3% (4)	10,5% (4)	7,5% (3)	12,1% (4)	0,967
<i>Proteus spp.</i>	7,0% (3)	7,9% (3)	5,0% (2)	9,1% (3)	0,956
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,0% (3)	5,3% (2)	7,5% (3)	3,0% (1)	0,978
Микробные ассоциации	16,3% (7)	15,8% (6)	17,5% (7)	15,2% (5)	0,985

* p - сравниваются все четыре группы по указанным параметрам

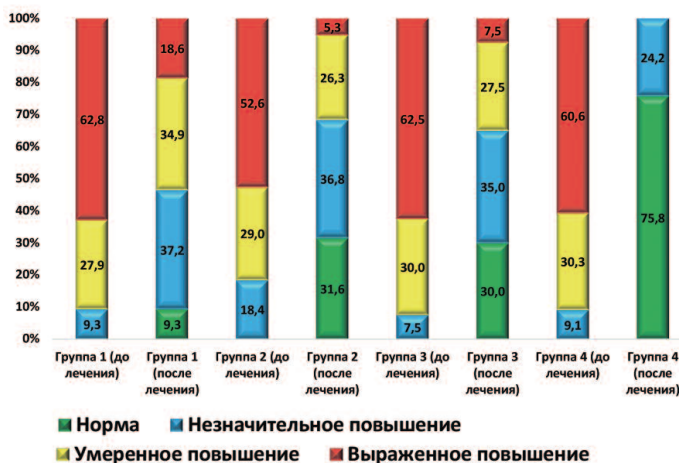


Рис. 2. Динамика распределения пациентов (в %) в зависимости от количества лейкоцитов в поле зрения в секрете ПЖ

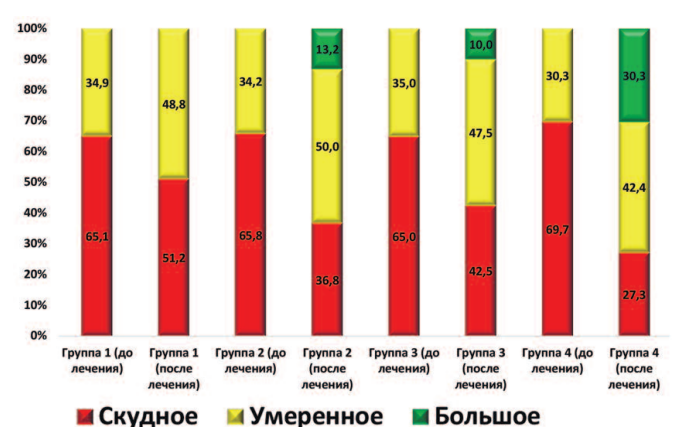


Рис. 3. Динамика распределения пациентов (в %) в зависимости от количества лецитиновых зерен в поле зрения в секрете ПЖ

нений в лабораторных показателях у пациентов с бактериальным ХП по сравнению с вариантом терапии, включающим использование этих видов лечения. А применение обеих этих терапевтических опций приводит к положительному эффекту в еще большей степени, чем при использовании одной из них.

Патогенетическое обоснование терапевтического эффекта магнитотерапии при ХП нашло объяснение во многих работах, в которых было отмечено, что магнитное поле заметно уменьшает поглощение биологической тканью электромагнитных колебаний, увеличивая глубину проникновения света и уменьшая коэффициент отражения, тем самым потенцируя эффекты воздействия лечебных факторов. Благодаря таким свойствам достигается обезболивающий, противоотечный, антиагрегационный, сосудорасширяющий и бактериостатический эффекты магнитотерапии [14–16].

Что касается роли второго рассматриваемого лечебного фактора – озонотерапии, то в единичных исследованиях, посвященных этому вопросу, была подтверждена ее эффективность при ХП. Например, в работе Ю.Ю. Винника и соавт. представлены данные, согласно которым после применения общей и местной озонотерапии дополнительно к стандартной схеме лечения хронического уретрогенного простатита доля пациентов с небольшим количеством лецитиновых зерен в секрете ПЖ уменьшилась с 49% до

19,6%, пациентов с единичными лецитиновыми зернами – с 19% до 0%, а доля пациентов с умеренным и большим количеством лецитиновых зерен, наоборот, увеличилась с 32% до 38,9% и с 0% до 41,5% соответственно. Кроме того, данные авторы сообщили о полной элиминации инфекционного агента во всей выборке пациентов после проведенного курса терапии [17].

С учетом такого выраженного терапевтического эффекта магнитотерапии и озонотерапии, их низкой себестоимости и простоты практического применения нам представляется вполне обоснованным включение в комплексное лечение пациентов с бактериальным ХП обоих методов лечения. Использование магнитотерапии именно на первом этапе, а озонотерапии – на втором этапе лечения также имеет под собой теоретическую основу. Она заключается в гипотезе, что озон, вступая в окислительные реакции с гнойно-воспалительными тканями, теряет свою противовоспалительную активность и не может проникнуть через патологические барьеры [18]. Следовательно, необходимо вначале обеспечить устранение эпителиальных и гнойных «пробок», вызывающих обструкцию выводных протоков ПЖ, что достигается за счет предварительного применения магнитотерапии и способностью последней вызывать ориентацию биологически активных макромолекул и жидких кристаллов, составляющих основу многих внут-

риклеточных структур [19]. Дальнейшее использование озонотерапии на этом фоне обеспечивает оптимальную санацию патологических очагов в ПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в комплексное лечение бактериального ХП дополнительно к стандартной схеме терапии магнито- и озонотерапии позволяет значительно улучшить результаты лечения таких пациентов. Наиболее выраженный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании обоих данных лечебных факторов. При этом принципиальным представляется использование магнитотерапии на первом этапе лечения, а озонотерапии – на втором. Высокая клиническая эффективность, низкая себестоимость, простота в применении и практическое отсутствие побочных эффектов у этих двух методов лечения могут быть указаны в качестве доводов для рассмотрения их в числе других перспективных направлений совершенствования результатов лечения пациентов с ХП. Безусловно, малое число подобных исследований и отсутствие сведений об отдаленных результатах комплексного использования магнито- и озонотерапии в лечении бактериального ХП диктуют необходимость продолжения таких работ, по результатам которых могут быть сделаны окончательные выводы. ■

Таблица 3. Динамика частоты и видов возбудителей в секрете ПЖ, % (n)

Возбудитель	Группа 1 (n=43)		Группа 2 (n=38)		Группа 3 (n=40)		Группа 4 (n=33)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Staph. epidermidis</i>	27,9% (12)	11,6% (5)	28,9% (11)	7,9% (3)	30,0% (12)	7,5% (3)	24,2% (8)	9,1%(3)
<i>Staph. saprophyticus</i>	18,6% (8)	9,3% (4)	18,4% (7)	5,3% (2)	20,0% (8)	7,5% (3)	21,2% (7)	3,0%(1)
<i>E. coli</i>	13,9% (6)	4,7% (2)	13,2% (5)	5,3% (2)	12,5% (5)	5,0% (2)	15,2% (5)	3,0%(1)
<i>Staph. aureus</i>	9,3% (4)	7,0% (3)	10,5% (4)	2,6% (1)	7,5% (3)	5,0% (2)	12,1% (4)	0
<i>Proteus spp.</i>	7,0% (3)	4,7% (2)	7,9% (3)	5,3% (2)	5,0% (2)	2,5% (1)	9,1% (3)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,0% (3)	2,3% (1)	5,3% (2)	5,3% (2)	7,5% (3)	2,5% (1)	3,0% (1)	0
Микробные ассоциации	16,3% (7)	11,6% (5)	15,8% (6)	0	17,5% (7)	5,0% (2)	15,2% (5)	0
Итого	100% (43)	51,2% (22)	100% (38)	31,6% (12)	100% (40)	35,0% (14)	100% (33)	15,2% (5)

Ключевые слова: хронический простатит, магнитотерапия, озонотерапия, секрет предстательной железы.

Key words: chronic prostatitis, magnetic therapy, ozone therapy, secret of the prostate gland.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-134-139

Резюме:

Введение. Исследование проведено с целью оценки эффективности комплексного использования магнито- и озонотерапии в лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с ХБП: 43 пациентам проведена стандартная терапия (антибактериальные средства, α-адреноблокаторы, энзимы, витамины, антиагреганты, массаж предстательной железы (ПЖ)) продолжительностью 6 недель, 38 – трансректальная магнитотерапия дополнительно к стандартной терапии, 40 – трансректальная озонотерапия дополнительно к стандартной терапии, 33 – трансректальная магнито- и озонотерапия дополнительно к стандартной терапии. Результаты оценивали через 3 месяца после окончания лечения по следующим критериям: количество лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете ПЖ, эрадикация возбудителей ХБП по данным бактериологического исследования.

Результаты. Наиболее выраженная положительная динамика по всем трем оцениваемым параметрам установлена для группы пациентов, у которых применяли оба лечебных фактора: магнито- и озонотерапию. Только в этой группе отмечено отсутствие пациентов с умеренным и выраженным повышением количества лейкоцитов в секрете ПЖ, а доля пациентов с большим количеством лецитиновых зерен в секрете ПЖ и эрадикацией возбудителя ХБП достигла максимальной отметки и составила 30,3% и 84,8%, соответственно.

Заключение. Включение в комплексную терапию пациентов с ХБП обоих методов: магнито- и озонотерапии, позволяет достичь наиболее высоких показателей эффективности лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Laboratory criteria for effectiveness of magnetic and ozone therapy for chronic bacterial prostatitis

M.I. Katibov, M.M. Alibekov

Introduction. Assuming the relevance of optimization of treatment for patients with chronic bacterial prostatitis (CP) we performed the study to evaluate efficacy of combined magnet therapy and ozone therapy in such patients.

Materials and methods. This study included 154 patients with bacterial CP: 43 patients received standard therapy (antibacterial drugs, α-adrenergic blockers, enzymes, vitamins, antiaggregants, prostatic massage) up to 6 weeks, 38 additionally received transrectal magnet therapy, 40 additionally received transrectal ozone therapy, and 33 additionally received transrectal magnet and ozone therapy. Outcomes were evaluated 3 months after treatment using the following criteria: number of leukocytes and lecithin granules in prostatic secretions, eradication of bacteria causing CP by the cultural study.

Results. The most pronounced positive dynamics by all three studied parameters was observed in the group of patients where we used both treatment methods: magnet therapy and ozone therapy. Only in this group we observed no patients with moderate or severe increase in leukocyte count in prostatic secretions, while the number of patients with a large amount of lecithin granules in prostatic secretions and eradication of bacterial factor reached its maximum and was 30.3% and 84.8% respectively.

Conclusion. Introduction of both magnet therapy and ozone therapy in combined therapy of patients with bacterial CP allows to obtain the highest efficacy of treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Евдокимов В.В. Демография и хронический простатит. *Трудный пациент* 2010;8(11):57–64.
- Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):132–138. doi: 10.1038/pcan.2016.8.
- Smith CP. Male chronic pelvic pain: An update. *Indian J Urol* 2016;32(1):34–39. doi: 10.4103/0970-1591.173105.
- Ибишев Х.С., Крайний П.А., Магомедов Р.Г., Крючкова М.Н. Хронический рецидивирующий бактериальный простатит. Иммунологические аспекты патогенеза. XII конференция врачей первичного звена здравоохранения Юга России «Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения»; Ноябрь 11, 2017; Ростов-на-Дону. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32751977_51776559.pdf. Ссылка активна на 19.05.2019.
- Holt JD, Garrett WA, McCurry TK, Teichman JM. Common Questions About Chronic Prostatitis. *Am Fam Physician* 2016;93(4):290–296.
- Wagenlehner FM, Ballarini S, Naber KG. Immunostimulation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a one-year prospective, double-blind, placebo-controlled study. *World J Urol* 2014;32(6):1595–603. doi: 10.1007/s00345-014-1247-z.
- Набер К.Г., Валендик В., Вагенленер Ф.М.Е. Острый и хронический простатит – что важно для практики? *Вестник урологии*. 2016;(2):71–83.
- Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Тюрин А.Г., Князькин И.В. Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный? (Клинико-экспериментальное исследование). *Медицина и образование в Сибири* 2013;(5):3.
- Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90(4):227–248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
- Винник Ю.Ю., Прохоренков В.И., Николаев В.Г. Особенности течения хронического простатита на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(4):47–50.
- Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Райгородский Ю.М., Махова Г.Е. Виброманнитная терапия с помощью аппарата АВИМ-1 при хроническом простатите с синдромом тазовой боли. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2013;(3):11–14.
- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282(3):236–237.
- Загиров У.З., Магомедов М.-Р.М., Абдуллаев Ш.А., Шахназарова З.А.,

ЛИТЕРАТУРА

- Салихов М.А. Устройство для магнитофореза. Патент Российской Федерации на полезную модель № 48787, зарегистрирован 10 ноября 2005 г.
14. Терешин А.Т., Бакуров Е.Е., Долаев Р.К., Дмитренко Г.Д., Ефименко А.П. Патогенетическое обоснование применения системной магнитотерапии в лечении больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2016;15(3):151–154.
15. Буренина И.А., Хасанов В.В. Изучение эффективности применения бегущего магнитного поля в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Вестник современной клинической медицины* 2011;4(4):11а–13.
16. Колмацуй И.А., Левицкий Е.Ф. Методологические подходы в оптимизации физиолечения у больных с хроническим простатитом /синдромом хронических тазовых болей. *Курортная медицина* 2015;(3):73–79.
17. Винник Ю.Ю., Прохоренков В.И., Николаев В.Г. Клинико-лабораторные особенности течения хронического уретрогенного простатита на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии. *Сибирское медицинское обозрение* 2015;(5):80–84.
18. Хмелевская И.Г., Ковальчук Л.В. Анализ иммунотропной активности антибиотиков и протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индукции иммунодефицитного состояния. *Иммунология* 2000;21(4):42–45.
19. Исаев У.М. Лечение гнойных ран при местной озонотерапии на фоне низкочастотных магнитных полей. *Вестник новых медицинских технологий* 2008;15(1):111–112.

REFERENCES (1, 4, 7-8, 10-11, 13-19)

1. Evdokimov V.V. Demografiya i hronicheskiy prostatit. [Demography and chronic prostatitis]. *Trudnyj pacient* 2010;8(11):57–64. (In Russian).
4. Ibishev H.S., Krayniy P.A., Magomedov R.G., Kryuchkova M.N. Hronicheskiy retsidiviruyuschiy bakterialnyiy prostatit. Immunologicheskie aspekty patogeneza. [Chronic bacterial prostatitis: Immunological aspects of pathogenesis]. XII konferentsiya vrachey pervichnogo zvena zdravoohraneniya Yuga Rossii «Rannaya diagnostika i sovremennyye metody lecheniya na etape pervichnogo zvena zdravoohraneniya»; Noyabr 11, 2017. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32751977_51776559.pdf. Accessed May 19, 2019. (In Russian).
7. Naber K.G., Vahlensieck W., Wagenlehner F.M.E. Ostryiy i hronicheskiy prostatit – chto vazhno dlya praktiki? [Acute and chronic prostatitis – what it is important to practice?]. *Vestnik urologii* 2016;(2):71–83. (In Russian).
8. Gorbachev A.G., Borovets C.Y., Al-Shukri S.H., Tyurin A.G., Knyazkin I.V. Hronicheskiy prostatit: infektsionnyiy ili neinfektsionnyiy? (Kliniko-eksperimentalnoe issledovanie). [Chronic prostatitis: infectious or noninfectious? (Clinical experimental research)]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* 2013;(5):3. (In Russian).
10. Vinnik Y.Y., Prokhorenkov V.I., Nikolaev V.G. Osobennosti techeniya hronicheskogo prostatita na fone kompleksnogo lecheniya s primeneniem ozonoterapii. [Clinical evaluation of the course of chronic urethro-genic prostatitis during combination treatment using ozone therapy]. *Kliniteskaya dermatologiya i venerologiya* 2013;11(4):47–50. (In Russian).
11. Neimark A.I., Aliev R.T., Raigorodsky Yu.M., Makhova G.E. Vibromagnitnaya terapiya s pomoschyu apparata AVIM-1 pri hronicheskom prostatite s sindromom tazovoy boli. [The application of vibromagnetic therapy with the use of the AVIM-1 device for the management of prostatitis with concomitant pelvic pain syndrome]. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* 2013;(3):11–14. (In Russian).
13. Zagirov U.Z., Magomedov M.-R.M., Abdullaev Sh.A., Shahnazarova Z.A., Salihov M.A. Ustroystvo dlya magnitoforeza. [Device for magnetophoresis]. Patent of the Russian Federation for utility model No. 48787, registered on November 10, 2015. (In Russian).
14. Tereshin A.T., Bakurov E.E., Dolayev R.K., Dmitrenko G.D., Efimenko A.P. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya sistemnoy magnitoterapii v lechenii bolnykh hronicheskim prostatitom s erektilnoy disfunktsiyey. [The pathogenetic substantiation for the application of systemic magnetic therapy in the treatment of the patients presenting with chronic prostatitis and erectile dysfunction]. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* 2016;15(3):151–154. doi: 10.18821/1681-3456-2016-15-3-151-154. (In Russian).
15. Burenina I.A., Khasanov V.V. Izuchenie effektivnosti primeneniya beguschego magnitnogo polya v kompleksnom lechenii bolnykh hronicheskim prostatitom. [Use of running magnetic field in the combined treatment of patients with chronic prostatitis]. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny* 2011;4(4):11а–13. (In Russian).
16. Kolmatsui I.A., Levitskiy E.F. Metodologicheskie podhody v optimizatsii fizioleneniya u bolnykh s hronicheskim prostatitom /sindromom hronicheskikh tazovyykh boley. [Physiotherapy in patients with chronic non-bacterial prostatitis and methodology of efficacy control]. *Kurortnaya medicina* 2015;(3):73–79. (In Russian).
17. Vinnik Y.Y., Prohorenkov V.I., Nikolaev V.G. Kliniko-laboratornyye osobennosti techeniya hronicheskogo uretrogennoy prostatita na fone kompleksnogo lecheniya s primeneniem ozonoterapii. [Clinical - laboratory features of chronic urethro-genic prostatitis on the background of complex treatment with ozonotherapy]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2015;(5):80–84. (In Russian).
18. Khmelevskaya I.G., Kovalchuk L.V. Analiz immunotropnoy aktivnosti antibiotikov i proteoliticheskikh fermentov na razlichnykh eksperimentalnykh modelyakh induktsii immunodefitsitnogo sostoyaniya. [Analysis of immunotropic activity of antibiotics and proteolytic enzymes on various experimental models of induced immunodeficiency]. *Immunologiya* 2000;21(4):42–45. (In Russian).
19. Isaev U.M. Lechenie gnoyniy ran pri mestnoy ozonoterapii na fone nizkochastotnykh magnitnykh poley [Treatment of purulent wounds at local ozonotherapy on background on low-frequency waves]. *Vestnik novykh meditsinskiykh tehnologiy* 2008;15(1):111–112. (In Russian).

Полиморфизм генов ренин-ангиотензивной системы у детей с пороками развития мочевыводящей системы

Р.З. Ахметшин¹, А.Х. Нурғалиева², П.И. Миронов¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» МО РФ, г. Уфа, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Ахметшин Р.З. – к.м.н., зав. кафедрой педиатрии ИДПО БГМУ, rz47@rambler.ru, AuthorID 900617

Akhmetshin R.Z. – PhD, chief of the Department of Pediatrics IDPO of the Bashkir state medical University, rz47@rambler.ru

Нурғалиева А.Х. – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета, alfiyakh83@gmail.com

Nurgaliyeva A.Kh. – PhD, associate Professor of genetics and fundamental medicine Bashkir state University, alfiyakh83@gmail.com,

Миронов П.И. – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, mironovpi@mail.ru, AuthorID 530636

Mironov P.I. – Dr. Sc., Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Bashkir state medical University, mironovpi@mail.ru

Прогнозирование траектории течения хронической болезни почек (ХБП) и соответственно идентификация наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой. При этом знание врачом соответствующих предикторов риска адверсивного течения заболевания имеет решающее значение для принятия адекватного клинического решения [1,2].

По современным представлениям, перспективность изучения генетических факторов для выявления пациентов высокого риска очевидна. Однако их относительная значимость неясна. Известно, что гены, предрасполагающие к любому мультифакториальному заболеванию, обычно являются вариантами нормальных аллелей генов (полиморфизм) или результатом взаимодействия определенной совокупности генов, способных изменить уровень «порога риска» развития патологического состояния [3,4]. Данный подход к выделению пациентов группы риска по развитию врожденных аномалий мочевыводящих путей (ВАМП) может послужить одним из факторов, способных улучшить исходы лечения [1,3]. Важность генетических фак-

торов в возникновении ВАМП хорошо известна, так как очень часто эти аномалии являются лишь первым проявлением сложного системного заболевания. Определение молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития данной патологии может помочь врачу определить другие тонкие клинические особенности и дать пациенту и его семье соответствующие рекомендации. Более того, лучшее понимание биологических путей участия в развитии почек дисрегуляции может привести к развитию инновационных целевых терапевтических подходов [1,4].

Увеличенный риск развития рецидивирования ВАМП среди родственников – факт, подтвержденный в нескольких исследованиях и выявляемый в 4-20% случаев [5-7]. Ряд исследователей описывают многофакторную природу развития заболевания, однако в большинстве наблюдений описываются случаи доминантного наследования с пониженной воспроизводимостью [1,6,8], а также выявлены семьи с рецессивным типом наследования [1]. Кроме того, ВАМП относительно часто наблюдаются и спорадически, что свидетельствует о том, что *de novo* варианты в генах, которые потенциально способствуют этому, могут объяснить фенотип в большинстве случаев ВАМП [8]. Ги-

потеза о том, что ВАМП может быть вызвана мутацией по одному гену происходит из результатов некоторых моногенных экспериментальных моделей [1,5].

В настоящее время знание о генетике ВАМП главным образом получено из моделей популяционно-генетических исследований, что привело к идентификации многочисленных генов кандидатов ВАМП у человека [1,4,8].

Известно, что полиморфные варианты в генах, кодирующих несколько компонентов системы ренин-ангиотензин, таких как AGT (ангиотензиногена), почеч (ренин), АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) и AGTR1 и 2 (ангиотензина II рецепторы типа 1 и 2) в значительной мере связаны с почечным трубчатым дисгенезом [3,9,10]. В значительной мере данные исследования были осуществлены на выборке пациентов с хронической болезнью почек, обусловленной гломерулонефритом [9,10].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка генетической предрасположенности к злокачественному течению ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей и нефритом на основе изучения полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы – проспективное, обсервационное, контролируемое, одноцентровое исследование. Критерии включения – дети в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с диагнозом ХПБ II стадия, поступившие в клинику за период с февраля 2017 года по июль 2018 года. Критерий исключения – множественные врожденные пороки развития, поликистоз почек.

В исследование было включено 95 детей: 58 мальчиков, 37 девочек. Средний возраст пациентов составил $50,3 \pm 8,9$ месяцев. Пациенты в зависимости от причины развития ХБП разделены на две группы – группа сравнения ($n=52$), дети с гломеруло-нефритом. Основная группа ($n=43$) пациенты, у которых развитие ХПБ было ассоциировано с ВАМП (гидронефроз 21 больной, мегауретер – 14, пиелоектазия – 6, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – два ребенка). У всех исследуемых детей диагностирована ХБП II стадии (колебания скорости клубочковой фильтрации от $67,2$ мл/мин/ $1,73$ м² поверхности тела и до $79,6$ мл/мин/ $1,73$ м²). Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле G.J. Schwarz [11].

На первом этапе исследования проводили выделение геномной ДНК

лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. На следующем этапе проводилась пробоподготовка образцов ДНК, которая включала определение концентрации и степени очистки исследуемых образцов ДНК с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 Thermo Scientific (США). Далее у обследуемых проводилось определение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)). Способы генотипирования приведены в таблице 1.

Генетические локусы AGT rs4762 (Thr174Met) и AGTR1 rs5186 (1166A/C) были определены с помощью готовых наборов фирмы производителя ООО «Синтол» методом ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Генетические локусы AGT Met235Thr и AGTR2 rs1403543 (G1675A) были определены с помощью готовых наборов фирмы-производителя ООО «Литех»

методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфичными праймерами в присутствии флуоресцентного красителя SYBR Green в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Использовали ДНК-амплификтор реального времени BioRad CFX-96 Real Time Touch System (США). Амплификацию локусов генов ACE (Ins-Del) и AGTR2 (-1332A/G) проводили проводили с помощью ДНК-амплификатора Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Дизайн набора праймеров и подбор рестриктазы проводили с помощью пакетов программ Vector NTI, Primer3Plus и PrimerSelect. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся на базе лаборатории ПЦР-анализа кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». Выборочные параметры представлены в виде M – среднее, s – стандартное отклонение, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости, ДИ – 95% доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Нормальность распределения признаков проверяли критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные были оценены с помощью U-теста Манна-Уитни, категоризованные переменные с помощью χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -

Таблица 1. Перечень локусов и способы генотипирования

Ген	Полиморфный локус	Способ генотипирования	Производитель
AGT	Thr174Met, rs4762	ПЦР в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGT	M235T	Аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентным красителем	ООО «Литех»
AGTR1	A1166C rs5186	ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGTR2	G1675A, rs1403543	Аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентным красителем	ООО «Литех»
ACE	определение инсерции и делеции	ПЦР классического типа с последующим разделением продуктов амплификации в полиакриламидном геле	–
AGTR2	A-1332G	ПЦР классического типа с последующим расщеплением продуктов амплификации ферментом рестрикции и разделением полученных фрагментов в полиакриламидном геле	–

1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)). В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у исследуемых детей с ХПБ.

Наиболее часто во всех исследуемых группах встречался гетерозиготный генотип ID (группа сравнения – 55,8%, основная группа – 48,8%). Гомозиготный по делеции генотип DD

чаще встречался в основной группе (30,2%), чем в группе сравнения (17,3%). Аллели I и D встречались примерно с одинаковой частотой. Частота аллели D (ответственной за развитие нефропатии) была ниже в группе сравнения (45,2% хромосом) по сравнению с основной группой (54,7%), однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Таблица 3 отражает данные по полиморфизму по гену ангиотензи-

ногена (вариант rs4762 (Thr174Met) у исследуемых детей.

Редкая аллель T полиморфного варианта rs4762 в гене AGT обнаружен примерно с частотой 7,7 % в группе сравнения и с частотой 19,8% в основной группе, при этом гомозиготный генотип TT встречается только в основной группе с частотой 0,47%. При попарном сравнении частот генотипов исследуемых групп согласно доминантной ассоциативной модели различий между группами не обнаружено. При сравнении частот аллелей согласно мультипликативной модели обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами детей. Аллель C (ответственная за развитие нефропатии) чаще встречалась в группе сравнения (92,3% хромосом), чем в основной группе (80,2% хромосом) – $\chi^2=6,01$, $p=0,01$, 95% CI 1,21-7,24, OR=2,96. Это свидетельствует о достоверно более высокой наследственной предрасположенности к развитию IgA-нефропатии у детей с ХБП ассоциированной с нефритом.

Таблица 4 отражает данные по полиморфизму по гену ангиотензиногена (вариант rs699 (Met235Thr) у исследуемых детей.

Наиболее часто во всех исследуемых группах встречался гетерозиготный генотип TC (группа сравнения – 48,1%, основная группа – 39,5%), при этом наблюдается повышение частоты данного варианта в группе сравнения по сравнению с основной группой, но различия не достигли уровня статистической значимости. Также выявлено, что генотип TT чаще встречается в основной группе (32,6%), чем в группе сравнения (23,1%), различия также не достигли уровня статистической значимости. Частоты аллелей T и C встречались примерно с одинаковой частотой, подобная закономерность наблюдалась в обеих исследуемых группах.

Известно, что важным фактором риска прогрессирования хронической болезни почек является

Таблица 2. Анализ полиморфного варианта Ins-Del в гене ACE

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	II	14	26,9	9	21,0	II + ID vs DD: 0,62 (0,25-1,54)
	ID	29	55,8	21	48,8	
	DD	9	17,3	13	30,2	
Аллели	I	57	58,4	39	45,3	I vs D: 1,46 (0,82-2,59)
	D	47	45,2	47	54,7	

Таблица 3. Анализ полиморфного варианта rs4762 (Thr174Met) в гене AGT

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	CC	44	84,6	28	65,1	CC + CT vs TT: 6,33 (0,30-135,39)
	CT	8	15,4	13	30,2	
	TT	0	0	2	0,47	
Аллели	C	96	92,3	69	80,2	C vs T: 2,96 (1,21-7,24)
	T	8	7,7	17	19,8	

Таблица 4. Анализ полиморфного варианта rs699 (Met235Thr) в гене AGT

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	TT	12	23,1	14	32,6	TT + TC vs CC: 0,62 (0,25-1,54)
	TC	25	48,1	17	39,5	
	CC	15	28,8	12	27,9	
Аллели	T	49	47,1	55	52,3	T vs C: 0,81 (0,46-1,44)
	C	55	52,9	41	47,7	

Таблица 5. Анализ полиморфного варианта rs5186 (A1166C) в гене AGTR1

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	AA	32	61,5	24	56	AC + CC vs AA: 0,8 (0,4-1,8)
	AC	18	34,6	18	42	
	CC	2	3,9	1	2	
Аллели	A	82	79	66	77	C vs A: 0,9 (0,5-1,8)
	C	22	21	20	23	

сохраняющаяся артериальная гипертония. Генотипы, ассоциированные с гипертонией – это аллели A/C и C/C гена рецептора ангиотензина 1 и аллели G/A и A/A гена рецептора ангиотензина второго типа [9,11].

В таблице 5 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 (варианта rs5186 (A1166C) у исследуемых детей.

Редкая аллель С полиморфного варианта rs5186 в гене *AGTR1* обнаружена примерно с равной частотой среди больных из группы сравнения и пациентов основной группы, 21% и 23%, соответственно. Генотипы АС и СС, содержащие редкую аллель С рассматриваемого полиморфного локуса, встречались с частотой 34,6% и 3,9%, соответственно, у детей группы сравнения. Среди пациентов основной группы генотип АС встречается у 42% пациентов, генотип СС – у 2% исследованных лиц. Генотип АА, не содержащий редкую аллель С изучаемого полиморфного варианта, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (61,5%) по сравнению с больными из основной группы (56%). В целом, исследуемые вы-

борки несколько разнятся по частотам встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs5186 гена *AGTR1*, однако статистически достоверных различий не обнаружено ($p>0,05$).

В таблице 6 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта rs1403543 у исследуемых детей.

У больных группы сравнения мутантная аллель А полиморфного варианта rs1403543 в гене *AGTR2* встречалась несколько чаще (56%), чем аллель дикого типа G (48%). Среди пациентов из группы 2, также чаще встречалась аллель А (48%), чем аллель G (38%). Генотипы АА и GА встречались с частотой 46,1% и 15,4%, соответственно, у детей группы сравнения. Среди пациентов основной группы генотип GА встречался у 32,6% пациентов, генотип АА – у 39,5% исследованных индивидов. Генотип GG, не содержащий мутантной аллели А изучаемого полиморфного варианта, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (38,5%) по сравнению с больными из основной группы (27,9%). В результате сравнения распределения частот алле-

лей и генотипов полиморфного варианта rs1403543 в гене *AGTR2* между сравниваемыми группами пациентов не выявлено достоверных различий ($p>0,05$). Таким образом, ни у одной из групп детей не было выявлено наследственной предрасположенности к злокачественному течению артериальной гипертонии, ассоциированной с аллелью А.

Таблица 7 отражает результаты полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта А-1332G у исследуемых детей.

Среди пациентов группы сравнения мутантная аллель G изучаемого полиморфного локуса в гене *AGTR2* встречалась с такой же частотой (52%), что и аллель дикого типа G (52%). Среди больных основной группы, чаще встречался аллель А (48%), чем аллель G (38%). Генотипы GG и AG встречались с частотой 42,3% и 15,4%, соответственно, у пациентов группы сравнения. Среди детей основной группы генотип AG встречался у 32,6% пациентов, генотип GG – у 27,9% исследованных лиц. Генотип, не содержащий мутантной аллели АА, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (42,3%) по сравнению с больными основной группы (39,5%). Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного варианта А-1332G в гене *AGTR2* не выявил достоверных различий между исследованными выборками ($p>0,05$).

Известно, что выявление полиморфного варианта Alu Ins/Del ангиотензинпревращающего фермента, как и выявление мутации T704C (Met235Thr) по гену ангиотензиногена, используется для прогнозирования хронической почечной недостаточности при гломерулонефрите (IgA-нефропатия) [9,10]. Проведенное нами исследование показало, что у детей с ХБП, обусловленной врожденной аномалией мочевыводящих путей, не выявляется ассоциированности с вариантами генов ответственных за прогрессирование хронической болезни [11].

Таблица 6. Анализ полиморфного варианта rs1403543 (G1675A) в гене *AGTR2*

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p	
	n	%	n	%			
Генотипы	GG	20	38,5	12	27,9	GA + AA vs GG: 0,6 (0,3-1,5)	0,3
	GA	8	15,4	14	32,6		
	AA	24	46,1	17	39,5		
Аллели	G	48	46,2	38	44,2	A vs G: 0,9 (0,5-1,6)	0,8
	A	56	53,8	48	55,8		

Таблица 7. Анализ полиморфного варианта А-1332G в гене *AGTR2*

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p	
	n	%	n	%			
Генотипы	AA	22	42,3	17	39,5	GG + AG vs AA: 0,9 (0,4-2,1)	0,5
	AG	8	15,4	14	32,6		
	GG	22	42,3	12	27,9		
Аллели	A	52	50	48	56	G vs A: 1,3 (0,7-2,2)	0,3
	G	52	50	38	44		

почек. В то время, как у детей с ХБП, ассоциированной с гломерулонефритом, отмечаются достоверно значимые различия в частоте встречаемости аллеля С гена AGT между исследуемыми выборками.

Кроме того, рядом авторов было показано, что определяющим фактором риска прогрессирования ХБП при ВАМП является некорригируемая артериальная гипертензия [2,11,12]. В этой связи наши пациенты были обследованы на наследственную предрасположенность к злокачественному течению к артериальной гипертензии, путем исследования мутаций в генах рецептора ангиотензина 1 (A1166C) и рецептора ангиотензина второго типа (G1675A и A-1332G) Наличие какой-либо генетической предрасположенности к артериальной гиперто-

нии у исследуемых нами детей выявлено не было.

Наша работа имела некоторые ограничения, такие как небольшой объем выборки и отсутствие рандомизации, что требует дальнейшего подтверждения на более значимой популяции больных. В целом, она позволяет предполагать, что для детей с ХБП, ассоциированной с врожденными пороками развития мочевыводящих путей значение генетических факторов в развитии и прогрессировании хронической болезни, почек играет менее значимую роль, чем у детей с гломерулонефритом. Все это свидетельствует о том, что выполнение ранней и адекватной хирургической коррекции врожденного порока развития мочевыводящих путей способствует более эффективной реабилитации данного контингента больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с наличием ХБП, ассоциированной с нефритом, отмечается достоверно значимая генетическая предрасположенность к нефропатии по гену AGT (аллель С) по сравнению с детьми с ХБП, ассоциированной с врожденными аномалиями мочевыводящих путей.

2. Исследуемые группы детей не различаются по генетической предрасположенности к гипертонии, как к фактору риска прогрессирования хронической болезни почек по генам ACE, AGT, AGTR1 и AGTR2.

3. У детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей риск развития прогрессирования ХБП не связан с факторами наследственной предрасположенности по генам системы ренин-ангиотензин. ■

Ключевые слова: врожденные аномалии мочевыводящих путей, дети, генетическая предрасположенность.

Key words: malformations of urinary system, children, genetic predisposition.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-140-145

Резюме:

Введение: Перспективность изучения генетических факторов идентификации пациентов высокого риска злокачественного течения хронической болезни почек (ХБП) у детей является очевидной.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка генетической предрасположенности к злокачественному течению ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей (ВАМП) и нефритом на основе изучения полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин.

Методы. В исследование было включено 95 детей. В зависимости от причины развития ХБП пациенты разделены на две группы – группа сравнения (n=52), дети с гломерулонефритом. Основная группа (n=43) пациенты, у которых развитие ХБП было ассоциировано с ВАМП. Проведено определение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)).

Результаты. У детей с ХБП обусловленной ВАМП не выявлено ассоциированности с вариантами генов ответствен-

Summary:

Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in children with malformations of urinary system

R.Z. Akhmetshin, A.Kh. Nurgaliyeva, P.I. Mironov

Purpose. The prospects of studying the genetic factors of identification of patients at high risk of malignant course of chronic kidney disease (CKD) in children is obvious. The aim of our study was a comparative assessment of the genetic predisposition to malignant CKD in children with congenital urinary tract abnormalities (VAMP) and nephritis based on the study of gene polymorphism of the renin-angiotensin system.

Methods. The study included 95 children. Depending on the cause of CKD, patients were divided into two groups – comparison group (n=52), children with glomerulonephritis. Main group (n=43) patients whose development of CKD was associated with VAMP. A definition of the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of renin-angiotensin system (angiotensin receptor 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), angiotensin-converting enzyme (ACE, (Ins-Del)), angiotensin II receptor of the second type (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), angiotensinogen (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)).

Results. In children with CKD due to the VAMP not identified associated with gene variants responsible

ных за прогрессирование ХБП. У детей с ХБП, ассоциированной с гломерулонефритом, отмечается достоверно высокая частота встречаемости аллеля С гена AGT. Какой-либо генетической предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых нами детей выявлено не было.

Вывод. У детей с ВАМП риск прогрессирования ХБП не связан с факторами наследственной предрасположенности по генам системы ренин-ангиотензин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

for the progression of CKD. Children with CKD associated with glomerulonephritis have a significantly high incidence of allele With the AGT gene. Any genetic predisposition to arterial hypertension in the children studied by us was not revealed.

Conclusion. In children with VAMP, the risk of CKD progression is unrelated to genetic predisposition factors in the renin-angiotensin gene system

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci* 2017, 18, 796 DOI: 10.3390/ijms18040796.
2. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. *Вестник современной клинической медицины* 2016. 9,(2): 36-41.
3. Седашкина О.А., Маковецкая Т.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2015, (7):72-77.
4. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: Developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009, 75, 307–317 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01175.x.
5. Bulum B, Ozçakar Z, Ustüner E, Dü, sünceli E, Kavaz A, Duman D. et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013, 28: 2143–2147 DOI: 10.1007/s00467-013-2530-8.
6. Renkema K, Winyard P, Skovorodkin I, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26, 3843–3851 DOI: 10.1093/ndt/gfr655.
7. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012, 24, 212–218 DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834fdbd4
8. Nicolaou N, Renkema K, Bongers E, Giles R, Knoers N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015, 11: 720–731 DOI: 10.1038/nrneph.2015.140
9. Шарнова Ж.П., Тихомиров Е.Е., Цыгин А.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей *Педиатрическая фармакология* 2006, 3, (4): 10-17
10. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive tubular dysgenesis.. *Nat Genet* 2005, 37: 964–968 <https://doi.org/10.1051/jbio/2009035>
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International suppl* 2013; (1): 163p
12. Ахметшин Р.З. Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с пороками развития мочевыводящей системы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017, (1): 126-130

REFERENCES (2, 3, 9, 12)

2. Daminova M.A. Hronicheskaja bolezn' pochek u detej: jetiologija, klassifikacija i faktory progressirovanija [Chronic kidney disease in children: etiology, classification and progression factors] *Vestnik sovremennoj klinicheskaj mediciny* 2016. (2). 36—41 (In Russian)
3. Sedashkina O.A., Makoveckaja T.A., Pechkurov D.V. Rol' nekotoryh geneticheskikh faktorov v progressirovanii hronicheskaj boleznj pochek u detej. [The role of some genetic factors in the progression of chronic kidney disease in children]. *Prakticheskaja medicina* 2015 (7): 72-77 (In Russian)
9. Sharnova Zh.P., Tihomirov E.E., Cygin A.N. Polimorfizm genov renin-angitenzinovej sistemy pri nefroticheskom sindrome u detej [Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in nephrotic syndrome in children]
12. Ahmetshin R.Z. Prediktory progressirovanija hronicheskaj boleznj pochek u detej s porokami razvitija mochevyvodjashhej sistemy [Predictors of chronic kidney disease progression in children with urinary tract malformations] *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* 2017, (1): 126-130 (In Russian)

Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции у женщин

Л.Ю. Борисенко, А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, В.В. Пантелеев, А.А. Костин, О.И. Аполихин

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

Сведения об авторах:

Борисенко Л.Ю. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, dr.borisenko-nii@yandex.ru, AuthorID 697336

Borisenko L.Yu. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, dr.borisenko-nii@yandex.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, uroinfo@yandex.ru, AuthorID 622663

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, uroinfo@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8852-6485

Ромих В.В. – зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, vromikh@yandex.ru, AuthorID 691395

Romikh V.V. – head of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, vromikh@yandex.ru

Захарченко А.В. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, cor1@yandex.ru, AuthorID 691391

Zakharchenko A.V. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, cor1@yandex.ru

Пантелеев В.В. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, pantelev_vlad@mail.ru, AuthorID 989220

Pantelev V.V. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, pantelev-ev_vlad@mail.ru

Костин А.А. – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, AuthorID 193454

Kostin A.A. – Dr. Sc., professor, First Deputy of General Director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, ORCID 0000-0002-0792-6012,

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sekr.urology@gmail.com, AuthorID 683661

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, sekr.urology@gmail.com, ORCID 0000-0003-0206-043X

Инфравезикальная обструкция функционального характера (ФИВО) у женщин является одной из актуальных и сложно решаемых задач функциональной урологии. Жалобы пациенток весьма разнообразны, что затрудняет правильную диагностику и выбор тактики лечения. Женщины с ФИВО могут предъявлять жалобы не только на продолжительное, затрудненное или прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, но и на частые позывы к мочеиспусканию. Если не проведено специального обследования, включая комбиниро-

ванное уродинамическое исследование, то таких женщин могут длительно и безуспешно лечить от хронического цистита, гиперактивного мочевого пузыря и т.п. [1].

Распространенность ФИВО среди женщин по данным различных авторов составляет около 24%. Самой распространенной формой является дисфункциональное мочеиспускание (ДМ), которое наблюдают у 70% всех женщин с ФИВО [2].

Дисфункциональное мочеиспускание представляет собой нарушение расслабления мышц тазового дна во время мочеиспускания при отсутствии манифестного неврологического заболевания. Клинически

чаще всего ДМ проявляется прерывистым и/или колеблющимся потоком мочи. Диагностика ДМ для врачей общей практики чаще всего затруднительна из-за отсутствия специальных методов обследования (специализированные опросники, уродинамические методы исследования) [3].

В качестве консервативного лечения широко применяют различного рода тренировки мышц тазового дна, в том числе с использованием метода биологической обратной связи (БОС) [4,5]. В рекомендациях Европейской и Американской урологических ассоциаций БОС-терапия представлена, как

один из стандартов лечения ФИВО [6].

Отечественные специалисты также активно применяют БОС-терапию при ФИВО легкой и средней степени у женщин. Для опознания необходимой группы мышц мы используем «тестовую» электростимуляцию мышц тазового дна перед сеансом БОС, что позволяет повысить эффективность лечения [7]. С появлением новых методов воздействия на мышцы тазового дна, в том числе экстракорпоральной электромагнитной стимуляции (ЭЭМС), стало возможным повысить эффективность лечения данной когорты пациенток путем комбинации различных методик тренировок мышц тазового дна [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование результатов лечения ФИВО легкой и средней степени методом БОС-терапии в качестве монотерапии и в сочетании с ЭЭМС, с оценкой по шкале PGI-I и данным урофлоуметрии.

Комплексно обследовано 110 женщин с симптомами ФИВО в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – 37,5 лет). Из исследования исключены 18 пациенток: 7 – с наличием пролапса органов малого таза; 2 – с полипом уретры и 9 – с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Таким образом, сформирована группа из 92 пациенток с ФИВО, подтвержденной уродинамически.

Таблица 1. Вопросы шкалы «Общего впечатления пациента об улучшении» (Patient Global Impression of Improvement – «PGI-I») и варианты ответов

	Вариант ответа на английском языке	Вариант ответа на русском языке	Упрощенный вариант
1	Very much better	Значительно лучше	Улучшение
2	Much better	Намного лучше	
3	Little better	Немного лучше	Без изменений
4	No change	Без изменений	
5	Little worse	Немного хуже	Ухудшение
6	Much worse	Намного хуже	
7	Very much worse	Значительно хуже	

Для субъективной оценки женщинами результатов лечения нами была использована шкала «Общего впечатления пациента об улучшении» – PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), предложенная W.Guy в 1976 г. [9]. Данная шкала является простым и понятным инструментом, где пациентке предлагают оценить степень улучшения, отметив один из 7 вариантов ответа (табл. 1). В настоящем исследовании при оценке общей результативности лечения мы использовали упрощенный вариант шкалы PGI-I, согласно которой клиническим улучшением считали варианты ответов 1 и 2.

Объективные методы контроля: урофлоуметрия (УФМ) дважды с определением остаточной мочи. Перед назначением терапии с целью объективизации жалоб и подтверждения диагноза всем пациенткам выполнено комбинированное уродинамическое исследование в сочетании с электромиографией (ЭМГ) мышц тазового дна.

До начала лечения пациентки были рандомизированы на две группы. В I группе (n = 46) лечение проводили методом БОС с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна: сеансы – 2 раза в неделю, всего – 10. Во II группе (n = 46) помимо БОС-терапии с тестовой ЭЭМС мышц тазового дна 2 раза в неделю всем пациенткам выполняли ЭЭМС: сеансы также 2 раза в неделю, всего – 10.

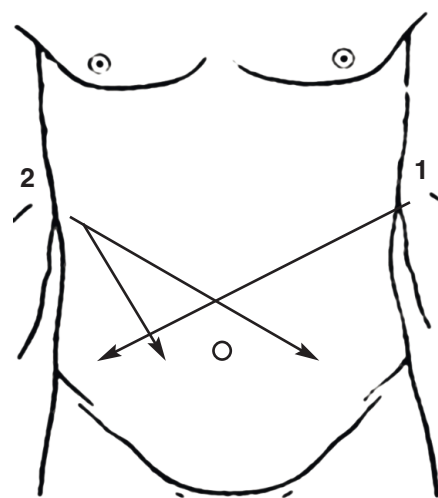
Основной задачей БОС-терапии является развитие способности

самой пациентки к произвольному (на первых этапах) а, в дальнейшем, произвольному управлению мышцами тазового дна. Для проведения БОС терапии мы использовали аппарат «Urostym» компании Laborie (рис. 1), а для регистрации ЭМГ активности – наружные электроды, размещаемые на передней брюшной стенке и вагинальный датчик (рис. 2).

На первом этапе лечения всем пациенткам в течение 1-2 минут проводили электростимуляцию мышц тазового дна для «опознавания» необходимой для тренировки группы мышц. Процедуру БОС выполняли в «негативном» режиме, то есть направленном на расслабление мышц тазового дна. Продолжительность занятия составляла 20 минут. Во время сессии осуществляли непрерывный мониторинг в режиме реального времени ЭМГ активности мышц тазового дна и мышц



Рис. 1. Аппарат для проведения БОС-терапии «Urostym»



1. Заземляющий электрод
2. Активные электроды

Рис. 2. Расположение накожных электродов во время сеанса БОС-терапии

передней брюшной стенки. Женщины сознательно управляли мышцами тазового дна с помощью мультимедийных игровых приложений, в соответствии с заданными в компьютерной программе параметрами.

Пациенткам II группы перед БОС-терапией с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна, проводили сеанс ЭЭМС на аппарате «Авантрон», с вмонтированным в кресло электромагнитным генератором, в течение 20 мин с использованием программ №13 (частота 20Гц, мощность 75%), направленной на расслабление мышц тазового дна (рис. 3).



Рис. 3. Аппарат «Авантрон» для экстракорпоральной электромагнитной стимуляции мышц тазового дна

Клиническую эффективность оценивали после лечения (через 8 недель) по данным опросника PGI-I и показателям урофлоуметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения у всех участниц исследования отмечены выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), сниже-

ние максимальной (Q_{max}) и средней (Q_{ave}) скоростей мочеиспускания при урофлоуметрии, а также наличие остаточной мочи (PVR). Во время комбинированного уродинамического исследования в сочетании с ЭМГ мышц тазового дна у всех пациенток выявлена патологическая ЭМГ-активность тазового дна, соответствующая непроизвольным сокращениям (дискоординации) периуретральных попеременно-полосатых мышц в фазе опорожнения, приводящим к прерыванию или замедлению потока мочи.

По основным УФМ показателям пациентки I и II групп исходно статистически не различались: $p > 0,05$ (табл. 2).

Через 8 недель после проведенного лечения 27 (58,7%) пациенток I группы отметили улучшение по шкале PGI-I, а 19 (41,3%) – оценили результат лечения, как «без изменений». Ухудшения в результате лечения не отметила ни одна из участниц исследования. У этих же женщин зарегистрировано: увеличение Q_{max} с $11,4 \pm 3,0$ до $19,5 \pm 2,5$ или на

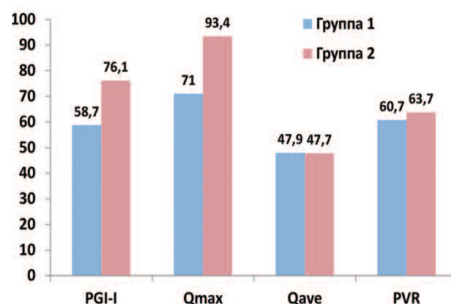


Рис. 4. Относительное улучшение (в %) основных клинических показателей после лечения в группах

71,0%; Q_{ave} – с $7,3 \pm 3,0$ до $10,8 \pm 2,5$

или на 47,9%, уменьшение количества остаточной мочи с $68,4 \pm 1,1$ до $26,9 \pm 0,9$ или на 60,7% (табл. 2, рис. 4).

Во II группе 35 участниц исследования (76,1%) оценили результат лечения по шкале PGI-I как улучшение, а 11 (23,9%), – как «без изменений». Ухудшений состояния не отмечено. Также наблюдали: увеличение Q_{max} с $12,1 \pm 2,7$ до $23,4 \pm 2,5$ или на 93,4%; Q_{ave} – с $8,6 \pm 3,5$ до $12,7 \pm 2,5$ или на 47,7%; уменьшение количества остаточной мочи – с $59,3 \pm 1,6$ до $21,5 \pm 0,9$ или на 63,7% (табл. 2, рис. 4).

Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования продемонстрирована эффективность БОС-терапии, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ЭЭМС у пациенток с ФИВО. С помощью шкалы «Общего впечатления пациента об улучшении» (PGI-I) подтверждено выраженное симптоматическое действие метода БОС-терапии у 58,7%, а в сочетании с ЭЭМС тазового дна – у 76,1% женщин ($p < 0,05$). Шкала проста в использовании и отражает общее впечатление пациентов от проведенного лечения. Она также позволяет врачу оценить удовлетворенность пациента от результатов лечения.

Комбинированная терапия БОС и ЭЭМС тазового дна оказалась статистически эффективнее монотерапии БОС по влиянию на показатели урофлоуметрии: достигнуто увеличение Q_{max} на 71,0% и 93,4%, соответственно. Статистическая достоверность достигнута, как по динамике показателей внутри каждой группы, так и между группами ($p < 0,05$). Статистические различия также были зарегистрированы по динамике Q_{ave} и PVR группам ($p < 0,05$). Однако межгрупповых различий по этим параметрам достигнуто не было.

Таблица 2. Динамика клинических параметров у пациенток с ФИВО до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения	
	I гр	II гр	I гр	II гр
Q_{max} (мл/сек)	$11,4 \pm 3,0$	$12,1 \pm 2,7$	$19,5 \pm 2,5$	$23,4 \pm 2,5$
Q_{ave} (мл/сек)	$7,3 \pm 3,0$	$8,6 \pm 3,5$	$10,8 \pm 2,5$	$12,7 \pm 2,5$
Объем остаточной мочи (мл)	$68,4 \pm 1,1$	$59,3 \pm 1,6$	$26,9 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,9$

По данным ранее проведенных исследований эффективность метода БОС без электростимуляции мышц тазового дна составляет лишь 45%. В сочетании с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна эффективность значительно возрастает [10]. Комбинация методик БОС и ЭЭС повышает общую эффективность еще, в среднем, на 20%. Такой подход представляет собой эффективный и неинвазивный способ лечения дисфункционального мочеиспускания и ФИВО у женщин,

позволяет пациентке обучиться управлению нужными группами мышц тазового дна и потоком мочи во время мочеиспускания.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность любого метода, помимо других факторов, во многом определяет правильность отбора пациентов. Успешные результаты, продемонстрированные в данном исследовании, касаются именно пациенток с дисфункциональным мочеиспусканием без осложняющих факторов и сопутствующих заболеваний.

ВЫВОДЫ

БОС – терапия в сочетании с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ЭЭС тазового дна являются малоинвазивными, безопасными и эффективными методами лечения дисфункционального мочеиспускания у женщин. Комбинация методик может быть рекомендована в качестве терапии первой линии при легкой и средней степени функциональной обструкции у женщин. ■

Ключевые слова: биологическая обратная связь, инфравезикальная обструкция у женщин, нарушение мочеиспускания, женская и функциональная урология.

Key words: biological feedback, female bladder outlet obstruction, urinary disorders, female and functional urology.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150

Резюме:

Введение. Инфравезикальная обструкция функционального характера (ФИВО) у женщин является одной из актуальных и сложно решаемых задач функциональной урологии. В качестве консервативного лечения широко применяют тренировки мышц тазового дна, в том числе с использованием метода биологической обратной связи (БОС).

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование результатов лечения ФИВО легкой и средней степени методом БОС с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной электромагнитной стимуляцией мышц ЭЭС тазового дна, с оценкой по шкале PGI-I и данным урофлоуметрии.

Сформирована группа из 92 пациенток с ФИВО, подтвержденной уродинамически, которые до начала лечения были рандомизированы на две группы: в I (n = 46) - лечение проводили методом БОС (сеансы - 2 раза в неделю, всего - 10); во II (n = 46), помимо БОС, - всем женщинам выполняли ЭМСТД (сеансы также 2 раза в неделю, всего - 10). По основным УФМ показателям пациентки I и II групп исходно статистически не различались (p > 0,05).

Клиническую эффективность оценивали после лечения (через 8 недель) по результатам заполнения опросника PGI-I и данных урофлоуметрии.

Результаты. В I группе 27 (58,7%) пациенток отметили улучшение по шкале PGI-I, а 19 (41,3%) - оценили результат лечения, как «без изменений». У этих же женщин зарегистрировано: увеличение Qmax с 11,4 ± 3,0 до 19,5 ± 2,5 или на 71,0%; Qave - с 7,3 ± 3,0 до 10,8 ± 2,5 или на 47,9%; уменьшение количества остаточной мочи с 68,4 ± 1,1 до 26,9 ± 0,9 или на 60,7%.

Во II группе 35 участниц исследования (76,1%) оценили результат лечения по шкале PGI-I как улучшение, а 11 (23,9%), - как «без изменений». Увеличение Qmax - с 12,1 ± 2,7 до 23,4 ± 2,5 или на 93,4%; Qave - с 8,6 ± 3,5 до 12,7 ± 2,5 или на 47,7%; уменьшение количества остаточной мочи - с 59,3 ± 1,6 до 21,5 ± 0,9 или на 63,7%.

Summary:

The results of the comparative study of biofeedback with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combination with extra-corporeal magnetic stimulation of the pelvic floor muscles with functional infravesical obstruction in women

L.Yu. Borisenko, A.V. Sivkov, V.V. Romikh, A.V. Zakharchenko, V.V. Panteleyev, A.A. Kostin, O.I. Apolikhin

Introduction. The functional bladder outlet obstruction (fBOO) in women is one of the urgent and difficult tasks of functional urology. As a conservative treatment, pelvic floor muscle training is widely used, including using the method of biofeedback (BFB).

Materials and methods. A comparative study of the results of mild-to-moderate fBOO treatment with the method of BFB with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combination with electromagnetic stimulation of the pelvic floor muscles (EMS) was conducted. The evaluation of results was carried out with the use of PGI-I scale and uroflowmetry (UFM).

A group of 92 patients with urodynamically confirmed fBOO was formed. Before the start of treatment all patients were randomly assigned to two groups. In group I (n = 46) the treatment was carried out using the BFB method (sessions - 2 times a week, total - 10). In group II (n = 46) in addition to the BFB all women were given EMS (sessions also 2 times a week, total - 10). In terms of basic UFM parameters patients in groups I and II were not statistically different (p > 0.05). Clinical efficacy was evaluated after treatment during 8 weeks based on the results of PGI-I questionnaire and UFM data.

Results. In Group I, 27 (58.7%) patients reported an improvement on the PGI-I scale, and 19 (41.3%) rated the outcome of the treatment as “no change”. The same women registered: an increase in Qmax from 11.4 ± 3.0 to 19.5 ± 2.5 or by 71.0%; Qave - from 7.3 ± 3.0 to 10.8 ± 2.5 or by 47.9%; a decrease in the amount of residual urine from 68.4 ± 1.1 to 26.9 ± 0.9, or 60.7%.

In Group II, 35 participants in the study (76.1%) rated the result of treatment on the PGI-I scale as improvement, and 11 (23.9%) rated it as “no change”. The increase in Qmax - from 12.1 ± 2.7 to 23.4 ± 2.5 or

Статистическая достоверность достигнута как по числу пациенток с улучшением в группах, так и по динамике Qmax как внутри групп, так и между ними ($p < 0,05$). Ухудшения в результате лечения не отметила ни одна из участниц исследования. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Выводы. БОС - терапия в сочетании с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ЭЭМС тазового дна являются малоинвазивными, безопасными и эффективными методами лечения дисфункционального мочеиспускания у женщин. Комбинация методик может быть рекомендована в качестве терапии первой линии при легкой и средней степени ФИВО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

93.4%; Qave - from 8.6 ± 3.5 to 12.7 ± 2.5 or by 47.7%; a decrease in the amount of residual urine from 59.3 ± 1.6 to 21.5 ± 0.9 , or by 63.7%.

Statistical significance was achieved, both in the number of patients with improvement in the groups, and in the dynamics of Qmax both within and between groups ($p < 0.05$). None of the study participants noted any deterioration due to treatment. No adverse events were reported during the study.

Findings. BFB - therapy combined with test electrostimulation of the pelvic muscles, both in mono-therapy mode and in combination with EMS, are minimally invasive, safe and effective methods of treating dysfunctional urination in women. A combination of techniques can be recommended as a first-line therapy for mild to moderate fBOO.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malde S, Solomon E, Spilotros M, Mukhtar B, Pakzad M, Hamid R, et al. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. *Low Urin Tract Symptoms* 2019;11(1):72-77. doi: 10.1111/luts.12196
2. Lin CD, Kuo HC, Yang SS. Diagnosis and Management of Bladder Outlet Obstruction in Women. *Low Urin Tract Symptoms* 2016;8(1):30-7. doi: 10.1111/luts.12094.
3. Золотухин О.В., Сивков А.В., Ромих В.В., Борисенко Л.Ю., Мадькин Ю.Ю., Кочетов М.В., и др. Дисфункциональное мочеиспускание у женщин: диагностика и лечение. Методические рекомендации, Воронеж, 2014 г., 26 с.
4. Ромих В.В., Захарченко А.В., Борисенко Л.Ю. Применение метода биологической обратной связи и ботулинического токсина типа А при функциональной инфравезикальной обструкции у женщин. Междисциплинарный симпозиум «Актуальные вопросы нейроурологии». Тезис. Хроническая тазовая боль. Нижний Новгород, 14 июня 2013 г.
5. Romikh V.V., Borisenko L.U., Zakharchenko A.V. Biofeedback treatment effects in dys-functional voiding women. EUGA 3-rd light leading. Abstracts. Vol.1.p.108.
6. Meier K, Padmanabhan P. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Urol* 2016 Jul;26(4):334-41.
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ромих В.В., Коршунова Е.С., Кукушкина Л.Ю. Метод биологической обратной связи при дисфункциональном мочеиспускании у женщин. *Врач* 2010;(10):54-56.
8. Куликов А.Г., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Ромих В.В., Захарченко А.В., и др. Экстракорпоральная магнитная стимуляция нервно-мышечного аппарата тазового дна в урологической практике. Учебное пособие, Москва, 2017 г., 28 с.
9. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revision ed. US Department of Health, Education, and Welfare (ADM) Rockville. MD: National Institute of Mental Health. 1976: 534-537. URL: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw/page/n1>
10. Ромих В.В., Борисенко Л.Ю., Архиреев А.С. Метод биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи и дисфункциональном мочеиспускании у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(1):81-83.

REFERENCES (3, 4, 7, 8, 10)

3. Zolotukhin O.V., Sivkov A.V., Romikh V.V., Borisenko L.YU., Madykin YU.YU., Kochetov M.V., i dr. Disfunktsional'noye mocheispuskaniye u zhenshchin: diagnostika i lecheniye. [Dysfunctional urination in women: diagnosis and treatment]. Metodicheskiye rekomendatsii, Voronezh, 2014 g., 26 p. (In Russian)
4. Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Borisenko L.YU. Primeneniye metoda biologicheskoy obratnoy svyazi i botulinicheskogo toksina tipa A pri funktsional'noy infravezikal'noy obstruktsii u zhenshchin. Mezhdistsiplinarnyy simpozium. [The use of the biofeedback method and botulinum toxin type A for functional infravesical obstruction in women]. «Aktual'nyye voprosy neyrourologii. Tezic. Xronicheskaya tazovaya bol'. Nizhniy Novgorod, 14 iyunya 2013 g. (In Russian)
7. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Romikh V.V., Korshunova Ye.S., Kukushkina L.YU. Metod biologicheskoy obratnoy svyazi pri disfunktsional'nom mocheispuskaniy u zhenshchin. [Use of biological feedback technique in women with dysfunctional voiding]. *Vrach* 2010;(10):54-56. (In Russian)
8. Kulikov A.G., Kasyan G.R., Pushkar' D.YU., Kupriyanov YU.A., Romikh V.V., Zakharchenko A.V., i dr. Ekstrakorporal'naya magnitnaya stimulyatsiya nervno-myshechnogo apparata tazovogo dna v urologicheskoy praktike. Uchebnoye posobiye, Moskva, 2017g., 28 p. (In Russian)
10. Romikh V.V., Borisenko L.YU., Arkhireyev A.S. Metod biologicheskoy obratnoy svyazi pri stressovom nederzhaniy mochi i disfunktsional'nom mocheispuskaniy u zhenshchin. [Biofeed-back in treatment of stress urinary incontinence and dysfunctional voiding in women]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2013;(1):81-83. (In Russian)

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии – UroEdu.ru



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

Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий

В.Б. Филимонов^{1,4}, Р.В. Васин^{1,4}, И.В. Васина⁴, А.Д. Каприн^{2,3,5}, А.А. Костин^{2,3}

¹Кафедра урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава, г. Рязань, Россия

²Кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, г. Москва, Россия

³Кафедра урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, г. Москва, Россия

⁴Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», г. Рязань, Россия

⁵ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Филимонов В.Б. – заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Рязань, v.filimonov@rzgmu.ru, AuthorID 695390

Filimonov V.B. – head of the Department of urology and Nephrology at the Ryazan state Medical University of the Ministry of health of Russia, State budgetary institution of the Ryazan region

«City clinical hospital № 11», Ryazan, v.filimonov@rzgmu.ru

Васин Р.В. – к.м.н., врач уролог, доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи и организационной работе ГБУ РО «ГКБ № 11», rw@mail.ru, AuthorID 763346

Vasin R.V. – PhD, urologist, associate professor of the Department of Urology and Nephrology of Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia of Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Regional Uroprohology Center, Head of the Surgical N Department of the of the City Clinical Hospital №11, Ryazan, rw@mail.ru, ORCID 0000-0002-0216-2375

Васина И.В. – гинеколог, Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», gkb11rzn@yandex.ru, AuthorID 763488,

Vasina I. V. – gynecologist, State budgetary institution of the Ryazan region «City clinical hospital № 11», gkb11rzn@yandex.ru

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, contact@nmirc.ru, AuthorID 96775

Kaprin A.D. – Dr. Sc., Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the fsbi «SIC radiology» of the Ministry of health of Russia; head of the Department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the medical faculty of The medical Institute of the Russian University of Friendship of Peoples, contact@nmirc.ru, ORCID 0000-0001-8784-8415

Костин А.А. – профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН; заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, г. Москва, kostin@nmirc.ru, AuthorID 193454

Kostin A.A. – Professor of the Department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the medical faculty Of the medical Institute of the RUDN, head of the Department of urology, Oncology and radiology of the FPC Mr of the Medical Institute of the Russian University of Friendship of Peoples, Moscow, kostin@nmirc.ru, ORCID 0000-0002-0792-6012

Актуальность оперативного лечения пролапса гениталий (ПГ) не вызывает сомнения, в связи со значительной распространенностью ПГ у женщин (11,4–41%) и риском операции по поводу этого заболевания (2,7–11%) [1].

Оперативное лечение ПГ остается единственным эффективным методом лечения. При этом операции по устранению ПГ с использованием современных полипропиленовых сеток, создающих надежный каркас для органов таза, являются патогенетически обоснованными, так как основываются на «замене» поврежденной и неполноценной тазовой фасции на новую (неофасциогенез) [2,3].

Несмотря на преимущества использования полипропиленовых сеток, эффективность которых достигает 81–95,8% [4-9], проблема безопасности их применения оста-

ется актуальной, так как это сопряжено с риском специфических осложнений: эрозий слизистой влагалища и мочевого пузыря, синехий влагалища, уретро-влагалищных свищей, сморщиваний протеза, хронического болевого синдрома, инфицирования и экстружии сетки [4, 6].

Одним из направлений профилактики возникновения осложнений, связанных с постановкой во влагалище сеток, является усовершенствование сетчатых имплантатов (уменьшение поверхностной плотности и площади соприкосновения с тканями без уменьшения формоустойчивости) и способов их установки [10, 11].

С целью профилактики осложнений, обусловленных применением сеток при ПГ, проведен ряд работ, посвященных разработке показаний к использованию синтетических полипропиленовых сеток [9, 12, 13, 14]. Авторы считают необхо-

димой экстраперитонеальную кольпопексию сетчатым имплантом при ПГ только в случае повышенного риска рецидива заболевания: при тяжелых степенях дисплазии соединительной ткани (ДСТ); при наличии дефекта тазовой фасции, тяжелых (III–IV степени) и рецидивных форм ПГ, наличии экстрагенитальных заболеваний; пожилым женщинам; при ожирении.

Существует необходимость в углубленном изучении факторов, влияющих на развитие рецидива ПГ, и обосновании объективных критериев отбора пациенток для оперативного лечения с использованием собственных тканей или с помощью полипропиленовых сеток.

Цель исследования: разработать критерии отбора пациенток для оптимального метода оперативной коррекции ПГ влагалищным доступом с использованием собственных тканей или полипропиленовых имплантатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно цели исследования проведено проспективное исследование, в которое были включены 93 пациентки старше 18 лет с симптомным ПГ II–IV стадии по классификации POP-Q, согласившихся на оперативное лечение и участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

- беременность;
- облучение малого таза в анамнезе;
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания, являющиеся абсолютным противопоказанием к оперативному лечению;
- изолированное ректоцеле;
- острые воспалительные процессы органов малого таза;
- злокачественные и предраковые заболевания гениталий;
- невозможность наблюдать пациентку в течение 24 мес после операции;
- поливалентная аллергия, в связи с риском развития реакции отторжения полипропиленового имплантата.

Рандомизация исследования проводилась методом «слепых конвертов», в результате пациентки были разделены на две группы в зависимости от способа коррекции ПГ. В I-ю группу (n=43) вошли женщины, которым была выполнена влагалищная операция с использованием собственных тканей; во II-ю (n=50) – пациентки, оперированные по разработанному нами способу вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии перфорированным

сверхлегким (поверхностная плотность 19 г/м²) полипропиленовым имплантатом (патент РФ №2538796, заявка на изобретение №2013102790/14 от 05.02.2013, опублик. 10.01.2015)[15]. Хирургические методы были стандартизированы. Характер выполненных операций представлен в таблице 1.

Пластику передней и задней стенок влагалища, перинеолеваторопластику, влагалищную гистерэктомию по Мейо с кульдопластикой по Макколлу, экстирпацию матки трансабдоминальным доступом, ампутацию шейки матки по Шредеру и Штурмдорфу, пластику шейки матки методом расслоения по Ельцову-Стрелкову, проводили по известным методикам [16, 17].

Основные хирургические приемы предложенного способа коррекции ПГ заключаются в следующем: 1) широкое выделение паравагинального пространства с обязательной мануальной идентификацией необходимых анатомических ориентиров; 2) использование двух рукавов, перфорирующих obturatorные отверстия; 3) подготовка импланта из легкой полипропиленовой сетки в форме равнобедренной трапеции с перфорационными отверстиями для уменьшения массы сетки и площади соприкосновения импланта с тканями; 4) подготовка импланта индивидуальных размеров с целью перекрытия дефектов фасций; 5) субфасциальная установка импланта и тщательное его расправление без натяжения, с фиксацией заднего края сетки к парацервикальным тканям при сохранении матки или к шву по

Макколлу при выполнении гистерэктомии, а переднего края — к лобково-шеечной фасции у переднего разреза влагалища; 6) ушивании раны влагалища без иссечения слизистой.

Всем пациенткам в предоперационном периоде для установления диагноза и показаний к оперативному вмешательству, определения объема операции было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, общий осмотр пациентки с оценкой эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и половой систем. При гинекологическом исследовании оценку степени пролапса проводили в покое и при натуживании с определением ведущей точки пролапса по классификации POP-Q.

Выявление и определение степени выраженности ДСТ у каждой пациентки проводили по балльной шкале по Аббакумовой Л.Н. [18]. При первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не превышает 12 баллов, при умеренной — 23, при выраженной степени тяжести — 24 и более.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и мочевыделительной системы выполняли с помощью ультразвуковых аппаратов General Electric Logic-400 (США), Sonoline G 60 S (ФРГ) и Aloka SSD 1400 (Япония). Производили абдоминальное, влагалищное и промежностное сканирование с использованием датчиков 3,5; 5,0 и 7 МГц. При УЗИ оценивали форму, размеры и положение мочевого пузыря и матки, их патологические изменения, состояние придатков, объем остаточной мочи, конфигурацию шейки мочевого пузыря, состояние уретры и периуретральных тканей, задний уретровезикальный угол, подвижность уретровезикального сегмента, состояние мышечных и связочных структур тазового дна, наружный и внутренний сфинктеры заднего

Таблица 1. Объем выполненных оперативных вмешательств, %

Название операции	Группа	
	I	II
Коррекция переднего отдела тазового дна сеткой	0	100,0*
Коррекция заднего отдела тазового дна сеткой	0	20,0
Пластика передней стенки влагалища собственными тканями	100*	0
Пластика задней стенки влагалища местными тканями	18,6*	0
Влагалищная гистерэктомию по Мейо с кульдопластикой по Макколлу	23,3	18,0
Ампутация шейки матки по Штурмдорфу	4,7	4,0
Ампутация шейки матки по Шредеру	16,3	14,0
Пластика шейки матки методом расслоения по Ельцову-Стрелкову	4,7	6,0
Перинеолеваторопластика	72,1	66,0

Примечание — *различия достоверны при сравнении показателей I группы со II группой (p≤0,05)

Таблица 2. Распределение пациенток по классификации POP-Q,%

Группы	Стадия пролапса								Элонгация шейки матки	
	Ва II	Ва III	Ва IV	Вр I	Вр II	Вр III	ВрIV	СIII		СIV
I	23,3	55,8	20,9	4,7	4,7	7,0	2,3	14,0	14,0	25,6
II	26,0	54,0	20,0	6,0	6,0	6,0	2,0	14,0	14,0	24,0
Всего	24,7	54,9	20,5	5,4	5,4	6,5	2,2	14,0	14,0	24,8

Примечание — различия недостоверны при сравнении групп ($p>0,05$)

прохода, высоту и степень выраженности сухожильного центра промежности, состояние ректовагинальной перегородки, деформацию контура передней стенки прямой кишки [13].

Отдаленные результаты оперативного вмешательства были прослежены у больных в сроки от 1 до 5 лет. Контрольное обследование пациенток проводили в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно.

Статистическую обработку массива данных проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Рассчитывали следующие показатели: среднее арифметическое (M); стандартное отклонение (CO); коэффициент вариации; асимметрию и эксцесс с оценкой их репрезентативности по t-критерию Стьюдента; коэффициент корреляции (r); степень вероятности возможной ошибки (p). При оценке существенности различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности по критериям Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95,0% ($p\leq 0,05$). Для выявления доли факториального и случайного влияния проводили дисперсионный анализ полученных результатов. Коэффициент корреляции и его достовер-

ность рассчитывали по Браве-Пирсон, где 0,3–0,5 – умеренная, 0,5–0,7 – значительная и 0,7–0,9 – сильно выраженная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что средний возраст пациенток варьировал от 46 лет до 81 года и составил в I группе соответственно $58\pm 11,7$, во II – $59,5\pm 8,7$ ($p>0,05$). Средняя продолжительность заболевания в группах составила соответственно $7,7\pm 5,5$ и $7,5\pm 6,0$ ($p>0,05$), а возраст появления первых симптомов ПГ – $50,6\pm 6,5$ и $51,1\pm 5,4$ года, соответственно ($p>0,05$).

Распределение пациенток по стадиям ПГ POP-Q представлено в таблице 2 и было сопоставимо между собой. IV стадия ПГ выявлена у 24,3% пациенток, III стадия – у 51,5%.

Частота заболеваний, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления (ХОБЛ, запоры), составила в I группе 30,2% и во II – 30,0%. В постменопаузе находилось 90,7% пациенток I группы и 90,0% – II ($p>0,05$). Почти у каждой пятой пациентки в обеих группах причиной менопаузы была ранее перенесенная гистерэктомия. Умеренная и выраженная степень тяжести ДСТ по результатам оценки фенотипических

признаков ДСТ по Аббакумовой Л.Н. выявлена у 66,0% пациенток.

Результаты нашего исследования коррелируют с исследованием Чечневой М.А., так анализ данных эхографии тазового дна выявил у 66,9% пациенток характерные для ПГ изменения (табл. 3)[13].

Истончение мышечных пучков ножек леваторов (m. bulbocavernosus) в среднем до $1\pm 0,4$ см, диастаз мышц в области сухожильного центра в среднем до $1,9\pm 1,3$ см, деформацию и уменьшение высоты сухожильного центра в среднем до $0,9\pm 0,4$ см. Дефекты тазовой фасции диагностированы у всех пациенток. У всех женщин с ректоцеле (25,5% и 22,0% пациенток в I и II группах соответственно) при УЗИ выявлена деформация контура прямой кишки в виде «мешковидного» выпячивания стенки. Достоверных различий между исследованными группами по результатам УЗИ не выявлено ($p>0,05$).

Средняя длительность оперативного вмешательства зависела от объема операции и составила $50,9\pm 20,9$ и $55,7\pm 19,7$ мин в I и II группах соответственно ($p>0,05$).

Рассматривая структуру рецидивов ПГ (табл. 4), необходимо отметить, что анатомическим (объективным) рецидивом ПГ мы считали появление пролапса II и последующих стадий по классификации POP-Q (ICS, 1996).

Согласно данным мировой литературы при оперативном лечении ПГ собственными тканями рецидивы возникают до 40% [14,19,20]. Эффективность использования сетчатых имплантатов по данным лите-

Таблица 3. Показатели структур тазового дна у пациенток до операции по данным УЗИ, см (M±CO)

Группы	Высота сухожильного центра	Ширина m. bulbocavernosus	Диастаз m. levator
I	$0,9\pm 0,4^*$	$1\pm 0,4^*$	$2,0\pm 1,3^*$
II	$0,9\pm 0,4^*$	$1\pm 0,4^*$	$1,8\pm 1,3^*$
Норма	1,0-2,4	1,4-2,2 см	Нет диастаза

Примечание — *различия достоверны при сравнении показателей с нормативными ($p\leq 0,05$)

Таблица 4. Рецидивы ПГ, n (%)

Группа	Изолированное цистоцеле II-III ст	Изолированное ректоцеле II-III ст.	Сочетание цистоцеле II-III ст. с ректоцеле II-III ст.	апикальный пролапс II-III ст.	цисторектоцеле II-III ст. с апикальным пролапсом II-III ст.	Всего:
I	20,9*	2,3*	25,6*	2,3	4,7*	55,8*
II	0	10,0	0	0	0	10,0

Примечание — *различия достоверны при сравнении показателей I группы с II и III группами ($p\leq 0,05$)

ратуры достигает 80,5% – 95,8% [1,7,10,14,21]. Наши данные коррелируют с исследованиями других авторов. В послеоперационном периоде, через 6 месяцев после операции, рецидив ПГ выявлен у 55,8% пациенток I группы и у 10,0% — II ($p<0,05$). Большинство рецидивов ПГ (53,5%) диагностированы у пациенток I группы в оперированных отделах в отличие от пациенток, оперированных с помощью сеток (0% во II, $p<0,05$), что свидетельствует о меньшей эффективности операций собственными тканями.

По данным УЗИ тазового дна пациенток двух групп через 6 месяцев после операции отмечено статистически значимое увеличение высоты сухожильного центра и уменьшение диастаза леваторов в сравнении с дооперационными значениями, при этом ширина *m. bulbocavernosus* осталась неизменной (рис. 1,2).

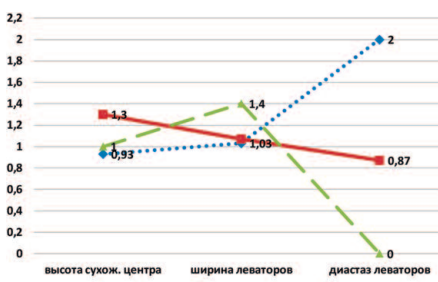


Рис. 1. Динамика изменения размеров структур тазового дна до и после операции у пациенток I группы

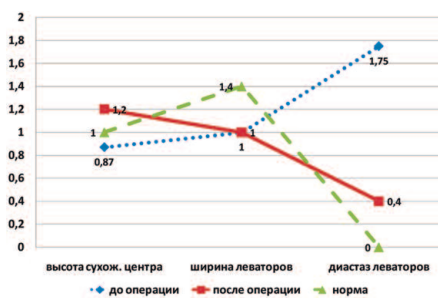


Рис. 2. Динамика изменения размеров структур тазового дна до и после операции у пациенток II группы

Сравнение числа пациенток с ультразвуковыми признаками дефекта лобково-шеечной фасции до и после операции выявило их достоверное уменьшение в 2 группах (рис. 3). Межгрупповой анализ числа пациенток с эхографическими признаками дефекта лобково-ше-

ечной фасции после операции доказал большую (в 17 раз) эффективность вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовым имплантом в сравнении с пластикой передней стенки влагалища собственными тканями (7,0% против 51,2%). Число пациенток с признаками дефекта ректо-вагинальной фасции оказалось в 3 раза больше в I группе (32,6%) в сравнении со II (10,0%), что свидетельствует о меньшей эффективности вагинальных операций по коррекции ректоцеле собственными тканями, чем с использованием полипропиленовых сеток (рис. 3).

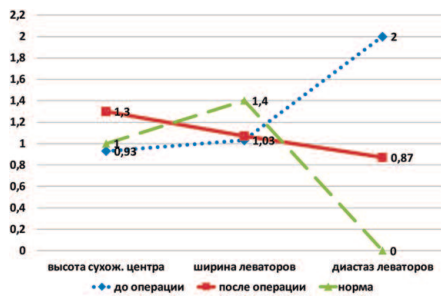


Рис. 3. Динамика количества пациенток I и II групп с ультразвуковыми признаками дефекта лобково-шеечной и ректо-вагинальной фасции до и после операции

Проведенный корреляционный анализ в I группе выявил наличие сильной связи рецидива ПГ со степенью выраженности ДСТ ($r=0,78$; $p<0,01$) и длительностью заболевания ($r=0,73$; $p<0,01$). Статистически значимой связи рецидива ПГ с заболеваниями, сопровождающимися повышением внутрибрюшного давления, и с фактом гистерэктомии в анамнезе, не выявлено. Длительность болезни у пациенток I группы с рецидивом ПГ после оперативного лечения и без рецидива ПГ достоверно отличалась ($p<0,01$) и составила $11,3\pm 4,6$ и $3,3\pm 2,5$ года, соответственно. Среди пациенток I группы с рецидивом ПГ после оперативного лечения у 54,0% выявлена умеренная и у 45,8% — выраженная степень ДСТ, что достоверно отличается от пациенток без рецидива ПГ, среди которых у 73,7% и у 26,3% была легкая и умеренная степень ДСТ.

УЗИ промежности до операции у пациенток I группы выявило достоверно худшие показатели размеров структур тазового дна у женщин с рецидивом ПГ в сравнении с аналогичными показателями у пациенток без рецидива (рис. 4).

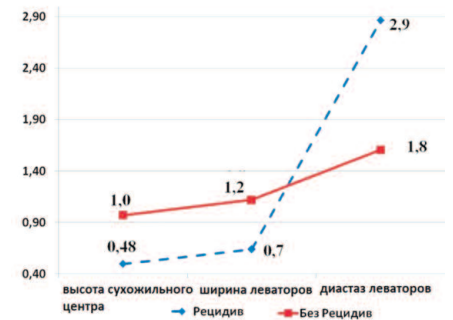


Рис. 4. Размеры структур тазового дна до операции у пациенток I группы с рецидивом ПГ и без рецидива (по данным УЗИ)

Корреляционный анализ установил наличие связи между показателями структур тазового дна по данным УЗИ со степенью выраженности ДСТ. Так, высота сухожильного центра и ширина *m. bulbocavernosus* имели сильную степень корреляции ($r=-0,8$; $p<0,01$ и $r=-0,86$; $p<0,01$, соответственно), диастаз леваторов — значительную ($r=0,55$; $p<0,01$). Значительная корреляция также выявлена между шириной *m. bulbocavernosus* по данным УЗИ и длительностью заболевания ($r=-0,66$; $p<0,01$).

Таким образом, установлена низкая эффективность оперативной коррекции ПГ собственными тканями и высокий риск его рецидива у пациенток с выраженной и умеренной ДСТ, длительностью болезни более 10 лет и имеющих выраженные ультразвуковые признаки несостоятельности мышц тазового дна.

У пациенток II группы корреляционный анализ выявил умеренную связь рецидива ПГ в неоперированном отделе со степенью выраженности ДСТ ($r=0,47$; $p<0,01$). У всех пациенток с рецидивом ректоцеле после оперативного лечения выявлена более выраженная степень тяжести ДСТ в отличие от пациенток без рецидива ПГ, у которых выраженная ДСТ выявлена только у 1,6%. ❏

Сравнительный анализ размеров структур тазового дна по данным УЗИ выявил, что у пациенток с рецидивом ректоцеле и у женщин, имевших ректоцеле до операции, ультразвуковые показатели структур тазового дна до операции статистически достоверно ($p \leq 0,05$) хуже, чем аналогичные показатели у пациенток без рецидива ПГ. Достоверных различий ультразвуковых показателей структур тазового дна до операции у пациенток с рецидивом ПГ и с коррекцией ректоцеле полипропиленовой сеткой и без рецидива выявлено не было ($p > 0,05$). Длительность болезни у пациенток II группы, условно разделенных по принципу наличия рецидива ректоцеле, достоверно не отличалась между собой и составила $6,4 \pm 2,5$ года у пациенток с рецидивом ректоцеле и $5,7 \pm 4$ года — без рецидива пролапса и без ректоцеле до операции ($p > 0,05$).

Выявлена корреляционная связь между показателями структур тазового дна по данным УЗИ и степенью выраженности ДСТ. Так, высота сухожильного центра и ширина *m. bulbocavernosus* имели выраженную корреляцию со степенью ДСТ ($r = -0,76$; $p < 0,01$ и $r = -0,77$; $p < 0,01$ соответственно), диастаз леваторов — значительную ($r = 0,59$; $p < 0,01$), а диастаз леваторов и длительность заболевания — умеренную ($r = 0,43$; $p < 0,01$). Наши данные коррелируют с исследованиями многих авторов доказывающих роль ДСТ в патогенезе ПГ, а также рецидива данного заболевания [22,23].

Таким образом, улучшение ультразвуковых показателей структур тазового дна и устранение дефектов лобково-шеечной и ректовагинальной фасций у пациенток II группы свидетельствуют о высокой эффективности вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовым им-

плантом. Более того, мы считаем, что выявленная корреляция между повреждениями структур тазового дна по УЗИ и степенью выраженности ДСТ у пациенток II группы, значительно повлияла на возникновение рецидива ректоцеле ($r = 0,47$; $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекцию пролапса гениталий влагалищным доступом с использованием полипропиленовых имплантов целесообразно проводить пациенткам с рецидивными формами заболевания, с выраженной и умеренно выраженной степенью ДСТ, длительностью болезни более 10 лет и имеющих выраженные ультразвуковые признаки несостоятельности мышц тазового дна: высоту сухожильного центра менее $0,7 \pm 0,3$ см, ширину *m. bulbocavernosus* менее $0,7 \pm 0,2$ см и диастаз леваторов более $2,8 \pm 0,5$ см. ■

Ключевые слова: пролапс гениталий, рецидив, влагалищные сетки, эхография тазового дна.

Key words: genital prolapse, relapse, vaginal mesh, pelvic ultrasound.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-152-157

Резюме:

Цель исследования: разработать критерии отбора пациенток для оптимального метода оперативной коррекции пролапса гениталий влагалищным доступом с использованием собственных тканей или полипропиленовых имплантов.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование, включавшее 93 пациентки (возраст 46-81 год), которые были разделены на две группы: 1-я группа ($n=43$) — выполнена влагалищная операция с использованием собственных тканей; 2-я ($n=50$) — влагалищная экстраперитонеальная кольпопексия перфорированным сверхлегким (поверхностная плотность 19 г/м^2) полипропиленовым имплантатом (патент РФ №2538796, заявка на изобретение №2013102790/14 от 05.02.2013, опубл. 10.01.2015). Всем пациенткам в предоперационном периоде было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе эхография тазового дна.

Результаты исследования. Через 6 месяцев после операции рецидив пролапса гениталий выявлен у 55,8% пациенток I группы и у 10,0% — II ($p < 0,05$). У пациенток I группы большинство рецидивов пролапса гениталий (53,5%) диагностированы в оперированных отделах в отличие от пациенток, оперированных с помощью сеток (0% во II, $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей эффективности операций собственными тканями. Статистический анализ доказал большую (в 17 раз) эффективность вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовым имплантом в сравнении с пластикой передней стенки влагалища собственными тканями (7,0% против 51,2%). В I группе выявлено наличие сильной корреляционной связи рецидива пролапса гениталий со степенью выраженности дисплазии соединительной ткани ($r = 0,78$; $p < 0,01$) и длительностью заболевания ($r = 0,73$; $p < 0,01$). Эхография промежности до операции у пациенток I группы выявила достоверно худшие показатели размеров структур тазового дна у женщин с рецидивом пролапса гениталий в сравнении с аналогичными показателями у пациенток без рецидива. Выявлена корреляция между повреждениями структур тазового дна по эхогра-

Summary:

Prognostic factors of recurrence of genital prolapse

V.B. Filimonov, R.V. Vasin, I.V. Vasina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin

Aim of the study: to develop the criteria for selection of patients for optimal surgical treatment of genital prolapse using autologous tissue or polypropylene meshes with a vaginal approach.

Material and methods. We performed a prospective study which included 93 patients (age: 46-81 years), who were divided in two groups: group 1 ($n=43$) - transvaginal operation using autologous tissue; group 2 ($n=50$) - transvaginal extraperitoneal colpopexy with a perforated extra-light (surface density 19 g/m^2) polypropylene mesh (Russian Federation patent №2538796, invention claim №2013102790/14 made on 05.02.2013, published on 10.01.2015). All patients underwent combined clinical and instrumental work-up, including pelvic floor ultrasonography, prior to surgery.

Results. Six months after the surgery prolapse recurrence was found in 55,8% patients from group I and in 10,0% patients from group II ($p < 0,05$). In patients from group I most of prolapse recurrences (53,5%) were found in operated site, unlike the patients who underwent mesh surgery (0% in group II, $p < 0,05$), which reflects lesser efficacy of autologous tissue surgery. Statistical analysis has proven a higher (17-fold) efficacy of transvaginal extraperitoneal colpopexy with polypropylene mesh when compared with autologous plasty of anterior vaginal wall (7,0% vs 51,2%). In group I there was a strong correlation between genital prolapse recurrence and severity of connective tissue dysplasia ($r = 0,78$; $p < 0,01$), and with duration of primary condition ($r = 0,73$; $p < 0,01$). Pre-surgery perineal sonography in patients from group I has shown significantly worse size parameters of pelvic floor structures in women with recurrent prolapse than in patients without recurrence. We found a correlation between damage to pelvic floor struc-

фии и степенью выраженности дисплазии соединительной ткани у пациенток II группы, что значимо повлияло на возникновение рецидива пролапса гениталий в неоперированном отделе ($r=0,47$; $p<0,01$).

Заключение. Коррекцию пролапса гениталий влагалищным доступом с использованием полипропиленовых имплантов целесообразно проводить пациенткам с рецидивными формами заболевания, с выраженной и умеренно выраженной степенью ДСТ, длительностью болезни более 10 лет и имеющих выраженные ультразвуковые признаки несостоятельности мышц тазового дна: высоту сухожильного центра менее $0,7\pm 0,3$ см, ширину m. bulbocavernosus менее $0,7\pm 0,2$ см и диастаз леваторов более $2,8\pm 0,5$ см.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

tures on sonography and severity of connective tissue dysplasia in group II patients, which significantly influenced genital prolapse recurrence in non-operated sites ($r=0,47$; $p<0,01$).

Conclusion. Transvaginal surgery for genital prolapse using polypropylene meshes is rational for patients with recurrent cases, with severe or moderate connective tissue dysplasia, duration of primary condition over 10 years and ultrasound features of pelvic floor insufficiency: height of tendinous center less than $0,7\pm 0,3$ cm, width of m. bulbocavernosus less than $0,7\pm 0,2$ cm and levator ani diastasis over $2,8\pm 0,5$ cm.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, Cundiff G, Richter H, Gantz M, et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolporrhaphy for pelvic organ prolapse. *JAMA* 2013;309(19): 2016–2024. doi: 10.1001/jama.2013.4919.
- Шарифулин М.А., Протопопова Н.В., Кравченко Н.А., Бурдукова Н.В. Коррекция пролапса гениталий с помощью синтетических материалов. *Сибирский медицинский журнал* 2012;(7):121–122.
- Малхасян, В.А. Анатомо - функциональное состояние нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов после экстраперитонеальной вагинопексии (операция Prolift): автореф. дис. ... канд. мед. наук М. 2012. 25 с.
- Абрамян, К.Н. Профилактика и лечение осложнений экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. 25 с.
- Салимова, Л.Я.К. Хирургическое лечение пролапса гениталий влагалищным доступом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. 33 с.
- Шкарупа Д.Д., Шпилея Е.С., Кубин Н.Д. Основные проблемы, ассоциированные с применением синтетических сетчатых эндопротезов во влагалищной хирургии недержания мочи и тазового пролапса на современном этапе. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(3):172–175.
- Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):88–93.
- Altman D, Vayrunen T, Engh ME, Axelsen S, Falconer C; Nordic Transvaginal Mesh Group. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapsed. *N Engl J Med* 2011;364(19):1826–36. doi: 10.1056/NEJMoa1009521.
- Withagen MI, Milani AL, den Boon J, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117(2Pt1):242–50. doi: 10.1097/AOG.0b013e318203e6a5.
- Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В., Каприн А.Д., Костин А.А. Оперативное лечение генитального пролапса с применением сверхлегких полипропиленовых сеток. *Урология* 2017;(2):14–23.
- Шкарупа Д.Д. Хирургическая реконструкция тазового дна у женщин при недержании мочи и пролапсе тазовых органов (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2014. 44 с.
- Марченко, Т.Б. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пролапса гениталий у женщин пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. 24 с.
- Чечнева М.А. Рациональная концепция комплексного обследования женщин с синдромом тазовой десценции и мочевой инконтиненцией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2011. 49 с.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5.
- Филимонов В.Б., Васин Р.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Васина И.В. Способ вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии перфорированным имплантатом. Патент РФ № 2538796 МПК А61 В17/42. (2006.01); заявка № 2013102790/14, 05.02.2013, опуб.10.01.2015. Бюл.1.
- Перинеология: Болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах [Под ред. В.Е. Радзинского]. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 336 с.
- McCall ML. Posterior culdeplasty; surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1957;10(6):595–602.
- Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Учебное пособие. СПб., 2006. 36 с.
- Zyczynski HM, Carey MP, Smith AR, Gauld JM, Robinson D, Sikirica V, et al. One-year clinical outcomes after prolapse surgery with nonanchored mesh and vaginal support device. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):587.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.001.
- 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;17(3):139–43. doi: 10.1097/SPV.0b013e3182175da6.
- Тарасов Н.И., Шульгин А.С. Коррекция функции мочевых путей при пролапсе тазовых органов у женщин. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):152–156.
- Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. *Акушерство гинекология репродукция* 2013;7(1):17–21.
- Хитарьян А.Г., Дульгер К.А., Погосян А.А., Полонская Е.И., Проворотов М.Е. Анатомо-функциональное состояние мышц тазового дна и ректовагинальной перегородки у женщин с задним тазовым пролапсом и ректоцеле. *Практическая медицина* 2013;67(2): 90–94.

REFERENCES (2-7, 10-13, 15, 16, 18, 21-23)

- Sharifulin M.A., Protopopova N.V., Kravchenko N.A., Burdukova N.V. Korrektsiya prolapsa genitaliy s pomoshch'yu sinteticheskikh materialov. [Correction of genital prolapse with synthetic materials]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2012;(7):121–122. (In Russian)
- Malkhasyan V.A. Anatomical-functional state of the lower urinary tract in women with pelvic organ prolapse after extraperitoneal vaginopexy (Prolift operation). *Cand.Med.Sci [thesis]. M.; 2012. 25 p. (In Russian)*
- Abramyan K.N. Profilaktika i lecheniye oslozhneniy ekstraperitoneal'noy vaginopexii (operatsii Prolift). [Prevention and treatment of complications of extraperitoneal vaginopexy (Prolift operations)]. *Cand.Med.Sci [thesis]. M.; 2011. 25 p. (In Russian)*
- Salimova L.Y.A.K. Khirurgicheskoye lecheniye prolapsa genitaliy vlagalishchnym dostupom. [Surgical treatment of genital prolapse with vaginal access]. *Dr Med Sci [thesis]. M.; 2012. 33 p. (In Russian)*
- Shkarupa D.D., Shpil'eya Ye.S., Kubin N.D. Osnovnyye problemy, assotsiirovannyye s primeneniym sinteticheskikh setchatykh endoprotezov vo vlagalishchnoy khirurgii nederzhaniya mochi i tazovogo prolapsa na sovremennom etape. [The main problems associated with the use of synthetic reticular endoprostheses in vaginal surgery of urinary incontinence and pelvic prolapse at the present stage]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2013;8(3):172–175. (In Russian)
- Shkarupa D.D., Kubin N.D. Proteziruyushchaya rekonstruktsiya tazovogo dna vlagalishchnym dostupom: sovremennyy vzglyad na problemu. [Vaginal access prosthetic pelvic floor reconstruction: a modern view of the problem]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(1):88–93. (In Russian)
- Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. Operativnoye lecheniye genital'nogo prolapsa s primeneniym sverkhlegkikh polipropilennykh setok. [Surgical treatment of genital prolapse with the use of ultralight polypropylene nets]. *Urologiya* 2017;(2):14–23. (In Russian)
- Shkarupa D.D. Khirurgicheskaya rekonstruktsiya tazovogo dna u zhenshchin pri nederzhanii mochi i prolapsе tazovykh organov (kliniko-eksperimentalnoye issledovaniye). [Surgical reconstruction of the pelvic floor in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse (clinical experimental study)]. *Dr Med Sci [thesis]. SPb.; 2014. 44 p. (In Russian)*
- Marchenko T.B. Blizhayskiye i otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya prolapsa genitaliy u zhenshchin pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in women of elderly and senile age]. *Cand Med Sci [thesis]. M.; 2015. 24 p. (In Russian)*
- Chechneva M.A. Ratsional'naya kontseptsiya kompleksnogo obsledovaniya zhenshchin s sindromom tazovoy destentsii i mochevoy inkontinentsiyey. [A rational concept of a comprehensive survey of women with pelvic descension syndrome and urinary incontinence]. *Dr Med Sci [thesis]. M.; 2011. 49 p. (In Russian)*
- Filimonov V.B., Vasin R.V., Kaprin A.D., Kostin A.A., Vasina I.V. Sposob vaginal'noy ekstraperitoneal'noy kol'popeksii perforirovannym implantatom. [The method of vaginal extraperitoneal colpopexy perforated implant]. *Patent RF № 2538796 MPK A61 V17/42. (2006.01); zayavka № 2013102790/14, 05.02.2013, opub.10.01.2015. Byul.1. (In Russian)*
- Perineologiya: Bolezni zhenskoy promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektakh [Pod red. V.Ye. Radzinskogo]. [Diseases of the female perineum in obstetric-gynecological, sexological, urological, proctological aspects [Ed. V.E. Radzinsky]. M.: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2006. 336 p. (In Russian)
- Abbakumova L. N. Klinicheskiye formy displazii soyedintel'noy tkani u detey. [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children]. *Uchebnoye posobiye*. SPb., 2006. 36 p. (In Russian)
- Tarasov N.I., Shulgin A.S. Korrektsiya funktsii mochevykh putey pri prolapsе tazovykh organov u zhenshchin. [Correction of the function of the urinary tract with prolapse of the pelvic organs in women]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2013;8(2):152–156. (In Russian)
- Kamoyeva S.V., Savchenko T.N., Ivanova A.V., Abayeva K.H.A. Sovremennyye geneticheskiye aspekty prolapsa tazovykh organov u zhenshchin. [Modern genetic aspects of pelvic organ prolapse in women]. *Akusherstvo, ginekologiya reproduktsiya* 2013;7(1):17–21. (In Russian)
- Khitar'yan A.G., Dul'gerov K.A., Pogosyan A.A., Polonskaya Ye.I., Provorotov M.Ye. Anatomofunktsional'noye sostoyaniye myshs tazovogo dna i rektovaginal'noy peregorodki u zhenshchin s zadnim tazovym prolapsom i rektosele. [Anatomical and functional state of the pelvic floor muscles and rectovaginal septum in women with posterior pelvic prolapse and rectocele]. *Prakticheskaya meditsina* 2013;67(2): 90–94. (In Russian)

Сравнение клинической эффективности комплексного лечения пузырно-влагалищных свищей с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и стандартного подхода к фистулопластике

В.Л. Медведев^{1,2,3}, А.М. Ополский^{2,3}, М.И. Коган²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1

имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Сведения об авторах:

Медведев В.Л. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Кубанского государственного медицинского университета, Главный уролог Краснодарского края, Краснодар, medvedev_vl@mail.ru, AuthorID 687275

Ополский А.М. – врач-уролог «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, opolartem@gmail.com

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, президент Ассоциации урологов Дона, Ростов-на-Дону, dept_kogan@mail.ru, Author ID 189415

Kogan M. I. – Dr. Sc., professor, head of the Department of urology and human reproductive health with a course of pediatric urology-andrology of Rostov state medical University, President Of the Association of urologists, Rostov-on-Don, ORCID 0000-0002-1710-0169

Мочепузырно-влагалищные свищи являются одной из актуальных и социально значимых проблем современной урогинекологии. По данным мировой литературы распространенность заболевания составляет 0,3-2% [1]. Как известно, наиболее частой причиной развития пузырно-влагалищных свищей (ПВС) является ятрогенное повреждение при проведении оперативных вмешательств на органах малого таза, 80% из них возникают после акушерско-гинекологических пособий [2].

В конце прошлого столетия были сформулированы факторы риска развития ПВС: повторные оперативные вмешательства на органах малого таза, повторные роды, высокий вес плода (более 4 кг), сахарный диабет, атеросклероз, эндометриоз, онкологические заболевания органов малого таза, аномалии

развития мочеполовой системы, инфекции нижних мочевыводящих путей (НМВП) [3].

Самым распространенным и клинически значимым симптомом у пациенток с пузырно-влагалищным свищем, приводящим к резкому нарушению качества жизни, является выделение мочи из влагалища. Вследствие длительно текущего заболевания возможно развитие вторичных проявлений, таких как хронические инфекции влагалища и НМВП, хронический пиелонефрит и почечная недостаточность [4].

Хорошо известно, что консервативная терапия ПВС малоэффективна, а «золотым стандартом» лечения является оперативное вмешательство. На сегодняшний день не существует идеального подхода к лечению мочепузырно-влагалищных фистул. Для достижения максимально эффективного результата необходим персонифицированный подход к обследованию и определе-

нию показаний к оперативному лечению, выбору доступа и самой хирургической техники [5]. Общеприняты обязательные алгоритмы подготовки пациенток к оперативному вмешательству: достаточная предоперационная гидратация, минимизация титра бактериальной флоры мочевыводящих путей, ожидание фистулопластики до 3-6 месяцев после возникновения свища. Описаны основные принципы успешного оперативного лечения ПВС: адекватная послойная мобилизация тканей, полноценное иссечение рубцовых тканей, широкое разделение слоев, послойное ушивание тканей, использование тонкого резорбирующегося монофиламентного шовного материала [6].

Исследуя особенности течения, гистологическую характеристику тканей влагалища, стенки мочевого пузыря при осложненных мочепузырно-влагалищных свищах, В.Л. Медведевым был

предложен новый подход при хирургии ПВС, заключающийся в стимуляции неоангиогенеза, регенерации тканей хирургической зоны свища путем местного внутритканевого применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (АПОТ).

Плазма, обогащенная тромбоцитами – это аутологичная плазма, имеющая концентрацию тромбоцитов выше базового уровня на единицу объема [7]. Известно, что при разрушении тромбоцитарной мембраны выделяется от 50 до 80 α -гранул, что приводит к выработке большого количества факторов роста и других биологически активных элементов. Описано более 100 факторов роста, однако хорошо исследована и доказана способность к неоангиогенезу только у 6 из них, которые имеют клиническое значение: эпидермальный фактор роста (PD-EGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β , β 1 и β 2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF A+B), инсулиноподобные факторы роста (IGF – I, II), васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF, ECGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF). Достоверно установлено участие аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексной регуляции репаративных процессов, активной стимуляции ангиогенеза, нейрогенеза и синтеза провоспалительных цитокинов, а также некоторых биологически активных молекул, таких как дофамин, серотонин, гистамин, АТФ, АДФ, катехоламины [8]. Таким образом, секретируемые тромбоцитами факторы роста являются промежуточными звеньями в процессах заживления поврежденных тканей, их регенерации.

Цель исследования: определить клиническую эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и вводимой в ткани ПВС в предоперационном периоде при комплексном лечении ПВС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 52 пациентки, оперированные в период с 2011 по 2018 гг. по поводу пузырно-влагалищных свищей различного диаметра от 3 до 40 мм (среднее значение 10,23 мм) и локализации. Из исследования исключались пациентки с активным онкологическим процессом, со сложными комбинированными фистулами, с постлучевыми ПВС, сопровождающиеся деструкцией уретры, либо клинически значимым уменьшением объема мочевого пузыря (менее 150 мл), пациентки с выраженными сопутствующими заболеваниями, которым противопоказан любой вид анестезиологического пособия и хирургического вмешательства. Средний возраст пациенток составил 47,3 года, и варьировал от 25 до 74 лет. Наибольшее количество пациенток входило в группу 40-49 лет ($n=29$, 55,8%). Срок госпитализации составил 14,2 (3-36) дней. В 41 (84%) случае была выполнена трансвагинальная фистулопластика. У 6 (12%) пациенток проведена лапароскопическая реконструкция свища, и лишь в 2 случаях потребовалось выполнение нижнесрединной лапаротомии.

В объеме предоперационного обследования каждой пациентке выполнялась уретроцистоскопия, осмотр в зеркалах, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек и мочеточников, мочевого пузыря с контрастированием, общеклинические анализы, исследование мочи на бактериальную флору, анкетирование по шкале ICIQ-QOL. У всех пациенток взято информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании, одобренном ЛЭК РосТГМУ и КГМУ.

Пациентки были рандомизированы на 2 группы: в первую группу вошли 30 женщин, которым была выполнена хирургическая фистулопластика по стандартному протоколу. Сроки оперативного лечения после возникновения фистулы составляли не менее 3 месяцев.

Во вторую группу включено 22 пациентки, которым проводилась местная внутритканевая парафистульная терапия аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, в объеме предоперационной подготовки, и, в последующем проводилось оперативное лечение по одной из общепринятых методик. При первичном осмотре больным проводился осмотр в зеркалах с выполнением щипковой биопсии края наружного отверстия ПВС. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование каждого биоптата.

Приготовление АПОТ выполнялось следующим образом: производился забор цельной аутокрови у больной в объеме 100-120 мл с добавлением гепарина в соотношении 1 к 0,04, соответственно (на 100 мл крови 1000 ЕД гепарина). В последующем производилось центрифугирование АПОТ в режиме 2000 грм в течение 15 минут. Известно, что за счет более легкого молекулярного веса тромбоцитов в сравнении с другими форменными элементами крови при центрифугировании они занимают вышележащий слой в плазме [8]. Производился забор вышележащего слоя плазмы, содержащего высокую концентрацию тромбоцитов, и выполнялся лабораторный контроль. На основании рекомендаций S.E. Haunsworth и соавт., мы определили целевое значение концентрации тромбоцитов АПОТ в трехкратном увеличении по сравнению с их базовой концентрацией в цельной крови [9]. При недостаточной концентрации тромбоцитов выполнялось повторное центрифугирование в режиме 3500 грм в течение 10 минут с обязательным финальным лабораторным контролем. Объем готового продукта составлял 20 мл. С целью активации использовали криоконсервацию АПОТ при температуре -80°C , в течение 2 часов с последующей дефростацией. Известно, что при размораживании плазмы разрушается мембрана тромбоцитов и происходит высвобождение факторов роста [10].

Далее, с целью дополнительной активации, к полученному продукту добавлялся 10% раствор CaCl_2 в соотношении 10:1 соответственно.

При осмотре в зеркалах, после выполнения щипковой биопсии производили 9-10 парафистульных инъекций активированной АПОТ. Осуществляли 4-5 сеансов терапии с интервалом в 7 дней. Таким образом, время предоперационной подготовки составляло 4-6 недель. В последующем пациенткам выполняли оперативное лечение в объеме фи-стулопластики трансвагинальным, либо лапароскопическим доступом.

Для оценки сопоставимости двух групп пациенток было проведено их сравнение по следующим характеристикам:

- возраст, лет;
- срок госпитализации, дней;
- расстояние между свищом и внутренним отверстием уретры, см;

- наибольший диаметр свища, мм;
- объем теряемой мочи, число прокладок;
- стадия рубцевания;
- наличие инфекции МВП;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- этиология свища;
- тип доступа при операции.

Сравнение проводили с использованием t-критерия сравнения средних (для количественно измененных характеристик), дополненных расчетами непараметрических критериев Манна-Уитни, Уилкоксона и Z-критерия Колмогорова-Смирнова. Для характеристик, имеющих качественное измерение, также был использован инструментальный критерий таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение двух групп больных представлено в таблице 1 ($p > 0,05$).

Таблица 1. Результаты сравнения групп пациенток АПОТ и СП по количественным параметрам

Характеристика	t-критерий	Значимость (p)
Возраст, лет	1,34	0,19
Срок госпитализации, дней	-0,18	0,86
Расстояние между свищом и ВОУ, см	0,54	0,6
Наибольший диаметр, мм	0,92	0,37
Объем теряемой мочи, прокладки	-0,22	0,83

Таблица 2. Сравнение клинических характеристик групп пациенток АПОТ и СП

Характеристика	Статистика U Манна-Уитни	Статистика W Уилкоксона	Z-критерий	Значимость (p)
Возраст пациентки, лет	265,0	730,0	-1,206	0,228
Срок госпитализации, дней	279,0	532,0	-0,948	0,343
Расстояние между свищом и ВОУ, см	292,5	757,5	-0,711	0,477
Наибольший диаметр свища, мм	317,0	782,0	-0,243	0,808
Объем теряемой мочи, кол-во прокладок	3,15,5	568,5	-0,274	0,784
Стадия рубцевания	314,5	779,5	-0,332	0,740
Инфекция МВП	289,5	520,5	-0,598	0,550
Наличие сопутствующих заболеваний	306,0	771,0	-0,609	0,543
Этиология ПВС	288,0	753,0	-1,241	0,215
Операция (доступ)	279,5	532,5	-1,312	0,190

Таблица 3. Результаты сравнения эффективности лечения групп пациенток АПОТ и СП по количественным характеристикам

Характеристика	t-критерий	Значимость (p)
Сроки удаления уретрального катетера, дней	-4,08	0,00
Продолжительность операции, мин	-2,13	0,04
Болевой синдром после операции, баллы	-0,82	0,49
Гематурия после операции, дней	1,40	0,17
Срок дизурических явлений, мес	-1,56	0,12

По возрастным интервалам группы пациенток также были сопоставимыми на основании статистически незначимой таблицы сопряженности по критерию хи-квадрат ($p > 0,05$). Оценка рубцевания свища проводилась морфологически и характеризовалась стадиями от I до III в зависимости от распространенности фиброза в гистологическом срезе, различие критерия хи-квадрат составило 0,12 ($p > 0,05$). По наличию инфекции мочевыводящих путей (хи-квадрат 0,364, $p > 0,05$), сопутствующим заболеваниям (хи-квадрат 0,378, $p > 0,05$), этиологии (хи-квадрат 3,12, $p > 0,05$), операционному доступу (хи-квадрат 5,9 $p > 0,05$) обе группы можно считать сопоставимыми (табл. 2).

Таким образом, использование параметрических и непараметрических критериев сравнения двух групп свидетельствует о том, что данные группы являются сопоставимыми, и, следовательно, имеется возможность провести сравнение эффективности результатов лечения больных двух групп.

Оказалось, что сроки удаления уретрального катетера и продолжительность операции являются достоверно различными ($p < 0,05$). В группе АПОТ средний срок удаления катетера составляет 7,14 дня (со стандартным отклонением $\pm 4,1$ день), тогда как в группе СП – 11,1 дней ($\pm 2,4$ дня). Продолжительность операции в группе АПОТ в среднем составила 95 минут (± 52 минуты), а в группе СП – 121,7 минуты ($\pm 31,5$ минуты). Статистически значимых различий между средним уровнем болевого синдрома, длительности гематурии и дизурических явлений после операции не выявлено (табл. 3).

При сравнении количества рецидивов у пациенток статистически достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$), однако стоит отметить, что в группе пациенток, пролеченных по стандартному протоколу зафиксировано 3 рецидива

(10%), а в группе с применением АПОТ 1 рецидив (4,5%).

Несмотря на то, что в группе АПОТ необходимость в анальгезии возникала реже, чем в группе пациентов, получавших лечение согласно стандартному протоколу (31,8% против 46,7%), данные различия не являются статистически значимыми по критерию хи-квадрат ($p > 0,05$).

Сравнение показателей баллов по анкете ICIQ до и после проведения местной внутритканевой терапии аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами в предоперационном периоде показало, что различия показателей являются статистически высоко достоверными ($p < 0,01$).

В группе пациенток с применением АПОТ зафиксировано 3 самостоятельно закрывшихся фистулы на фоне местной внутритканевой терапии диаметром от 3 до 7 мм. У половины пациенток ($n=11$) наблюдалось уменьшение свища в диаметре не менее, чем на 50% окружности по завершении АПОТ терапии. Данный параметр является статистически значимым (хи-квадрат 19, $p < 0,05$). Показатели эффективности лечения при условии уменьшении свища в диаметре внутри группы пациенток АПОТ оказались статистически достоверными ($p < 0,01$), имеются в виду различия продолжительности операции и длительности гематурии после операции. Различия в сроках удаления катетера и болевом синдроме значимы на уровне $p < 0,1$ (табл. 4). Различия в необходимости анальгезии, длительности дизурических явлений и

рецидиве свища явились статистически недостоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый хирург, занимающийся проблемой урогенитальных фистул, стремится к достижению лучших результатов оперативного лечения. Наиболее обоснованным и чаще всего применяемым доступом для реконструкции ПВС является трансвагинальный. В нашем исследовании он был использован в 84% случаев ($n=41$), что сопоставимо с данными мировой статистики. Лапароскопический доступ (11,5%, $n=6$) применяли в случае анатомических особенностей влагалища, характеризующихся большим объемом при условии высокой локализации свища, либо при стенозе влагалища, что могло привести к значительным техническим трудностям при трансвагинальном доступе. Однако, несмотря на совершенствование инструментария, техники фистулопластики частота рецидивов ПВС, особенно осложненных (рецидивных, постлучевых) остается достаточно высокой, и составляет от 30 до 70% [11]. Известно, что формирование мочепузырно-влагалищного свища, в большинстве случаев, сопровождается развитием распространенного рубцового процесса, хроническим воспалением в тканях, увеличением титра бактериологической флоры НМВП.

На наш взгляд, кроме опыта хирурга и соблюдения алгоритмов хирургического лечения ПВС к луч-

шим результатам может привести снижение активности воспалительного процесса в парафистульных тканях, стимуляция ангиогенеза, усиление регенеративных процессов в операционной ране. Для этой цели, в нашем исследовании было апробировано местное внутритканевое применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Анализируя результаты сравнения клинической эффективности двух групп в исследовании, мы принимали во внимание множество факторов, которые могли бы повлиять на результат оперативного лечения ПВС. Статистически достоверным оказался фактор более быстрого удаления уретрального катетера в группе с применением АПОТ, в сравнении с контрольной группой. Данный факт связан с ускоренным заживлением послеоперационной раны.

Нами выявлено статистически значимое уменьшение продолжительности оперативного вмешательства. Также стоит отметить, уменьшение в диаметре ПВС на фоне АПОТ терапии не менее, чем на 50%, в 11 случаях (статистически значимая характеристика $p < 0,05$). Вследствие менее травматичной и более быстрой фистулопластики необходимость анальгезии опиоидными препаратами была меньше в группе АПОТ – 31,8%, в сравнении с контрольной группой – 46,7%. Статистически незначимым, но важным фактом, является то, что у 3 пациенток удалось достигнуть полного закрытия и эпителизации фистулы с безрецидивным периодом наблюдения до 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании оценки клинических характеристик пациенток можно судить о целесообразности местного внутритканевого применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при хирургическом лечении мочепузырно-влагалищных свищей. ■

Таблица 4. Результаты сравнения эффективности лечения групп пациенток при наличии и отсутствии уменьшения свища в диаметре (группа АПОТ, $n=22$)

Характеристика	Статистика U Манна-Уитни	Статистика W Уилкоксона	Z-критерий	Значимость (p)
Сроки удаления уретрального катетера, дней	35,0	101,0	-1,69	0,090
Продолжительность операции, мин	18,0	84,0	-2,82	0,005
Болевой синдром после операции, баллы	33,5	99,5	-1,81	0,070
Анальгезия	44,0	110,0	-1,34	0,180
Гематурия после операции, дней	11,0	77,0	-3,35	0,001
Срок дизурических явлений, мес	42,0	108,0	-1,48	0,138
Рецидив	55,0	121,0	-1,00	0,317

Ключевые слова: регенеративная медицина; плазма, обогащенная тромбоцитами; тромбоциты; пузырно-влагалищный свищ

Key words: regenerative medicine, platelet rich plasma, platelets, vesicovaginal fistula.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-158-162

Резюме:

Актуальность: Пузырно-влагалищные свищи (ПВС) одна из самых актуальных и социально значимых проблем современной медицины, сопровождается резким снижением качества жизни пациенток и их глубокой инвалидизацией.

Цель исследования: определить эффективность применения местного внутритканевого применения аутоплазмы обогащенной тромбоцитами при комплексном лечении ПВС.

Материалы и методы: В исследование включены 52 пациентки, прооперированные по поводу ПВС. Средний возраст пациенток 47,3 года. Исследуемые разделены на 2 группы: 1 – 30 женщин (фистулопластика по стандартному протоколу – СП), 2 – 22 пациентки (местная внутритканевая терапия аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами (АПОТ) в объеме предоперационной подготовки с последующим проведением оперативного лечения.

Результаты. Группы являются сопоставимыми ($p > 0,05$). В группе АПОТ средний срок удаления катетера составил 7,14 дня ($\pm 4,1$ день), тогда как в группе СП – 11,1 дней ($\pm 2,4$ дня). Продолжительность операции в группе АПОТ – 95 минут (± 52 минуты), СП – 121,7 минуты ($\pm 31,5$ минут) ($p < 0,05$). Различий между болевым синдромом, длительностью гематурии и дизурических явлений не выявлено. В группе АПОТ зафиксировано 3 самостоятельно закрытых фистулы (безрецидивный период 12 месяцев). У 11 пациенток АПОТ группы наблюдалось уменьшение свища в диаметре на 50%.

Обсуждение. Для нивелирования воспалительного процесса, стимуляции ангиогенеза было предложено местное внутритканевое применение АПОТ. Более быстрое удаление уретрального катетера в группе АПОТ, в сравнении с СП, связано с ускорением заживления послеоперационной раны, уменьшением воспалительных реакций, улучшением неоангиогенеза, насыщением биоактивными молекулами. На продолжительность оперативного вмешательства влияет нивелирование рубцового процесса, улучшение кровоснабжения, уменьшение в диаметре ПВС на фоне АПОТ терапии не менее, чем на 50% в 11 случаях.

Заключение. На основании оптимизации регенерации тканей, инициации каскада воспалительных реакций, ведущих к ускорению заживления раны, можно судить о целесообразности местного внутритканевого применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комбинированном лечении пузырно-влагалищных свищей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Clinical effectiveness of complex treatment vesicovaginal fistula using of the platelet rich autoplasm compared to standard approach to fistuloplasty

V.L. Medvedev, A.M. Opolskiy, M.I. Kogan

Background: Vesico-vaginal fistulae (VVF) are one of the most relevant and socially significant problems in modern medicine, being associated with severe impairment of patients' quality of life and profound disability.

Aim of the study: to determine the efficacy of local interstitial autologous platelet-rich plasma use in combined treatment of VVF.

Materials and methods: The study included 52 patients who were surgically treated for VVF. Mean age of patients was 47,3 years. Subjects were divided into 2 groups: group 1 - 30 patients (standard protocol (SP) fistuloplasty), group 2 - 22 patients (local interstitial therapy with autologous platelet-rich plasma (APRP) prior to scheduled surgical treatment).

Results. Groups' baseline parameters are similar ($p > 0,05$). In APRP group mean catheter removal time was 7,14 days ($\pm 4,1$ days), while in SP group it was 11,1 days ($\pm 2,4$ days). Operative time in PRP group was 95 minutes (± 52 minutes), in SP group – 121,7 minutes ($\pm 31,5$ minutes) ($p < 0,05$). There were no differences in terms of pain, hematuria duration and dysuria symptoms. There were 3 spontaneous fistula closures in APRP group (recurrence-free period of 12 months). In 11 APRP group patients we observed a decrease in fistula diameter over 50%.

Discussion. To diminish inflammatory process and to stimulate angiogenesis we proposed interstitial use of APRP. Quicker removal of urethral catheter in APRP group, when compared with SP, was related to improved surgical wound healing, inflammation, neoangiogenesis and saturation with biologically active molecules. Operative time was influenced by reduced scarring, improved blood supply, decreased VVF diameter on APRP therapy by no less than 50% in 11 cases.

Conclusion. Improved tissue regeneration, activation of inflammatory pathways leading to improved wound healing give evidence of feasibility for local interstitial use of autologous platelet-rich plasma in combined treatment of vesico-vaginal fistulae.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Принципы диагностики и лечения мочеполювых свищей у женщин (обзор литературы). *Consilium Medicum* 2015;17(7):12-15
- Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt. 1):313-19. doi: 10.1016/0020-7292(89)90762-5
- Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175(6):501-6. [Medline]
- Ghoniem MG, Warda AH. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab J Urol* 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
- Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss, *Modern Surgical Pathology*, 2nd ed, 2009, p.1257
- Hilton P. Urogenital fistulae – surgical. In: Cardozo L, Staskin D, editors. *Textbook of female urology and urogynecology*, 2-volume set, second edition. London: Informa Healthcare, 2006; p. 1223–38
- Marx R.E. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1120
- Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10:225–228, doi:10.1097/00008505-200110000-00002
- Haynesworth SE, Kadiyala S, Liang LN, et al: Platelet rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal* 2002, V.2, 5:68. doi: 10.1016/s1529-9430(02)00313-3
- Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28(31): 4551-60. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.06.037
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). *Практическая онкология* 2002;3(3): 220-227.

REFERENCES (1, 11)

- Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Principy diagnostiki i lecheniya mocheopolovnykh svishchei u zhenshchin (obzor literatury). *Consilium Medicum* 2015;17(7):12-15. (In Russian)
- Stolyarova I.V., Vinokurov V.L. Problemy bol'nykh posle lecheniya raka shejki matki (profilaktika i lechenie postluchevykh oslozhenij). *Prakticheskaya onkologiya* 2002;3(3): 220-227. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



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



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Возможности хирургической реконструкции крестцово-маточно-кардинального связочного комплекса в лечении гиперактивности мочевого пузыря

Д.Д. Шкарупа, А.О. Зайцева, Н.Д. Кубин, Г.В. Ковалев

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Шкарупа Д.Д. – д.м.н., врач-уролог, зам. директора по организации медицинской помощи КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, главный уролог КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ассистент кафедры урологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова; shkarupa.dmitry@mail.ru, AuthorID 560256

Shkarupa D.D. – Dr. Sc., Deputy Director for medical care, Chief Urologist of Saint-Petersburg State University Clinic of advanced medical technologies n.a. Nikolay I. Pirogov. Assistant of the Department of Urology of the North-Western Medical University n.a. I.I. Mechnikov, shkarupa.dmitry@mail.ru, ORCID 0000-0003-0489-3451

Зайцева А.О. – врач-уролог урологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, zaytseva-anast@mail.ru

Zaytseva A.O. – urologist of the Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic of advanced medical technologies n.a. Nikolay I. Pirogov; zaytseva-anast@mail.ru, ORCID 0000-0002-8763-6188

Кубин Н.Д. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, nikitakubin@gmail.com, AuthorID 821347

Kubin N.D. – PhD, Urologist of the Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic of advanced medical technologies n.a. Nikolay I. Pirogov; nikitakubin@gmail.com, ORCID 0000-0001-5189-4639

Ковалев Г.В. – врач-ординатор урологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, kovalev2207@gmail.com, AuthorID 1016219

Kovalev G.V. – resident of the Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic of advanced medical technologies n.a. Nikolay I. Pirogov; kovalev2207@gmail.com, ORCID 0000-0002-1300-5156

Согласно определению Международного общества континенции (International Continence Society), гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) – это состояние, характеризующееся наличием императивных позывов (ургентности) с неудержанием мочи или без такового, учащенного мочеиспускания и ноктурии [1]. Этим заболеванием страдают более 100 миллионов человек во всем мире [2,3]. По настоящее время отсутствует консенсус в лечении данной патологии. Это связано с недостаточностью знаний о патогенетическом механизме формирования ГАМП. Существует много различных теорий происхождения этого заболевания. Наиболее популярные из них – это нейрогенная и миогенная теории, а также автономная и уротелиальная гипотезы [4-8]. Имеющиеся методы лечения ГАМП несовершенны: они далеко не всегда эффективны и нередко имеют выраженные побочные эффекты [9,10]. В связи с отсутствием «золотого стандарта» в лечении ГАМП требуется поиск новых видов лечения.

Особая группа пациентов – это женщины с пролапсом тазовых органов (ПТО) 1 и 2 стадий и симптомами ГАМП. При подобных анатомических дефектах и отсутствии функциональных расстройств хирургическое лечение не показано. Однако известно, что ПТО часто сопровождается симптомами ГАМП [11-14]. Согласно Интегральной теории Р. Petros, такая взаимосвязь объясняется натяжением фасций и связок влагалища при опущении тазовых органов, которое может привести к активации рецепторов растяжения и включению рефлекса мочеиспускания [15]. Существует ряд исследований, сообщающих об уменьшении выраженности симптомов ГАМП после устранения ПТО [16,17]. Это достигается не только путем хирургической реконструкции тазового дна, но также и с помощью применения вагинальных удерживающих устройств (пессариев) [14].

В настоящее время отсутствуют четкие представления о роли хирургии в лечении пациентов, страдающих ГАМП.

Целью настоящего исследования являлся анализ функциональ-

ных и анатомических результатов хирургической реконструкции крестцово-маточно-кардинального комплекса у пациенток с ПТО 1-2 стадий и симптомами ГАМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование является проспективным, нерандомизированным.

В период с мая по декабрь 2016 года 86 женщинам была произведена хирургическая реконструкция тазового дна в виде пликация крестцово-маточных или кардинальных связок. В исследование были включены женщины с симптомным ПТО 1 и 2 стадий по классификации Baden-Walker с сопутствующей ГАМП. ГАМП определялась как наличие учащенного мочеиспускания (более 8 раз в сутки), ноктурии (более 2 раз в течение периода ночного сна), императивных позывов с неудержанием мочи или без такового. Критериями исключения из исследования были: ПТО 3 и 4 стадий, стрессовое недержание мочи (СНМ), любые реконструктивные операции на тазовом дне в анамнезе, возраст <18 лет, онколо-

гические заболевания любой локализации, психические заболевания. Всем пациенткам была предоставлена информация о методике операции, рисках и возможных осложнениях. Также всеми женщинами было подписано информированное согласие. Исследование зарегистрировано и одобрено локальным этическим комитетом.

Предоперационное обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр пациента в кресле с определением стадии и вида ПТО, определение кашлевой пробы (для исключения сопутствующего СНМ), а также результаты заполнения валидизированных опросников (UDI-6, PFIQ-7, OAB-q, ICIQ-SF), дневника мочеиспускания (оценивались частота мочеиспусканий в течение дня, количество мочеиспусканий ночью, количество urgenтных позывов к мочеиспусканию за сутки).

С целью отбора пациенток на хирургическое лечение за несколько дней до операции производилась предварительная оценка ожидаемого эффекта от лигаментопластики в виде пробы с тампоном. Манипуляция осуществлялась врачом и заключалось в рыхлой тампонаде влагалища стерильной марлевой салфеткой с левомеколем на период от 24 до 36 часов. Результат оценивался пациентками субъективно и объективно в виде заполнения дневника мочеиспускания на время установки тампона. Таким образом, пациентки, указывающие на уменьшение частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время, а также на уменьшение или устранение императивных позывов, допускались к хирургическому этапу лечения.

Операция заключалась в пликациях кресцово-маточно-кардинального связочного комплекса по средней линии на передней полуокружности шейки матки. Для этого выполнялся доступ через переднюю стенку влагалища, тупым путем осуществлялась диссекция по направлению к связкам. С помощью

нерассасывающейся нити Фторекс 1 накладывались 2-3 шва, соединявшие правые и левые связочные комплексы между собой. Стенка влагалища ушивалась нитью ПГА 2-0 (рис. 1).

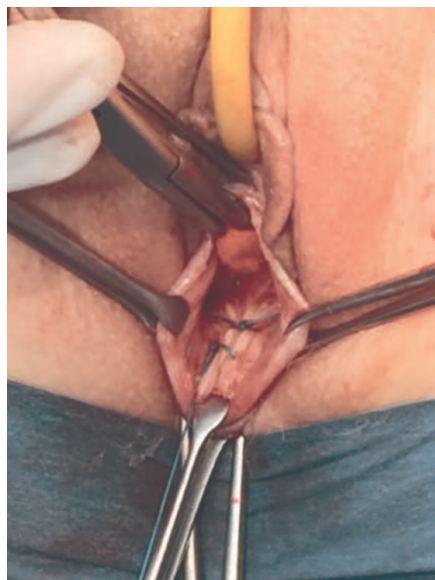


Рис. 1. Этап операции – сведение правого и левого связочных комплексов с помощью нити Фторекс

Контрольные осмотры осуществлялись через 3, 6, 12 и 18 месяцев. Обследование включало в себя те же инструменты оценки, что и до операции.

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего, а также

при помощи медианы, 25 и 75 квантилей. Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использован критерий t-test. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Динамика для нормально распределенных данных по нескольким временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated, для данных, распределение которых отличается от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона (в случае 2-х временных точек) или критерий Фридмана. Динамика исследовалась в каждой группе по-отдельности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 88 женщин. Пациентки были разделены на две группы. Первая группа – женщины пременопаузального возраста. Вторая группа – пациентки в постменопаузе. Характеристики пациенток из каждой группы представлены в таблице 1.

На дооперационном этапе всем пациенткам проводилась проба с тампоном, целью которой было определение показаний к хирургическому лечению и прогнозирование предполагаемого результата. Только при положительном эффекте, который подтверждался уменьшением симптомов ГАМП по результатам заполнения дневника мочеиспускания, пациентки допускались к операции. Результаты пробы с

Таблица 1. Характеристики общих параметров пациенток из 1 и 2 групп, (n=88). Статистический показатель, М±б Ме(Q1;Q3)

Параметр	Группа 1 (25-55 лет) n=49 (55, 6%)	Группа 2 (56-82 года) n=39 (44, 4%)
Средний возраст	42,3±1,1 43(37;48)	63,7±0,9 64(59,66)
Рост	165,4±0,9 165(162;170)	162±1 164(159;167)
Вес	71,4±1,62 71(61;79)	71,3±1,8 68(66;80)
ИМТ	26,1±0,56 25,5(22,8;28)	27±0,74 26(24;30)

тампоном в обеих группах представлены в таблице 2.

Период наблюдения всех 88 пациенток составил 18 месяцев, с контрольными периодами в 3, 6, 12 и 18 месяцев. Эффективность хирургического лечения оценивалась объективно с помощью заполнения дневника мочеиспускания за 48 часов. Стадия пролапса – по классификации Baden-Walker (таблица 3).

Субъективная оценка эффективности производилась с помощью

заполнения опросников UDI-6, PFIQ-7, OAB-q, ICIQ-SF. Динамика эффективности в разные периоды наблюдения представлена в таблицах 4 и 5.

При проведении исследования ни в одном случае не было зафиксировано интраоперационного повреждения мочевого пузыря и прямой кишки, а также кровотечений, требующих переливания компонентов крови. В послеоперационном периоде только у одной пациентки

развился тазовый болевой синдром (спустя 6 месяцев после операции). Боль удалось купировать с помощью двукратно проведенной медикаментозной блокады.

При анализе полученных данных выявлено улучшение субъективных и объективных показателей в обеих группах на периодах наблюдения 3 и 6 месяцев. Объективно замечено, что устранение ПТО прямо коррелирует с устранением симптомов ГАМП. Однако на сроках более 6 месяцев в группе женщин в постменопаузе наблюдается рецидив ПТО и постепенное «возвращение» симптомов гиперактивности. В группе более молодых женщин как анатомическая, так и функциональная эффективность операции выше, и сохраняется на более поздних эта-

Таблица 2. Результаты пробы с тампонируанием

Показатель	Статистика U Манна-Уитни		Z-критерий	
	До операции	Проба с тампоном	До операции	Проба с тампоном
Средний возраст	13.71	12.1	14.77	12.18
Рост	3.6	2.45	3.97	2.7
Вес	2.4*	1.4**	2.2*	1.9**

Примечание: $p < 0,05$ - *; $p < 0,001$ - ** - статистически значимые различия

Таблица 3. Динамика анатомической эффективности хирургического лечения на разных сроках наблюдения n (%)

Стадия ПТО по Baden-Walker	Группа 1 (n=49)					Группа 2 (n=39)				
	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес
0	0	47 (96%)	43 (88%)	39 (80%)	39 (80%)	0	35 (90%)	20 (52%)	8 (21%)	7 (17%)
1	10 (20%)	2 (4%)	6 (12%)	8 (16%)	7 (14%)	9 (23%)	4 (10%)	15 (38%)	14 (36%)	13 (34%)
2	39 (80%)	0	0	2 (4%)	3 (6%)	30 (77%)	0	4 (10%)	17 (43%)	19 (49%)

Таблица 4. Динамика объективной эффективности хирургического лечения пациенток обеих групп в зависимости от срока наблюдения. Статистический показатель, $M \pm \sigma$ Me(Q1;Q3)

Стадия ПТО по Baden-Walker	Группа 1 (n=49)					Группа 2 (n=39)				
	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес
Частота	13,7±0,35 14(12;15)	8,14±0,2 8(8;9)	8,47±0,13 9(8;9)	9,02±0,12 9(9;10)	9,7±0,1 9(9;10)	14,7±0,43 15(13;16)	8,31±1,2 9(8,9)	9,77±0,2 10(9;11)	10,6±0,3 11(9;12)	12,2±0,2 12(11;13)
Ургентность	2,1±0,93 2(2;3)	0,39±0,1 0(0;1)	0,4±0,2 0,4(0;1)	1±0,1 1(1;1)	1,5±0,1 1(1;2)	2,21±0,15 2(2;3)	0,67±0,08 1(0;1)	1,3±0,12 1(1;2)	1,6±0,7 2(1;2)	2±0,13 2(2;3)
Ноктурия	3,67±0,63 4(3;4)	0,71±0,68 1(0;1)	1,1±0,7 1(1;2)	1,37±0,08 1(1;2)	1,6±0,1 2(1;2)	3,97±0,16 4(3;5)	0,56±0,55 1(0;1)	1,6±0,75 2(1;2)	1,9±0,7 2(1;2)	3±0,2 3(2;4)

Таблица 5. Динамика субъективной эффективности хирургического лечения пациенток обеих групп в зависимости от срока наблюдения по данным стандартных урологических опросников по качеству жизни. Статистический показатель, $M \pm \sigma$ Me(Q1;Q3)

Опросник	Группа 1 (n=49)					Группа 2 (n=39)				
	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	До операции	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес
UDI-6	7,5±0,6 8,3(4,2;8,3)	1,2±0,3 0(0;1)	0,41±0,3 1(0;1)	2,2±0,31 1(1;4)	3,2±0,4 3(1;5)	8,23±0,59 9(6;11)	1,79±0,39 1(1;5)	2,46±0,39 1(0;5)	4,7±0,5 5(1;8)	6,15±0,4 6(5;8)
OAB-q	21,9±6,5 21(17;28)	7,63±0,3 7(6;9)	8,06±0,27 8(6;9)	9,63±0,5 9(8;11)	10,8±0,6 9(9;11)	20,05±1,1 18(14;27)	8,44±0,48 8(7;9)	9,41±0,4 9(8;11)	12±4,8 11(9;12)	13,6±5,5 11(10;15)
PFIQ-7	32,2±12,64 32(32;35)	4,9±0,28 4(4;6)	5,4±0,3 5(4;7)	7,2±0,5 6(5;9)	7,4±0,5 7(5;9)	38,4±2 34(31;45)	6,31±0,59 8(3,9)	7,33±0,43 8(6;9)	9,6±3 9(8;12)	15,2±6 14(11;17)
ICIQ-SF	5,08±0,44 6(3;7)	1,1±0,51 1(1;2)	1,35±0,1 1(1;2)	1,9±0,2 1(1;3)	4±0,2 4(2;4)	5,87±0,42 6(4;8)	1,59±0,15 1(1;2)	2±0,2 2(1;3)	3,4±2,3 3(2;5)	6,4±2,4 6(5;8)

пах наблюдения (12-18 месяцев и более).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследований, касающихся связи ГАМП и ПТО, показал, что механизм развития ГАМП у пациенток с данной проблемой до конца так и не изучен. Вероятно, наличие инфравезикальной обструкции при ПТО является одним из провоцирующих факторов. Также нельзя исключить и нейрогенные факторы [18-23]. Результат проведения пробы с тампоном у включенных в исследование 88 пациенток подтверждает положения Интегральной теории Р. Petros. Вероятно, создаваемая салфеткой поддержка пролабирующих стенок влагалища снимает излишнее натяжение с крестцово-маточных и кардинальных связок, тем самым инактивируя рецепторы растяжения. Уменьшение симптомов ГАМП у пациенток с ПТО после хирургической реконструкции тазового дна под-

тверждают и другие исследования [14,16,17]. Выявлено, что учащенное мочеиспускание и urgency устраняются после операции чаще, чем urgency недержание мочи и nocturia. Есть данные о появлении ГАМП de novo после устранения ПТО, но не более чем у 5-6 % прооперированных женщин [24].

Полученные в результате настоящего исследования данные отличаются у женщин в пре- и постменопаузе. Предполагается, что ввиду уменьшения количества эстрогенов в организме женщин в постменопаузе, в анатомических структурах, обеспечивающих поддержку, происходят необратимые изменения. Связочный аппарат утрачивает необходимый коллаген, эластин и гликопротеины [25]. Поэтому хирургическая реконструкция нативными методиками (в том числе лигаментопластика) в условиях эстрогенного дефицита не обеспечивает длительного эффекта [26-27]. У женщин репродуктивного возраста эффективность лигаментопластики

значительно выше и сохраняется на протяжении 18 месяцев и более. Учитывая, что при ПТО начальных стадий реконструктивные операции с использованием сетчатых имплантов не показаны, но при этом симптомы значительно снижают качество жизни, лигаментопластика у женщин в пременопаузе может быть одним из приемлемых вариантов лечения опущения тазовых органов и ГАМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пликация крестцово-маточнокардинального комплекса у пациенток с ПТО 1-2 стадий, сопровождающаяся симптомами ГАМП, обеспечивает высокую анатомическую и функциональную эффективность у пациенток молодого возраста. У женщин в постменопаузе лигаментопластика не показала высоких результатов на сроках наблюдения более 6 месяцев. Данная группа пациентов нуждается в поиске альтернативных методов лечения. ■

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, пролапс тазовых органов, хирургическая реконструкция тазового дна, лигаментопластика, крестцово-маточно-кардинальный связочный комплекс, интегральная теория

Key words: overactive bladder, pelvic organ prolapse, surgical reconstruction of the pelvic floor, ligamentoplasty, sacro-utero-cardinal ligamentous complex, integral theory.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-164-168

Резюме:

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) значительно снижает качество жизни пациентов во всем мире. Однако в настоящий момент нет «золотого стандарта» лечения этого заболевания. Этот факт требует поиска новых методов лечения. Часто симптомы ГАМП встречаются у пациентов с пролапсом тазовых органов (ПТО). Особенно остро эта проблема стоит у пациентов с небольшим пролапсом (1-2 стадий), когда еще нет показаний для масштабной хирургической реконструкции с применением имплантов, но качество жизни пациенток значительно снижено ввиду наличия ГАМП. Согласно Интегральной теории Р. Petros, даже небольшое натяжение фасций и связок влагалища при опущении тазовых органов может привести к активации рецепторов растяжения и включению рефлекса мочеиспускания. С помощью «пробы с тампоном» произведен отбор пациенток с ПТО 1-2 стадий для проведения хирургической ре-

Summary:

Possibilities of surgical reconstruction sacro-utero-cardinal ligamentous complex in the treatment of bladder hyperactivity

D.D. Shkarupa, A.O. Zaytseva, N.D. Kubin, G.V. Kovalev

Overactive bladder (OAB) significantly decreases quality of life for many patients worldwide. However, today there is no «gold standard» for treatment of this condition. This fact urges us to look for new methods of treatment. OAB symptoms are often encountered in patients with pelvic organ prolapse (POP). This issue is most important for patients with minor prolapse (stages 1-2), when there are no indications for large scale surgical reconstruction using implants, but patients' quality of life is already impaired due to OAB. According to integral theory by P. Petros, even small tension of vaginal fasciae and ligaments in pelvic prolapse may lead to activation of stretching receptors and initiation of micturi-

конструкции крестцово-маточно-кардинального комплекса. Проведенный анализ показал, что у пациентов более молодой возрастной группы (25-55 лет) проведенная реконструктивная операция устраняла и опущение тазовых органов, и симптомы ГАМП на срок до 18 месяцев. У пациентов же более старшей категории (56-82 лет) лигаментопластика устраняла ПТО и ГАМП не более чем на 6 месяцев, после чего симптомы возвращались. Предполагается, что низкое количество эстрогенов в тканях приводит к рецидиву ПТО, а, следовательно, и связанной с ним ГАМП. Таким образом, пликация крестцово-маточно-кардинального комплекса может быть рекомендована женщинам молодого возраста (до наступления менопаузы) в качестве альтернативного метода лечения ГАМП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

tion reflex. Using the tampon test we selected patients with 1-2 stage of POP to perform surgical reconstruction of sacral-uterine-cardinal complex. Our analysis has shown that patients from the young age group (25-55 years) experienced resolution of both pelvic prolapse and OAB symptoms for 18 month period. In patients from older age group (56-82 лет) ligamentoplasty led to resolution of POP and OAB for no more than 6 months, after which the symptoms returned. It is supposed that lower concentration of estrogen in tissues leads to the recurrence of POP and, consequently, associated OAB. Thus, plication of sacral-uterine-cardinal complex may be recommended to young women (pre-menopause) as an alternative modality of treatment for OAB.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61:37-49. doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02243-4
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87(9):760-766.
- Cardozo L, Coyne KS, Versi E. Validation of the urgency perception scale. *BJU Int* 2005;95(4):591-596. doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05345.x
- De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6):36-52. doi:10.1016/s0090-4295(97)00587-6
- Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6):57-67. doi:10.1016/s0090-4295(97)00591-8
- Drake MJ, Mills IW, Gillespie JL. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358:401-403. doi:10.1016/s0140-6736(01)05549-0
- Gillespie JL. The autonomous bladder: A view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. *BJU Int* 2004; 93:478-483. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04667.x
- Kanai A, Fry C, Ikeda Y, Kullmann FA, Parsons B, Birder L. Implications for bidirectional signaling between afferent nerves and urothelial cells-ICI-RS 2014. *NeuroUrol Urodyn* 2016;35:273-277. doi:10.1002/nau.22839
- Wein AJ. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *J Urol* 2016;196(5):1500. doi:10.1016/j.juro.2016.08.070
- Wein AJ. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *J Urol* 2004;172(3): 1216. doi:10.1016/s0022-5347(05)61630-8
- Urogynecology. [Ed. Cardozo L.]. Churchill Livingstone, London, 1997. Churchill Livingstone, London, 1997.
- Beck RP, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):1011-1018
- Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):27-32. doi:10.1016/j.ajog.2003.07.017
- de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L, Chapple C, Kelleher C, van Kerrebroeck P, et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29(1):30-39. doi:10.1002/nau.20858
- Petros PE, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69(153):1-79.
- Fletcher SG, Haverkorn RM, Yan J, Lee JJ, Zimmern PE, Lemack GE. Demographic and urodynamic factors associated with persistent OAB after anterior compartment prolapse repair. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29(8):1414-8. doi:10.1002/nau.20881
- Miranne JM, Lopes V, Carberry CL, Sung VW. The effect of pelvic organ prolapse severity on improvement in overactive bladder symptoms after pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J* 2013;24(8):1303-8. doi:10.1016/j.juro.2014.08.078
- Basu M, Duckett J. Effect of prolapse repair on voiding and the relationship to overactive bladder and detrusor overactivity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20(5):499-504. doi:10.1007/s00192-009-0807-z
- Coates KW, Harris RL, Cundiff GW, Bump RC. Uroflowmetry in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Br J Urol* 1997. 80(2):217-221. doi:10.1046/j.1464-410x.1997.00246.x
- Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997;505(2):503-511. doi:10.1111/j.1469-7793.1997.503bb.x
- Liang CC, Chang YL, Chang SD, Lo TS, Soong YK. Pessary test to predict postoperative urinary incontinence in women undergoing hysterectomy for prolapse. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):795-800. doi:10.1097/01.aog.0000140689.90131.01
- Long CY, Hsu SC, Sun DJ, Chen CC, Tsai EM, Su JH. Abnormal clinical and urodynamic findings in women with severe genitourinary prolapse. *Kaohsiung J* 2002;Sci 18(12):593-7.
- Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):539-542.
- de Boer TA, Kluijvers KB, Withagen MIJ, Milani AL, Vierhout ME. Predictive factors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J* 2010. 21(9): 1143-1149. doi:10.1007/s00192-010-1152-y
- Goepel C. Differential elastin and tenascin immunolabeling in the uterosacral ligaments in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse. *Acta Histochem* 2008;110(3): 204-209. doi:10.1016/j.acthis.2007.10.014
- Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, Negro R, Vergara D, et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17(1):204-212. doi:10.1097/gme.0b013e3181b0c2ae
- Kökçü A, Yanik F, Çetinkaya M, Alper T, Kandemir B, Malatyalioglu E. Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(2):75-78. doi:10.1007/s004040100194



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

Увеличительная пластика лоханки внутрипочечного типа: клинический случай

М.А. Узденов^{1,3}, А.М. Узденов^{1,2}, Р.М. Сафаров⁴

¹ ФГБОУ ВО Северо-Кавказская государственная академия, Медицинский институт, г. Черкесск, Россия

² РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», г. Черкесск, Россия

³ РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница», г. Черкесск, Россия

⁴ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Узденов М.А. – д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии Медицинского института Северо-Кавказской государственной академии, Uzdenov.Mustafa@yandex.ru, AuthorID 864237

Узденов М.А. – Dr. Sci., Head of the Department of Surgical Diseases with a course of topographic anatomy and operative surgery of the Medical Institute of the North Caucasus State Academy, Uzdenov.Mustafa@yandex.ru

Узденов А.М. – врач уролог РГБ ЛПУ «Карачаево – Черкесская республиканская клиническая больница», ассистент кафедры, заочный аспирант кафедры хирургических болезней

с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии Медицинского института Северо-Кавказской государственной академии, Albert1987@yandex.ru

Узденов А.М. – urologist of the «Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital», assistant of the department, correspondence post-graduate student of the department of surgical diseases with a course of topographic anatomy and operative surgery of the Medical Institute of the North-Caucasian State Academy, Albert1987@yandex.ru

Сафаров Р.М. – д.м.н., профессор, сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, safarov.ravs@yandex.ru, AuthorID 692407

Safarov R.M. – Dr. Sci., professor, resecher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, safarov.ravs@yandex.ru

Проблема мочекаменной болезни (МКБ) сохраняет свою высокую актуальность во всем мире в связи с широкой распространенностью среди населения, частыми рецидивами болезни и нередким развитием у больных тяжелой инвалидности. Несмотря на научные и технические достижения, большое количество людей продолжает страдать мочекаменной болезнью [1], а показатели распространенности в различных возрастных и этнических группах варьируют от 2% до 20% [2,3].

Удаление камней не избавляет больных от возможного рецидива МКБ так как оперативное вмешательство является лишь способом избавления больного от конкремента [4-6]. Среди факторов риска развития МКБ, нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей (ВМП) является важным эндогенным патогенетическим фактором риска рецидивного камнеобразования и пиелонефрита, гидронефротической трансформации, сморщивания почки, развития нефрогенной артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности [7-9].

Частой причиной нарушения уродинамики верхних мочевыводящих путей врожденного характера является внутрипочечный тип лоханки. Небольшое расширение лоханки при внутрипочечных ее формах очень часто сочетается со значительной атрофией паренхимы почки [7-9]. При этом типе лоханки возможность возникновения

коралловидного уролитиаза значительно увеличивается [9-11]. При малом объеме лоханки внутрипочечного типа ее тонус высокий, при этом чашечки имеют большой суммарный объем и их тонус несколько ниже. При этом в силу гидродинамических причин расширение объема чашечек становится постоянным, что ведет к нарушению уродинамики в системе собирательных почечных канальцев и выводных протоках Беллини [9,10,12].

Все это определяет высокую актуальность разработки метода оперативной коррекции нарушенной уродинамики ВМП, обусловленной внутрипочечным расположением лоханки.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных сложной клинической формой МКБ, обусловленной нарушением уродинамики почки при внутрипочечном типе лоханки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами разработан метод оперативного лечения больных сложной клинической формой мочекаменной болезни, обусловленной нарушением уродинамики внутрипочечным типом лоханки: «Увеличительная пластика лоханки внутрипочечного типа», регистрационный номер № 2018145891 [13].

Метод лечения больных МКБ, возникновение которой обусловлено нарушением уродинамики, вызванной внутрипочечным типом лоханки, включает выполнение разреза задней губы почки после предварительного

наложения узловых гемостатических швов, задней уретеропиелокаликотомии с последующим удалением конкремента(ов). Создание неолоханки начинают с проведения шины-интубатора из силикона № 10-12 по Ch. через нижнюю чашечку в лоханку и далее в верхнюю треть мочеточника. В таком положении шина-интубатор фиксируется к фиброзной капсуле почки кетгутовой лигатурой №4. Операционная рана мочеточника, лоханки и нижней чашечки на держалках отводится поперечно. В положении поперечного отведения, операционную рану мочеточника, лоханки и нижней чашечки ушивают узловыми адвентициально-мышечными швами с использованием монокрала №5/0, не затрагивая, по возможности, слизистые оболочки. За счет привлечения верхней трети мочеточника и части нижней чашечки к формированию создаваемой лоханки достигается увеличение ее объема до физиологического. Это приводит к соответствию объемов чашечек почки к физиологическому объему сформированной лоханки, тем самым устраняется вызванная внутрипочечным типом лоханки нарушенная уродинамика ВМП. При этом неолоханка принимает физиологическую форму, а лоханочно-мочеточниковая система (ЛМС) формируется из неизменной части мочеточника и имеет воронкообразную форму, что является профилактикой его возможного стенозирования. Таким образом, в результате проведения данной реконструктивно-пла-

Ключевые слова: факторы риска развития и рецидива мочекаменной болезни, внутривнепочечный тип лоханки, коррекция нарушенной уродинамики.

Key words: risk factors for the development and recurrence of urolithiasis, intrarenal pelvis type, correction of impaired urodynamics.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-170-172

Резюме:

Введение. Проблема мочекаменной болезни (МКБ) сохраняет свою высокую актуальность во всем мире в связи с широкой распространенностью среди населения и частыми рецидивами болезни. Нарушение уродинамики в верхних мочевыводящих путях является важным эндогенным патогенетическим фактором риска развития и рецидива МКБ. Частой причиной нарушения уродинамики почки врожденного характера является внутривнепочечный тип лоханки. При нарушении уродинамики, обусловленной внутривнепочечным типом лоханки, наряду с удалением камня (ей), важным и необходимым условием успешного оперативного лечения является адекватная коррекция нарушенной уродинамики почки.

Материалы и методы. Описан разработанный авторами оперативный метод лечения МКБ: «Увеличительная пластика лоханки внутривнепочечного типа». При использовании предлагаемого метода создается внепочечная лоханка физиологического объема и формы, тем самым достигается адекватная коррекция нарушенной уродинамики почки. В качестве примера успешного хирургического лечения МКБ при внутривнепочечном типе лоханки приведена история болезни больной с МКБ и внутривнепочечным типом лоханки. Метод использован для лечения 36 больных со сложной клинической формой мочекаменной болезни.

При динамическом наблюдении за оперированными больными и проведении метафилактики МКБ, при сроках наблюдения от 1 до 11 лет, рецидив камнеобразования наблюдался у 3 (8,3%) больных.

Заключение. Применение разработанного нами оперативного метода лечения позволяет увеличить объем почечного синуса при внутривнепочечном типе лоханки до нормального, создать внепочечную лоханку физиологического объема и формы и достичь адекватной коррекции нарушенной уродинамики почки. Лечение больных со сложной клинической формой мочекаменной болезни предлагаемым способом обеспечивает предупреждение рецидивов пиелонефрита и камнеобразования, восстановление функции почки и ее реабилитации быстрое и стабильное восстановление трудоспособности пациента и улучшение качества жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Magnifying plastic pelvis intrarenal type: a clinical case

M.A. Uzdеноv, A.M. Uzdеноv, R.M. Safarov

Introduction The problem of urolithiasis (ICD) retains its high relevance throughout the world due to the high prevalence among the population, frequent recurrences of the disease. Among the risk factors for the development of ICD, a violation of urodynamics in the urinary tract is an important endogenous pathogenetic risk factor for the development and recurrence of ICD. A common cause of violation of urodynamics of innate nature is the intrarenal type of pelvis. When urodynamics are impaired due to the intrarenal type of pelvis with the formation of secondary stones and frequent exacerbations of pyelonephritis, along with the removal of the stone (s), an adequate correction of urodynamics is an important and necessary condition for surgical treatment. Due to the anatomical features, the correction of disturbed urodynamics in this category of patients is a difficult task, but a fundamentally important and indispensable condition for successful treatment.

Materials and methods The operative method of treatment "Magnifying plastic of the pelvis of the intrarenal type" developed for the treatment of 36 patients with a complex clinical form of urolithiasis was applied. When using the proposed method, an extrarenal pelvis of physiological volume and shape is created, thereby achieving an adequate correction of impaired urodynamics.

Results. Using the proposed method of surgical treatment in 36 patients, ensured a quick and stable rehabilitation of the patient and improve their quality of life. During the dynamic observation of the operated patients and the ICD metaphylaxis, with follow-up periods from 1 to 11 years, recurrence of stone formation was observed in 3 (8.3%) patients.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turk C, A. Neisius A. Petrik Seitz C, Skolarikos A, Tepeler A., Thomas K. EAU Guidelines 2017. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Рекомендации по мочекаменной болезни. М.: Медфорум. 2017. 57 с.
2. Gurhan G, Goldfarb D, Trinchieri A. Epidemiology of stone disease. in Stone Disease [Edit. Segura JW, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D]. Health Publications: Paris: 2003. p. 9-21.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просяников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология 2018; (4): 4-14.
4. Зайцев А.В., Малхасян В.А., Семенякин И.В. Мочекаменная болезнь. В кн.: Урология. Учебник [Под ред. Д.Ю. Пушкаря]. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2017. С. 84 – 112.
5. Руденко В.И., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К. Мочекаменная болезнь. «В кн.: Урология: Российские клинические рекомендации». [Под. ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. М. Медфорум. 2018. С. 82 - 149.
6. Узденов М.А. Мочекаменная болезнь в эндемичном регионе Северного Кавказа – Карачаево-Черкесии (эпидемиология, этиология, патогенез, особенности клинического течения. Лечение и метафилактика): Дис. ... д-ра. мед. наук. М. 2014. 329 с.
7. Зайцев А.В. Гидронефроз и обструкция верхних мочевыводящих путей. В кн.: Урология. Учебник. [Под ред. Д.Ю. Пушкаря]. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2017. С. 308 – 325.
8. Григорян В.А., Еникеев М.Э., Малхасян В.А., Семенякин И.В. Гидронефроз, уретерогидронефроз. В кн.: Урология: Российские клинические рекомендации. [Под. ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. – М.: Медфорум. 2018. С. 67 - 81.
9. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. Гидронефроз. М.: 1998, «Медицина». Т. 2. С. 189 - 198.
10. Казимиров В.Г., Бутрин С.В. Резекция почки при некоторых урологических заболеваниях. Волгоград: 2001. «Издатель». 271 с.
11. Паливода Н.И. Клиника и лечение коралловидных камней почек: Дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1968. 128 с.
12. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. М.: «Высшая школа». 1992. 56 с.
13. Заявка на изобретение № 2018145891/14(076718). Увеличительная пластика лоханки внутривнепочечного типа. URL: <http://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=299f836627ced68ce4885adb68016724>

REFERENCES (3-13)

3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., I dr. Zabol-evayemost mochekamennoy boleznyn v Rossiyskoy Federatsii (2005-2016 gody). [Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016).] Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya 2018;(4): 4-14. (In Russian)
4. Zaytsev A.V., Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V. Mochekamennaya bolezni. [Urolithiasis disease.] V kn.: Urologiya. Uchebnik. [Edit. D.Yu. Pushkar]. M. 2017. «GEOTAR – Media». P. 84-112. (In Russian)
5. Rudenko V.I., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K. Mochekamennaya bolezni. [Urolithiasis disease]. V kn.: Urologiya: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. [Edit. Yu.G. Alyayev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar]. M. 2018. Medforum. P. 82 - 149. (In Russian)
6. Uzdеноv M.A. Mochekamennaya bolezni v endemichnom regione Severnogo Kavkaza – Karachayev – Cherkessii (epidemiologiya, etiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo techeniya. Lecheniye i metafiliaktika). [Urolithiasis in the endemic region of the North Caucasus - Karachay-Cherkessia (epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features. Treatment and preventive measures).] Dr. Med.Sci [dissertation]. M. 2014. 329 p. (In Russian)
7. Zaytsev A.V. Gidronefroz i obstruktsiya verkhnykh mochevyyvodyashchikh putey. [Hydronephrosis and upper urinary tract obstruction]. V kn.: Urologiya. Uchebnik. [Edit. D.Yu. Pushkar]. M. 2017. «GEOTAR – Media». P. 308 – 325. (In Russian)
8. Grigoryan V.A., Yenykeyev M.E., Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V. Gidronefroz, ureterogidronefroz [Hydronephrosis, ureterohydronephrosis]. V kn.: Urologiya: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. [Edit. Yu.G. Alyayev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar]. M.; 2018. Medforum. P. 82 - 149. (In Russian)
9. Lopatkin N.A. Rukovodstvo po urologii. Gidronefroz. [Hydronephrosis] M.: Meditsina. 1998. T. 2. P. 189 - 198 (In Russian)
10. Kazimirov V.G., Butrin S.V. Rezektsiya pochki pri nekotorykh urologicheskikh zabolevaniyakh. [Resection of the kidney for some urological diseases.] Volgograd: 2001. «Izdatel». 271 p. (In Russian)
11. Palivoda N.I. Klinika i lecheniye korallovidnykh kamney pochek. [Clinic and treatment of coral kidney stones]. Cand. Med.Sci [dissertation]. Minsk, 1968. 128 p. (In Russian)
12. Pytel Yu.A., Borisov V.V., Simonov V.A. Fiziologiya cheloveka. Mochevyye puti. [Human phy siology. Urinary tract]. M.: 1992. «Vysshaya shkola». 56 p. (In Russian)
13. Zayavka na izobreteniyе № 2018145891/14(076718). Uvelichitel'naya plastika lohkanki vnutripochechnogo tipa. [Magnifying plastic pelvis intrarenal type]. URL: <http://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=299f836627ced68ce4885adb68016724>



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ –
БЫТЬ ОТЦОМ!

МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.

✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!

На фоне приема «МИРАКСАНТА», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «МИРАКСАНТ»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.
Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «МИРАКСАНТ» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



«Врач и пациент - два полюса, между которыми должна возникнуть творческая искра. Оба, стремясь к достижению единой цели, должны составлять определенное единство, стать соучастниками в поисках «благоденствия»».

Александр Федорович Билибин (1897-1986)



Москва 2019
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

