

УРОЛОГИЯ



Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики

Таргетная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы

Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии



Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики

Disability as a Result of Urinary System Diseases in Russian Federation according to Official Statistics

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, T.V. Solntseva

The present research is dedicated to study of disability in the country for over the past two years according to official health care statistics, as far as to structure of disability due to forming genitourinary system disorders in Moscow in the period of 2002 – 2007, to review overall situation in the country and to identify specific patterns and trends. We analyzed quantitative data on the adult population of Russian Federation registered for the first time and repeatedly as disabled due to genitourinary system diseases and their distribution by age, disability groups, as far as children under 18 and their distribution by age and sex. In addition, we studied the distribution of disability and urological diseases caused it according to the survey persons with this disease in the medico-social expertise NEAD Moscow in 2002-2007. The results showed that in 2010 compared with 2009 in the rural areas of the Russian Federation recorded growth in the number of persons newly registered as disabled due to diseases of the genitourinary system, whereas in the whole country the number of such patients has decreased. There was also an increase in the number of children under the age of 18 years, repeatedly recognized as disabled due to diseases of the genitourinary system (the annual growth – 7.6%). The most common causes of disability among urological diseases are renal diseases (90.4% of all cases of disability of urological profile), urolithiasis (8.9%) and diseases of the prostate gland (0.7%).

There was a predominance of female patients (female among them was 58.0%, men – 42.0%) among the disabled of urological profile.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Инвалидность представляет собой социальный феномен, избежать которого не может ни одно общество, и каждое государство сообразно уровню своего развития, приоритетам и возможностям формирует социальную и экономическую политику в отношении инвалидов. Однако возможности общества в борьбе с инвалидностью как социальным злом в конечном итоге определяются не только степенью понимания самой проблемы, но и существующими экономическими ресурсами. Масштаб инвалидности зависит от множества факторов, как-то: состояние здоровья нации, развитие системы здравоохранения, социально-экономическое развитие, состояние экологической среды, исторические и политические причины, в частности, участие в войнах и военных конфликтах, и пр. [1]. В России все перечисленные факторы обуславливают высокую актуальность инвалидности как заметной социальной проблемы, что, в свою очередь, приводит к сокращению продолжительности здоровой жизни и существенному экономическому ущербу. Этому способствуют:

- рост первичного выхода на инвалидность за последние несколько лет темпами опережающими смертность;

- увеличение первичной инвалидизации трудоспособного населения;

- регионализация проблем инвалидности с концентрацией высоких уровней на экономически неблагоприятных территориях.

С другой стороны, лица, имеющие инвалидность, являются активными пользователями медицинской помощи, составляя существенный контингент пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров. Таким образом, значимость проблемы инвалидности очевидна.

Законодательные условия для перехода на международно-составимые критерии инвалидности в нашей стране появились лишь с принятием в 1995 г. закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», в соответствии с первой статьей которого определено само понятие: «инвалид – лицо, которое имеет нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящими к ограничению деятельности и вызывающее необходимость его социальной защиты». Таким образом, произошло существенное расширение критериев установления инвалидности, поскольку ранее из всех ограниченной жизнедеятельности принима-

лось во внимание лишь ограничение трудоспособности [2]. С принятием данного закона в России была заложена основа ныне действующей правовой базы социальной защиты инвалидов.

Порядок и условия признания лица инвалидом устанавливаются Правительством Российской Федерации. Признание лица инвалидом осуществляется Государственной службой медико-социальной экспертизы. В зависимости от степени расстройства функций организма и ограничения жизнедеятельности лицам, признанным инвалидами, устанавливается группа инвалидности, а лицам в возрасте до 18 лет устанавливается категория «ребенок-инвалид» (в редакции Федерального закона «О внесении изменений и дополнений в Федеральные законы «О социальной защите инвалидов в РФ» и «О государственных пенсиях в РФ» от 17 июля 1999 года № 172-ФЗ).

Существовавшая ранее врачебно-трудовая экспертная комиссия (ВТЭК) подходила к человеку, утратившему трудоспособность, только с медицинской точки зрения. Сменившая ВТЭК служба медико-социальной экспертизы (МСЭ) призвана рассматривать не только медицинский аспект, но еще и профессиональный и социальный [3]. К каждому человеку должен осуществляться индивидуальный подход, учитывая его профессиональные навыки, образовательный уровень, состояние здоровья. Имеющаяся нормативно-правовая база не позволяет в полной мере реализовывать такой подход. При этом не всегда лица с установленной инвалидностью имеют адекватные ограничения жизнедеятельности по состоянию здоровья, тогда как лица с выраженными ограничениями могут и не иметь инвалидности. Иными словами, при решении этой проблемы в настоящее время назрела необходимость перемен. Об этом заявил президент страны Дмитрий Медведев на встрече с инвалидами в Кремле 13 октября 2011 года.

Он подчеркнул, что «система освидетельствования и система трудоустройства инвалидов тяжелая и сложная» и что требуется «комплексная ревизия законодательства об инвалидах, их социальном обеспечении и трудоустройстве».

Общее число инвалидов в нашей стране продолжает расти. С 1990 по 2005 гг. их количество утроилось и достигло 12 млн человек [4]. В настоящее время, по информации Минздравсоцразвития РФ, общая численность инвалидов превысила 13 млн человек, что составляет около 10% всего населения страны. А это достаточно весомая цифра: каждый 11-й россиянин – инвалид. Для сравнения: в 1988 г. число инвалидов не превышало 2% населения России.

Что касается лиц, впервые признанных инвалидами, то по данным Росстата с 2003 по 2005 гг. в РФ наблюдался рост их численности с 1 092 000 до 1 799 000 человек, а начиная с 2006 г. – снижение с 1 474 000 до 886 000 человек в 2010 г.

Среди основных причин инвалидности первое место занимают болезни системы кровообращения (39,5%), второе – злокачественные новообразования (20,5%), третье – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (9,5%). Затем следуют последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин (5,9%), психические расстройства и расстройства поведения (4,2%), болезни нервной системы (3,5%). Болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, а также туберкулез составляют по 2,9% соответственно.

Первичная инвалидность вследствие болезней мочеполовой системы у взрослого населения в Российской Федерации составляла в 2008-2010 гг. 0,8% всей первичной инвалидности в стране, в пересчете на 10 000 населения в 2008-2009 годах – 0,7; а в 2010 г. – 0,6.

Среди детей в возрасте до 18 лет, впервые признанных инвалидами, болезни мочеполовой системы составляли в 2008 г. 2,1%, в 2009 г. – 2,0%, а в 2010 г. – 1,9% от всей первичной инвалидности детей в стране, в пересчете на 10 000 детского населения в 2008-2010 гг. – 0,5.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование посвящено анализу статистических данных об инвалидности в стране за последние два года по данным официальной медицинской статистики, а также изучению структуры инвалидности по формирующим ее заболеваниям мочеполовой системы в Москве за период с 2002 по 2007 гг. с целью ознакомления с общей ситуацией в стране и выявления отдельных закономерностей и тенденций. Считаем, что собранная информация поможет лучше ориентироваться в данной проблеме и инициировать принятие своевременных адекватных организационных решений. Цель работы – получение объективной информации об инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы у взрослого и детского населения в РФ и информирование об этом широкой медицинской общественности.

Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим общую, первичную и повторную инвалидность вследствие болезней мочеполовой системы у взрослого и детского населения РФ в 2009-2010 гг. по данным официальной статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) г. Москвы и Федеральной службы государственной статистики РФ. Анализу подвергались количественные данные по численности взрослого населения России, впервые и повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы и распределение их по

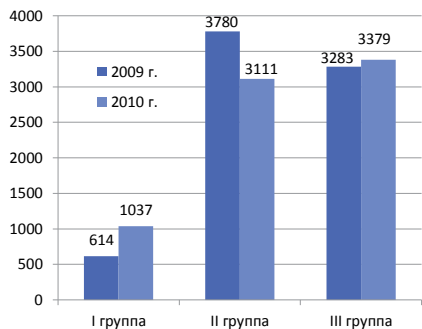


Рисунок 1. Распределение впервые признанных инвалидами взрослых больных по присвоенной группе инвалидности

возрасту и группам инвалидности, а также детей в возрасте до 18 лет и распределение их по возрасту и полу. С целью выявления заболеваний, формирующих инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы, были проанализированы материалы диссертационного исследования Маркова А.А., посвященного медико-социальным проблемам заболеваемости и инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы по данным освидетельствования инвалидов в бюро медико-социальной экспертизы Северо-восточного административного округа (СВАО) г. Москвы в 2002-2007 гг. Следует отметить, что за последние более чем 20 лет в специальной литературе не публиковалось обобщенных статистических материалов, посвященных проблеме инвалидности вследствие болезней органов мочеполовой системы у взрослых и детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистические данные о впервые установленной среди взрослого населения инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы в 2009-2010 гг.

В 2009 г. в Российской Федерации среди взрослого населения было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 7677 человек, в то время как в 2010 г. таковых было

зарегистрировано 7527 человек, то есть на 150 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -2,0% [5]. В сельских населенных пунктах в 2009 г. среди взрослого населения впервые было признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 2163 человека, а в 2010 году – 2234 человека, на 71 больше, чем годом ранее. Годовой прирост был положительным и составил +3,3%. Таким образом, в 2010 г. среди сельского населения нашей страны зафиксирован рост числа лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, тогда как в целом по стране число таких больных уменьшилось.

Среди впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в РФ в 2010 г. взрослых пациентов 33,7% были в возрасте от 18 до 44 лет включительно, 36,2% – относились к возрастной группе от 45 до 54 лет среди женщин и от 45 до 59 лет – среди мужчин, а 30,1% – к возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин. В 2009 г. соотношение числа больных по указанным возрастным группам составляло 33,6%, 35,8% и 30,6% соответственно.

В возрасте от 18 лет до 44 лет включительно в 2009 г. в Российской Федерации было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 2576 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 2534 человека, т.е. на 42 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -1,6%. В возрастной группе от 45 до 54 лет у женщин и от 45 до 59 лет включительно у мужчин в 2009 г. в Российской Федерации было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 2748 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 2724 человека, т.е. на 24 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -0,9%. Среди женщин в возрастной группе старше 55 лет и мужчин старше 60

лет в 2009 г. было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 2353 человека. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 2269 человек, т.е. на 84 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил 3,6%.

Таким образом, наиболее выраженное снижение числа лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. в Российской Федерации, было отмечено в возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин.

В 2010 г. среди впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в Российской Федерации у 13,8% больных была установлена I группа инвалидности, у 41,3% – II группа и у 44,9% – III группа. В 2009 г. соотношение пациентов с I, II и III группами инвалидности составляло 8,0%, 49,2% и 42,8% соответственно (рисунок 1). В 2010 г., таким образом, среди впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в Российской Федерации, преобладала III группа инвалидности, тогда как в 2009 г. – II группа.

Обращает на себя внимание, что если в 2009 г. среди признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов во всех возрастных группах количественно преобладала впервые установленная II группа инвалидности, то в 2010 г. это имело место только в возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин. У более молодых пациентов отмечалось количественное преобладание впервые установленной III группы инвалидности.

В 2009-2010 гг. максимальное число взрослых пациентов, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в РФ, было зарегистрировано в Центральном федеральном округе (в 2009 г. – 2000, а в 2010 г. – 1815 че-

ловек). Минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (329 и 293 пациента соответственно).

Статистические данные о повторно установленной среди взрослого населения инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы в 2009-2010 гг.

В 2009 г. в Российской Федерации среди взрослого населения было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 30 067 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 24 266 человек, то есть на 5801 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -19,3% [5].

Среди повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в РФ в 2010 г. взрослых пациентов 43,2% были в возрасте от 18 до 44 лет включительно, 39,4% относились к возрастной группе от 45 до 54 лет у женщин и от 45 до 59 лет у мужчин, а 17,4% – относились к возрастной группе старше 55 лет среди женщин и старше 60 лет среди мужчин. В 2009 г. соотношение числа больных по указанным возрастным группам составляло 42,5%, 42,7% и 14,8% соответственно. В возрасте от 18 до 44 лет включительно в 2009 г. были повторно признаны инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 12 770 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 10 478 человек, то есть на 2292 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -17,9%.

В возрастной группе от 45 до 54 лет включительно у женщин и от 45 до 59 лет включительно у мужчин в 2009 г. повторно были признаны инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 12 837 человек. В 2010 г. таковых было 9563 человека, т.е. на 3274 меньше, а годовой прирост был отрицательным и составил -25,5%.

В возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у

мужчин в 2009 г. в Российской Федерации было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 4460 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 4225, т.е. на 235 человек меньше. Годовой прирост был отрицательным и составил -5,3%.

Таким образом, наиболее выраженное снижение числа лиц, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. в Российской Федерации, было отмечено в возрастной группе от 45 до 54 лет включительно у женщин и от 45 до 59 лет включительно у мужчин.

В 2010 г. среди повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в Российской Федерации у 15,2% больных была установлена I группа инвалидности, у 37,1% – II группа и у 47,7% – III группа. В 2009 г. соотношение больных с I, II и III группами инвалидности составляло 9,1%, 44,2% и 46,7% соответственно (рисунок 2). Таким образом, среди повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в РФ в 2009-2010 гг. преобладала III группа инвалидности.

Обращает на себя внимание, что если в 2009 г. среди признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов количественно преобладала повторно установленная II группа инвалидности (III группа превалировала лишь в возрастной группе от 18 до 44 лет включительно), то в 2010 г. II группа преобладала только в возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин. У более молодых пациентов отмечалось количественное преобладание повторно установленной III группы инвалидности.

В 2010 г. максимальное число взрослых пациентов повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, было зарегистрировано в Северо-Кавказ-

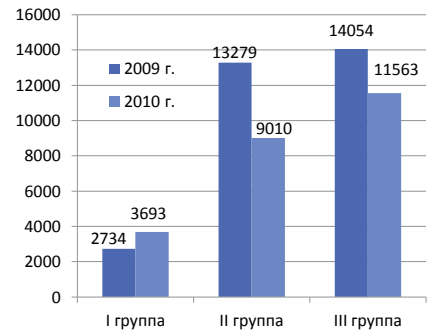


Рисунок 2. Распределение повторно признанных инвалидами взрослых больных по присвоенной группе инвалидности

ском федеральном округе (6162), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (822). Годом ранее больше всего таких больных отмечалось в Южном федеральном округе (11 352), а меньше всего – в Дальневосточном федеральном округе (1046).

Статистические данные о впервые установленной в 2009-2010 гг. инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы среди детей в возрасте до 18 лет.

В 2009 г. в Российской Федерации среди детей в возрасте до 18 лет было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 1400 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 1421 человек, то есть на 1,5% больше [5].

В 2009 г. из числа детей в возрасте до 18 лет, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, было 708 мальчиков и 692 девочки, тогда как в 2010 г. мальчиков было 762, а девочек – 659.

В сельских поселениях в 2009 г. среди детей в возрасте до 18 лет впервые было признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 567 человек, а в 2010 году – 549, что на 18 человек меньше, чем годом ранее. Годовой прирост был отрицательным и составил -3,2%. Таким образом, в 2010 г. в сельских поселениях Российской Федерации зафиксировано уменьшение чис-

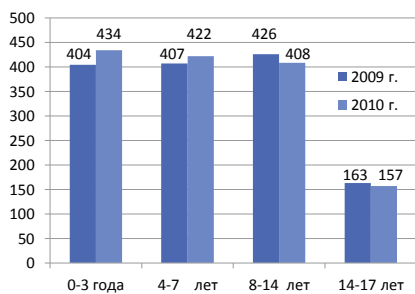


Рисунок 3. Распределение впервые признанных инвалидами детей по возрастным группам

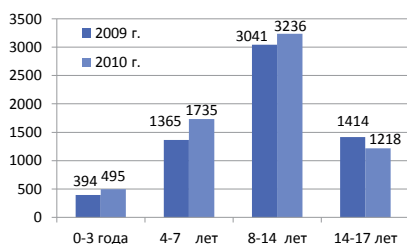


Рисунок 4. Распределение повторно признанных инвалидами детей по возрастным группам

ла детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, тогда как в целом по стране число их увеличилось.

Среди детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в Российской Федерации в 2010 г., 30,5% были в возрасте от 0 до 3 лет, 29,7% относились к возрастной группе от 4 до 7 лет, 28,7% были в возрасте 8-14 лет, а 11,1% относились к возрастной группе от 15 до 18 лет. В 2009 году соотношение числа больных по указанным возрастным группам составляло 28,9%, 29,1%, 30,4% и 11,6% (рисунок 3).

В возрасте от 0 до 3 лет в 2009 г. в РФ было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 404 ребенка. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 434 человека, то есть на 30 больше. Годовой прирост составил +7,4%.

В возрасте от 4 до 7 лет в 2009 г. в Российской Федерации было впервые признано инвалидами 407 детей, а в 2010 г. – 342, то есть на 65 меньше. Годовой прирост в этой возрастной группе был отрицательным и составил -16,0%.

В возрасте от 8 до 14 лет в 2009 г.

было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 426 детей. В 2010 г. – 408 человек, то есть на 18 меньше. Годовой прирост в этой возрастной группе был отрицательным и составил -4,2%.

В возрасте от 15 до 18 лет включительно в 2009 г. в Российской Федерации было впервые признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 163 человека. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 157 человек, то есть на 6 меньше, а годовой прирост в этой возрастной группе был отрицательным и составил -3,7%.

Таким образом, увеличение числа детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. в Российской Федерации, было отмечено только в возрастной группе от 0 до 3 лет.

В 2010 г. максимальное число детей в возрасте до 18 лет, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в Российской Федерации, было зарегистрировано в Северо-Кавказском федеральном округе (558), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (36). Годом ранее больше всего таких больных отмечалось в Южном федеральном округе (651), а меньше всего – в Дальневосточном федеральном округе (53).

Статистические данные о повторно установленной среди детей в возрасте до 18 лет инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы в 2009-2010 гг.

В 2009 г. в Российской Федерации среди детей в возрасте до 18 лет было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 6214 человек. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 6684 человека, т.е. на 7,6% больше [5]. В 2009 г. из числа детей в возрасте до 18 лет, повторно признанных инвалидами вследствие болезней

мочеполовой системы, было 3246 мальчиков и 2968 девочек. В 2010 г. из числа таких больных было 3526 мальчиков и 3158 девочек.

Среди детей, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в РФ в 2010 году, 7,4% были в возрасте от 0 до 3 лет, 26,0% относились к возрастной группе от 4 до 7 лет, 48,4% – в возрасте 8-14 лет, а 18,2% – в возрасте 15-18 лет включительно. В 2009 г. соотношение числа больных по указанным возрастным группам составляло 6,3%, 22,0%, 49,0% и 22,7% (рисунок 4).

В возрасте от 0 до 3 лет в 2009 г. в РФ было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 394 ребенка. В 2010 г. таковых было 495 человек, т.е. на 101 больше. Годовой прирост составил +25,6%.

В возрасте от 4 до 7 лет в 2009 г. было повторно признано инвалидами 1365 детей, а в 2010 г. – 1735 человек, т.е. на 370 больше. Годовой прирост составил +27,1%.

В возрасте от 8 до 14 лет в 2009 г. в РФ было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 3041 человек. В 2010 г. таких детей было зарегистрировано 3236, т.е. на 195 больше, а годовой прирост составил +6,4%.

В возрасте от 15 до 18 лет включительно в 2009 г. было повторно признано инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы 1414 детей. В 2010 г. таковых было зарегистрировано 1218, то есть на 196 меньше. Годовой прирост в этой возрастной группе был отрицательным и составил -13,9%.

Таким образом, уменьшение числа детей, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. было отмечено только в возрастной группе от 15 до 18 лет.

В 2010 г. максимальное число детей в возрасте до 18 лет, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой систе-

мы в РФ, было зарегистрировано в Северо-Кавказском федеральном округе (2927), а минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (169). Годом ранее больше всего таких больных отмечалось в Южном федеральном округе (2804), а меньше всего – в Дальневосточном федеральном округе (206).

Распределение инвалидности по вызвавшим её урологическим заболеваниям в Северо-Восточном административном округе г. Москвы в 2002-2007 гг.

При дефиците доступных статистических данных о распределении инвалидности по вызвавшим ее урологическим заболеваниям в целом по стране, считаем целесообразным рассмотреть результаты исследования этого вопроса по материалам освидетельствования инвалидов в Бюро медико-социальной экспертизы Северо-Восточного административного округа Москвы в 2002-2007 гг. [6].

С целью выявления заболеваний, формирующих инвалидность вследствие болезней органов мочеполовой системы, проанализированы материалы освидетельствования 2652 инвалидов, среди которых женщин было 1539 (58,0%), мужчин – 1113 (42,0%). Среди инвалидов 2398 пациентов были с заболеваниями почек (90,4%), 235 (8,9%) – с мочекаменной болезнью, а 19 (0,7%) – с болезнями предстательной железы. Из них I группа инвалидности была присвоена 368 больным (13,9%), II группа – 1269 больным (47,8%), III группа – 1015 пациентам (38,3%).

Среди пациентов с заболеваниями почек I группа инвалидности была присвоена 361 больному (15,0%), II группа – 1117 больным (46,6%), III группа – 920 пациентам (38,4%). Среди мужчин с заболеваниями почек I группа инвалидности была присвоена 220 больным (21,8%), II группа – 382 (37,9%), III группа – 407 (40,3%) (рис. 5). Среди

женщин с заболеваниями почек I группа инвалидности была присвоена 141 пациентке (10,2%), II группа – 735 (52,9%) и III группа – 513 пациенткам (36,9%) (рисунок 6).

Среди пациентов с мочекаменной болезнью I группа инвалидности была присвоена 10 больным (4,2%), II группа – 132 (56,2%), а III группа – 93 (39,6%). Среди мужчин с мочекаменной болезнью I группа инвалидности была присвоена 1 больному (1,2%), II группа – 49 (57,6%) и III группа – 35 (41,2%). Среди женщин с мочекаменной болезнью I группа инвалидности была у 9 пациенток (6,0%), II группа – у 83 (55,3%), а III группа у – 58 (38,7%).

Среди мужчин с болезнями предстательной железы I группа инвалидности была присвоена 1 больному (5,3%), II группа – 16 (84,2%), III группа – 2 пациентам (10,5%).

Выводы

Таким образом, в 2010 г. в сельских поселениях Российской Федерации по сравнению с 2009 г. зафиксирован рост числа лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, тогда как в целом по стране число таких больных уменьшилось. Распределение впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в нашей стране в 2009-2010 гг. взрослых пациентов по возрастным группам было довольно равномерным. Наиболее выраженное снижение числа лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. по сравнению с 2009 г., было отмечено в возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин.

В 2010 г. среди впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в Российской Федерации, преобладала III группа инвалидности, тогда как в 2009 году – II группа. В 2009 г. среди признанных инвалидами вследствие болезней мочеполо-

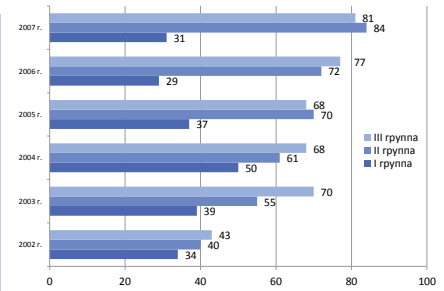


Рисунок 5. Распределение пациентов с заболеваниями почек по группам присвоенной инвалидности (мужчины)

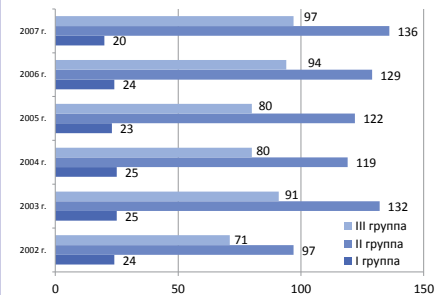


Рисунок 6. Распределение пациентов с заболеваниями почек по группам присвоенной инвалидности (женщины)

ловой системы взрослых пациентов во всех возрастных группах количественно преобладала впервые установленная II группа инвалидности, а в 2010 г. она преобладала только в возрастной группе старше 55 лет у женщин и старше 60 лет у мужчин. У более молодых пациентов отмечалось количественное преобладание впервые установленной III группы инвалидности.

Распределение по возрасту повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в Российской Федерации в 2009-2010 гг. взрослых пациентов было неравномерным: лица возрастной группы старше 55 лет среди женщин и старше 60 лет среди мужчин составляли существенно меньшую долю, нежели представители более молодых возрастных групп.

Наиболее выраженное снижение числа лиц, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. по сравнению с 2009 г., было отмечено в возрастной группе от 45 до 54 лет включительно у женщин

и от 45 до 59 лет включительно у мужчин.

В 2010 г., как и годом ранее, среди повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов в Российской Федерации, преобладала III группа инвалидности.

В 2009 г. среди признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы взрослых пациентов количественно преобладала повторно установленная II группа инвалидности (III группа превалировала лишь в возрастной группе от 18 до 44 лет включительно). В 2010 г. II группа преобладала только у женщин старше 55 лет и у мужчин старше 60 лет. У более молодых пациентов отмечалось количественное преобладание повторно установленной III группы инвалидности.

В сельских поселениях Российской Федерации в 2010 году по сравнению с 2009 г. зафиксировано уменьшение числа детей в возрасте до 18 лет, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, тогда как в целом по стране число таких больных увеличилось. В 2009 г. среди детей в возрасте до 18 лет, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, преобладание числа мальчиков было незначительным и равнялось 2,3%. В 2010 г. оно стало более выраженным и составило 15,6%.

Распределение по возрастным группам детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2009-2010 гг., было довольно равномерным, за исключением возрастной группы от 15 до 18 лет, где по сравнению с младшими пациентами

число таких больных было существенно меньше.

Рост числа детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. в Российской Федерации, по сравнению с 2009 г. был зафиксирован только в возрастной группе от 0 до 3 лет (+7,4%). В более старших возрастных группах отмечено уменьшение числа таких пациентов, причём максимальное снижение их количества было отмечено среди детей от 4 до 7 лет (-16,0%).

В 2010 г. в Российской Федерации по сравнению с 2009 г. зафиксировано увеличение числа детей в возрасте до 18 лет, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы. Годовой прирост составил 7,6%. В 2009 г. среди детей в возрасте до 18 лет, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы, преобладание числа мальчиков составляло 9,4%, а в 2010 г. это преобладание увеличилось до 11,7%.

Уменьшение числа детей, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы в 2010 г. в Российской Федерации, по сравнению с 2009 г. было зафиксировано только среди 15-18 летних включительно (-13,9%). В более младших возрастных группах отмечено увеличение числа таких пациентов, причём наиболее заметный рост был в возрасте от 0 до 3 лет (+25,6%) и от 4 до 7 лет (+27,1%).

В возрастной группе от 8 до 14 лет была представлена максимальная доля контингента детей, повторно признанных инвалидами вследствие болезней мочеполовой системы (в 2009 г. – 49,0%, в 2010 г. – 48,4%).

В доступных источниках информации отмечается дефицит ста-

стистических данных о распределении инвалидности по вызвавшим ее урологическим заболеваниям в целом по стране. Имеющиеся источники касаются освещения данного вопроса в отдельных регионах. По данным заслуживающего внимания масштабного исследования, основанного на материалах освидетельствования инвалидов СВАО г. Москвы в 2002-2007 гг., обращают на себя внимание следующие факты:

- среди урологических заболеваний наиболее распространенной причиной инвалидизации пациентов являются заболевания почек (90,4% всех случаев инвалидности урологического профиля). Также причинами инвалидизации являлись мочекаменная болезнь и болезни предстательной железы;

- среди инвалидов с болезнями мочеполовой системы отмечалось численное преобладание женщин;

- среди инвалидов I группы с заболеваниями почек было зарегистрировано преобладание мужчин (у мужчин-инвалидов с заболеваниями почек I группу инвалидности имели 21,8%, а среди женщин – 10,2%);

- среди инвалидов I группы с мочекаменной болезнью было отмечено преобладание женщин (у женщин-инвалидов с мочекаменной болезнью I группу инвалидности имели 6,0%, а среди мужчин – только 1,2%);

- среди пациентов с болезнями предстательной железы преобладала II группа инвалидности, которая была присвоена 84,2% всех больных.

Необходимо расширение, большая детализация и повышение доступности информации о показателях и причинах инвалидности вследствие болезней органов мочеполовой системы. Работа в этом направлении будет продолжена. ■

Ключевые слова: урологические заболевания, инвалидность, детская инвалидность.

Keywords: urological diseases, disability, child disability.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеева Т.М., Васин С.А., Голодец О.Ю., Бесфамильная С.В. Инвалиды в России: причины и динамика инвалидности, противоречия и перспективы социальной политики. Бюро экономического анализа. М.: РОССПЭН, 1999. 368 с.
2. Социально-экономические аспекты инвалидности / Под ред. Ю.В. Михайловой, А.Е.Ивановой. М. РИО ЦНИИОИЗ, 2006. 136 с.
3. Жить инвалидом, но не быть им // Сборник. Редактор-составитель Л.Л. Коноплина. Екатеринбург 2000. 12 с.
4. Калабеков И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. Москва. Русаки. 2010. 614 с.
5. Инвалидность населения России в 2009-2010 гг.: Статистические материалы. М. 2011 г. (электронная версия МЗ и СР РФ, Департамента по делам инвалидов).
6. Марков А.А. Научное обоснование совершенствования модели амбулаторной урологической службы в Москве: Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2008. – 106 с.

Карнитон®

L-карнитин



Не является лекарством. Реклама
Изображения используются в иллюстративных целях. Представленные в изображении лица являются моделями.

Источником L-карнитина, который увеличивает подвижность, концентрацию сперматозоидов и объем эякулята при мужском бесплодии.

✓ Эффективен у пациентов с идиопатическим секреторным бесплодием и варикоцеле*.

✓ Один из самых доступных по цене препаратов L-карнитина.



www.carniton.ru



*Тарасов Н.И., Бавильский В.Ф., Кандалов А.М., Матыгин А.С. Эффективность и безопасность применения Карнитона в комплексной терапии больных с патоспермией // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 3.
А также: Ленци А., Ломбардо Ф., Сгро П. и др. Использование карнитиновой терапии для избранных случаев мужского бесплодия: двойное слепое перекрестное исследование (Lenzi A., Lombardo F., Sgro P. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial // Fertility and sterility. – 2003. – February. – V. 79. – № 2. – P. 292–300).

Стандартизация терминов, методов получения и представления данных по сексуальной дисфункции после радикальной простатэктомии

Standardization of terminology, methods of obtaining and presentation of data on sexual dysfunction after radical prostatectomy

O.I. Apolikhin, L.G. Radnaev

Introduction: widespread introduction of radical prostatectomy (RPE) into clinical practice and particularly its nerve-sparing option resulted an appearance of a new type of sexual dysfunction. This type of sexual dysfunction has specific particularities of ethiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment options. But still there are no generally accepted terminology and standards of obtaining and presentation of data on this topic. In addition, a number of terms used in description of data obtained by different authors is treated differently. Also, no common algorithm of management of patients with post-RPE sexual dysfunction exists.

Objective: standardization of terminology in obtaining and presentation of data on post-RPE dysfunction.

Methods: Search and review of publications from 1997 to 2010 in MEDLINE and RINTS taking into account our own experience of management patients with sexual dysfunction after RPE.

Results: Key elements of obtaining and presentation of data on post-RPE were described, including: standardization of definitions, types of questionnaires and methodology of using them, schedule of questioning, main characteristics of patients groups. We offered specially developed questionnaire for complex assessment of sexual function after RPE, concerning changing of erectile function, orgasm state and specific complications (orgasm associated pains).

Conclusion: using of standardized terminology and methods of obtaining data is necessary for published data reliability increase. Offered questionnaire can improve sexual rehabilitation in patients after RPE.

О.И. Аполихин, Л.Г. Раднаев

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у мужчин. В России в 1999-2009 гг. заболеваемость раком предстательной железы выросла с 15,69 до 38,41 на 100 тыс. населения [1].

Наиболее широко применяемым методом лечения клинически локализованного рака является радикальная простатэктомия (РПЭ), обеспечивающая хорошие онкологические результаты. Однако, кроме избавления от опухоли, не менее важной задачей является сохранение качества жизни пациента после операции [2]. Вместе с удержанием мочи, важнейшую роль в качестве жизни играет сохранение сексуальной функции.

Сложность и неоднозначность этой задачи диктует необходимость дальнейшего изучения сексуальной дисфункции после нервосберегающей РПЭ (НСРПЭ). Для повышения точности и сопоставимости результатов научных исследований, корректного проведения мета-анализа, необходима стандартизация используемых терминов, а также

методов получения и формата предоставления данных.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТЕРМИНОВ

В настоящий момент отсутствует общепринятое определение, описывающее состояние сексуальной сферы после РПЭ. Чаще всего используется термин «эректильная дисфункция (ЭД) после РПЭ». Но это определение достаточно узкое и не включает в себя нарушения оргазма и психосексуальные расстройства. Поскольку удаление простаты оказывает влияние на различные стороны сексуальной жизни, мы предлагаем использовать термин «сексуальная дисфункция после РПЭ» для описания возникающего состояния сексуальной сферы.

«Исходным уровнем сексуальной функции» мы предлагаем считать тот уровень, который был у пациента до первого подозрения на рак простаты, а не тот уровень, который имеется перед РПЭ. Более подробно этот вопрос освещен ниже.

Развивающаяся после РПЭ эректильная дисфункция имеет отличительные особенности: это отчетливая нейрогенная этиология с

последующим постепенным присоединением сосудистого компонента. Поэтому при исследованиях, посвященных эректильной дисфункции различного генеза, данный вид ЭД следует выделять отдельно, например: «ЭД после РПЭ».

По нашему опыту термин «климактурия» часто вызывает непонимание и требует разъяснений. Поэтому мы считаем, что лучше употреблять термин «ассоциированное с оргазмом недержание мочи (после РПЭ)».

Оргазм, как возбуждение, возникающее на уровне коры головного мозга, и эякуляция – это различные, хотя и одновременные процессы. Поэтому термин «сухой оргазм», иногда используемый в практике и обозначающий оргазм после РПЭ без эякуляции, не совсем точен. Кроме того, словосочетание «сухой оргазм» может создавать у пациентов психологический настрой на ущербность оргазма после РПЭ. Поскольку оргазм в этих случаях не претерпевает существенных изменений, вполне логично употреблять обычный термин «оргазм».

Принципиально важным в вопросе терапии ЭД после НСРПЭ является обозначение режима использования препаратов. Как ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5), так и алпростадил могут использоваться как эпизодически для вызова эрекции, так и длительным курсом для улучшения естественных эрекций. Мы предлагаем первый вариант обозначить как применение «по требованию», а второй вариант – как «курсовое» применение. Аналогичные термины приняты и в зарубежной литературе.

Лечебные мероприятия, направленные на улучшение восстановления естественных эрекций после НСРПЭ, в зарубежной литературе обычно называются «пенильной реабилитацией». Однако это лечение направлено на профилактику гипоксического кавернозного фиброза, в то время как собственно процесс реабилитации происходит

в области кавернозных нервов, поврежденных во время операции. Необходимо отметить, что какого-либо специфического лечения для ускорения их естественной регенерации не разработано. Таким образом, правильнее говорить о профилактике кавернозного фиброза, а не о пенильной реабилитации. Поэтому, мы предлагаем использовать термин «терапия ЭД, обусловленная РПЭ».

Понятие «восстановившаяся эректильная функция» нуждается в уточнении, т.к. это важнейший вопрос для оценки результатов НСРПЭ. Вместе с тем, у многих авторов определение восстановившейся эректильной функции после НСРПЭ различается, и сегодня нет единого мнения по этому вопросу. В литературе встречаются такие определения, как возврат к исходной эректильной функции, достижение функциональной эрекции, восстановление потенции, достижение нормальной эрекции, восстановление к предоперационному уровню. Наиболее часто восстановление эректильной функции определяется, как возможность совершать половой акт или достижение порогового уровня по одному из опросников, например, более 21 балла по опроснику SHIM или более 17 баллов по опроснику IIEF [3]. Кроме того, в большинстве исследований эректильная функция после операции оценивается на фоне приема иФДЭ-5. Мы предлагаем считать восстановившейся эректильной функцией возможность совершить половой акт, в т.ч. с поддержкой иФДЭ-5 – это наиболее часто встречаемое определение восстановившейся эректильной функции.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОЛУЧАЕМЫХ ДАННЫХ

Практически все данные, представленные в литературе, описывают исключительно состояние эректильной функции после РПЭ. Это объясняется тем, что степень восстановления эректильной функции является ключевым фактором для

сохранения прежнего уровня сексуальной удовлетворенности, а также показателем совершенства выполнения НСРПЭ. Реже встречаются аспекты сексуальной дисфункции после РПЭ. Поэтому стандартизация получения данных об уровне сексуальной функции очень важна.

Как представлено в таблице 1, степень восстановления эректильной функции значительно колеблется у разных авторов. Зачастую это связано с отсутствием стандартизированной процедуры получения данных, различных демографических показателей и отсутствием четкого определения понятия «восстановившаяся эректильная функция».

Для получения достоверных данных необходимо указывать следующие ключевые моменты: характеристики исследуемой популяции, особенно возраст; применяемые опросники; период наблюдения; исходный уровень сексуальной функции; четкое определение восстановившейся эректильной функции, включая указание на качество и степень ригидности [3, 33]. Особенно хочется отметить необходимость точного указания модификаций опросников и количества баллов по ним. Например, часто происходит смешение между вариантами IIEF (IIEF-6 и IIEF-5), которые имеют существенные различия. Также нужно помнить, что качество эрекции может указываться как по 5, так и по 6-бальной шкале.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУППЫ

Большое значение имеет размер исследуемой группы. Скорее всего, при количестве пациентов менее 50 трудно получить достоверные данные. Вместе с тем, Mulhall при проведении обзора в 2008 г. выявил, что количество работ с достаточным количеством пациентов составило только 83%. Больше количество пациентов необходимо для проведения анализа в подгруппах, учитывая степень сохранения нервов, вид операции, сопутствующие забо-

Таблица 1. Эректильная функция после РПЭ

Автор, год	Опросник	Вид операции	Число пациентов	Средний возраст	Мин. срок наблюдения (мес.)	Определение полнотности	Доля пациентов с функциональной эрекцией (в %)
Walsh P.C., 1982 [4]	собеседование	РПЭ	31	60	6	возможность совершать коитус	16
Fowler, 1993 [5]	-	РПЭ*	1237	-	-	-	11
Benoit 2000 [6]	-	РПЭ	25651	71	-	-	78
Walsh P.C., 2000 [7]	собственный опросник	РПЭ	59	57	18	возможность совершать коитус	86 (с или без иФДЭ-5)
Stanford, 2000 [8]	PCOC	РПЭ	1042	63	24	возможность совершать коитус	44 (билат.), 41 (унилат.)
Rabbani, 2000 [9]	5-бальная шкала	РПЭ	314	61	36	возможность совершать коитус	76 (билат.), 30 (унилат.)
Noldus, 2002 [10]	SHIM, собственный опросник	РПЭ	271	63	12	возможность совершать коитус	52 (билат.), 16 (унилат.)
Katz, 2002 [11]	собственный опросник	ЛРПЭ	143	64	12	-	88 (билат.), 50 (унилат.)
Anastasiadis, 2003 [12]	собственный опросник	РПЭ/ ЛРПЭ	33 / 106	65	12	возможность совершать коитус	44 (билат.), 27 (унилат.) / 53 (билат.), 46 (унилат.)
Karakiewicz, 2004 [13]	PCOC	РПЭ*	2227	68	17	-	25
Kundu, 2004 [14]	собственный опросник	РПЭ	1813	61	18	-	76 (билат.), 53 (унилат.) (с или без иФДЭ-5)
Saranchuk, 2005 [15]	5-бальная шкала	РПЭ	647	58	48	-	62 (с или без иФДЭ-5)
Mulhall, 2005 [16]	собеседование	РПЭ	132	59	18	возможность совершать коитус	52 (без поддержки и ФДЭ-5)
Korfage, 2005 [17]	PCI, CF-36, собственный опросник	РПЭ	97	62	52	-	12
Rozet, 2005 [18]	SHIM	ЛРПЭ	89	62	6	более чем 21	43 (с или без иФДЭ-5)
Shimuzu, 2005 [19]	собственный опросник	РПЭ	48	66	3	возможность совершать коитус	18 (билат.)
Chien, 2005 [20]	PCI	РАЛРПЭ	45	59	3	возможность иметь коитус с или без иФДЭ-5	50 (билат.), 44 (унилат.) (с или без иФДЭ-5)
Montorsi, 2005 [21]	ИIEF-6	РПЭ	42	59	6	более 26	52 (с или без иФДЭ-5)
Goeman, 2006 [22]	собственный опросник	ЛРПЭ	550	-	24	возможность совершать коитус	64 (билат.)
Dalkin, 2006 [23]	SF-36™, PCI	РПЭ	105	63	12	-	22 (возвращение к исходному уровню)
Ahlering, 2006 [24]	SHIM	РАЛРПЭ	103	56	3	возможность совершать коитус	47 (билат.), 46 (унилат.)
Kaul, 2006 [25]	SHIM	РАЛРПЭ	102	57	12	более 21	96 (с или без иФДЭ-5)
Ficarra, 2006 [26]	ИIEF-6	РПЭ	17	64	12	более 17	65%
Ball, 2006 [27]	-	РПЭ/ ЛРПЭ/ РАЛРПЭ	498	59 60 61	3	-	24 21 35
Kubler, 2007 [28]	EPIC	РПЭ	265	61	3	возможность совершать коитус	60
Menon, 2007 [29]	SHIM	РАЛРПЭ	1142	60,2	12	возможность совершать коитус	100 (билат.), 70 (унилат.)
Penson, 2005 [30]	PCOC, PCI	РПЭ	1213	65	60	возможность совершать коитус	40 (билат.), 28 (унилат.)
Rodriguez, 2009 [31]	ИIEF-5	РАЛРПЭ	62	-	24	возможность совершать коитус	93 (билат.), 80 (унилат.) (с или без иФДЭ-5)
Shikanov, 2010 [32]	SHIM	РАЛРПЭ	1436	60	12	возможность совершать коитус	75 (с или без иФДЭ-5)
Раднаев,* 2011 [33]	EHGS и IIEF	РПЭ, РАЛРПЭ	64	59,5	6	возможность совершать коитус	51,6 (билат.) 35,5 (унилат.)

* Оперировал проф. Пушкарь Д.Ю.

левания, вид терапии эректильной дисфункции. По мнению того же автора следует также указывать сопутствующие заболевания, особенно сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и возрастной андрогенный дефицит [3].

Исключительно большое значение имеет указание возраста пациентов, так как среди разных возрастных подгрупп показатели восстановления сексуальной функции достоверно различаются. Оптимальным является разделение анализируемых пациентов на 2-3 подгруппы в зависимости от возраста, например, пациенты до 60 лет и старше.

Влияние на функциональные исходы оказывает также профессиональное мастерство хирурга. Естественно, что при повышении мастерства улучшается и степень восстановления эректильной функции после НСРПЭ. Обычно профессионализм тесно связан с количеством выполненных хирургом операций, поэтому наилучшие результаты демонстрируют одноцентровые исследования, где операции выполнены одним хирургом, что тоже должно быть указано.

Для правильной оценки необходимо иметь данные о степени сохранения нервов и способе выполнения РПЭ, так как результаты имеют различия при открытой, лапароскопической и робот-ассистированной операции.

Получение данных

Ключевым вопросом является то, каким способом получены данные о сексуальной функции: использование общепринятого валидного или собственного невалидного опросника, или же информация получена при собеседовании, по телефону. В настоящее время для оценки эректильной функции чаще всего применяют валидный опросник ИЕФ [34]. Очень важным для оценки исходной сексуальной функции является то, что ретроспективное применение опросника дает вполне достоверные данные

[35]. Однако, иногда используется укороченная версия, состоящая из 5 вопросов домена эректильной функции, известная как ИЕФ-5, важным отличием которой от ИЕФ является оценка эректильной функции за последние 6 месяцев, а не за 1 месяц. Часто применяются опросники SHIM (Sexual Health Inventory for Men) и SEP (Sexual Encounter Profile), в том числе в виде отдельных вопросов [36]. В России для оценки сексуальной функции также используется шкала МКФ [37].

Для оценки качества эрекции обычно используют 5-балльную шкалу, где за 0 баллов принято полное отсутствие эрекции, а 4 балла соответствуют полноценной эрекции: EHGS (Erection Hardness Grading Scale) [36, 38]. В ряде случаев используется 6-балльная шкала [39]. Оценка качества эрекции играет важную роль для пациентов после НСРПЭ, так как наличие даже частичной эрекции в ранние сроки после операции свидетельствует о хорошем прогнозе.

Насколько правдиво мужчины отвечают на вопросы о сексуальной сфере? Для подтверждения валидности оценки сексуальной жизни пары на основании опроса только мужчин, Shindel выполнил анкетирование их партнерш. Данные, полученные от партнерш, соответствовали данным, полученным от пациента с применением ИЕФ [40].

При использовании опросников на результаты ответов может влиять и личность проводящего опрос человека. Есть риск, что если опрос проводит оперирующий хирург лично или связанный с ним человек, то пациент может дать те ответы, которые желает получить от него сотрудник. Это поведение соответствует понятию о «социальной желательности», когда пациент может поступать таким образом, чтобы угодить лечащему врачу [3]. По данным Catania, на точность ответов о сексуальной функции может влиять пол сотрудника, проводящего опрос, причем особенно это касается мужчин, хотя это исследова-

ние не охватывало пациентов после РПЭ [41].

Период времени, в течение которого пациент оценивает свою сексуальную жизнь, составляет 4 недели для ИЕФ и 6 месяцев – для SHIM. В первом случае есть риск искажения данных, если в течение последнего месяца по каким-либо другим причинам не было сексуальной жизни. Во втором случае нужно принять во внимание, что в течение 6 месяцев после операции эректильная функция может значительно измениться.

Использование инструментальных методов для оценки эректильной функции, таких как мониторинг ночных эрекции и доплерография полового члена, применяется достаточно редко, так как этиопатогенез эректильной дисфункции ясен и валидные опросники позволяют получить достаточно объективные данные и усложнение исследования экономически нецелесообразно. Но в сложных случаях более оправданно применение инструментальных методик.

Большой вклад в совершенствование диагностики сложных клинических случаев внесли отечественные авторы. В 1998 г. Гамидовым С.И. была подробно описана методика электромиографии при нейрогенной эректильной дисфункции. Полученные данные подтверждают высокую корреляцию между результатами игольчатой электромиографии и уровнем эректильной функции по опросникам [42]. Согласно данным, представленным в таблице 1, в большинстве исследований все же используется анкетирование.

В какие сроки применять анкетирование?

Много неточностей возникает при оценке исходного уровня сексуальной функции. Обычно этот уровень указывается по данным анкетирования, проведенного во время подготовки к РПЭ. Вместе с тем, имеется ряд данных, что под влиянием информации о наличии рака простаты и соответствующего обследования, сексуальная

Таблица 2.оргазмическая функция после РПЭ

Автор	N	Оргазм без изменений (%)	Интенсивность снижена (%)	Аноргазмия (%)	Климактурия (%)
Koeman [50]	18	55,5	40,0	5,5	50
Martínez-Salamanca [51]	152	92,1	5,2	2,6	15,7
Dubbelman [52]	458	66,8	–	–	–
Barnas* [53]	239	22,0	37,0	37,0	16
Choi [54]	475	–	–	–	20
Hollenbeck [55]	671	60,0 (< 64 лет) 38,0 (> 63 лет)	20,0 25,0	–	–

* – еще 4% испытали более интенсивный оргазм

активность пациентов снижается [33, 43-49] и может значительно отличаться от базовой. Поэтому, для исключения системной ошибки, мы рекомендуем ретроспективное использование опросника ПЕФ: ответы должны быть даны на основании периода, предшествовавшего началу обследования по поводу рака простаты.

Обязательно указание сроков наблюдения за пациентами, так как плавное восстановление эректильной функции продолжается 24 месяца и более.

Оценка оргазма

Данные об оргазме в литературе представлены крайне скудно (таблица 2). Вопросы по оргазму практически не представлены в валидных опросниках, например, в наиболее распространенном ПЕФ оргазму посвящен всего один вопрос. Вместе с тем, нарушения оргазма важно выявлять и для клинической, и для научной работы. Учитывая природу оргазма, логично предположить, что наиболее полная информация может быть получена именно путем опроса, поэтому создание специального валидного опросника необходимо. Пока же исследователи используют собственные шкалы.

Мы предлагаем оценивать интенсивность оргазма, наличие болей и ассоциированное с оргазмом недержание мочи.

Влияние сексуальной дисфункции на качество жизни

Этот важнейший вопрос отражает степень достижения качества жизни больного после РПЭ. Существует ряд опросников, оценивающих качество жизни после РПЭ. В настоящее время один из самых популярных,

в т.ч. в России, – это PC-QoL (Prostate Cancer Quality of Life) [56].

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ СОБСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

С учетом представленных данных и научно-практических потребностей здравоохранения, нами предлагается следующий стандарт получения данных о сексуальной функции у пациентов, перенесших НСРПЭ. Стандарт представлен в хронологическом порядке работы с пациентом.

Первый этап соответствует периоду после установления клинического диагноза рака простаты и подготовки к РПЭ. Определяется уровень сексуальной функции по опроснику ПЕФ. Необходимо ретроспективное использование опросника ПЕФ, т.е. ответы должны быть даны на основании периода, предшествовавшего началу обследования по поводу рака простаты. Также проводится собеседование в свободной форме, в ходе которого уточняются данные о сексуальной функции. Пациенту сообщается следующая информация: эрекция, достаточная для полового акта, сохраняется у половины пациентов после нервосберегающей РПЭ; способность к достижению оргазма сохраняется почти у всех пациентов, даже в отсутствие эрекции; уровень либидо не изменяется; современные методы терапии позволяют улучшить сексуальную жизнь после РПЭ (но не являются бесплатными) [33]. Правильное ориентирование пациента на функциональные результаты после РПЭ является первичной профилактикой стресса, обусловленного сексуальной дисфункцией после РПЭ.

Второй этап соответствует первым 3 месяцам послеоперационного периода. Вскоре после операции пациенту сообщается насколько удалось сохранить кавернозные нервы, какие есть методы терапии ЭД после РПЭ и каковы перспективы восстановления эрекции. На 3-м месяце послеоперационного периода следует оценить качество эрекции по 5-балльной шкале и информировать о том, что эрекция будет постепенно улучшаться в течение 2 лет после операции. Своевременная курсовая терапия ЭД иФДЭ-5 и аллпростадиллом препятствует развитию кавернозного фиброза, а значит, может рассматриваться, наряду с интраоперационными мероприятиями по сохранению кавернозных нервов и артерий, как вторичная профилактика ЭД после РПЭ [57, 58]. Из группы иФДЭ-5 мы рекомендуем тадалафил (*Сиалис*), так как этот препарат обладает наибольшей длительностью действия, что теоретически должно привести к максимально длительному улучшению оксигенации кавернозных тел, и, соответственно, к предотвращению кавернозного фиброза. Также этот препарат, как и другие иФДЭ-5, доказал свою эффективность и в режиме «по требованию» [59]. При отсутствии или очень слабой эффективности иФДЭ-5 показано курсовое применение интракавернозных инъекций аллпростадиллом (Каверджект). Эта методика достоверно уменьшает развитие кавернозного фиброза [50-63].

На этом же этапе пациент информируется о возможности возникновения ассоциированного с оргазмом недержания мочи. Если это явление неожиданно возникает при оральной или мануальной



Все мужчины разные... Решение одно!

СИАЛИС® – свобода выбора момента интимной близости

Индивидуальный подход в выборе терапии эректильной дисфункции и способа приема СИАЛИС® позволяет вашим пациентам вернуть естественность сексуальных отношений.

Какими бы разными они ни были.



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Торговое название препарата: СИАЛИС® (SIALIS®)

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дозировка: 20 мг.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.

Тадалафил является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ).

Показания к применению: нарушения эрекции.

Противопоказания:

- установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- в случае применения препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- применение у лиц до 18 лет.

Способ применения и дозы: для приема внутрь. Рекомендованная максимальная доза препарата СИАЛИС® составляет 20 мг. СИАЛИС® принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности. Максимальная рекомендованная частота приема – один раз в сутки.

Побочное действие: наиболее часто отмеченными нежелательными событиями являются головная боль и диспепсия (11 и 7% случаев, соответственно). Нежелательные события, связанные с приемом тадалафила, были обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата. Другими обычными нежелательными эффектами являлись боль в спине, миалгия, заложенность носа и «приливы» крови к лицу.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг по 1, 2, 4, 8 таблеток в упаковке. За полной информацией обращаться к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис 20 мг П. № 014761/01-2003 от 17.02.2003

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Торговое название препарата: СИАЛИС® (SIALIS®)

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 и 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.

Показания к применению: эректильная дисфункция.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- в случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- применение у лиц до 18 лет;
- наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возмуждение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность. ■ III класса по классификации NYHA, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической неуропатии зрительного нерва (вне зависимости от связи с приёмом ингибиторов ФДЭ-5);
- однократный приём доксазона, а также лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции;
- часто (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы: для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота приёма – ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи. Улучшая доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Побочное действие: нежелательные явления, связанные с приёмом тадалафила, бывают обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата. Наиболее частыми ($\geq 1\%$, $< 10\%$) нежелательными явлениями являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, «приливы» крови к лицу, заложенность носа.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг, 5 мг. По 14 и 28 таблеток в упаковке.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис 5 мг № ПП-000133 от 11.01.2011

Московское представительство
АО «Эли Лилли Восток С.А.» (Швейцария)
123317, Российская Федерация, г.Москва
Пресненская наб., д.10
Тел.: (495) 258-50-01



Научная информация
для врачей по препаратам Eli Lilly
E-mail: medinfo_ru@lilly.com
Тел.: (495) 258-50-01



Answers That Matter.

стимуляции во время первого сексуального контакта, то дальнейшая сексуальная жизнь пары может быть ухудшена. Поэтому, свой первый оргазм пациент должен достичь самостоятельно, и при выделении мочи в дальнейшем использовать презерватив или констриктивное кольцо и/или предварительно опо-

рожнять мочевого пузыря. Такая подготовка к первому сексуальному контакту может рассматриваться как профилактика ухудшения сексуальных отношений в паре [33, 64].

Третий этап соответствует сроку 6-24 месяцев после операции. На этом сроке продолжается терапия ЭД, обусловленной РПЭ, по извест-

ным схемам [33, 65, 66]. На 6 месяце после РПЭ целесообразно провести опрос пациента по разработанному нами опроснику. Он составлен на основе ИЕФ и дополнен вопросами, позволяющими комплексно оценить состояние сексуальной функции после РПЭ с учетом ее специфики.

ОПРОСНИК

А) Эректильная функция (пациенту разъясняется, что нужно указывать на эрекцию любой степени)

1) В течение последних 4 недель как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности? (0-5 баллов).

2) Была ли у Вас спонтанная эрекция, в том числе утром? (да/нет).

3) Получаете ли Вы препараты для улучшения эрекции? Если да, то какие?

4) Если Вы принимали ингибиторы иФДЭ-5, была ли у Вас эрекция на фоне приема? (да/нет).

5) Была ли у Вас спонтанная эрекция, в том числе утром, на фоне приема иФДЭ-5? (да/нет).

б) В течение последних 4 недель, когда Вы достигали эрекции при сексуальной стимуляции, как часто Ваша эрекция была достаточной для введения полового члена во влагалище? (0-5 баллов).

7) В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто вы были в состоянии ввести половой член (войти) во влагалище партнерши? (0-5 баллов).

8) В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии поддерживать эрекцию после того как Вы ввели половой член (вошли) во влагалище партнерши? (0-5 баллов).

9) В течение последних 4 недель было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта? (0-5 баллов).

10) В течение последних 4 недель как вы оцениваете свою уверенность в возможности достигать и сохранять эрекцию? (1-5 баллов).

Обязательно указать качество эрекции по 5-бальной шкале EHGS:

0 – полное отсутствие тумесценции;

1 – увеличение размеров полового члена, но без какой-либо ригидности;

2 – увеличение размеров полового члена и появление незначительной ригидности, недостаточной для полового акта;

3 – появление неполной ригидности, достаточной для полового акта;

4 – полная ригидность, полноценная эрекция.

Б) Удовлетворенность половым актом

11) В течение последних 4-х недель сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта? (0-5 баллов).

12) В течение последних 4-х недель, когда Вы предпринимали попытку полового акта, как часто Вы были удовлетворены? (0-5 баллов).

13) В течение последних 4-х недель насколько Вы были удовлетворены половым актом? (0-5 баллов).

В) Оргазм

14) Предпринимали ли Вы попытку достичь оргазма во время полового акта или какой-либо другой сексуальной стимуляции (мастурбация и т.д.)? Если нет, то почему? (не знал о такой возможности, не хотел, другое).

15) В течение последних 4-х недель при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто Вы испытывали оргазм без эякуляции? (0-5 баллов). Отдельно выделить ситуацию, когда пациент никогда не может достичь оргазма.

16) Какова была интенсивность оргазма в большинстве случаев по

сравнению с его предоперационным уровнем? Ответы соответствуют баллам:

1 – не могу достичь;

2 – выраженное ухудшение;

3 – незначительное ухудшение;

4 – без изменений;

5 – усиление.

17) Имеются ли боли при оргазме? (да / нет / длительность, интенсивность).

18) Появились ли новые необычные ощущения по сравнению с предоперационным оргазмом? (да / нет).

19) Теряете ли Вы мочу при оргазме? (да / нет / количество).

Г) Либи́до

20) В течение последних 4-х недель как часто Вы испытывали сексуальное желание? (1-5 баллов).

21) В течение последних 4-х недель, какова Ваша оценка уровня Вашего сексуального желания? (1-5 баллов).

Д) Общая удовлетворенность

22) В течение последних 4-х недель насколько Вы в целом удовлетворены сексуальной жизнью? (1-5 баллов).

23) В течение последних 4-х недель насколько Вы удовлетворены Вашими сексуальными отношениями с партнершей? (1-5 баллов).

24) Как часто снижение сексуальной функции омрачает Вашу жизнь? (Вопрос 35 PcsQL), (1-5 баллов).

Повторный опрос может быть проведен через 12, 18, 24 месяца после РПЭ по показаниям, в полной или редуцированной форме.

Четвертый этап начинается спустя 24 месяца после НСРПЭ. При отсутствии естественных эрекций рассматривается вопрос о протезировании. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, эректильная дисфункция, стандартизация терминологии, качество жизни, опросники.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, erectile dysfunction, terminology standartization, quality of life, questionnaire.

Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи

Enzymuria as a marker of bladder damage in acute urinary retention

V.I. Kirpatovsky, I.S. Mudraya, R.P. Fedyakov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, D.U. Chernikov, D.E. Eliseev, O.N. Nadtochy, E.V. Syromyatnikova

In experiment on 20 rats we studied the effect of a 4-hour acute urinary retention (AUR) on the functional state of the bladder and the change in activity of some enzymes (AST and ALT transaminases, lactate dehydrogenase – LDH, alkaline phosphatase – ALP, γ -glutamyltranspeptidase-GGTP, N-acetyl- β -glycosidase – NAG and cholinesterase – CE) in the urine and the bladder wall, comparing them with the changes after 2-hour total ischemia of the bladder caused by pelvic clamping of the aorta. Along with the deterioration of functional parameters we registered significant increase of activity of all studied enzymes in the experiments with AUR, mostly cytoplasmic enzymes (AST, ALT, LDH). In the experiments with ischemia also increase in activity of cytoplasmic enzymes in the urine was registered, whereas the activity of membrane enzymes increased insignificantly. In the bladder wall after AUR as well as after ischemia the activity of all enzymes decreased significantly, except for CE in the experiments with ischemia. Renal function, assessed by creatinine clearance and sodium reabsorption, in all the experiments were not significantly different from the normal values. Reduced enzymatic activity of the bladder wall and the lack of data for renal tubular damage suggests that the source of increased enzymuria after AUR is a damaged wall of the bladder. The similarity of changes in enzyme activity in experiments with AUR and ischemia may indicate an important role of ischemic damage factor of the bladder in AUR.

В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, Р.П. Федяков, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Д.Ю. Черников, Д.Э. Елисеев, О.Н. Надточий, Е.В. Сыромятникова

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Острая задержка мочи (ОЗМ) является частым осложнением доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), сопровождающимся значительным перерастяжением мочевого пузыря. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что повышение внутрипузырного давления сопровождается ухудшением кровоснабжения стенки мочевого пузыря, а при длительной обструкции это приводит к хронической гипоксии и выраженным метаболическим и функциональным расстройствам [1-5]. После деблокирования мочевого пузыря самостоятельное мочеиспускание часто не восстанавливается вследствие развившихся за период ОЗМ метаболических и функциональных нарушений. Предположительно они могут быть следствием транзиторной ишемии мочевого пузыря, вызванной длительным повышением внутрипузырного давления.

Данное исследование посвящено сопоставлению выраженности функциональных и метаболических нарушений в мочевом пузыре, оцененных по параметрам сократимости детрузора и изменению активности ряда мембраносвязанных и цитоплазматических ферментов в моче и в стенке мочевого пузыря, вызванных ОЗМ и кратковременной ишемией мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 30 белых беспородных крысах-самках массой

280-340 г. Для получения исходных данных всех крыс предварительно высаживали в обменные клетки на 1 сутки для сбора мочи, в которой определяли активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЛДГ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), N-ацетилгликозидазы (НАГ) и холинэстеразы (ХЭ). Для исключения влияния различий в диурезе рассчитывали активность ферментов в пересчете на 1 ммоль креатинина мочи. На следующие сутки под эфирным наркозом у этих крыс в 1-й серии моделировали ОЗМ путем предварительного наполнения мочевого пузыря до максимальной емкости физиологическим раствором через катетер, введенный по уретре и последующего пережатия предпузырного отдела мочеиспускательного канала мягким микрососудистым зажимом на 4 часа (7 крыс). Во 2-й серии вызывали ишемию мочевого пузыря пережатием тазового отдела аорты на 2 часа (7 крыс). После снятия обструкции мочевых путей или зажима с аорты крыс вновь помещали в обменные клетки на одни сутки для повторного сбора мочи и определения в ней ферментативной активности. В конце эксперимента удаляли мочевой пузырь и готовили из него гомогенат, в котором также определяли активность изучаемых ферментов в пересчете на 1 мг белка гомогената. В качестве нормальных значений использовали активность ферментов в гомогенате интактного мочевого пузыря (6 опытов). Для ис-

ключения влияния возможного повреждения почек при ОЗМ и ишемии и почечного происхождения ферментурии определяли также концентрацию креатинина и натрия в крови и моче, из которых рассчитывали показатели клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия.

Исследование активности ферментов, электролитов, белка и креатинина проводили с помощью стандартных наборов реактивов на автоматическом анализаторе «ADVIA-2000».

Функциональную полноценность детрузора после ОЗМ определяли путем исследования сократительной активности полосок, выкроенных из тела интактного и обструктивного мочевого пузыря, в экспериментальной стендовой установке в изометрическом режиме. Полоски помещали в термостатируемую камеру (37°C) с протекающим оксигенированным раствором Рингера. После периода адаптации регистрировали величину тонического напряжения, спонтанную сократительную активность, а также ее изменение в ответ на электростимуляцию (прямоугольные импульсы напряжением на 10-20% выше порогового с частотой 6 в минуту и длительностью 100-500 мсек.) и действие высокой концентрации калия в омывающем растворе [6].

Статистическую достоверность разницы результатов оценивали по парному критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона-Манна с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуя влияние ОЗМ на функциональную полноценность мочевого пузыря в стендовой установке через сутки после 4-часовой задержки мочи мы выявили усиление спонтанной сократительной активности исследуемых полосок детрузора. Если в норме при отсутствии электростимуляции спонтанные сокращения выявлялись в 20% случаев и были низкоамплитудными, то в опытах с ОЗМ спонтанные сокращения обна-

Таблица 1. Изменение функциональных показателей состояния детрузора через сутки после 4-часовой ОЗМ

	Тонус (мг)	Амплитуда сокращений (мг/мм ²)	K+/- контрактура (мг/мм ²)
Норма	222 ± 13	42,7 ± 3,8	430 ± 56
ОЗМ	462 ± 76*	48,8 ± 5,5	157 ± 54*

Таблица 2. Ферментный спектр стенки мочевого пузыря и мочи интактных крыс

Активность ферментов	Стенка мочевого пузыря (МЕ/мг белка)	Моча (МЕ/ммоль креатинина)
АСТ	312 ± 12	1,5 ± 0,3
АЛТ	35,7 ± 0,8	1,1 ± 0,4
ЛДГ	1687 ± 76	4,9 ± 1,3
ЩФ	371 ± 98	25,1 ± 5,3
ГГТП	12,3 ± 3,2	72,7 ± 14,2
НАГ	397 ± 73	32,5 ± 4,2
ХЭ	47,1 ± 4,8	11,9 ± 3,0

ружены в 80% и имели более высокую амплитуду, иногда сопоставимую с амплитудой сокращений, вызванных электрическими импульсами (рисунок 1). В интактном детрузоре первое сокращение после включения электростимуляции имело значительно большую амплитуду (эффект потенциации покоя), что связано с более значительным выбросом кальция из депо, накопленного за период покоя, в ответ на первое раздражение. В опытах с полосками мочевого пузыря, перенесшего ОЗМ, этого эффекта практически не выявлялось. Это различие указывает на снижение резервных возможностей усиления сокращений мочевого пузыря после ОЗМ.

В опытах с ОЗМ выявляли также достоверно более высокие значения тонуса детрузора (таблица 1), что может указывать на более высокую концентрацию кальция в цитоплазме миоцитов, то есть, на снижение мощности механизма закачки кальция из цитоплазмы в депо (саркоплазматический ретикулум, митохондрии). После включения электростимуляции амплитуда активных сокращений в опытной и контрольной группах достоверно не различались. Функциональный резерв сократительной активности исследуемых полосок детрузора, выявляемый по амплитуде повышения их тонуса в ответ на замену стандартного раствора Кребса на раствор, в котором ионы натрия были заменены на ионы калия, что вызывает сокращение всех функционально активных мышечных элементов (ка-

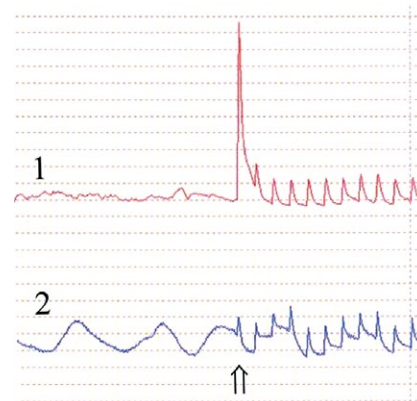


Рисунок 1. Спонтанная сократительная активность полосок интактного (1) и обструктивного (2) мочевого пузыря (стрелкой указан момент включения электростимуляции).

левая контрактура), в опытах с ОЗМ уменьшался более чем в 2,5 раза.

Эти данные свидетельствуют о существенном нарушении функционального состояния мочевого пузыря после 4-часовой ОЗМ.

Для выявления, насколько функциональные нарушения связаны с метаболическими расстройствами в стенке мочевого пузыря, определяли изменения спектра ферментативной активности в моче и в стенке органа после ОЗМ, а для уточнения значимости фактора нарушения кровоснабжения мочевого пузыря при этом патологическом состоянии аналогичные исследования проводили при ишемии этого органа.

Анализ спектра активности исследуемых ферментов в стенке интактного мочевого пузыря и моче показал, что в стенке пузыря из цитоплазматических ферментов наибольшая активность выявляется в отношении

Таблица 3. Выраженность ферментурии у крыс после ОЗМ и ишемии мочевого пузыря (МЕ/ммоль креатинина)

Ферментурия	Контроль	ОЗМ	Контроль	Ишемия
АСТ	1,1 ± 0,3	5,8 ± 1,6***	1,9 ± 0,4	3,5 ± 0,9*
АЛТ	1,3 ± 0,4	3,5 ± 1,1*	0,8 ± 0,3	1,7 ± 0,4*
ЛДГ	3,3 ± 1,1	54,3 ± 12,1***	6,7 ± 1,6	19,7 ± 4,3**
ЩФ	12,6 ± 7,3	42,3 ± 16,8*	36,4 ± 6,1	46,3 ± 5,8
ГГТП	52,7 ± 11,6	79,2 ± 19,1*	92,2 ± 26,7	159,1 ± 39,3
НАГ	27,0 ± 4,4	104,8 ± 26,3**	36,4 ± 4,1	51,1 ± 11,9
ХЭ	13,6 ± 2,9	18,5 ± 7,1	10,3 ± 3,1	20,6 ± 4,2**

Таблица 4. Показатели функционального состояния почек в опытах с ОЗМ и ишемией мочевого пузыря

Показатель	Норма	ОЗМ	Ишемия
Клубочковая фильтрация (мл/мин/100 г массы тела)	3,19 ± 0,11	3,06 ± 0,14	3,14 ± 0,09
Реабсорбция натрия (%)	99,2 ± 0,03	99,1 ± 0,03	99,4 ± 0,02

Таблица 5. Активность ферментов в гомогенате мочевого пузыря (МЕ/мг белка) крыс после ОЗМ и ишемии

Активность ферментов	Контроль	ОЗМ	Ишемия
АСТ	312 ± 12	121 ± 24 (38,8%)*	167,1 ± 29 (53,5%)**
АЛТ	35,7 ± 0,8	14,8 ± 2,9 (41,6%)*	17,9 ± 4,3 (50,1%)**
ЛДГ	1687 ± 76	662 ± 98 (39,2%)*	882 ± 122 (52,3%)**
ЩФ	371 ± 98	139 ± 24 (37,5%)*	173 ± 15 (46,6%)*
ГГТП	12,3 ± 3,2	2,2 ± 1,1 (17,9%)*	1,4 ± 0,7 (11,4%)**
НАГ	397 ± 73	281 ± 18 (70,8%)*	181 ± 56 (45,6%)*
ХЭ	47,1 ± 4,8	30,3 ± 4,1 (64,3%)*	69,9 ± 21,4 (148,4%)

ЛДГ, что может свидетельствовать о высоких возможностях анаэробного метаболизма (таблица 2). Среди трансаминаз активность АСТ примерно в 9 раз превышает активность АЛТ. В то же время в моче активность этих ферментов была примерно одинаковой на низких значениях. Активность ЩФ, которая локализуется как в цитоплазме, так и в митохондриях, и НАГ, являющейся лизосомальным ферментом, оказалась относительно высокой как в стенке мочевого пузыря, так и в моче. В то же время мембраносвязанный фермент ГГТП в стенке пузыря выявил низкую активность, тогда как в моче его активность была наивысшей, что может быть связано с ее преимущественно почечным происхождением, так как этот фермент в высоких концентрациях локализован в щеточной каемке проксимальных извитых почечных канальцев. Относительно неожиданной находкой явилась достаточно высокая активность ХЭ в стенке мочевого пузыря. Ее источник может быть связан с нейрорецепторным аппаратом мочевого пузыря.

После ОЗМ определение активности ферментов в моче выявило достоверное возрастание ферментурии у всех крыс этой серии (таблица 3). Степень возрастания активности

колебалась от 1,5 (ГГТП) до 18 раз (ЛДГ). Обращает на себя внимание, что активность цитоплазматических ферментов (АСТ, ЛДГ) возросла существенно больше, чем мембраносвязанных (ГГТП, НАГ).

В опытах с ишемией мочевого пузыря активность всех ферментов в среднем по группе также возросла, но в меньшей степени. При этом статистически достоверные изменения получены не только для цитоплазматических ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ), а также для ХЭ. Эти данные свидетельствуют, что при 4-часовой ОЗМ выраженность повреждения мочевого пузыря оказалась больше, чем после 2-часовой ишемии. Достоверное повышение активности мембраносвязанных ферментов в опытах с ОЗМ может косвенно указывать на деструкцию клеточных мембран (скорее всего, эпителиальной выстилки), тогда как увеличенный выход в мочу только цитоплазматических ферментов в опытах с ишемией мочевого пузыря свидетельствует о повышении проницаемости цитолеммы для белковых молекул без нарушения ее анатомической целостности.

Разница в выраженности повреждения в опытах с ОЗМ и ишемией мочевого пузыря может быть

обусловлена или более выраженным действием ишемического фактора при 4-часовой ОЗМ, чем при 2-часовой ишемии мочевого пузыря, или наличием дополнительных повреждающих факторов при ОЗМ.

Возникает вопрос, не имеет ли возрастание ферментурии после ОЗМ почечную природу, учитывая возможность развития пузырно-почечного рефлюкса с повышением внутрилоханочного давления и повреждением вследствие этого почечных канальцев. Для исключения или подтверждения этой возможности мы использовали три варианта проверки:

1. серия опытов с ишемией мочевого пузыря, в которой исключалось негативное влияние проводимых нами вмешательств на почку;
2. определение функциональной полноценности почек путем определения клиренса креатинина и канальцевой реабсорбции натрия;
3. определение изменений активности изучаемых ферментов в стенке мочевого пузыря.

В опытах с ишемией мочевого пузыря, как и в опытах с ОЗМ, выявлено достоверное увеличение ферментурии, но его спектр в опытах с ишемией оказался неидентичен опытам с ОЗМ.

Определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия не выявило достоверных изменений как после ОЗМ, так и после ишемии по сравнению с исходными значениями (таблица 4).

При определении активности ферментов в гомогенате ткани мочевого пузыря выявили достоверное снижение активности всех изученных ферментов, как после ОЗМ, так и после ишемии мочевого пузыря, за исключением ХЭ в опытах с ишемией мочевого пузыря (таблица 5). Степень снижения составляла от 29,2 до 83,1% при ОЗМ и от 54,4 до 88,6% – при ишемии мочевого пузыря для разных ферментов. Ишемия приводила к несколько меньшему снижению ферментативной активности цитоплазматических ферментов стенки мочевого пузыря, но более значимой утрате активности мембраносвязанных ферментов.

В отличие от опытов с ОЗМ, в которых выявили снижение активности ХЭ в стенке мочевого пузыря, в опытах с ишемией активность этого фермента не снижалась и даже имела тенденцию к повышению. Возможно, это связано с повреждением интрамуральных парасимпатических нейронов, вызванных постгипоксическими метаболическими расстройствами, индуцирующими также увеличение активности ХЭ. Подобный механизм описан в публикации Murturau S. et al. при изучении влияния на нейроны высотной гипоксии [7].

В доступной литературе мы не обнаружили данных о влиянии ОЗМ на ферментативную активность стенки мочевого пузыря. Имеются данные,

что при хронической инфравезикальной обструкции, смоделированной в эксперименте, а также у больных ДГПЖ активность гликолитического фермента ЛДГ в мочевом пузыре возрастает, тогда как активность митохондриальных ферментов, участвующих в аэробном синтезе АТФ (СДГ, ИЦДГ) снижается [8, 9]. Различия в изменении активности ЛДГ при острой и хронической задержке мочи (снижение при ОЗМ и повышение при хронической обструкции) можно объяснить постепенной адаптацией компонентов стенки мочевого пузыря к развивающейся тканевой гипоксии при хронической обструкции мочевых путей, тогда как при ОЗМ повреждающий фактор (давление, ишемия) действует в короткий срок и с высокой интенсивностью, что вызывает выраженное повреждение клеточных структур, обуславливающее утечку ферментов из клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая задержка мочи, наряду с нарушением функционального состояния детрузора, приводит к повышению активности цитоплазматических и мембраносвязанных ферментов в моче. Уменьшение ферментативной активности в стенке мочевого пузыря в сочетании с повышением активности ферментов в моче и отсутствием достоверных изменений в показателях функциональной полноценности почек свидетельствует, что именно мочевой пузырь является источником увеличения ферментурии, и это связано с его выраженным повреждением. Затрагивает ли это

повреждение только эпителиальную выстилку, или оно также и детрузор, полученные данные установить не позволяют. Учитывая, что из стенки мочевого пузыря выходят не только цитоплазматические ферменты (АЛТ, АСТ, ЛДГ), но и ферменты, связанные с клеточными мембранами (ГТТП, НАГ), можно предполагать, что высокая ферментурия обусловлена не только повышением проницаемости цитоплазматической мембраны для крупных молекул, какими являются белки-ферменты, но и связана с деструкцией части клеток, предположительно эпителиальной выстилки. Схожесть изменений при ОЗМ и ишемии мочевого пузыря позволяет предполагать существенную значимость фактора нарушения кровоснабжения стенки мочевого пузыря при ОЗМ и его роль в развитии метаболических и функциональных нарушений. Определенные различия могут быть связаны с дополнительными факторами, действующими при ОЗМ, в частности, с проникновением мочи в интерстиций в зонах нарушения эпителиальной выстилки под действием стойко повышенного внутрипузырного давления, что может индуцировать воспалительный процесс в стенке пузыря. При ишемии фактор повышенного внутрипузырного давления отсутствует и вероятность повреждающего действия мочи на стенку мочевого пузыря значительно ниже, даже при наличии дефектов в эпителиальной выстилке.

Более подробному изучению этого вопроса будут посвящены дальнейшие исследования. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, дисфункция мочевого пузыря, острая задержка мочи, ферментурия.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, bladder dysfunction, acute urinary retention, enzymuria.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 21-26.
2. Shimizu S., Saito M., Kinoshita Y., Kazuyama E., Tamamura M., Satoh I., Satoh K. Acute urinary retention and subsequent catheterization cause lipid peroxidation and oxidative DNA damage in the bladder: preventive effect of edaravone, a free-radical scavenger // BJU Int. 2009. Vol. 104, № 5. P. 713-717.
3. Bajory Z., Szabli A., Kirgyly I., Pajor L., Messmer K. Involvement of nitric oxide in microcirculatory reactions after ischemia-reperfusion of the rat urinary bladder // Eur Surg Res. 2009. Vol. 42, № 1. P. 28-34.
4. Ohmasa F., Saito M., Shimizu S., Taniguchi S., Dimitriadis F., Satoh I., Kinoshita Y., Satoh K. The role of ATP-sensitive potassium channel on acute urinary retention and subsequent catheterization in the rat // Eur J Pharmacol. 2010. Vol. 635, № 1-3. P. 194-197.
5. Scheepe J.R., Amelink A., Wolfenbittel K.P., De Jong B.W.D., Kok D.J. Changes in bladder wall perfusion in the overactive obstructed bladder // Eur Urol. 2010/ Vol. 9, № 2. (Suppl). P. 114.
6. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И. Адренэргическая регуляция сократительной функции мочеоточников человека и собаки // Бюл. экпер. биол. и мед. 1992. № 4. С. 363-366.
7. Muthuraju S., Maiti P., Solanki P., Sharma A.K., Singh S.B., Prasad D., Pavlavhagan G. Cholinesterase inhibitors ameliorate spatial learning deficits in rats following hypobaric hypoxia // Exp Brain Res. 2010. Vol. 203, № 3. P. 583-592.
8. Вишневыский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М. АНМИ, 2007. 162.
9. Polyanska M., Arner A., Malmquist U., Uvelous B. Lactate dehydrogenase activity and isoform distribution in the rat urinary bladder: effect of outlet obstruction and its removal // J Urol. 1993. Vol. 150, № 2, Pt 1. P. 543-545.

Метаболические поражения костного скелета на фоне нефролитиаза

Metabolic bone lesions in the background of nephrolithiasis

Yarovoy S.K., Maksudov R.R., Aleksandrov N.S.

Urolithiasis takes one of the first places in the structure of urological diseases. Kidney and urinary tract stones are detected in 30-45% of patients admitted to urological hospitals.

Significant aspects are direct correlation between the stone chemical structure and increased excretion of any salt, as well as the pH of urine, from which the solubility of the salts is strongly dependent. These patterns are at the basis metaphylactic measures.

Despite the obvious relevance and social importance of the subject the problem of metabolic osteopathy in the background of recurrent nephrolithiasis is covered in contemporary publications insufficiently. Most of the information on this subject is contained in reference and educational publications, original articles are very few.

Domestic and foreign guidelines, the original papers reflect the pathophysiology of disorders of mineral metabolism in kidney diseases, the causes and manifestations of Fanconi syndrome, in which there is tubular acidosis, aminoaciduria, phosphaturia, polyuria, proteinuria, tubular type, glucosuria. These violations of tubular function may be either congenital or acquired.

The possibility of formation of phosphate stones, renal osteodystrophy development against the backdrop of the proximal tubule dysfunction (in high phosphaturia renal calculi is natural, as far as a progressive decrease in bone mineral density, leading to bone pain, skeletal deformities, fractures).

Schemes of treatment of Fanconi syndrome, phosphate diabetes, renal osteodystrophy are presented. We also present experimental data on the impact of drugs on bone mineral density in patients with recurrent nephrolithiasis.

С.К. Яровой, Р.Р. Максудов, Н.С. Александров

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Мочекаменная болезнь занимает одно из первых мест в структуре урологической заболеваемости. По данным различных авторов конкременты выявляются у 30-45% пациентов, госпитализированных в стационары урологического профиля [1, 2].

Несмотря на отсутствие в настоящее время единой общепринятой теории образования почечных камней, бесспорной остается прямая корреляция между составом конкрементов и повышенной экскрецией какой-либо соли. Другим значимым аспектом является реакция мочи, от которой сильно зависит растворимость солей. Эти закономерности лежат в основе метафизических мероприятий.

Уровень экскреции солей, а также реакция мочи напрямую зависят от функционального состояния почечных канальцев. При дисфункции канальцев, характеризующейся нарушением транспорта ионов водорода и, как следствие, процессом активного закисления мочи, принято говорить о почечном канальцевом ацидозе.

Клинически наиболее ярко проявляется полное отсутствие функции проксимальных канальцев, что носит название «синдром Фанкони». У пациентов наблюдается канальцевый ацидоз, аминоацидурия, фосфатурия, полиурия, протеинурия тубулярного типа, глюкозу-

рия. Упомянутые нарушения канальцевых функций могут быть как врожденными, так и приобретенными.

У взрослых пациентов на фоне высокой фосфатурии закономерным является наличие камней почек, а также прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани, приводящее к боли в костях, деформации скелета, переломам [3, 4]. Вышеуказанные явления могут способствовать инвалидизации больного еще до развития почечной недостаточности.

Несмотря на очевидную актуальность и социальную значимость, в современной литературе проблема метаболических остеопатий на фоне рецидивирующего нефролитиаза освещена недостаточно. Основная часть информации по данному вопросу содержится в справочных и учебных изданиях, количество оригинальных статей ограничено.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В руководстве «Нефрология» под редакцией И.Е. Тареевой (2000) подробно рассмотрена патофизиология нарушения минерального обмена при поражении почек, причины и проявления синдрома Фанкони [5]. Отмечена возможность формирования фосфатных камней, развития ренальной остеодистрофии на фоне дисфункции проксимального канальца. Для лечения

синдрома Фанкони, фосфат-диабета, гипофосфатемического рахита, а также ренальной остеодистрофии, независимо от ее причины, предлагается использовать активные метаболиты витамина D.

В справочнике «Рациональная фармакотерапия в нефрологии» (2006) отмечается возможность развития гиперкальциурии вследствие канальцевого ацидоза дистального типа [6]. Образование фосфатных камней связывается исключительно с деятельностью микроорганизмов, гиперпаратиреозом и «резко щелочной реакцией мочи», причина которой не обсуждается. Для метафилактики фосфатного нефролитиаза рекомендованы антибактериальные препараты (фторхинолоны). Для нормализации уровня pH предполагается использование бензойной или борной кислоты, метионина, фосфата натрия, хлорида аммония, экстракта марены красильной. При гиперкальциурии наряду с вышеуказанными препаратами, упоминаются гидрохлортиазид 25-50 мг/сут., оксид магния, метилтиониния хлорид (метиленовый синий).

Для замедления рецидивов камнеобразования при первичном алкалозе, кроме оксида магния и пиридоксина (витамин B₆) рекомендуется этидроновая кислота курсами по 10-12 суток в месяц.

В разделе канальцевых дисфункций коротко рассматривается возможность развития приобретенного синдрома Фанкони у взрослых и вторичное поражение костной системы. В качестве базового препарата рекомендуется кальцитриол (активный метаболит витамина D) в сочетании с хлоридом или глюконатом кальция [7].

В издании «Урология. Национальное руководство» (2009) отмечена возможность влияния тубулопатий на формирование почечных конкрементов, состоящих из оксалата кальция [8]. При этом раздел фармакотерапии нефроли-

тиаза представлен в ограниченном объеме. Основное отличие по сравнению с другими отечественными руководствами состоит в упоминании бисфосфонатов для лечения гиперкальциурии (без указания конкретных препаратов и дозировок). Применение бисфосфонатов предполагается только у больных, «которые имеют непереносимость к тиазидным диуретикам».

В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (2009) для лечения ренальной остеодистрофии на фоне болезни де Тони-Дебре-Фанкони (тотальное выпадение функций проксимального канальца) рекомендуется применение активных метаболитов витамина D; при фосфатном нефролитиазе – этидроната, метионина, гипотиозида [9].

Диссертационная работа В.С. Саенко (2007) на тему «Метафилактика мочекаменной болезни» имеет выраженную хирургическую направленность, однако автор останавливается и на фармакотерапии. В частности, при кальций-оксалатном нефролитиазе для ингибирования гиперкальциурии рекомендуется назначение наряду с тиазидными диуретиками, оксидом магния и фосфатом натрия, «препаратов группы аминокислот бисфосфонатов» (без уточнения), кальцитонина, и даже паратиреоидэктомия [10].

В настоящее время в урологическом сообществе все еще сохраняется стойкое убеждение, что, выполняя паратиреоидэктомию, можно решить проблему рецидивирования почечных конкрементов. В действительности паратиреоидэктомия эффективна только в случае первичного гиперпаратиреоза и вторичного нефролитиаза. При этом необходимо не только доказать факт гиперпаратиреоза путем оценки гормонального профиля, но и выполнить топическую диагностику – скинтиграфию паращитовидных же-

лез, так как нередко отмечается атипичное расположение гормонально активных опухолей паращитовидных желез.

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По мнению авторов Рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2008), конкременты, состоящие из фосфата магния-аммония, а также из карбонат-апатита образуются исключительно вследствие деятельности микроорганизмов, продуцирующих фермент уреазу. Поэтому рекомендуется антибактериальная терапия и ингибиторы уреазы. Кроме того, с целью закисления мочи предполагается применять метионин и хлорид аммония. По сути – это нефрологическая проба с длительной нагрузкой хлоридом аммония. В ряде публикаций она описывается как проба Элкинтона [11]. Только проводить ее предполагается не с диагностической целью, а с лечебной. Хлорид аммония эффективен только в том случае, когда у больного полностью интактна система транспорта ионов водорода в проксимальном канальце. Даже если нет клинически значимого канальцевого ацидоза проксимального типа, а есть незначительное, компенсированное нарушение транспорта ионов водорода, то идея с хлоридом аммония полностью лишена смысла. Создается впечатление, что авторы Рекомендаций не рассматривают приобретенные канальцевые дисфункции как этиологический фактор нефролитиаза.

По мнению нефрологической клиники университета Сан-Паулу (Бразилия) для метафилактики конкрементов, состоящих из фосфата или оксалата кальция, показаны низкие дозы тиазидных диуретиков и индапамида, снижающих экскрецию кальция – не более 25 мг/сут. в пересчете на гидрохлортиазид [12].

Специалисты ведущих нефрологических клиник Испании для

лечения почечной остеодистрофии рекомендуют применять витамин D и его активные метаболиты, фосфат-биндеры и кальцимитетики – препараты, действующие на рецепторы к витамину D [13,14].

По мнению ряда зарубежных экспертов при решении вопроса о метафилактике нефролитиаза необходимо учитывать не только состояние почек, химический состав конкрементов и т.д., но и состояние костной системы [15-19]. Однако конкретные рекомендации по метафилактике нефролитиаза в условиях поражения костной системы или лечению самих костных изменений в приведенных работах отсутствуют.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Проведен анализ зарубежных оригинальных исследований, посвященных изучаемой проблеме. Отечественные публикации не найдены.

В 2002 г. опубликовано сообщение о положительном влиянии цитрата калия на минеральную плотность костной ткани у больных с рецидивирующим оксалатным нефролитиазом. Отмечено достоверное увеличение костной плотности в среднем на 3,1% при приеме цитрата калия на протяжении 44 мес. Однако, суточная кальциурия у больных осталась на прежнем уровне [20]. В реальной клинической практике цитрат назначается исключительно с целью защелачивания мочи. Это классическая схема при уратном нефролитиазе, который достоверно ассоциируется с кислой реакцией мочи. При помощи цитрата калия иногда удается добиться не только предупреждения рецидивирования нефролитиаза, но и растворения уже имеющихся уратных камней. При оксалатном нефролитиазе цитрат менее эффективен, так как нет четкой связи с рН мочи, а экскреция кальция, как заметили авторы, от цитрата не за-

висит. Кроме того, на наш взгляд для достижения костного эффекта препарата требуется неприемлемо длительный курс терапии.

Согласно R. Caudarella et al. (2003) у больных с идиопатическими кальциевыми камнями остеопения встречается в 54%, остеопороз – в 14% наблюдений. Отсутствует связь между гиперкальциурией и снижением минеральной плотности костной ткани. По мнению авторов, в развитии поражения костной системы некоторую роль играют «индивидуальные антропометрические особенности организма» и диетические предпочтения, хотя механизм снижения костной плотности при нефролитиазе до сих пор остается предметом научной дискуссии [21].

Интересное экспериментальное исследование выполнено в 2004 г. в урологической клинике университета Нагоя (Япония). Изучалось влияние бисфосфонатов (алендроната и инкадроната) на особую культуру клеток почки собаки – MDCK (Madin-Darby canine kidney), способную *in vitro* образовывать микролиты фосфата кальция, то есть на экспериментальную модель фосфатного нефролитиаза. В результате удалось доказать, что алендронат, в отличие от фармакологически сходного с ним инкадроната, способен ингибировать образование кристаллов фосфата кальция в культуре почечной ткани [22].

В 2007 г. опубликованы результаты фундаментального исследования костного метаболизма у больных рецидивирующим нефролитиазом и полиморфизмом рецепторов к витамину D. Исследование «случай-контроль» включало 72 пациента с гиперкальциурией или кальциевым нефролитиазом. Были сделаны следующие выводы. Кальциевый нефролитиаз сам по себе приводит к клинически значимому снижению минеральной плотности костной ткани, более выраженному в шейке бедра. Независимо от наличия

или отсутствия гиперкальциурии, у больных данной формой нефролитиаза отмечается достоверно более высокий уровень 1,25 (ОН)-VitD и достоверно более низкий уровень паратиреоидного гормона по сравнению с лицами, не имеющими ни мочекаменной болезни, ни гиперкальциурии. Корреляция между полиморфизмом рецепторов к витамину D и развитием кальциевого нефролитиаза не обнаружена [23].

В урологическом отделении Научно-исследовательского медицинского центра Стамбула (Турция) в 2007 г. изучено состояние костной ткани у больных кальциевым нефролитиазом. При этом исключались больные, имеющие гиперкальциурию. Снижение минеральной плотности отмечено у 76,6% больных, страдающих кальциевым нефролитиазом, в то время как в контрольной группе снижение минеральной плотности отмечено только у 20,0% больных. Все выявленные случаи остеопороза наблюдались исключительно у больных кальциевым нефролитиазом. Оценка результатов исследования затруднена, так как авторы нечетко отразили форму нефролитиаза по минералогической классификации. Камней, состоящих из чистого кальция, не бывает, но есть ситуации, когда в состав конкремента входит ион кальция. Исходя из общеизвестных данных о частоте встречаемости различных видов камней, можно предположить, что имелись в виду камни из оксалата кальция. Тем более, что у 8,6% больных, включенных в исследование, была повышена суточная оксалурия, при этом гиперфосфатурия не была выявлена ни в одном наблюдении [24].

В клинике урологии и нефрологии университета Нагоя (Япония) проведено изучение влияния лечебной физкультуры и бисфосфонатов на повышенный риск камнеобразования у больных, длительно соблюдающих постельный режим (2003).

В настоящее время считается доказанным факт снижения минеральной плотности костной ткани и увеличения риска образования почечных конкрементов у подобных больных. В результате исследований установлено, что камни у таких больных в основном состоят из оксалата или фосфата кальция. Фармакотерапия осуществлялась с помощью памидроната – бисфосфоната, изначально применявшегося в онкологии для лечения больных с костными метастазами. По данным авторов лечебная физкультура и фармакотерапия как вместе, так и по отдельности снижали прогрессирование остеопороза, а также уменьшали риск камнеобразования [25].

Представляют интерес результаты двух генетических исследований (2002, 2008), свидетельствующих, что нарушение реабсорбции фосфата в почечных канальцах, приводящее к нефролитиазу и остеопорозу, может носить характер наследственной болезни. Указанная канальцевая дисфункция часто определяется мутацией гена *NPT2a*, ответственного за синтез переносчика фосфата натрия в почечных канальцах [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема поражения костной системы у больных рецидивирующим нефролитиазом представляется сложной и недостаточно изученной. Но данная проблема бесспорно актуальна, так как результаты про-

веденных исследований, свидетельствуют о значительной частоте сочетания нефролитиаза и различной выраженности костной патологии.

Лекарственные препараты, эффективно воздействующие на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, в настоящее время не разработаны. С другой стороны, механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации интактны, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии почечной остеодистрофии, а также метафилактики нефролитиаза. Это обуславливает целесообразность дальнейших научных исследований в этой области. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболические поражения костного скелета, лечение медикаментозное.

Keywords: *nephrolithiasis, metabolic bone disorders, drug treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по урологии / Под редакцией Н.А. Лопаткина. М.: Медицина. 1998.
2. Урология / Под редакцией Ю.Г. Аляева. МИА. 2005.
3. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 379 с.
4. Руководство по остеопорозу / Под редакцией Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532 с.
5. Нефрология. Руководство для врачей / Под редакцией И.Е. Тареевой. М.: Медицина. 2000. 688 с.
6. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. / Под редакцией Мухина Н.А., Козловской Л.В., Шилова Е.М. М.: Литтерра, 2006. 895 с.
7. Рациональная фармакотерапия в урологии / Под редакцией Лопаткина Н.А., Перепановой Т.С. М.: Литтерра. 2006. 819 с.
8. Урология. Национальное руководство / Под редакцией Н.А. Лопаткина. ГЭОТРАП-Медиа. 2009.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X, 2009 год / Под редакцией Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. М. ЗАО РИЦ «Человек и лекарство». 2009. 890 с.
10. Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. Авт. дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2007.
11. Tiselius H.G., Alken P., Buck C., Gallucci M., Knoll T., Sarica K., Türk Chr / Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2008. P. 144-149.
12. Heilberg I.P., Schor N. Renal Stone Disease: Causes, Evaluation and Medical Treatment // *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 50. №4. P. 823-831.
13. Bover J., Farré N., Andrés E., Canal C., Olaya M.T., Alonso M., Quílez B., Ballarín J. Update on the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder // *J Ren Care.* 2009. Vol. 35. №1. P. 19-27.
14. Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 67-68.
15. Jacobellis U. Metaphylaxis of Nephrolithiasis // *Urol Int.* 2007. Vol. 79. № 1. P. 51-55.
16. Ferrandino M.N., Monga M., Preminger G.M. Adjuvant therapy after surgical stone management // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009. Vol. 16. № 1. P. 52-59.
17. Pasch A. Metaphylaxis of recurrent renal calcium stones // *Ther Umsch.* 2007. Vol. 64. № 5. P. 253-258.
18. Siener R., Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations // *Urologe A.* 2006. Vol. 45. № 11. P. 1392, 1394-1398.
19. Long L.O., Park S. Update on nephrolithiasis management // *Minerva Urol Nefrol.* 2007. Vol. 59. № 3. P. 317-325.
20. Pak C.Y., Peterson R.D., Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis // *J Urol.* 2002. Vol. 168. № 1. P. 31-34.
21. Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Sinicropi G., Rizzoli E., La Manna G., Stefani S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors // *J Nephrol.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 260-266.
22. Senzaki H., Yasui T., Okada A., Ito Y., Tozawa K., Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model // *Urol Res.* 2004. Vol. 32. № 3. P. 223-228.
23. Moyano M.J., Gómez de Tejada M.J., García Lozano R., Moruno R., Ortega R., Martí V., Sánchez Palencia R., Miranda M.J., Palma A., Pérez Cano R. Changes in bone mineral metabolism in patients with recurrent urolithiasis and vitamin D receptor gene polymorphisms. Preliminary results // *Nephrologia.* 2007. Vol. 27. № 6. P. 694-703.
24. Tugcu V., Ozbek E., Aras B., Ozbay B., Islim F., Tasci A.I. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease // *Urol Res.* 2007. Vol. 35. № 1. P. 29-34.
25. Okada A., Ohshima H., Itoh Y., Yasui T., Tozawa K., Kohri K. Risk of renal stone formation induced by long-term bed rest could be decreased by premedication with bisphosphonate and increased by resistive exercise // *Int J Urol.* 2008. Vol. 15. № 7. P. 630-635.
26. Prie D., Huart V., Bakouh N., Planelles G., Dellis O., Gerard B., Hulin Ph., Benque-Blanchet F., Silve C., Grandchamp B., Friedlander G. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the TYPE 2a sodium-phosphate cotransporter // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347. № 13.
27. Levi M., Bruesegem S. Renal Phosphate-Transporter Regulatory Proteins and Nephrolithiasis // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 132-139. P. 983-991.

Эректильная дисфункция у пациентов с гиперпролактинемией

Erectile Dysfunction In Patients With Hyperprolactinemia

Efremov E.A., Gusakova D.A., Mel'nik Ya.I.

Relevance. In males with sexual disorders hyperprolactinemia is determined in 0,4–11% of cases, and in some studies achieves 20%, due to which assessment of the prolactin level in blood is an important part of erectile dysfunction diagnostics.

Objective. To study frequency of occurrence and general clinical presentation of hyperprolactinemia in patients with erectile dysfunction (ED). **Materials and methods.** We have examined a big group of patients with ED of different etiology. Hyperprolactinemia was detected in 69 (9%) patients of general group. Retrospectively in these patients with hyperprolactinemia clinical presentation was dominantly of an endocrine character. Decrease or absence of libido in 58 (84%), gynecomastia – 12 (17,4%), galactorrhea – 2 (2,9%), a rare beard growth were observed in 4 (5,8%) patients. Prolactin level in blood serum was in range 360 – 8000 mU/l (average 1200 mU/l, normal values < 360). Hypophysis visualization was performed in case of prolactin level increase. CT (62%) or MRI (38%) revealed pituitary macroadenomas in 30 (43,5%) patients, pituitary microadenomas in 21 (30,4%) patients and did not reveal any pathologic changes in 18 (26,1%) patients. 20 patients (28,9%) with hyperprolactinemia had low levels of testosterone. During the treatment (bromocriptine 1,25 mg 2-3 times daily, gradually increasing the dose of 5-10 mg / day for 1-2 months) we found that at the background of hyperprolactinemia erectile function is inhibited regardless of androgen status.

Conclusion. Thus we can say that evaluation of prolactin concentration in blood is an important part in diagnostics of ED etiology and must be performed in all patients complaints of erection quality reduce.

Е.А. Ефремов, Д.А. Гусакова, Я.И. Мельник

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Пролактин – один из гормонов передней доли гипофиза. По химическому строению является пептидным гормоном, состоящим из 199 аминокислотных остатков. Пролактин секретируется в лактотропных клетках передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29% всего клеточного состава аденогипофиза. Существует также внегипофизарная секреция пролактина, значение которой, однако, окончательно не установлено [1].

Подобно гормону роста человека, гипофизарная секреция пролактина находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму обратной связи. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы [2]. Секреция пролактина постоянно тормозится гипоталамическим гормоном дофамином. Дофамин образуется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, а также в нейронах ядра воронки и дугообразного ядра гипоталамуса.

Ингибирующее действие дофамина реализуется посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, локализованных на лактотропных клетках. Различают 2

типа дофаминовых рецепторов: D₁ и D₂. Рецепторы D₁ стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D₂ ее угнетают. Дофамин и его агонисты стимулируют D₂ рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного цАМФ и снижению секреции пролактина. Именно на этом стимулировании D₂-рецепторов основан эффект терапевтического действия агонистов дофамина (L-дофа, апоморфин, дофамин, бромокрептин, каберголин) в лечении гиперпролактинемии. Стимулирующим пролактин эффектом обладают эстрогены, дофаминовые антагонисты (фенотиазины, метоклопрамид), серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы, симпатолитики (резерпин, α-метилдофа), опиаты, ацетилхолин, окситоцин, серотонин, меланостимулирующий гормон, ТТРГ (тиреотропин-релизинг гормон), нейротензин, а также гипогликемия [3].

Пролактин, как и другие гормоны, обладает циркадным ритмом секреции. Максимальная концентрация пролактина у человека в плазме крови отмечается во время сна, минимальный уровень – в утренние часы, в период пробуждения [4].

Существует целый ряд физиологических состояний, сопровождающихся подъемом уровня

пролактина. К таким состояниям относятся, в первую очередь, беременность и кормление грудью. У мужчин физиологический подъем уровня пролактина может наблюдаться в период сна, во время приема белковой пищи, физической нагрузки, в ответ на стресс.

Патологическая гиперпролактинемия – повышение уровня пролактина на фоне того или иного заболевания либо приема лекарственных средств. Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. В соответствии с происхождением патологическая гиперпролактинемия может быть условно подразделена на гиперпролактинемию опухолевого генеза (пролактиномы) и неопухолевого генеза. В некоторых случаях, когда не удается установить причину патологической гиперпролактинемии, говорят об идиопатической форме гиперпролактинемии, при которой повышается функция гипофизарных клеток, однако их количество при этом не изменяется [2].

По уровню пролактина можно предположить характер гиперпролактинемии. Повышение уровня пролактина в 1,5-3 раза обычно свидетельствует о гиперпролактинемии неопухолевого характера. Гиперпролактинемия с повышением уровня пролактина от 2000 до 4500 мМЕ/л наблюдается, как правило, при микроаденомах гипофиза, повышение пролактина более 4500 мМЕ/л характерно для макроаденом гипофиза [5].

Пролактин оказывает действие практически на все органы и системы, поэтому клиническая картина гиперпролактинемии крайне полиморфна.

Одним из основных проявлений гиперпролактинемии является нарушение сексуальной и репродуктивной функции, обусловленные снижением секре-

ции гонадотропинов на фоне гиперпролактинемии. У мужчин данные нарушения выражаются в снижении полового влечения и эректильной дисфункции (ЭД) (50-85%), бесплодии вследствие олигозооспермии и нарушения эякуляции (3-15%), гинекомастии (6-23%). При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется в 0,4-11% случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20%, поэтому исследование уровня пролактина в крови является важным этапом в диагностике причин нарушения сексуальной функции у мужчин и ЭД в особенности, как наиболее частого проявления сексуальной дисфункции. В большинстве случаев ЭД является лишь симптомом заболевания, поэтому лечение должно быть комплексным и направленным на устранение основной проблемы. В случае с гиперпролактинемией даже небольшое повышение уровня про-

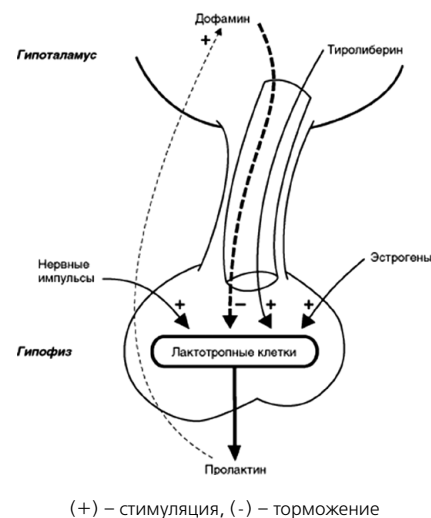


Рисунок 1. Регуляция секреции пролактина

лактина может приводить к нарушению эрекции. Поэтому, во многих случаях ЭД может являться маркером гиперпролактинемии [7]. При этом диагностика гиперпролактинемии у мужчин затруднена тем, что характерные жалобы (снижение либидо, ЭД и бесплодие) не всегда ассоциируются с

Таблица 1. Этиологические факторы гиперпролактинемии

<p>Патологическая гиперпролактинемия</p>	<p>Первичные заболевания гипоталамуса и гипофиза</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипоталамус <p>Краниофарингиомы Саркоидоз и другие гранулематозы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипофиз <p>Микроаденома (диаметр до 10 мм) Макроаденома (диаметр более 10 мм) Разрыв или перерезка ножки гипофиза Синдром «пустого» турецкого седла Неврогенная стимуляция Травма или операции на грудной клетке Опоясывающий лишай Избыток ТТРГ (тиреотропин-релизинг гормона) Первичный гипотиреоз Идиопатическая гиперпролактинемия Метаболические причины</p> <ul style="list-style-type: none"> • системная красная волчанка • цирроз печени <p>Хроническая почечная недостаточность и системный гемодиализ Эктопическая секреция пролактина Новообразования</p>
<p>Лекарственная гиперпролактинемия</p>	<p>Гипотензивные препараты (резерпин, метилдофа, верапамил) Блокаторы дофаминовых рецепторов</p> <ul style="list-style-type: none"> • фенотиазины и другие нейролептики (прохлорперазин, хлорпромазин, трифторперазин, тиоридазин, галоперидол, сульпирид) • противорвотные средства (метоклопрамид) <p>Антидепрессанты Эстрогены Наркотики (морфин, героин, кокаин) Противоязвенные препараты (циметидин)</p>

Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. М., 2010.[2]

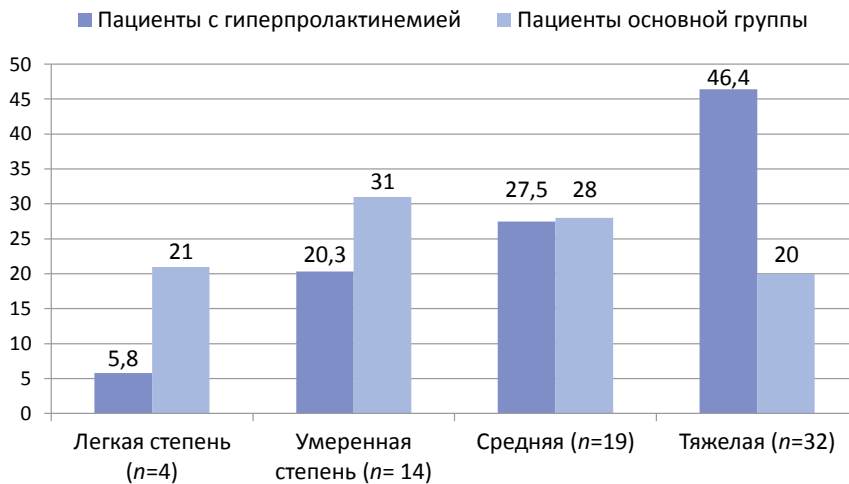


Рисунок 2. Баллы эректильной функции по шкале МИЭФ в основной группе пациентов с ЭД ($n = 1148$) и группе пациентов с гиперпролактинемией ($n = 69$)

наличием серьезной эндокринопатии. По данным Buvat J., Lemaire A. (1997) гиперпролактинемия была выявлена у 3,18% мужчин с ЭД [8]. О высокой частоте гиперпролактинемии (19,3%) среди мужчин с половыми расстройствами сообщают N. Grafeille (1997).

Другими клиническими проявлениями гиперпролактинемии являются психоэмоциональные расстройства, такие как раздражительность, тревожность, депрессия, ухудшение памяти и настроения, нарушение сна.

Неврологические симптомы встречаются у пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области и обусловлены непосредственно опухолевым ростом. К таким симптомам относятся: головная боль, головокружение, зрительные нарушения (ограничение полей зрения, двоение в глазах, снижение остроты зрения).

У пациентов с пролактинемией могут встречаться те или иные симптомы эндокринных нарушений, обусловленные выпадением других функций гипофиза (симптомы гипофизарной недостаточности), такие как симптомы гипотиреоза (при снижении секреции ТТГ), симптомы надпочечниковой недостаточности (при снижении

секреции АКТГ), симптомы сахарного диабета (при снижении секреции антидиуретического гормона), симптомы гипогонадизма (связанные со снижением секреции ЛГ, ФСГ). Некоторые эндокринные симптомы обусловлены непосредственно повышением содержания пролактина. К ним относятся галакторея, ожирение, инсулинорезистентность.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

При всех формах гиперпролактинемии, в т.ч. и опухолевого генеза, основным методом лечения является медикаментозный. Медикаментозное лечение проводится с использованием агонистов дофамина, среди которых препаратом выбора в настоящее время является каберголин (агонист дофамина III поколения). К агонистам дофамина I поколения относятся производные лизергиновой кислоты (бромкриптин, метисергид), производные аминоэрголина (лизурид, тергурид, месулергин), производные клавина (перголид, метерголин). Бромкриптин – наиболее распространенный аналог дофамина I поколения, который долгое время оставался «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемии,

эффективным в снижении уровня пролактина, восстановлении репродуктивной и сексуальной функции. У большинства пациентов лечение бромкриптином приводит к ряду побочных эффектов, таких как сонливость, головокружение, головная боль, ортостатическое снижение АД, тошнота, рвота, что является причиной отказа от лечения у 12% больных.

Несовершенство аналогов дофамина I поколения стало основанием для создания новых агонистов дофамина II (квинаголид) и III поколений (каберголин), которые сегодня являются препаратами выбора при лечении любых форм гиперпролактинемии, более селективных в отношении D_2 -рецепторов и характеризующихся большей эффективностью и лучшей переносимостью.

При лечении эректильной дисфункции у пациентов с гиперпролактинемией на первый план выступает нормализация уровня пролактина. С этой целью применяются агонисты дофамина, которые используются на первом этапе лечения в качестве монотерапии. В большинстве случаев монотерапия агонистами дофамина восстанавливает эректильную функцию. При неэффективности монотерапии агонистами дофамина, которая чаще всего обусловлена сопутствующим гиперпролактинемией гипогонадизмом, назначается терапия, направленная на нормализацию уровня тестостерона, а также терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Так по данным Carani C. et al. (1996), лечение бромкриптином восстанавливало эректильную функцию раньше, чем повышался уровень тестостерона в крови (снижение либидо может являться следствием как дисгормональных нарушений, так и, возможно, прямого воздействия пролактина на мозг) [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была обследована большая выборка пациентов с ЭД различной этиологии (n=1148). Гиперпролактинемия была выявлена среди пациентов общей группы в 69 (9%) наблюдениях. При ретроспективном изучении у 69 взрослых мужчин с гиперпролактинемией доминирующими клиническими симптомами по своему характеру были преимущественно эндокринные. Снижение или отсутствие либидо выявлялось у 58 (84%), гинекомастия – 12 (17,4%), галакторея – 2 (2,9%), редкий рост бороды отмечен у 4 (5,8%) пациентов. Очаговая церебральная симптоматика присутствовала у 23 (33,3%), головная боль у 15 (21,7%), ограничение полей зрения у 4 (5,8%), диплопия у 2 (2,9%) пациентов. Объем яичек был в норме (> или = 15 см³) у всех пациентов, кроме пяти, имеющих признаки позднего пубертатного развития. Снижение остроты зрения отмечено у 32 (46,4%) пациентов. Повышенная утомляемость среди пациентов с гиперпролактинемией выявлена у 29 (42%) больных, нарушения сна у 31 (44,9%). Уровень пролактина в сыворотке крови был в пределах от 360 до 8000 мЕд/л (в среднем 1200 мЕд/л, диапазон нормы

< 360). Визуализация гипофиза производилась в тех случаях, когда уровень пролактина был увеличен. Проведение компьютерной томографии (62%) или магниторезонансной томографии (38%) выявило макроаденому гипофиза у 30 (43,5%) пациентов, микроаденому у 21 (30,4%), и не выявила каких-либо патологических изменений у 18 (26,1%) пациентов. Таким образом, гиперпролактинемия у мужчин является гетерогенным нарушением – имеется широкая вариантность присутствующих симптомов, физикальных признаков и результатов биохимических и визуализирующих гипоталамо-гипофизарную область исследований.

Данные сексологического тестирования (шкала МИЭФ) демонстрировали распространенность более выраженных симптомов ЭД среди пациентов с гиперпролактинемией по сравнению со всеми пациентами общей группы (рисунок 2).

При обследовании 20 (28,9%) пациентов с гиперпролактинемией имели низкие уровни тестостерона (≤ 11 нмоль/л). В ходе лечения (бромкриптин по 1,25 мг 2-3 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 5-10 мг/сут. на протяжении 1-2 месяцев) выявлено, что на фоне

гиперпролактинемии эректильная функция ингибируется независимо от уровня тестостерона в сыворотке крови. Таким образом, нарушение эректильной функции у мужчин с гиперпролактинемией в большей степени обусловлено непосредственным патологическим эффектом повышенного уровня пролактина, а не только гиперпролактинемическим гипогонадизмом, имеющим место у мужчин с гиперпролактинемией в нашем исследовании лишь в 28,9% случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании гиперпролактинемия выявлена в 9% случаев, клинически проявлялась широким спектром нейровегетативных нарушений на фоне выраженных проявлений ЭД. Данные патологические симптомы успешно купировались на фоне 1-2 месячного курса патогенетической терапии препаратами, снижающими уровень пролактина плазмы крови.

Таким образом, исследование концентрации пролактина в крови является важным этапом в диагностике причин ЭД и должно быть выполнено у всех пациентов с жалобами на снижение качества эрекции. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, гиперпролактинемия, лечение, агонисты дофамина, бромкриптин, квинаголид, каберголин.

Keywords: erectile dysfunction, hyperprolactinemia, treatment, dopamine agonists, Bromocriptine, quinagolide, cabergoline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М. 2004.
2. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. М. 2010.
3. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д.-ра мед. наук. М. 2007.
4. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М. 1992.
5. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., Fideleff H., Hadani M., Kelly P., Kleinberg D., Laws E., Marek J., Scanlon M., Sobrinho L.G., Wass J.A., Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin Endocrinol (Oxf). 2006. Vol. 65. № 2. P. 265-73.
6. Bhasin S., Enzlin P., Coviello A., Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9561. P. 597-611.
7. Johri A.M., Heaton J.P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia // Int J Impot Res. 2001. Vol. 13. № 3. P. 176-82.
8. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy // J Urol. 1997. Vol. 158. № 5. P. 1764-1767.
9. Carani C., Granata A.R., Fustini M.F., Marrama P. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function // Int J Androl. 1996. Vol. 19. № 1. P. 48-54.

Концентрация половых гормонов в лозовидном сплетении яичка у пациентов с варикоцеле

Concentrations of sex hormones in the pampiniform plexus of testicles in patients with varicocele

Kravtsov Ju.A., Makarov V.I.,
Sichinava Z.A., Polushin O.G.,
Dubolazova I.Ju.

The study of the levels of sex hormones in 35 patients with varicocele, underwent Marmar-Goldstein surgery, and 31 patients underwent surgery on the scrotum due to hydrocele, inguinal hernia, as well as other pathology of testicles.

The levels of hormones (testosterone, estradiol, progesterone) were measured in serum taken simultaneously from the cubital vein and the pampiniform plexus vein.

The highest level of sex hormones were observed in the veins of the pampiniform plexus in patients with varicocele, testosterone (1445.769 119.175 ng / ml) and estradiol (1528.519 137.238 pg / ml) levels were in more than 150 times higher than normal, concentration of progesterone (6.484 0.935 ng / ml) was increased not so significantly.

In the control group, increase of sex hormones level was not so significant – from sevenfold (progesterone) to 33 – fold (testosterone).

The pathogenesis of varicocele as a hormone-dependent phlebopathy is discussed.

Stagnation of blood in the pampiniform venous plexus and increase of sex hormones level, especially estrogen and progesterone, on the first stage of the development of varicocele can cause hormone-dependent phlebopathy, able to undergo reverse development according to stabilization and reduction of sex hormones level.

In patients with connective tissue dysplasia phlebopathy progresses into a phase of irreversible changes in the venous wall with a significant and persistent expansion of the lumen of the pampiniform plexus veins, which requires surgical intervention.

Authors offer a method of assessment of varicocele severity and possibility of its recurrence by the level of hormones in the venous blood.

Ю.А. Кравцов, В.И. Макаров, З.А. Сичинава, О.Г. Полушин,
И.Ю. Дуболазова

Владивостокский государственный медицинский университет, Городской центр амбулаторной хирургии, Владивосток

Описываемые в литературе патогенетические механизмы варикоцеле в основном сводятся к нарушению венозного оттока по левой почечной вене и к клапанной венозной недостаточности. В то же время некоторые авторы отмечают относительную редкость органических поражений почечной и тестикулярной вен у пациентов с варикоцеле [1]. Непосредственной причиной формирования варикоцеле считается повышенный приток артериальной крови к половым органам в период полового созревания, который выявляет несостоятельность структур стенки тестикулярной вены и ведет к дилатации лозовидного сплетения [1, 2]. Яичко, особенно левое, имеет более протяженное венозное русло, чем любая другая эндокринная железа: его длина сравнима с суммарной длиной вен предплечья и голени [3]. В патогенезе варикоцеле, как и в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей, важную роль может играть и дисплазия соединительной ткани [4].

В последние десятилетия в ангиологии активно обсуждается роль половых гормонов в ангиогенезе и регуляции тонуса сосудистой стенки [5-7]. Патогенез варикоцеле тесно

связан с половой функцией: расширение вен семенного канатика чаще всего возникает в возрасте от 16 до 30 лет, а пик заболеваемости приходится на 14-18 лет. После 40 лет частота варикоцеле снижается. Таким образом, динамика заболеваемости и прогрессирования варикоцеле соответствует физиологической динамике уровня тестостерона в крови у мужчин [8].

Целью настоящего исследования является оценка роли половых гормонов в качестве короткодистантных регуляторов тонуса сосудистой стенки в патогенезе варикоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированное исследование было проведено в двух группах пациентов, оперированных в Городском амбулаторном хирургическом центре с 2008 по 2010 гг. одной и той же операционной бригадой. Первая (испытуемая) группа была представлена 35 мужчинами в возрасте от 15 до 54 лет, оперированных по поводу левостороннего варикоцеле. У них исследован уровень половых гормонов (тестостерона, эстрадиола и прогестерона) в крови, полученной из локтевой вены и венозного сплетения яичка. Для исключения влияния циклических

Таблица 1. Показатели среднего арифметического и ошибки среднего уровня половых гормонов в лозовидном сплетении, в контрольной выборке

Показатели уровней половых гормонов	Среднее арифметическое (M)	Ошибка среднего ($\pm m$)
Тестостерон лозовидного сплетения (нг/мл)	502,346	62,539
Эстрадиол лозовидного сплетения (пг/мл)	697,595	96,578
Прогестерон лозовидного сплетения (нг/мл)	2,306	0,201

Таблица 2. Сравнительные результаты исследования половых гормонов у пациентов с варикоцеле (испытуемая группа)

Гормон	Норма (референсные значения)	Концентрация в крови, M $\pm m$		Кратность увеличения концентрации, M $\pm m$
		из локтевой вены	из лозовидного сплетения	
Прогестерон, нг/мл	0,20-1,40	0,534 \pm 0,035	6,484 \pm 0,935	12,305 \pm 1,446
Эстрадиол, пг/мл	7,63-42,60	21,387 \pm 1,963	1528,519 \pm 137,238	149,910 \pm 18,872
Тестостерон, нг/мл	0,28-11,10	12,994 \pm 0,110	1445,769 \pm 119,175	163,989 \pm 16,919

Таблица 3. Сравнительные результаты исследования половых гормонов у пациентов с грыжами и водянками яичка (контрольная группа)

Гормон	Норма (референсные значения)	Концентрация в крови, M $\pm m$		Кратность увеличения концентрации, M $\pm m$
		из локтевой вены	из лозовидного сплетения	
Прогестерон, нг/мл	0,20-1,40	0,546 \pm 0,040	2,306 \pm 0,201	7,140 \pm 1,091
Эстрадиол, пг/мл	7,63-42,60	29,958 \pm 1,960	697,595 \pm 96,578	21,785 \pm 2,259
Тестостерон, нг/мл	0,28-11,10	15,444 \pm 0,939	502,346 \pm 62,539	33,938 \pm 3,622

изменений гормонального фона забор крови из указанных венозных бассейнов проводили одновременно во время микрохирургической варикоцелэктомии по способу Мармара-Гольдштейна в собственной модификации. Надмошончный доступ осуществлялся в направлении перпендикулярном проекции семенного канатика, по переходной складке между мошонкой и паховой областью (удостоверение на рацпредложение патентного отдела ВГМУ № 2709 от 16.01.2008 г.). Во вторую (контрольную) группу был включен 31 человек в возрасте от 16 до 58 лет, оперированных по поводу патологии яичек, не связанной с варикоцеле: водянка оболочек, паховая грыжа и др. Концентрацию гормонов определяли на базе лаборатории «Тафи-диагностика» методом электрохемилуминесценции, на аппарате Elecsis 2010. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) для сравнения двух независимых выборок оценивался с помощью компьютерной программы анализа данных – Statistica 7.0. Корреляционный анализ данных

проводился с помощью непараметрического критерия ранговой корреляции Спирмена (R). Работа выполнена на базе Городского центра амбулаторной хирургии Владивостока и хирургического отделения Краевого клинического центра охраны материнства и детства (Владивосток).

Операционный материал (вены кремастерного и лозовидного сплетений) фиксировали в 10%-ном забуференном формалине и после парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином, и также по Ван-Гизону. На гистологических срезах проводили иммуногистохимическую реакцию с детекцией рецепторов андрогенов, эстрогена и прогестерона. Морфологическое исследование выполнено на базе Приморского института региональной патологии Владивостокского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни половых гормонов в крови, взятой из локтевой вены и в контрольной группе (тестостерон 15,444 \pm 0,939 нг/мл; эстрадиол 29,958 \pm 1,960 пг/мл; прогестерон

0,546 \pm 0,040 нг/мл), и в группе испытуемых (тестостерон 12,994 \pm 0,110 нг/мл; эстрадиол 21,387 \pm 1,963 пг/мл; прогестерон 0,534 \pm 0,035 нг/мл), находились в пределах референсных значений, которые прилагались к анализатору Elecsis 2010. В первой группе (испытуемых пациентов) в крови вен лозовидного сплетения концентрация эстрадиола составила 1528,519 \pm 137,238 пг/мл и тестостерона 1445,769 \pm 119,175 нг/мл и превышала норму более чем в 150 раз; концентрация прогестерона (6,484 \pm 0,935 нг/мл) повышалась, но не столь значительно (таблица 1).

Проводя дальнейшее сравнение уровней повышения половых гормонов, была определена кратность его повышения в крови вен лозовидного сплетения, по сравнению с содержанием в кубитальной вене, путем деления этих результатов. В таблице 2 представлены сравнительные данные по соотношению половых гормонов с референсными значениями и между собой у больных с варикоцеле.

В контрольной группе уровень повышения половых гормонов был не столь значимым – от семикратного (прогестерон) до 33 – кратного (тестостерон) (таблица 3).

Таблица 4. Анализ достоверности различий показателей половых гормонов в испытуемой и контрольной выборке по непараметрическому критерию Манна-Уитни

Шкалы	Сумма рангов экспериментальной группы	Сумма рангов контрольной группы	U	Z	p
Тестостерон локтевой	1050,500	1227,500	384,5000	-2,18174	0,029129
Тестостерон лозовидный	1582,000	696,000	200,0000	4,50181	0,000007
Тестостерон кратность	1594,000	684,000	188,0000	4,65271	0,000003
Эстрадиол локтевой	998,500	1279,500	332,5000	-2,83564	0,004574
Эстрадиол лозовидный	1509,000	769,000	273,0000	3,58384	0,000339
Эстрадиол кратность	1661,000	617,000	121,0000	5,49523	0,000000
Прогестерон локтевой	1204,500	1073,500	538,5000	-0,245210	0,806294
Прогестерон лозовидный	1458,000	820,000	324,0000	2,942523	0,003256
Прогестерон кратность	1478,000	800,000	304,0000	3,194021	0,001403
Прогестерон кратность	1478,000	800,000	304,0000	3,194021	0,001403

где U – значение критерия Mann-Whitney, P – коэффициент значимости, уровень значимости при $p < 0,05$

Таблица 5. Корреляционный анализ данных показателей половых гормонов испытуемой выборки по критерию Спирмена

Шкалы	P
Тестостерон (кратность повышения в венах лозовидного сплетения) и прогестерон из локтевой вены	-0,026665*
Эстрадиол (лозовидное сплетение) и возраст	0,032242*

Уровень значимости $p < 0,05$, * – слабая связь ($0,01 < p < 0,05$), ** – сильная связь ($p < 0,01$)

Результаты сравнения уровня тестостерона и эстрадиола в зависимости от степени выраженности варикоцеле показали, что уровень эстрадиола и тестостерона находится в прямой пропорциональной зависимости от степени тяжести варикоцеле: если кратность превышения уровня этих гормонов в венах лозовидного сплетения колеблется от 50 до 100 раз, то это соответствует II степени тяжести варикоцеле, если более чем в 100 раз – речь идет о III степени варикоцеле. Таким образом, определение уровня половых гормонов в крови лозовидного сплетения может стать дополнительным критерием степени тяжести варикоцеле, наравне с клиническими критериями и данными УЗИ. Сопоставление значений уровня половых гормонов у больного в здоровой вене и пораженной позволило нам найти новую систему оценки степени тяжести заболевания варикоцеле [9].

Для статистического анализа достоверности результатов исследования был выбран критерий Манна-Уитни, исходя из того, что после проверки выборки на закон распределения, мы пришли к выводу, что

данные не описываются законом Гаусса. В этом случае целесообразно применять критерий Манна-Уитни, который является относительно робастным (устойчивым) к эффективности и к наличию в выборке аномальных измерений.

Анализ показателей уровня тестостерона выявил высокую значимость уровня достоверности по критерию Манна-Уитни, уровень половых гормонов, взятых из локтевой вены в контрольной группе достоверно выше, чем в испытуемой (таблица 4).

В таблице 5 представлены данные корреляционного анализа по критерию Спирмена.

Проанализировав данные уровня прогестерона и тестостерона, мы обнаружили, что присутствует обратная корреляционная слабая связь между уровнем прогестерона в локтевой вене и соотношением показателей тестостерона. Низкий уровень прогестерона в локтевой вене обуславливает повышение показателя соотношения уровней тестостерона.

При изучении уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в кро-

ви, оттекающей от яичка, отмечено незначительное снижение их уровня, по-видимому, за счет потребления в тканях этой половой железы (гормонотения потребления).

При гистологическом исследовании операционного материала обнаруживалась типичная картина варикозного метаморфоза вен лозовидного сплетения: неравномерный склероз стенок с замещением мышечной оболочки и формированием адаптивных структур типа подушек Эбнера и Конти. Просвет сосудов неравномерно расширился, толщина стенок самых крупных вен колебалась от 50 до 300 мкм. В участках истончения мышечная оболочка могла полностью отсутствовать, замещаясь соединительной тканью. Вены кремастерного сплетения, имеющие более выраженный мышечный слой, в меньшей степени подвергались варикозной трансформации. Все попытки иммуногистохимической верификации рецепторов к половым гормонам, выполняемые с соответствующим контролем для исключения ложноотрицательных результатов, на нашем материале к успеху не привели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Венозная система яичка является важным фактором регуляции уровня гормонов, вырабатываемых этой половой железой. При варикоцеле нами обнаружено значительное повышение концентрации прогестерона, эстрадиола и тестостерона в венах лозовидного сплетения яичка, особенно выраженное с левой стороны, где свою роль мог играть «артерио-мезентериальный пинцет», выполняющий роль дополнительного клапана. Известно, что левая почечная вена длиннее, чем правая, на протяжении 1,5–2 см проходит между аортой и верхней брыжеечной артерией и может здесь сдавливаться передаточной пульсацией указанных сосудов. Этим фактом объясняют преимущественно левостороннюю локализацию патологических изменений при этом заболевании.

Повышение уровня прогестерона в общем кровяном русле приводит к понижению показателя соотношения тестостерона в общем кровяном русле и венах лозовидного сплетения. Прогестерон, это гормон, обеспечивающий ангиогенез и расширение венозной сети, таким образом, его относительное снижение в периферическом кровяном русле у мужчин с варикоцеле не обеспечивает, на наш взгляд, условий для достаточного развития коллатералей и хорошего венозного оттока из яичка.

Отсюда можно сделать вывод,

что существует относительная изолированность системы кровоснабжения яичка от общего кровяного русла, по-видимому, за счет наличия клапанности, свойств депонирования и слабого развития анастомозов. А так же этот факт предопределяется разным анатомическим строением периферических вен и вен лозовидного сплетения, у которых венозная стенка более тонкая относительно кремаштерных вен и легче подвержена дилатации.

Таким образом, на выходе венозной системы левого яичка формируется своеобразный клапан-регулятор, который наиболее эффективно действует в вертикальном положении (в состоянии бодрствования), он сужает просвет яичковой вены и препятствует току крови, насыщенной половыми гормонами; в положении лежа (во сне) степень компрессии снижается. Последним фактом в определенной мере можно объяснить утренние «пики» повышения тестостерона сыворотки крови, забор крови на исследование которого рекомендуется именно в утренние часы для определения максимума концентрации.

Высокие концентрации половых гормонов, особенно в период полового созревания, могут приводить к недостаточному связыванию тестостерона белками плазмы. При этом анатомическое строение венозной системы яичка обуславливает ее от-

носительную замкнутость и способность депонировать определенную массу гормонально насыщенной крови, оттекающей от семенников. Этот факт предопределяется разным анатомическим строением периферических вен и вен лозовидного сплетения, у которых венозная стенка более тонкая относительно кремаштерных вен и легче подвержена дилатации. Вены лозовидного сплетения в силу эмбриологических причин относятся к сосудам со «слабым типом» развития мышечной оболочки и менее устойчивы к повышению кровяного давления, чем вены кремаштерного сплетения. Благодаря такому строению они могут сильно расширяться и выполнять депонирующую функцию [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Застой венозной крови в лозовидном сплетении и повышение уровня половых гормонов, особенно эстрогена и прогестерона, вызывает на первой стадии развития варикоцеле состояние гормонозависимой флебопатии, могущей претерпевать обратное развитие по мере стабилизации и снижения уровня половых гормонов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани флебопатия переходит в стадию необратимых изменений венозной стенки со значительным и стойким расширением просвета вен лозовидного сплетения, что требует проведение оперативного вмешательства. ■

Ключевые слова: варикоцеле, половые гормоны, венозная стенка.

Keywords: varicocele, sex hormones, venous wall.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондаков В.Т. Андрологические аспекты варикоцеле у детей и подростков // Детская хирургия. 2000. № 3. С. 27-30.
2. Ким В.В. О причинах рецидива варикоцеле после операции Иванисевича // Урология и нефрология. 1989. №3. С.66-69.
3. Shafik A., Mofatah A., Olfat S., Mohi-el-Din M., el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelegenesis and other pathologic conditions // Urology. 1990. Vol.35. P.175-182.
4. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной болезни // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. № 3. С.44-47.
5. Jagers D.C., Collins W.P., Milligan S.R. Potent inhibitory effects of steroids in an in vitro model of angiogenesis // J. Endocrinol. 1996. Vol.150, № 3. P. 457-464.
6. Malkin C.J., Jones R.D., Jones T.H., Channer K.S. Effect of testosterone on ex vivo vascular reactivity in man // Clin. Sci. 2006. Vol.111, № 4. P. 265-274.
7. Mashiah A., Berman V., Thole H.H., Rose S.S., Pasik S., Schwarz H., Ben-Hur H. Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins // Cardio. Surg. 1999. Vol. 7, № 3. P. 327-331.
8. Люлько А.В., Асимов А.С., Кондрат П.С., Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле). Душанбе: Изд-во «Ирфон», 1985. 208 с.
9. Кравцов Ю.А., Сичинава З.А., Дуболазова И.А., Зайцева И.Н. Способ диагностики степени тяжести варикоцеле и его рецидивирования. / Патент РФ № 2403871 от 15 июня 2009 г. по заявке № 2009122704 от 15.06.2009г.
10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология, 2-е изд., доп. и перер. М.: Реальное Время, 2003. 336 с.

Фармакологический профиль антагониста $\alpha 1A$ -адренорецепторов силодозина

Pharmacological profile of alpha-1 adrenergic receptors antagonist – silodosin

Martin C. Michel

Alpha-1 adrenergic receptors antagonists (alpha-blockers) are the most effective drugs for the treatment of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia

This article provides an overview of the pharmacological profile of a new alpha-1 adrenergic receptors antagonists – silodosin, especially – for the safety and portability profiles.

Silodosin, formerly known as KMD-3213, is a novel alpha-blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. It has unprecedented selectivity for $\alpha 1A$ -adrenoceptors, as compared to both $\alpha 1B$ - and $\alpha 1D$ -adrenoceptors, exceeding selectivity of all currently used α -blockers. Such selectivity has been shown in vitro with cloned receptor subtypes as well as in a range of isolated human and animal tissues. It translates into in vivo functional uroselectivity in multiple animal species with efficacy against voiding dysfunction combined with a low degree of cardiovascular effects in both animals and patients.

Among the side effects were ejaculation disorders, but the clinical importance of this phenomenon remains unknown, since patients who have ejaculation disorders during treatment, do not want to stop treatment. Silodosin have a good pharmacokinetic profile – maximal therapeutic plasma concentration is achieved after 2-6 hours, and the half-life is 13 hours.

These properties make silodosin a clinically promising new agent.

Martin C. Michel

Отделение фармакологии и фармакотерапии, Академический медицинский центр, Амстердамский университет, Нидерланды

Антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов (α -адреноблокаторы) являются одними из самых эффективных препаратов для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ; СНМП/ДГПЖ). На основании анализа исходов лечения эти лекарственные средства были признаны препаратами выбора для терапии ДГПЖ Американской урологической ассоциацией [1]. Многие непрямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, так же, как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую селективность альфа-адреноблокаторов при использовании адекватных дозировок [2]. С другой стороны, различные α -адреноблокаторы отличаются по переносимости. $\alpha 1A$ -селективный альфа-адреноблокатор тамсулозин пациенты переносят лучше, чем другие альфа-адреноблокаторы без подтиповой селективности, например, доксазозин или terazозин [3], особенно это важно в отношении нежелательных явлений в отношении сердечно-сосудистой системы [4]. Силодозин, который ранее называли KMD-3213, является новейшим α -адреноблокатором для лечения СНМП/ДГПЖ с уникальной селективностью к $\alpha 1A$ -

адренорецепторам. В данной статье представлен обзор фармакологического профиля силодозина, особенно подробно – в отношении безопасности и переносимости.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ $\alpha 1A$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Сокращение предстательной железы, которое вносит важный вклад в развитие СНМП/ДГПЖ, опосредовано практически полностью $\alpha 1A$ -адренорецепторами [5]. Поэтому селективная блокада этого подтипа рецепторов может способствовать эффективному лечению СНМП/ДГПЖ. Все три типа $\alpha 1$ -адренорецепторов в значительной степени способствуют вазоконстрикции [6], функциональная роль $\alpha 1B$ -адренорецепторов увеличивается с возрастом [7]. Поэтому при наличии селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, препарат будет вызывать меньше нежелательных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с неселективным препаратом.

По сравнению с α -адреноблокаторами из семейства квиназолина: альфузозином, доксазозином, празозином и terazозином, у которых отсутствует селективность в отношении подтипов $\alpha 1$ -адренорецепторов, тамсулозин обладает умеренной селективностью (примерно в 10-15 раз выше) в отношении

α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B -адренорецепторами с промежуточным сродством к α_1D -адренорецепторам [8] (рисунок 1). Наряду с этим многочисленные исследования на клонированных рецепторах человека в отношении различных подтипов α -адренорецепторов показали высокую селективность силодозина в отношении α_1A -подтипа, что подтверждено двумя независимыми лабораториями [9-12].

Таким образом, силодозин не только имеет значительно более высокую селективность в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B -адренорецепторами (> 100 раз), но обладает селективностью и в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1D -адренорецепторами (примерно в 50 раз) (рисунок 1). Селективность в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B - и α_1D -адренорецепторами подтверждена исследованиями радиолигандного связывания на различных образцах тканей млекопитающих, включая ткань предстательной железы (ПЖ) человека [9-17]. Соответственно, радиомеченый силодозин стал стандартным инструментом для селективной маркировки α_1A -адренорецепторов в тканях [15, 18-20]. При внутривенном введении крысам силодозина, меченого тритием, отмечалось долговременное специфическое связывание препарата с α_1A -рецепторами в тканях ПЖ, в то время как связывание с α_1B/D содержащими тканями, такими как аорта, селезенка и печень, было отмечено в значительно меньшей степени по сравнению с меченым тритием празозином. Таким образом, биохимически была подтверждена α_1A -селективность силодозина *in vivo* [18, 21]. Кроме того, очень малое количество силодозина было обнаружено в головном мозге, что свидетельствует о его слабой спо-

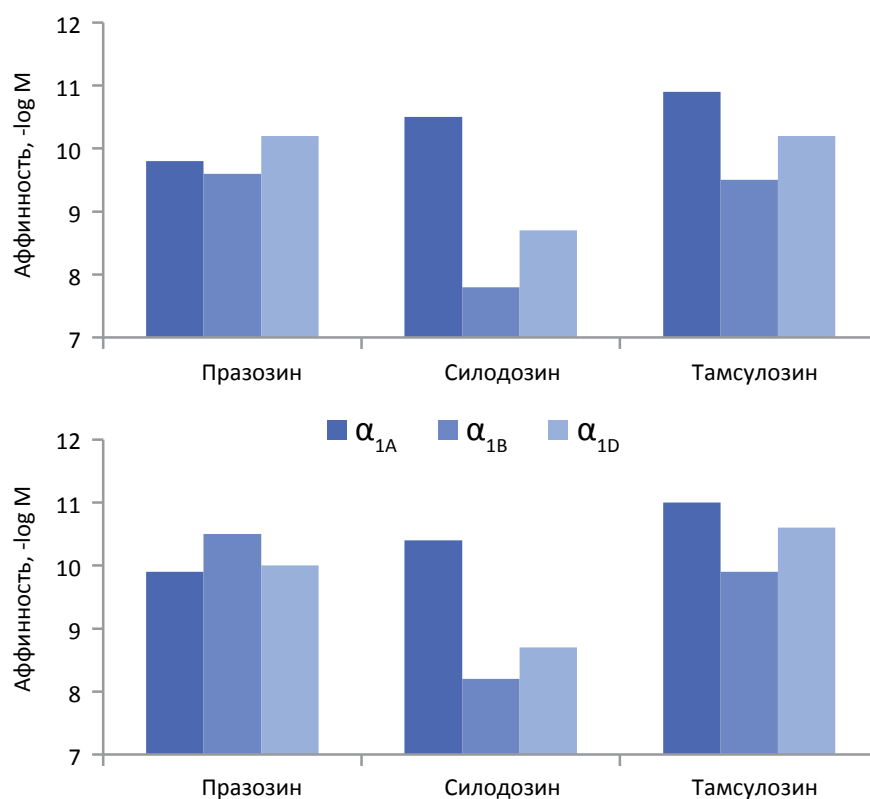


Рисунок 1. Сродство празозина, силодозина и тамсулозина к клонированным подтипам α_1 -адренорецепторов по отчетам двух независимых лабораторий. Самый высокий столбик отображает самую высокую аффинность по логарифмической шкале. Отражена разница в сродстве α -блокаторов к различным подтипам адренорецепторов. С изменениями из Shibata et al. [9] и Tatemichi et al. [12]

собности преодолевать гематоэнцефалический барьер, и, следовательно, низком риске развития нежелательных явлений центрального генеза.

Альфа1-адренорецепторы в некоторых тканях имеют удивительно низкое сродство к празозину и другим α -адреноблокаторам квиназолинового семейства, и это связывают с наличием α_{1L} -рецепторов. В последних работах показано, что α_{1L} -рецепторы не являются отдельным видом рецепторов, а представляют собой фенотип α_1A -адренорецепторов. Фенотип α_{1L} опосредует сокращение предстательной железы у кроликов, и в меньшей степени у человека [5]. Важно, что силодозин имеет одинаково высокую аффинность к α_1A -адренорецепторам классического типа, и к фенотипу α_{1L} [10, 17, 19, 20].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Исходя из умеренной подтиповой селективности тамсулозина, возникли вопросы относительно возможностей высокоселективной блокады α_1A -адренорецепторов для лечения симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря. Силодозин улучшал скорость потока мочи у крыс с индуцированной гормонами или обструктивной ДГПЖ [31, 32] и симптомы в клинических исследованиях [33]. Силодозин действует не только на уровне гладкой мускулатуры ПЖ, но и на уровне афферентных нервов мочевого пузыря, что позволяет целенаправленно воздействовать на гиперактивность мочевого пузыря и симптомы накопления [34].

Для определения функциональной уроселективности были проведены дополнительные ис-

следования силодозина *in vivo*. В исследовании на уретроанестезированных крысах, эффекты силодозина и других α -адреноблокаторов сравнивали в отношении ингибирования, вызванного фенилэфрином, подъема интрауретрального давления и снижения артериального давления [35]. На этих моделях силодозин демонстрировал функциональную уроселективность, которая превосходила другие α -адреноблокаторы, включая тамсулозин. Большая функциональная уроселективность силодозина была продемонстрирована в ходе исследований на анестезированных [24, 36] или децеребрированных собаках [37]. В другом исследовании на животных выяснено, что силодозин не оказывал влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, данные электрокардиограммы, пока не были назначены дозы, многократно превышающие терапевтические [38]. Во всех этих исследованиях функциональная уроселективность силодозина была меньше, чем ожидали на основании селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, но все равно она была выше, чем у других препаратов сравнения, включая тамсулозин. Силодозин реже вызывал ортостатическую гипотензию у анестезированных мышей по сравнению с празозином или тамсулозином [39].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Возможным нежелательным явлением приема α -адреноблокаторов является нарушение эякуляции, которое часто называют ретроградной эякуляцией. Было показано, что чаще наблюдается анэякуляция, а не ретроградная эякуляция [40, 41]. Это нежелательное явление при использовании тамсулозина отмечали чаще [40]. Данное нежелательное явление

связали с наличием селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов. Нарушение эякуляции часто наблюдали при использовании силодозина [33, 42], но клиническая важность этого явления остается не выясненной, т.к. пациенты, у которых отмечают нарушения эякуляции во время лечения тамсулозином или силодозином, в подавляющем большинстве не желают прекращать лечение, что подтверждает приоритет облегчения симптоматики для пациентов [43, 44].

Редким, но возможным нежелательным явлением, связанным с α -адреноблокаторами, является интраоперационный синдром «дряблой» радужки, который определяется только во время хирургического лечения катаракты [45]. Это нежелательное явление чаще наблюдают при лечении тамсулозином, но не до конца выяснено, есть ли связь этого феномена с селективностью к $\alpha 1A$ -адренорецепторам [13]. В настоящий момент в Европе не было отмечено интраоперационного синдрома дряблой радужки после приема силодозина, хотя в Японии было зарегистрировано несколько случаев. В экспериментальном исследовании на кроликах показано, что отношение между дозами, которые влияют на функцию зрачка, и дозами, действующими на уретральную функцию (параметр для определения лечебного эффекта на СНМП/ЖППЖ) у силодозина такое же, как и у других α -адреноблокаторов [46].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Исследования, проведенные с альфузозином (неселективен в отношении подтипов α -адренорецепторов) и тамсулозином (умеренная $\alpha 1A$ -селективность), продемонстрировали, что наряду с подтиповой селективностью такие факто-

ры, как выборочное накопление в урогенитальных тканях и плавный фармакокинетический профиль, играют большую роль в переносимости α -адреноблокаторов [47]. В исследованиях внутривенного введения меченого тритием силодозина крысам препарат на долгое время задерживался в семявыносящих протоках и ПЖ по сравнению с аортой, селезенкой, сердцем, легкими, почками или плазмой крови [18, 48]. Следует отметить, что ингибирование подъема интрауретрального давления, вызванного фенилэфрином, коррелировало со связыванием в ПЖ силодозина [49]. Следовательно, силодозин селективно распределяется в урогенитальных тканях, как и альфузозин и тамсулозин. Благодаря плавному фармакокинетическому профилю у существующих форм выпуска силодозина максимальная терапевтическая концентрация в плазме крови достигается через 2-6 ч., что превышает таковую у тамсулозина. При этом период полувыведения составляет 13 ч. [50, 51].

ВЫВОДЫ

Силодозин является новым α -адреноблокатором для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ. Он обладает уникальной селективностью в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, доказанной в биохимических и функциональных исследованиях *in vitro*, и превосходной функциональной уроселективностью, что было показано на крысах и собаках *in vivo*. Кроме того, силодозин дольше задерживается в ПЖ по сравнению с другими тканями и плазмой крови; эта задержка тоже способствует уроселективности. В результате этих особенностей воздействие силодозина на сердечно-сосудистую систему минимально. ■

Ключевые слова: антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов, фармакология, селективность, симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Keywords: $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, pharmacology, selectivity, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia.

УРОРЕК®

Силодозин 4мг; 8мг

Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА
в матче против ДГПЖ

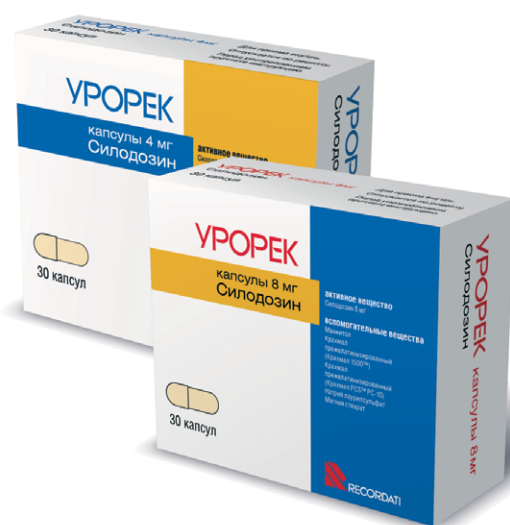
УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ^{1,2,3}
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, никтурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином⁴
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ^{4,5}

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: 59-513
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва,
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747
Тел./факс: + 7 495 258 20 06, www.rusfic.ru

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



Регистрационный номер: ЛСР-005971/01-250610

 **RECORDATI**

ЛИТЕРАТУРА

- Roehrborn C.G., Mc Connel J., Barry M.J. et al. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hypertrophy. AUA website: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/preface_toc.pdf.
- Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on α 1-adrenoceptor antagonists // *BJU Int.* 2005. Vol. 95, Suppl 4. P. 29-36.
- van Dijk M.M., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Tamsulosin – modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Therapy.* 2006. Vol. 3. P. 237–246.
- Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenoceptor blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Int J Clin Pract.* 2008. Vol. 62. P. 1547-1559.
- Michel M.C., Vrydag W. α 1- α 2- and β -Adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // *Br J Pharmacol.* 2006. Vol. 147. P. 88-119.
- Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update // *Pharmacol Rev.* 2001. Vol. 53. P. 319-356.
- Rudner X.L., Berkowitz D.E., Booth J.V., Funk B.L., Cozart K.L., D'Amico E.B., El-Moalem H., Page S.O., Richardson C.D., Winters B., Marucci L., Schwinn D.A.I. Subtype specific c regulation of human vascular α 1-adrenoceptor receptors by vessel bed and age // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2236-2243.
- Michel M.C., Kenny B.A., Schwinn D.A. Classification of α 1-adrenoceptor subtypes // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1995. Vol. 352. P. 1-10.
- Shibata K., Foglar R., Horie K., Obika K., Sakamoto A., Ogawa S., Tsujimoto G. KMD-3213, a novel, potent, α 1A-adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human α 1-adrenoceptors and native tissues // *Mol Pharmacol.* 1995. Vol. 48, № 2. P. 250-258.
- Murata S., Taniguchi T., Muramatsu I. Pharmacological analysis of the novel, selective α 1-adrenoceptor antagonist, KMD-3213, and its suitability as a tritiated radioligand // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 19-26.
- Piao H., Taniguchi T., Nakamura S. et al. Cloning of rabbit α 1B-adrenoceptor and pharmacological comparison of α 1A-, α 1B- and α 1D-adrenoceptors in the rabbit // *Eur J Pharmacol.* 2000. Vol. 396. P. 9-17.
- Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. α 1-Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. P. 209-216.
- Nakamura S., Taniguchi T., Suzuki F., Akagi Y., Muramatsu I. Evaluation of α 1-adrenoceptors in the rabbit iris: pharmacological characterization and expression of mRNA // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 1367-1374.
- Ohmi K., Shinoura H., Nakayama Y., Goda N., Tsujimoto G. Characterization of α 1-adrenoceptors expressed in a novel vascular smooth muscle cell line cloned from p53 knockout mice, P53LMAC01 (AC01) cells // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 756-762.
- Murata S., Taniguchi T., Takahashi M., Okada K., Akiyama K., Muramatsu I. Tissue selectivity of KMD-3213, an α 1-adrenoceptor antagonist, in human prostate and vasculature // *J Urol.* 2000. Vol. 164. P. 578-583.
- Tanaka T., Zhang L., Suzuki F., Muramatsu I. Alpha-1 adrenoceptors: evaluation of receptor subtype-binding kinetics in intact arterial tissues and comparison with membrane binding // *Br J Pharmacol.* 2004. Vol. 141. P. 468-476.
- Morishima S., Tanaka T., Yamamoto H., Suzuki F., Akino H., Yokoyama O., Muramatsu I. Identification of α 1L- and α 1A-adrenoceptors in human prostate by tissue segment binding // *J Urol.* 2007. Vol. 177. P. 377-381.
- Yamada S., Okura T., Kimura R. In vivo demonstration of α 1A-adrenoceptor subtype selectivity of KMD-3213 in rat tissues // *J Pharmacol Exp Ther.* 2001. Vol. 296. P. 160-167.
- Morishima S., Suzuki F., Yoshiki H.G. et al. Identification of the α 1L-adrenoceptor in rat cerebral cortex and possible relationship between α 1L- and α 1A-adrenoceptors // *Br J Pharmacol.* 2008. Vol. 153. P. 1485-1494.
- Morishima S., Suzuki F., Nishimune A., Yoshiki H., Akino H., Yokoyama O., Muramatsu I. Visualization and tissue distribution of α 1L-adrenoceptor in human prostate by the fluorescently labeled ligand Alexa-488-silodosin // *J Urol.* 2010. Vol. 183. P. 812-819.
- Yamada S., Ohkura T., Kimura R., Kawabe K. In vivo receptor binding of novel α 1-adrenoceptor antagonists for treatment of benign prostatic hyperplasia // *Life Sci.* 1998. Vol. 62. P. 1585-1589.
- Suzuki F., Taniguchi T., Takauji R., Murata S., Muramatsu I. Splice isoforms of α 1A-adrenoceptor in rabbit // *Br J Pharmacol.* 2000. Vol. 129. P. 1569-1576.
- Yamagishi R., Akiyama K., Nakamura S., Hora M., Masuda N., Matsuzawa A., Murata S., Ujiiie A., Kurashina Y., Iizuka K., Kitazawa M., Amagishi R., Akiyama K., Nakamura S. Effect of KMD-3213, an α 1A-adrenoceptor-selective antagonist, on the contractions of rabbit prostate and rabbit and rat aorta // *Eur J Pharmacol.* 1996. Vol. 315. P. 73-79.
- Tatemichi S., Tomiyama Y., Maruyama I., Kobayashi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD-3213), a novel drug for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia // *Neurourol Urodyn.* 2006. Vol. 25. P. 792-799.
- Moriyama N., Nasu K., Takeuchi T., Akiyama K., Murata S., Nishimatsu H., Yano J., Tsujimoto G., Kawabe K. Quantification and distribution of α 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human vas deferens: comparison with those of epididymal and pelvic portions // *Br J Pharmacol.* 1997. Vol. 122. P. 1009-1014.
- Moriyama N., Akiyama K., Murata S., Taniguchi J., Ishida N., Yamazaki S., Kawabe K. KMD-3213, a novel α 1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional α 1-adrenoceptor in human prostate // *Eur J Pharmacol.* 1997. Vol. 331. P. 39-42.
- Autelitano D.J., Woodcock E.A. Selective activation of α 1A-adrenoceptor receptors in neonatal cardiac myocytes is sufficient to cause hypertrophy and differential regulation of α 1-adrenoceptor receptor subtype mRNAs // *J Mol Cell Cardiol.* 1998. Vol. 30. P. 1515-1523.
- Zhu J., Taniguchi T., Takauji R., Suzuki F., Tanaka T., Muramatsu I. Inverse agonism and neutral antagonism at a constitutively active α 1A-adrenoceptor // *Br J Pharmacol.* 2000. Vol. 131. P. 5460-552.
- Hein P., Goepel M., Cotecchia S., Michel M.C. A quantitative analysis of antagonism and inverse agonism at wild-type and constitutively active hamster α 1B-adrenoceptors // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001. Vol. 363. P. 34-39.
- Zhang L., Taniguchi T., Tanaka T., Shinozuka K., Kunitomo M., Nishiyama M., Kamata K., Muramatsu I. Alpha-1 adrenoceptor upregulation induced by prazosin but not KMD-3213 or reserpine in rats // *Br J Pharmacol.* 2002. Vol. 135. P. 1757-1764.
- Tatemichi S., Akiyama K., Kobayashi M., Yamazaki Y., Yokoyama O., Urano T. A selective α 1A-adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* 2006. Vol. 176. P. 1236-1241.
- Yazaki Y., Aikawa K., Ogawa S. et al. A selective α 1A-adrenoceptor antagonist improves detrusor overactivity secondary to bladder outlet obstruction through the inhibition of the afferent activation in the rat. // *Neurourol Urodyn.* 2008. Vol. 27. P. 610-611.
- Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A., Volinn W., Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies // *J Urol.* 2009. Vol. 181. P. 2634-2640.
- Yokoyama O., Ito H., Aoki Y., Oyama N., Miwa Y., Akino H. Selective α 1A-blocker improves bladder storage function in rats via suppression of C-fiber afferent activity // *World J Urol.* In press. DOI 10.1007/s00345-009r-r0481-2.
- Akiyama K., Hora M., Tatemichi S., Masuda N., Nakamura S., Yamagishi R., Kitazawa M. KMD-3213, a uroselective and longacting α 1A-adrenoceptor antagonist, tested in a novel rat model // *J Pharmacol. Exp Ther.* 1999. Vol. 291. P. 81-91.
- Tomiyama Y., Tatemichi S., Tadachi M., Kobayashi S., Hayashi M., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. Effect of silodosin on intraurethral pressure increase induced by hypogastric nerve stimulation in dogs with benign prostatic hyperplasia // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. P. 225-230.
- Akiyama K., Noto H., Nishizawa O., Sugaya K., Yamagishi R., Kitazawa M., Tsuchida S. Effect of KMD-3213, an α 1A-adrenoceptor antagonist, on the prostatic urethral pressure and blood pressure in male decerebrate dogs // *Int J Urol.* 2001. Vol. 8. P. 177-183.
- Tatemichi S., Kiguchi S., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N., Urano T. Cardiovascular effects of the selective α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin (KMD-3213), a drug for the treatment of voiding dysfunction // *Arzneimittelforschung.* 2006. Vol. 56. P. 682-687.
- Akiyama K., Hora M., Yamagishi R., Kitazawa M. Effects of KMD-3213, a uroselective α 1A-adrenoceptor antagonist, on the tilt-induced blood pressure response in normotensive rats // *Jpn J Pharmacol.* 2002. Vol. 90. P. 131-137.
- van Dijk M.M., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function // *Drugs.* 2006. Vol. 66. P. 287-301.
- Nagai A., Hara R., Yokoyama T., Jo Y., Fujii T., Miyaji Y. Ejaculatory dysfunction caused by the new α 1-blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. // *Int J Urol.* 2008. Vol. 15. P. 915-918.
- Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. Silodosin, a new α 1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. // *BJU Int.* 2006. Vol. 98. P. 1019-1024.
- Speakman M.J., Snijder R.J., Anthonijs G., Doyle C.A. Patients on tamsulosin experiencing abnormal ejaculation choose to remain longer in clinical trials and have slightly better improvement in symptom score than other patients. Abstract. // *J Urol.* 2003. Vol. 169. P. 334.
- Roehrborn C.G., Lepor H., Kaplan S.A. Retrograde ejaculation induced by silodosin is the result of relaxation of smooth musculature in the male urogenital tracts and is associated with greater urodynamic and symptomatic improvements in men LUTS secondary to BPH. Abstract // *J Urol.* 2009. Vol. 181, Suppl. P. 694.
- Chang D.F., Campbell J.R. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin // *J Cataract Refract Surg.* 2005. Vol. 31. P. 664-673.
- Watanabe M., Ohtake A., Yuyama H. et al. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and intraurethral pressure in rabbits. // *Jpn Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 34. P. 653-661.
- Michel M.C. The forefront of novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: α -blockers in the treatment of male voiding dysfunction—how do they work and why do they differ in tolerability? // *J Pharmacol Sci.* 2010. Vol. 112. P. 151-157.
- Okura T., Yamada S., Abe Y., Kimura R. Selective and sustained occupancy of prostatic α 1-adrenoceptors by oral administration of KMD-3213 and its plasma concentration in rats // *J Pharm Pharmacol.* 2002. Vol. 54. P. 975-982.
- Akiyama K., Tatemichi S., Katayama S., Nakajima M., Oki T., Okura T., Yamada S., Kimura R. Relationship between prostatic α 1-adrenoceptor binding and reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats // *Pharmacology.* 2002. Vol. 64. P. 140-147.
- Franco-Salinas G., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified release and oral-controlled absorption system formulations // *Clin Pharmacokin.* 2010. Vol. 49. P. 177-188.
- Shimizu T., Miyashita I., Matsubara Y., Ikeda M., Yamaguchi M. Pharmacokinetic profile of silodosin in clinical practice // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 26. P. 257-263.



ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

105425 г. Москва,
ул. 3-я Парковая, д. 51, корп. 4



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

УРОЛОГИЯ

ECUro.ru

Текущий номер

Архив

Редакционная коллегия

Редакционный совет

Издательский дом

Контактная информация

Информация для авторов

Для рекламодателей

Подписаться на журнал

Имя пользователя

Пароль

Вход в систему

www.ecuro.ru
официальный сайт журнала

«Экспериментальная
и клиническая урология»



Таргетная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы

Target therapy of hormone-resistant prostate cancer

Chernyshev I.V., Zhernov A.A., Perepechin D.V.,

Hormone therapy (HT) for prostate cancer (PCa) is the first line drug therapy for metastatic prostate cancer. The time between the onset of hormonal medications and the development of hormone-resistance is about 12-18 months, with 15-20% of patients with tumor primary resistant to HT. As a second-line chemotherapy various schemes with cytotoxic drugs have been proposed: mitoxantrone + prednisone, estramustine, estramustine + vinblastine, or vinorelbine +. Large randomized trials have proved schemes including docetaxel to be most efficient. Thus the scheme of docetaxel + prednisone becomes the standard. Experimental studies have shown the effect of angiogenesis on the development of prostate cancer. There was an attempt to overcome resistance by metronomic therapy, based on the antiangiogenic rather than cytotoxic effect of the drug. The most modern approach is to use target therapy due to the use of angiogenesis inhibitors (eg sunitinib). Schemes of sunitinib monotherapy or in combination with low-dose and high-dose chemotherapy with docetaxel were reviewed. Preclinical and clinical results have shown a positive effect, which makes the hormone target therapy for prostate cancer one of the most promising options. Currently, target therapy may be considered as second-line treatment after failure of docetaxel therapy. The development of optimal treatment scheme is a matter of further research.

И.В. Чернышев, А.А. Жернов, Д.В. Перепечин
НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР-РПЖ) является важной проблемой современной онкоурологии. При метастатическом характере опухоли на фоне гормональной терапии возникает улучшение в виде уменьшения болей, снижения уровня ПСА, частичной регрессии метастазов, однако рано или поздно развивается гормонорезистентность опухоли. Время между началом приема гормональных препаратов и развитием гормонорезистентности составляет около 12-18 мес., что объясняется ростом клона андрогеннезависимых клеток на фоне вторичной гормонорезистентности [1, 2]. Необходимо добавить, что у 15-20% больных опухоль первично резистентна к гормональной терапии.

Диагноз гормонорезистентного рака ставится при наличии роста уровня свободного ПСА крови либо других признаков прогрессирования заболевания при адекватной андрогенной блокаде с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона [3].

Результаты лечения ГР-РПЖ являются неудовлетворительными. Предложены различные схемы химиотерапии (ХТ) (таблица 1).

В качестве химиотерапии были предложены различные схемы с использованием цитотоксических препаратов: митоксантрон + преднизолон [13], эстрамустин [14, 15],

эстрамустин+ винбластин или + винорельбин [15, 17]

Однако в крупных рандомизированных исследованиях SWOG 9916 и TAX было установлено, что медиана продолжительности жизни, частота снижения ПСА и частота паллиативного ответа с улучшением качества жизни были статистически выше в группах доцетаксела. С этого момента и по настоящее время схема доцетаксел + преднизолон является стандартом в лечении гормонорезистентного рака простаты [18].

Общая выживаемость при использовании цитотоксических препаратов составляет от 6,9 до 19 мес., что требовало дальнейших научных разработок.

Для улучшения показателей выживаемости были предприняты попытки пересмотра принципов лекарственной терапии. Для преодоления резистентности к химиопрепаратам предлагалось воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках (ингибиторы тирозинкиназ, dose-dense-терапия), на микроокружение опухоли (ингибиторы ангиогенеза; метрономная терапия; препараты, воздействующие на строму опухоли) либо оказывать комбинированное воздействие на опухоль и ее окружение (Chemo-Switch-режим).

Применительно к ГР-РПЖ одним из направлений было изучение метрономной терапии. Суть ее заключается в длительном, ежеднев-

Таблица 1. Эффективность химиотерапии гормонорезистентного рака простаты

Исследование	Тип исследования	Число пациентов	Препарат	Частичный ответ (5): снижение ПСА > 50%	Время до прогрессии (мес.)	Общая выживаемость (мес.)
Loriot et al., 2009 [4]	Проспективное	40	Carboplatin/etoposide	23	2,1	19,0
Rosenberg et al., 2007 [5]	Проспективное	41	Mitoxantrone	20	2,3	9,8
Rosenberg et al., 2007 [5]	Проспективное	41	Ixabepilone	17	2,2	10,4
Ross et al., 2008 [6]	Проспективное	34	Docetaxel/carboplatine	18	3	12,4
Sternberg et al., 2007 [7]	Проспективное	327	Satraplatine		2,5	
Eymard et al., 2007 [7]	Ретроспективное	31	Docetaxel	59	н/д	н/д
Berthold et al., 2008 [9]	Ретроспективное	89	Mitoxantrone	10	3,2	10
Nakabayashi et al., 2007 [10]	Ретроспективное	36	Vinorelbine	14		6,9
Michels et al., 2006 [11]	Ретроспективное	35	Mitoxantrone	12	2-3	12
Oh et al., 2006 [12]	Ретроспективное	35	Mitoxantrone	6	1,5	

Таблица 2. Таргетные препараты в лечении гормонорезистентного рака простаты [22]

Точка приложения	Биологический эффект	Препарат	Стадия клинического внедрения
17a hydroxylase/C17, 20 lyase	Suppression of adrenal androgen precursors	Abiraterone acetate	Phase I/II
HSP90	Inhibition of AR signalling	17-AAG 17-DMAG	Phase II Phase I
HDAC	Downregulation of AR	SAHA FK228	Phase II Phase II
Vitamin D receptor	Agonism of VDR antiproliferative effects	DN-101 EB1089	Phase III Phase I
PI3 kinase	Inhibit PI3K signalling axis	P1-103 ZSTK474	Phase I
mTOR	Inhibition of mTOR-dependent protein translation	CCI-779 RAD001	Phase II Phase II
IGF1-R	Inhibit IGF1-R signalling axis	CP-751, 851	Phase II
ErbB receptor family	Inhibit erbB signalling axis	Gefitinib Pertuzumab (2C4)	Negative phase II trials Negative phase II trials
Survivin	Proapoptotic	YM-155	Phase II
BCI-2	Proapoptotic	G3139	Phase II
VEGF	Antiangiogenesis	Bevacizumab Sunitinib Sorafenib	Phase III Phase II Phase II
VEGFR	Antiangiogenesis	BAY 43-9006 AZD2171	Phase II Phase I/II
ETA	Inhibition of endothelin-1 axis	Atrasentan	Phase III trials
b-Tubulin	Cell-cycle arrest	Ixabepilone E7389	Phase II/Phase III

ном применении сравнительно небольших доз химиопрепаратов, за счет чего достигается антиангиогенный, а не цитотоксический эффект препарата [19]. Lord R. проводил 80 больным химиотерапию циклофосфамидом 50 мг внутрь ежедневно. Объективный ответ отмечался у 34,5%, время до прогрессирования составило 7,5 мес. [20].

Новые надежды на улучшение результатов лечения ГР-РПЖ связываются с применением таргетной терапии [21]. В настоящее время предложены следующие препараты

для лечения ГР-РПЖ (таблица 2).

Одним из направлений исследований по применению таргетных препаратов при лечении ГР-РПЖ являлась комбинация их с цитотоксическими препаратами. Было доказано, что потенцирование бевацизумабом эффективности химиотерапевтической схемы IFL при метастатическом колоректальном раке. Применительно к ГР-РПЖ в настоящее время в эксперименте также проверяются комбинации с доцетакселом. Доцетаксел оказывает противоопухолевое действие,

стабилизируя микротрубочки, угнетает их распад, снижает концентрацию свободного тубулина, что приводит в конечном итоге к нарушению фазы митоза и межфазных процессов. Применение моноклональных антител к VEGF (сосудистому эндотелиальному фактору роста) бевацизумаб увеличивает антипролиферативное действие доцетаксела в эксперименте на клеточной линии рака простаты и молочной железы. Потенцирование достигается благодаря снижению васкуляризации опухоли. ■

Таблица 3. Характеристика групп больных и результаты в исследовании Dror Michaelson M., 2009 [35]

Группы больных	Группа больных без предшествующей ХТ	Группа больных, резистентных к доцетакселу
Число больных	17	17
Возраст (медиана, разброс)	71 (52-80)	65 (45-84)
Уровень ПСА (нг/мл) (медиана, разброс)	51 (7-602)	44 (8-752)
Наличие костных метастазов	12	15
Только повышение ПСА	1	0
Предшествующее лечение		
Гормонотерапия (1-3 курса)	11	12
Гормонотерапия (4-6 курсов)	6	4
Химиотерапия (медиана, разброс)	0	8 (3-14)
Эффективность лечения		
Динамика уровня ПСА		
Ответ: снижение уровня на $\geq 50\%$	1	1
Стабилизация: нет признаков ответа или прогрессирования	8	7
Прогрессирование: увеличение на $\geq 25\%$	7	7
Результат невозможно оценить	1	2
Оценка эффекта, основанная на радиологических данных		
Частичный ответ	0	1
Стабилизация	10	8
Прогрессия	5	5
Результат невозможно оценить	1	3
Эффект, неприемлемый для оценки	1	0

Описанный эффект открывает дополнительные возможности для клинических исследований как для бевацизумаба, так других таргетных препаратов, основанных на ингибировании ангиогенеза (сунитиниб, сорафениб, гефитиниб) [23]. Потенциальную эффективность противоопухолевой терапии показали исследования эффекта ингибирования имидазола (1,2-а) пиазидина диарилуреазой рецептора тирозинкиназы [24].

Влияние ангиогенеза, доказанное в преclinical и клинических исследованиях, на развитие РПЖ позволило рассматривать ингибиторы ангиогенеза (например, сунитиниб) в качестве перспективного направления в лечении ГР-РПЖ [25, 26, 27]. У мужчин, больных РПЖ, отмечается повышение VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), при этом отмечается ассоциация его высокого уровня в плазме с большей смертностью [20, 28, 30].

Сунитиниб является хорошо зарекомендовавшим себя таргетным препаратом, наиболее изученным у

больных генерализованным раком почки. Препарат представляет собой ингибитор рецептора киназы VEGF 1, 2 и 3 типа тромбоцитарного ростового фактора PDGF α - и β -, Kit and RET [31, 32]. Интересно, что данный препарат показал свою эффективность при лечении пациента с метастазом рака почки в предстательную железу через 10 лет после радикальной нефрэктомии [33].

Cumashi A. и соавторы в 2008 г. проводили лабораторным животным, которым прививались клетки человеческого ГР-РПЖ, химиотерапию сунитинибом в монорежиме в комбинации с низкодозной и высокодозной химиотерапией доцетакселом. Авторами сделаны выводы о перспективности применения сунитиниба в комбинации с низкодозной ХТ доцетакселом либо в монорежиме в клинической практике [34].

Представляется наиболее актуальным вопрос о проведении химиотерапии сунитинибом в качестве второй линии химиотерапии после доцетаксела.

Dror Michaelson M. и соавторы в 2009 г. провели исследование в

рамках II фазы исследования [35]. В работу было включено 34 больных ГР-РПЖ, из них 17 больных, не получавших химиотерапию, и 17 больных, перенесших в среднем 8 (3-14) курсов химиотерапии доцетакселом без эффекта (таблица 3).

Больным проводилось ХТ по схеме: 50 мг/день в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. При развитии осложнений уровень редукции составлял 37,5 или 25 мг. Стабилизация уровня ПСА отмечалась у 8 и 7 больных соответственно; повышение уровня ПСА – у 7 и 7 больных соответственно. Стабилизация процесса наблюдалась у 10 больных первой группы и у 8 – второй. Прогрессирование было у 5 пациентов в обеих группах. Действие сунитиниба было подтверждено маркерами ангиогенеза. С другой стороны, авторы отмечают периодическое расхождение показателей рентгенологических исследований и уровня ПСА. На основании этого были сделаны выводы о необходимости альтернативных методов оценки эффективности лечения, дополнительно к ПСА [35].

Sonpavde G. и соавторы в 2009 г. доложили результаты лечения 36 больных (медиана возраста 69,5 лет) в рамках II фазы исследования препарата у больных после предшествующей неэффективной химиотерапии доцетакселом. Больным перорально давалось 50 мг/день препарата в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. Параллельно проводилась гормональная терапия – до 8 курсов. Критерием исключения было наличие признаков прогрессирования или выраженные токсические эффекты. Проводилась оценка среднего времени без прогрессии.

Среднее время без прогрессии составило 19,4 недель, причем отсутствие прогрессии в течение 12 недель отмечалась у 75,8% больных. У 52,8% больных вследствие токсических эффектов потребовалось провести перерыв в химиотерапии [36].

Есть сведения о планирующихся и проводящихся в настоящее время клинических исследованиях пазопаниба при раке предстательной железы.

В настоящее время в США проводится набор пациентов в исследование фазы II пациентов с метастатическим раком предстательной железы, устойчивым к полной андрогенной блокаде. Пациенты, которые будут включаться в исследование, ранее получали терапию агонистами релизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Пазопаниб будет назначаться в дозировке 800 мг в день в течение 12 недель [37].

В США проводится рандомизированное исследование фазы II, в котором оценивается эффективность пазопаниба в лечении рецидивирующего рака предстательной железы у пациентов, ранее получавших гозелерин или лейпролид. В исследование включено 98 пациентов, они рандомизированы в две группы, в одной из которых они получают пазопаниб, а в другой – только активное наблюдение. Завершение исследования планируется в

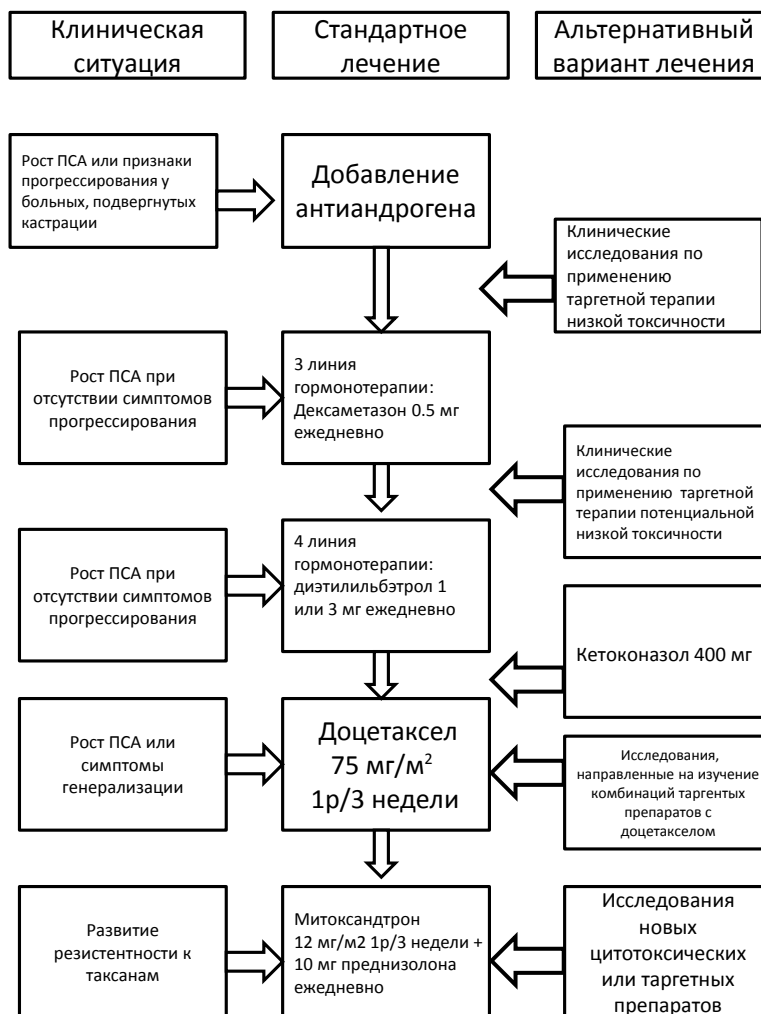


Рисунок 1. Алгоритм лечения больных ГР-РПЖ (22)

декабре 2011 г. [38].

В настоящее время проводится набор в исследование фазы I/II, в котором будет оцениваться эффективность и безопасность доцетаксела/преднизолона в комбинации с пазопанибом у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Завершение исследования планируется в декабре 2014 г. [39].

На основании представленных данных, алгоритм лечения ГР-РПЖ и место в нем таргетной терапии в современной онкоурологии можно представить следующим образом (рисунок 1).

В случае, если больной получал монотерапию аналогами ЛГРГ, необходимо добавить антиандрогены. При дальнейшем повышении ПСА необходимо оценить распространенность опухоли лучевыми методами. При изолированном повышении ПСА целесообразно назначить

препараты второй линии – кетоконазол, бикалутамид в высокой дозе, эстрогены (при отсутствии выраженной сердечно-сосудистой патологии) или эстрамустин в монотерапии. При обширном метастатическом поражении или при быстром удвоении ПСА (менее чем за 2 месяца), необходимо сразу начинать химиотерапию. Стандартной схемой является доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном. В среднем проводится 6-8 курсов химиотерапии при приемлемой токсичности. При возникновении прогрессирования около 25% пациентов, как правило, вновь могут получить эффект от повторных курсов химиотерапии. При отсутствии эффекта пациенты в большинстве случаев переводятся в группу симптоматической терапии. Использование альтернативных вариантов химиотерапии, воз-

можно, позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни этих пациентов.

Основываясь на проанализированных литературных данных, можно сделать следующие выводы.

Применение таргетной терапии

является одним из перспективных направлений в лечении ГР-РПЖ.

Включение в схему ХТ таргетных препаратов, возможно, позволит повысить эффективность традиционных схем ХТ, прежде всего доцетаксела. Обоснование данных

схем лечения находится на экспериментальном этапе.

Применение таргетной терапии сунитинибом в качестве второй линии лечения после неэффективной терапии доцетакселом является оправданным. ■

Ключевые слова: гормонорезистентный рак предстательной железы, таргетная терапия, препараты, алгоритм лечения.

Keywords: hormone-refractory prostate cancer, targeting therapy, drugs, treatment algorithm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yagoda A., Petrilak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 1098-1109.
2. Abrahamsson P.A. Intermittent androgen blockade. Too good to be true? // *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1999. Vol. 203. P. 45-49.
3. Small E.J., Vogelzang N.J. Second-line hormone therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm // *J Clin Oncol*. 1997. Vol. 15. P. 382-388.
4. Loriot Y., Massard C., Gross-Goupil M., Di Palma M., Escudier B., Bossi A., Fizazi K. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features // *Annals of Oncology*. 2009. Vol. 20. P. 703-708.
5. Rosenberg J.E., Weinberg V., Kelly W.K., Michaelson D., Hussain M.H., Wilding G., Gross M., Hutcheon D., Small E.J. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone // *Cancer*. 2007. Vol. 110. № 3. P. 556-563.
6. Ross R.W., Beer T.M., Jacobus S., Bubley G.J., Taplin M.E., Ryan C.W., Huang J., Oh W.K., Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. A phase II trial of carboplatin plus docetaxel in hormone-refractory prostate cancer patients who have refractory after docetaxel chemotherapy // *Cancer*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 521-526.
7. Sternberg C.N., Petrylak D., Witjes F., Ferrero J., Eymard J., Falcon S., Chatta K., Vaughn D., Berry W., Sartor O. Satraplatin demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPc: results of a randomized phase III trial // *J Clin Oncology*. 2007. ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol. 25. № 18S. Abstr. 5019.
8. Eymard J., Oudard S., Gravis G. et al. Second-line chemotherapy with docetaxel (D) in men treated with docetaxel-based regimen for metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). // *ASCO Prostate Cancer Symp* 2007. Abstr 249.
9. Berthold D.R., Pond G., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F.; TAX 327. Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. // *Ann Oncol*. 2008. Vol. 19. № 10. P. 1749-1753.
10. Nakabayashi M., Ling J., Xie W., Regan M.M., Oh W.K. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Cancer J*. 2007. Vol. 13. № 2. P. 125-129.
11. Michels J., Montemurro T., Murray N., Kollmannsberger C., Nguyen Chi K. First and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Cancer*. 2006. Vol. 106. № 5. P. 1041-1046.
12. Oh W.K., Manola J., Babic V., Harnam N., Kantoff P.W. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. // *Urology*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 1235-1240.
13. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R., Ernst D.S., Neville A.J., Moore M.J., Armitage G.R., Wilson J.J., Venner P.M., Coppin C.M., Murphy K.C. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. // *J Clin Oncol*. 1996. Vol. 14. № 6. P. 1756-1764.
14. Hartley-Asp B., Natale R.B., Dreicer R., Falcon S., Ricardez A., Redfern C. et al. Phase II study of weekly intravenous estramustine phosphate 2.000 mg/m² in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001. 20. Abstr 183.
15. Morote J., Lopez-Pacios M.A., Ahmad A., Vila J., De Torres J.A. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with estramustine phosphate. // *Actas Urol Esp*. 1991. Vol. 15. N 5. P. 421-424.
16. Hudes G., Einhorn L., Ross E., Balsham A., Loehrer P., Ramsey H., Sprandio J., Entmacher M., Dugan W., Ansari R., Monaco F., Hanna M., Roth B.I. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17. № 10. P. 3160-3166.
17. Sweeney C.J., Monaco F.J., Jung S.H., Wasielewski M.Y., Picus J., Ansari R.H. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in the hormone-refractory prostate cancer. // *Ann Oncol*. 2002. Vol. 13. № 3. P. 435-440.
18. Huguet Perez J., Maroto Rey P., Palou Redorta J., Villavicencio Mavrich H. Hormone-refractory prostate cancer. Changes in therapeutic strategies since the utility of chemotherapy. // *Actas Urol Esp*. 2006. Vol. 30. № 2. P. 123-133.
19. Yap R., Veliceasa D., Emmenegger U., Kerbel R.S., McKay L.M., Henkin J., Volpert O.V. Metronomic low-dose chemotherapy boosts CD95-dependent antiangiogenic effect of the thrombospondin peptide ABT-510: a complementation antiangiogenic strategy // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11. № 18. P. 6678-6685.
20. Lord R., Nair S., Schache A., Spicer J., Somaiyah N., Khoo V., Pandha H. Low dose metronomic oral cyclophosphamide for hormone resistant prostate cancer: a phase II study // *J Urol*. 2007. Vol. 177. № 6. P. 2136-2140.
21. Aragon-Ching J.B., Dahut W.L. About tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in prostate cancer: where do we go from here? // *Ann Oncol*. 2010. Vol. 21. № 1. P. 183-184.
22. Attard G., Sarker D., Reid A., Molife R., Parker C., Bono de J.S. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development // *Br J Cancer*. 2006. Vol. 95. № 7. P. 767-774.
23. Ortholan C., Durivault J., Hannoun-Levi J.M., Guyot M., Bourcier C., Ambrosetti D., Saf S., Pagès G. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: A new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment. // *Eur J Cancer*. 2010. Vol. 46. № 16. P. 3022-3036.
24. Mitchell S.A., Danca M.D., Blomgren P.A., Darrow J.W., Currie K.S., Kropf J.E., Lee S.H., Gallion S.L., Xiong J.M., Pippin D.A., DeSimone R.W., Brittelli D.R., Eustice D.C., Bourret A., Hill-Drzewi M., Maciejewski P.M., Elkin L.L. Imidazo [1,2-a] pyrazine diaryl ureas: inhibitors of the receptor tyrosine kinase EphB4. // *Bioorg Med Chem Lett*. 2009. Vol. 19, N 24. P. 6991-6995.
25. Singh R.P., Sharma G., Mallikarjuna G.U., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R. *In vivo* suppression of hormone-refractory prostate cancer growth by inositol hexaphosphate: induction of insulinlike growth factor binding protein-3 and inhibition of vascular endothelial growth factor. // *Clin Cancer Res*. 2004. Vol. 10. № 1. Pt 1. P. 244-250.
26. Takei Y., Kadomatsu K., Yuzawa Y., Matsuo S., Muramatsu T. A small interfering RNA targeting vascular endothelial growth factor as cancer therapeutics. // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64. № 10. P. 3365-3370.
27. Fox W.D., Higgins B., Maiese K.M., Drobnjak M., Cordon-Cardo C., Scher H.I., Agus D.B. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. // *Clin Cancer Res*. 2002. Vol. 8. № 10. P. 3226-3231.
28. Kohli M., Kaushal V., Spencer H.J., Mehta P. Prospective study of circulating angiogenic markers in prostate-specific antigen (PSA)-stable and PSA-progressive hormone-sensitive advanced prostate cancer. // *Urology*. 2003. Vol. 61. P. 765-769.
29. Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.J., Shah N.V., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy // *J Clin Oncol*. 2004. Vol. 22. № 9. P. 1655-1663.
30. George D.J., Regan M.M., Oh W.K., Tay M.H., Manola J., Decalo N., Duggan S., Dewolf W.C., Kantoff P.W., Bubley G.J. Radical prostatectomy lowers plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with prostate cancer // *Urology*. 2004. Vol. 63. № 2. P. 327-332.
31. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G., Schreck R.E., Abrams T.J., Ngai T.J., Lee L.B., Murray L.J., Carver J., Chan E., Moss K.G., Haznedar J.O., Sukbunthorn J., Blake R.A., Sun L., Tang C., Miller T., Shirazian S., McMahon G., Cherrington J.M. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship. // *Clin Cancer Res*. 2003. Vol. 9. № 1. P. 327-337.
32. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W., Wong L.M., Hong W., Lee L.B., Town A., Smolich B.D., Manning W.C., Murray L.J., Heinrich M.C., Cherrington J.M. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. 2003. Vol. 101. № 9. P. 3597-3605.
33. Fokt R.M., Templeton A., Gillessen S., Ohlschlegel C., Schmid H.P. Prostatic metastasis of renal cell carcinoma successfully treated with sunitinib. // *Urol Int*. 2009. Vol. 83. № 1. P. 122-124.
34. Cumashi A., Tinari N., Rossi C., Lattanzio R., Natoli C., Piantelli M., Iacobelli S. Cancer Lett. Sunitinib malate (SU-11248) alone or in combination with low-dose docetaxel inhibits the growth of DU-145 prostate cancer xenografts // *Cancer Lett*. 2008. Vol. 270. № 2. P. 229-233.
35. Dror Michaelson M., Regan M.M., Oh W.K., Kaufman D.S., Olivier K., Michaelson S.Z., Spicer G., Gurski C., Kantoff P.W., Smith M.R. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. // *Ann Oncol*. 2009. Vol. 20, № 5. P. 913-920.
36. Sonpavde G., Periman P.O., Bernold D., Weckstein D., Fleming M.T., Galsky M.D., Berry W.R., Zhan F., Boehm K.A., Asmar L., Hutson T.E. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. // *Ann Oncol*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 319-324.
37. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945477?term=pazopanib&rank=21>
38. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00454571?term=pazopanib&rank=86>
39. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01385228?term=pazopanib&rank=3>

Стадии рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

И.Б. Сосновский, Б.М. Самойлик, В.А. Шадеркина

Краснодарский краевой онкологический диспансер № 1

В локальные новообразования предстательной железы – актуальная проблема современной онкологии. Регистрируемый во всем мире рост числа больных переводит данную проблему в число социально значимых, требующих, наряду с разработкой профилактических мероприятий, применения современных методов диагностики и лечения. Радикальная хирургия рака предстательной железы (РПЖ) остается сегодня наиболее эффективным методом лечения, позволяющим добиться высоких показателей качества и продолжительности жизни пациентов [1]. Кроме того, радикальная простатэктомия (РПЭ) – оперативное вмешательство, позволяющее точно установить стадию заболевания, что имеет прямое отношение к прогнозу и выбору метода дальнейшего лечения пациента [2].

Цель работы – изучить роль РПЭ в уточнении стадии заболевания, определить возможные факторы, повлиявшие на изменение предоперационной стадии распространенности опухоли, а так же адекватность объема предоперационного обследования применяемого в практике онкоурологического отделения ККОД № 1 г. Краснодара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки онкоэпидемиологии рака простаты в Краснодарском крае использованы статистические медицинские данные по Краснодар-

скому краю, материалы Краевого популяционного канцер-регистра. Результаты радикального лечения и изменения стадии заболевания изучены у больных, оперированных в урологическом – онкологическом отделении ГУЗ КОД № 1 ДЗКК с 1999 по 2010 гг. Результаты дальнейшего наблюдения прослежены по данным амбулаторного наблюдения в условиях ДПО ККОД № 1 г. Краснодара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 10 лет число больных раком предстательной железы, регистрируемых ежегодно в Краснодарском крае, увеличилось на 121,5% (более чем в 2 раза) и составило 1028 человек в 2009 г. Прирост заболеваемости с 1999 г. составил 126,7%, показатель заболеваемости при этом в 2009 г. составил 44,9%. Количество больных, состоящих на учете по данному заболеванию, с 1757 человек в 1999 г. увеличилось до 4818 в 2009 г. (прирост контингентов – 174,2%). В структуре заболеваемости доля рака предстательной железы увеличилась с 5,7% в 1999 г. до 10,9% – в 2009 г. РПЖ в регионе в 2009 г. занял третье место, уступая раку легкого (16,5%) и кожи (15,5%). Рак предстательной железы в стадиях 1 и 2 выявлен в 1999 г. у 42%, а в 2009 – у 37,3% пациентов (по России – 37,3%). Смертность при данном заболевании в 2009 г. составила 16,3%, что почти в 2 раза выше аналогичного показателя 1999 г. (9,8%). В структуре смертности РПЖ (2,4%) вырос с 2,4 до 4,4%. Одногодич-

Prostate cancer staging after radical prostatectomy

Sosnovskiy I.B., Samoilik B.M., Shaderkina V.A.

Prostate gland malignant tumors – actual problem of modern oncology. Radical prostatectomy (RPE) is a most efficient treatment option with patients' high survival and quality of life rates. Moreover RPE allows precise morphological staging, which has a direct relation for prognosis and further treatment options.

For prostate cancer epidemiological evaluation in Krasnodar territory we used clinical statistic data from local cancer-register for 1999–2009 period. A growth of prostate cancer incidence, number of patients registered and mortality were estimated. RPE was introduced in local oncological department since 2004. In 2004 – 2009 years 316 RPE were performed. 302 cases with reliable data were analyzed. For selection of patients with localized form of disease 3 level examination algorithm with prostate biopsy, CT and MRI was used.

After RPE in 256 cases stage did not changed, in 46 cases prostate cancer stage increased. These results were compared with Partin staging tables. It was mentioned lower mistake rate of presurgical staging than with the help of tables.

Influence of PSA level and Gleason score on cancer staging was analyzed. It was revealed that postsurgical stage increase possibility is reliably higher with Gleason score ≥ 5 . Negative influence is mentioned in $PSA \geq 15$ ng/ml. Stage increase has a worse prognosis and often requires a systemic therapy.

Таблица 1. Эпидемиологические аспекты рака предстательной железы в Краснодарском крае

Показатель	Количество заболевших	Заболеваемость (%)	Доля в структуре (%)	Смертность (%)	1-2 стадии (%)	На учете более 5 лет (%)
Краснодарский край, 1999 г.	464	19,8	5,7	9,8	42	35,1
Краснодарский край, 2009 г.	1028	44,9	10,9	16,3	37,3	33,4
Россия 2009 г.	23 845	33,8	8,9	15,2	36,4	30,0

Таблица 2. Этапы отбора больных для РПЭ

1 этап (общеклинический)	2 этап (морфологическая оценка)	3 этап (уточнение распространенности)
Анамнез, определение уровня ПСА, ректальное пальцевое исследование	Выполнение полифокальной биопсии при ТРУЗИ-контроле, морфологическая оценка биоптатов	Выполнение КТ исследований, МРТ исследований, радиоизотопных исследований

Таблица 3. Прогнозируемые и полученные результаты распространенности опухолей

Показатель	Общее количество больных с более распространенной стадией	Экстракапсулярная инвазия	Вовлечение семенных пузырьков	Вовлечение лимфоузлов
Полученный	15,2%	13,2%	0,9%	0,9%
Прогнозируемый по Partin Tables	27%	22%	3%	1%

ная летальность снизилась с 15,3 до 10,6 [3]. Динамика эпидемиологических показателей рака предстательной железы по Краснодарскому краю во многом соответствует Российским показателям (таблица 1) [4, 5].

Количество больных, получивших различное лечение по поводу РПЖ в урологическом отделении Краевого онкологического диспансера, увеличилось с 26 пациентов в 1999 г. до 361 – в 2009 г. Радикальная простатэктомия, как метод лечения, внедрена в отделении онкоурологии с 2004 г. В 2004-2009 гг. выполнено 316 оперативных вмешательств в указанном объеме. Из них нами отобраны 302 наблюдения, по которым имеются достоверные данные для анализа.

Критерии отбора пациентов для выполнения радикальной простатэктомии не отличались от общепринятых, рекомендованных Европейской ассоциацией урологов, Национальной всеобщей онкологической сетью США, Национальным институтом рака США и Российским обществом урологов [6-9]. Показаниями к оперативному лечению явились локализованные формы рака предстательной железы без вовлечения капсулы и окружающих тканей, отсутствие поражения регионарного лимфоколлектора, отсутствие отдаленных метастатических очагов, морфологическая верификация диагноза на предоперационном этапе. Ожидаемая продолжительность жизни более 10

лет, информированное согласие на оперативное вмешательство, допустимые сопутствующие заболевания, осознание возможных осложнений – эти сведения учитывались при определении показаний к операции.

Все 302 пациента по данным предоперационного обследования имели локализованную форму заболевания (стадии не более T2N0M0) и ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет. С целью реализации предъявляемых требований к отбору пациентов для радикальной простатэктомии был использован алгоритм обследования, который включал следующие этапы:

- анамнез, определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование на этапе общеклинического обследования;
- выполнение мультифокальной биопсии предстательной железы в сочетании с ТРУЗИ (не менее 12 биоптатов) на этапе морфологической оценки характера опухоли;
- после получения морфологической оценки выполнялась компьютерная томография органов таза для оценки регионарного лимфоколлектора и местной распространенности опухоли.

Сканирование костей скелета проводилось у пациентов, имеющих ПСА более 20 нг/мл (таблица 2).

Выбранные больные в дальнейшем получили оперативное лечение в объеме радикальной позадилонной простатэктомии. По итогам патогистологического исследования после-

операционного материала, полученного у 302 пациентов, у 256 (I группа) стадия опухоли не изменилась, т.е. соответствовала дооперационному определению. У 46 пациентов (15,2%) (II группа) после выполнения радикальной простатэктомии стадии опухоли были расценены как более распространенные.

Литературные данные также свидетельствуют о частоте утяжеления стадии распространенности опухоли предстательной железы, определяемой после радикальной простатэктомии до 33% [10, 11]. В таблице 3 приведены данные об изменении стадии заболевания у наших больных после операции и по номограмме (Partin Tables) [12]. Согласно прогностической таблице Партина, 27% пациентов в нашем случае могли бы иметь более распространенную стадию опухоли, при этом стадия T3a прогнозировалась у 22% больных, T3b – у 3%, N1 – у 1% vs 15,2%, 13,2%, 0,9% и 0,9%, определенных у больных после операции.

Следовательно, примененный нами алгоритм отбора пациентов позволил получить более низкий, чем ожидался, процент ошибок стадирования опухолей предстательной железы на дооперационном этапе.

Был проведен анализ различных показателей, наиболее часто учитываемых как факторов прогноза ошибок выставления стадии опухоли на предоперационном этапе и прогноза заболевания, такие как: уровень ПСА в крови и степень дифферен-

Таблица 4. Показатель уровня ПСА (нг/мл) у пациентов

Показатель	Минимум	Максимум	Средний	Доверительный интервал	Ошибка средней	t	P
I группа	0,1	63,4	11,7	6,5	0,44	3,274	0,002
II группа	4,5	65	16,6	9,6	1,43		

Таблица 5. Дифференцировка новообразований (показатель Глисона)

Показатель	Минимум	Максимум	Средний	Доверительный интервал	Ошибка средней	t	P
I группа	2	9	3,8	1,6	0,26	81	0,001
II группа	3	9	6,4	1,3	0,19		

Таблица 6. Риск изменения стадии РПЖ при ПСА от 15 нг/мл и выше

Показатель	ПСА ≥ 15	ПСА < 15	всего
1 группа	72	184	256
2 группа	21	25	46
Всего	93	209	302

Показатель	Результат	Нижняя граница	Верхняя граница
Относительный шанс	2,14	1,07	4,27
Относительный риск	1,6	1,05	2,32
Специфичность	0,88	0,85	0,91
Прогноз положительного результата	0,45	0,32	0,59
Прогноз отрицательного результата	0,72	0,69	0,74
$\chi^2 = 4,82$	Степень свободы = 1	$P = 0,0283$	Риск недостоверен!

Таблица 7. Риск изменения стадии РПЖ при ПГ от 5 и выше

Показатель	ПСА ≥ 15	ПСА < 15	всего
1 группа	134	122	256
2 группа	41	5	46
Всего	175	127	302

Показатель	Результат	Нижняя граница	Верхняя граница
Относительный шанс	7,43	2,7	22,4
Относительный риск	1,78	1,4	1,87
Специфичность	0,96	0,92	0,98
Прогноз положительного результата	0,89	0,76	0,96
Прогноз отрицательного результата	0,47	0,45	0,48
$\chi^2 = 20,17$	Степень свободы = 1	$P = 0,0005$	Риск достоверен!

цировки опухоли – показатель Глисона (ПГ).

Уровень ПСА в крови пациентов в общей группе колебался от 0,1 до 65 нг/мл. При этом в группе больных, стадия опухоли которых после оперативного лечения осталась прежней (I группа), показатель ПСА колебался от 0,1 до 63,4 (нг/мл), и в среднем составил $11,7 \pm 6,5$ нг/мл. У пациентов, стадия заболевания которых была изменена в большую сторону (II группа), уровень ПСА оказался в целом достоверно выше и составил в среднем $16,6 \pm 9,6$ нг/мл (таблица 4).

Показатель степени дифференцировки опухоли также имел различия в группах. У пациентов I группы ПГ колебался от 2 до 9 и в среднем составил $3,8 \pm 1,6$, что указывает на высокую степень дифференцировки опухоли. Пациенты группы II имели

критерий Глисона от 3 до 9 (в среднем $6,4 \pm 1,3$), что указывает на умеренную дифференцировку новообразований. При этом различия средних показателей в группах имеют достоверную разницу (таблица 5).

Полученные данные позволяют сделать предположения о возможности выделения групп риска получения более распространенной опухоли по учитываемым признакам. С этой целью были определены показатели рисков в группах, выделенных для анализа с учетом выявленных особенностей распределения уровня ПСА и дифференцировки новообразований согласно критерию Глисона. В нашем исследовании критерием риска принята величина моды показателей для обеих групп, а именно уровень ПСА ≥ 15 и по дифференцировке опухоли ПГ ≥ 5 (т.е. обязатель-

ное присутствие ПГ = 3 как фактора ошибки в нашем исследовании в сумме). Расчет показателей производился по стандартным методикам с учетом поправки Йэйтса.

Показатели риска получения более распространенной стадии опухоли по результатам оперативного лечения при уровне ПСА от 15 и выше приведены в таблице 6.

Согласно полученным данным, у пациентов, имеющих на этапе обследования уровень ПСА ≥ 15 в крови, повышен относительный риск получения после операции более распространенной стадии опухоли, также у больных РПЖ при уровне ПСА ≥ 15 повышен и относительный шанс выявления более распространенной опухоли. Тем не менее, данный показатель не имеет достоверной значимости, что отража-

Таблица 8. Результаты диспансерного наблюдения

Показатель	прогрессирование	Осложнения
I группа	12 (4,7%)	27 (10,5%)
II группа	15 (32,6%)	3 (6,5%)

Таблица 9. Показатели ПСА и ПГ у больных с прогрессированием локального рака предстательной железы

Больные	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	среднее
ПСА	6,9	14,4	1,4	1,2	1,7	17,6	0,8	19,8	15,6	7,2	21,4	6,4	12,9
ПГ	6	7	2	5	7	4	8	6	9	6	7	5	6

ет наличие более значимых условий или требует коррекции уровня учитываемого показателя.

Показатели риска получения более распространенной стадии опухоли по результатам хирургического лечения пациентов с учетом критерия ПГ ≥ 5 приведены в таблице 7.

По результатам вычислений установлено, что у пациентов, имеющих в сумме показатель Глисона 5 и выше, имеется риск установить более распространенную опухоль, чем предполагается на стадии предоперационного обследования и подготовки пациента к операции. При этом риск достоверно повышен почти в 2 раза (1,78 раза).

Обобщая, отметим, что если суммарный показатель Глисона ≥ 3 , то достоверно повышается риск получить в итоге более распространенную стадию опухоли. В свою очередь, показатель уровня ПСА ≥ 15 не может быть достоверным критерием, хотя и оказывает влияние на повышение риска рестадирования опухоли в более распространенную. В литературных источниках указывается на большую значимость низкой дифференцировки опухоли как фактора неблагопри-

ятного прогноза [13].

Учитывая разнородность групп и недостаточную репрезентативность для анализа достоверности различий, мы приводим результаты диспансерного наблюдения без их детального анализа (таблица 8). При этом у 33% пациентов II группы отмечено прогрессирование заболевания. Этим пациентам потребовалось системное лечение. У пациентов I группы лишь в 4,7% случаев отмечено прогрессирование. Процент осложнений оказался практически одинаков в обеих группах.

Особый интерес вызывает группа пациентов, имевших локальные формы рака предстательной железы, у которых в дальнейшем констатировано прогрессирование опухоли. В таблице 9 приведены показатели уровня ПСА этих пациентов и морфологические варианты опухолей.

Можно отметить, что в среднем у пациентов данной группы уровень ПСА не имел критического для риска прогрессирования значения. Показатель морфологической оценки опухоли характеризовался как умеренно-дифференцированная опухоль и соответствовал вы-

явленным нами особенностям для пациентов II группы.

ВЫВОДЫ

За период с 1999 по 2009 гг. в Краснодарском крае отмечен рост заболеваемости раком предстательной железы и поздняя его диагностика.

При тщательном отборе пациентов для радикальной простатэктомии имеется риск получения более распространенной опухоли по результатам гистопатологического анализа операционного материала.

Применяемый алгоритм обследования позволяет получить меньший процент ошибок стадирования опухоли на предоперационном этапе по сравнению с послеоперационным диагнозом.

Риск рестадирования опухоли в более распространенную достоверно выше при показателе Глисона ≥ 5 . Так же отмечается отрицательное влияние уровня ПСА более 15 нг/мл на течение РПЖ.

Изменение стадии в более распространенную сопровождается худшим прогнозом, и чаще требует в последующем проведения системного лечения. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, эпидемиология, стадирование, алгоритм обследования, ПСА, показатель Глисона.
Keywords: prostate cancer, epidemiology, staging, diagnostic algorithm, PSA, Gleason score.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радикальная простатэктомия / Под ред. Кирби Р, Монторси Ф., Гонтеро П., Смитт Дж.А., Пушкарь Д.Ю. М. ГЭОТАР-Медиа. 2011. С. 5.
2. Радикальная хирургия рака предстательной железы / Коган М.И., Лоран С.Б., Петров С.Б. М. ГЭОТАР-Медиа. 2006. С. 251-261.
3. Казацева М.В., Тесленко Л.Г., Цокур И.В., Бондарева И.С. Распространенность злокачественных новообразований в Краснодарском крае 2006-2010 годы // Информационно-аналитические материалы. Краснодар. 2011. Издание № 11. С. 147-161.
4. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. М. 2011. С. 50-74.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М. 2010. С. 112-116.
6. Лопаткин Н.А. Клинические рекомендации. Урология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 243-269.
7. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов. ООО «АБВ-пресс». 2010. С. 47-57.
8. AUA Prostate cancer clinical guidelines panel. Report on the management of clinically localized prostate cancer. 1995.
9. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2. 2005.
10. Медведев В.Л., Дмитриенко Г.Д., Медведев А.В., Косенко В.А. Анализ зависимости стадии рака предстательной железы и суммы баллов Глисона по результатам радикальной простатэктомии // Материалы 5 конгресса российского общества онкоурологов. Москва. 2010. С. 82-83.
11. Велиев Е.И., Охриц В.Е., Обейд А.Х. Прогностические факторы рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии // Онкоурология. 2011. № 2. С. 52-55.
12. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M., Walsh P.C., Epstein J.I., Pearson J.D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium // Urology. 2001. Vol. 58. № 6. P. 843-848.
13. Freedland S.J., Csathy G.S., Dorey F., Aronson W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score // J Urol. 2002. Vol. 167. № 2, Pt.1. P. 516-520.

Клинически незначимый рак предстательной железы: современная тактика выбора терапии

Е.В. Дарий, Д.А. Бедретдинова, Т.Н. Гарманова

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира. Внимание специалистов привлекает активный рост заболеваемости, неудовлетворительные результаты лечения и большое количество осложнений современных методов лечения. В настоящий момент продолжается поиск новых методов диагностики и лечения РПЖ. Это заболевание оказывает серьезное влияние на мировое здравоохранение и экономику, являясь одной из самых частых причин смерти в развитых странах мира. Среди всех онкологических заболеваний мужчин РПЖ занимает третье место. На фоне общего роста онкологической заболеваемости число новых случаев РПЖ впечатляет. Так, в России с 1999 по 2009 г. прирост заболевших раком предстательной железы составил 144,8% [1]. В России РПЖ как причина смерти занимает четвертое место, в США – второе [2].

По оценкам ВОЗ, к 2030 г. глобальная смертность от рака вырастет на 45% по сравнению с уровнем 2007 г. (с 7,9 млн до 11,5 млн случаев). Отчасти это

произойдет из-за роста численности и старения населения мира. При этом за этот же период времени число новых случаев заболевания раком возрастет с 11,3 млн в 2007 г. до 15,5 млн случаев в 2030 г.

Значительный прирост заболеваемости РПЖ был отмечен в конце 1980-х гг., что связывают с началом эры диагностики при помощи простат-специфического антигена (ПСА). По последним эпидемиологическим данным американских исследователей, РПЖ развивается у каждого шестого человека, а риск смерти от метастатического РПЖ составляет 1 к 30 [1]. В Европе уровень смертности от РПЖ оценивается в 23,2 на 100 000 мужчин [3].

Согласно этим данным, можно представить, какое значение приобретают вопросы профилактики, возможности вакцинации, адекватной диагностики и лечения РПЖ.

Однако, в настоящее время до конца не понятен естественный ход развития РПЖ. Так, при патологоанатомическом исследовании у половины мужчин 40-49 лет был выявлен РПЖ, который не манифестировал до летального исхода и не явился его причиной [4]. У 80% из них РПЖ был неболь-

Clinically insignificant prostate cancer. Modern tactics of therapy options choice

Daryi E.V., Bedretdinova D.A., Garmanova T.N.

Prostate cancer (PCa) – one of the most common diseases among the male population of the world, providing a major impact on world health and economy. It is believed that the disease within the first 15 years after detection is relatively indolent, and a significant increase in mortality rates is observed after 15 years. High popularity of screening led to overdiagnosis, ie, the detection of clinically insignificant prostate cancer.

Due to modern practices active treatment of PCa is a gold standard, however any option can cause such complications as sexual and voiding dysfunction, which leads to a decrease of quality of life.

Active surveillance in patients with clinically insignificant PCa is one of the main options. This option has social, psychological and economic advantages.

However we should be aware of serious drawbacks of such option and bear in mind psychological and social aspects of the patient. To date there is no reliable data on the natural history of prostate cancer and its consequences. Also no standards and criteria for active surveillance and switch for active treatment are determined.

In view of the above there is an obvious need of research of indications, contraindications, active surveillance duration, criteria of a switch to active treatment, that should lead to optimization of treatment in this patient group in future.

шого размера (менее 0,5 см³), высокой степени дифференцировки и мог быть расценен как незначимый рак предстательной железы по критериям Epstein [5, 6].

Считается, что в первые 15 лет после установки диагноза течение заболевания относительно вялотекущее, а значительный рост смертности от РПЖ наблюдается после 15 лет [7]. Именно этот аспект рассматривался как основная причина немедленного лечения пациентов с предполагаемой длительной продолжительностью жизни.

Высокая популярность скрининга при помощи ПСА и различных схем биопсии простаты привели к гипердиагностике, то есть к выявлению клинически незначимого РПЖ, который не был бы выявлен в течение жизни [8]. Усовершенствование диагностического пула с внедрением тестов на свободный ПСА, соотношение свободного ПСА к общему, определение кинетики ПСА (скорость роста ПСА, время удвоения ПСА) не смогли разрешить эту проблему [9-12]. Предполагается дальнейшее ухудшение данной дилеммы, особенно с учетом того, что согласно рекомендациям последнего руководства AUA, скрининг с помощью ПСА должен начинаться с 40 лет, а при наличии предрасполагающих факторов (наследственность и т.д.) – и ранее.

Таким образом, в настоящее время уровень гипердиагностики РПЖ составляет около 56% [7, 8]. С другой стороны, в развитых странах с программами скрининга РПЖ все чаще выявляется на более ранней стадии, что потенциально должно привести к снижению смертности [13].

Следует отметить, что в марте 2009 г. были опубликованы данные американского и европейского исследований влияния скрининга на смертность от РПЖ. При

этом по 11-летним данным американского исследования (PLCO) проведение скрининга при помощи ПСА и пальцевого ректального исследования (ПРИ) не влияет на смертность от РПЖ. В 9-летнем европейском исследовании (ERSPC) было выявлено влияние скрининга ПСА (но не ПРИ) на смертность от РПЖ. Были опубликованы данные о 20% снижении канцер-специфической смертности, т.е. уменьшение на 7 смертей от РПЖ на 100 000 населения. Различные результаты этих исследований являются предметом полемики в настоящее время. Стоит упомянуть о различии протоколов исследований. Так, американские исследователи рассматривали уровень ПСА не менее 4 нг/мл как показатель для биопсии простаты, а европейские – 3 нг/мл.

По современным нормам, активное лечение выявленного РПЖ должно проходить по золотым стандартам, даже с учетом его раннего выявления [14]. Однако всем методам лечения присущи такие осложнения, как нарушения сексуальной функции и мочеиспускания, что, безусловно, приводит к снижению качества жизни [15].

В настоящее время выделяют различные группы риска, в связи с чем в некоторых центрах начались исследования по выделению группы пациентов с низким риском прогрессии РПЖ. Таким пациентам показано динамическое наблюдение с отсроченной терапией, что, по предварительным данным, не ухудшает эффективность лечения и не увеличивает смертность от рака, но улучшает качество жизни. При этом выявлено, что лишь определенным пациентам потребовалось проводить лечение по результатам динамического наблюдения. Однако результаты этих исследований предварительны и недолговре-

менны [16].

Качество жизни больных РПЖ – важный аспект при выборе терапии в современной медицине. По решению Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Национального института рака (NCI) качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный опухолевый ответ.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы возможности и длительности динамического наблюдения при клинически незначимом РПЖ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Понятие «незначимый рак предстательной железы» появилось в современной литературе недавно. Под ним понимается такой РПЖ, который является *клинически* незначимым, т.е. с низкой вероятностью прогрессирования заболевания до клинических симптомов и/или летального исхода.

Для максимальной эффективности динамического наблюдения ключевым фактором является правильный отбор пациентов, так как пациентов с низким риском прогрессии, вероятно, не потребует лечение. Как же отобрать этих пациентов? В настоящее время довольно часто используются критерии Epstein, основанные на результатах биопсии простаты. Для определения незначимого РПЖ необходимо наличие следующих фактов: клиническая стадия T1c, плотность ПСА меньше 0,15 нг/мл, раковые клетки выявлены менее чем в 3 биоптатах, при этом поражено 50% и менее каждого положительного биоптата, ни в одном биоптате не выявлены опухоли 4 или 5 баллов по Глиссону [17]. Однако по данным последних

исследований, проведенных с использованием критериев Epstein, выявлено, что они не являются достаточно точным инструментом для определения незначимого РПЖ и отбора пациентов для динамического наблюдения. В связи с этим были предложены многочисленные варианты критериев для отбора пациентов.

Так, D'Amico с соавт. [18] предложили следующие критерии: уровень ПСА не более 10 нг/мл, ни в одном биоптате не выявлены опухоли 4 или 5 баллов по Глиссону, клиническая стадия T2a или меньше. Patel M.I. с соавт. [19] опубликовали работу, в которой использовали и другие критерии незначимого РПЖ: клиническая стадия T3 или менее, сумма баллов по Глиссону не более 7.

Van den Bergh с соавт. в исследовании PRIAS (Международное исследование по РПЖ: динамическое наблюдение) применяли следующие критерии отбора пациентов: клиническая стадия T1c-T2b, отсутствие опухолей 4 или 5 баллов по Глиссону в биоптате, плотность ПСА менее 0,20 нг/мл, уровень ПСА менее 10 нг/мл, выявляются патологические изменения менее чем в 3 биоптатах. Наиболее часто в последних исследованиях применяются критерии, предложенные Dall'Era с соавт. [15], которые предполагают наличие следующих фактов: сумма по Глиссону 6 или менее, отсутствие паттернов 4 или 5 по Глиссону в биоптате, уровень ПСА менее 10 нг/мл и стабильная кинетика ПСА, поражение захватывает не более 50% каждого положительного биоптата, всего менее трети (33%) положительных биоптатов из всех, взятых при биопсии предстательной железы.

Эффективность использования этих критериев по данным разных исследований колеблется в пределах 73%.

ОЦЕНКА РИСКА НЕЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современные статистические данные по заболеваемости РПЖ свидетельствуют о смещении (миграции) распространенности стадий этого онкологического заболевания. За последние десять лет значительно повысилось количество случаев выявляемого локализованного РПЖ, что привело к логичному снижению доли местнораспространенного рака ПЖ [20]. В связи с этим, а также с учетом распространения программ скрининга РПЖ, значительно изменилось время между моментом выявления РПЖ и временем, когда он становится клинически значимым. Draisma с соавт. [21] сообщили, что по данным Европейского рандомизированного исследования по скринингу РПЖ данный период времени изменился с 9,9 лет до 13,3 лет, что также было подтверждено другими работами [22, 23].

Лечение необходимо проводить только у потенциально излечимых пациентов с клинически значимым РПЖ и значительным риском прогрессирования заболевания. Однако правильное выявление данной группы пациентов остается сложной задачей для урологов. В настоящее время среди клинических врачей становится популярным использование моделей прогнозирования для определения риска прогрессирования РПЖ [24]. В них используются значения исходного уровня ПСА, суммы баллов по Глиссону, клинической стадии. Наиболее популярными являются таблица Partin [12], классификация риска D'Amico [25], номограмма Kattan [18]. Точность применения данных моделей оценивается в 73-79%. Эти номограммы напоминают критерии Epstein, так как позволяют предсказать патогисто-

логически подтвержденный незначимый РПЖ, однако одним из важных преимуществ является то, что с их помощью можно оценить риски, основываясь на исходной клинической информации [26].

Среди последних публикаций заслуживает внимания номограмма Chun, в которой используются данные исходного уровня ПСА, сумма баллов по Глиссону, общая длина пораженной ткани, доля положительных биоптатов. Точность ее использования составляет до 90%, однако в связи с чем достигается такое повышение точности пока неясно, и требуется дальнейшее изучение этого феномена [26]. Следует отметить, что авторы не считают эту номограмму достаточным инструментом для отбора пациентов в группу динамического наблюдения.

Schroder с соавт. опубликовали обзор по номограммам, используемым при РПЖ и сообщили, что большинство моделей требуют дополнительной проверки и не могут использоваться самостоятельно [27].

Таким образом, в настоящее время не существует стандартных критериев для отбора пациентов в группу динамического наблюдения и становится очевидным необходимость проведения мультицентровых проспективных исследований по сравнению этих критериев для выбора наиболее оптимальных [15]. Это становится особенно важным в России с учетом социальной и экономической обстановки.

НЕОБХОДИМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИОД ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГРЕССИИ РПЖ

В современной литературе существуют различные протоколы ведения пациентов в группе

динамического наблюдения. Тактика ведения варьирует незначительно в зависимости от политики учреждения и протокола исследования, в целом отличаясь только временными рамками. Так, исследователи из госпиталя Джона Хопкинса проводят повторные биопсии ПЖ каждый год, в то время как исследователи в Торонто предлагают проводить повторные биопсии в 12-18 месяцев [28, 29]. Помимо регулярной биопсии ПЖ предполагается периодическое определение уровня ПСА (раз в 3-6 месяцев), выполнение пальцевого ректального исследования (раз в 3-6 месяцев) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Последнее исследование не входит в число обязательных и, как правило, выполняется при необходимости.

Таким образом, именно уровень ПСА и его изменения являются основным параметром для определения возможности продолжения активного наблюдения или начала активного лечения. Следует иметь в виду, что у пациентов с быстрым ростом ПСА до начала лечения гораздо выше риск летального исхода от РПЖ [30, 9]. Также по данным многочисленных исследований именно кинетика ПСА является одним из независимых факторов прогноза смертности после различных видов лечения [31, 32].

В настоящее время нет единого мнения по выбору стандартного критерия для определения необходимости начала активного лечения. Разные авторы предложили использовать рост ПСА (более 1 нг/мл в течение года), изменения суммы баллов по Глиссону (более 6), увеличение количества положительных биоптатов, время удвоения ПСА менее 2-3 лет (в некоторых работах – до 7-8 лет), подозрительный результат ПРИ, повышение клинической стадии, увеличение объема опухоли.

Современные визуализационные техники, такие как ультразвуковое исследование и магнитная резонансная томография, возможно, тоже могут быть использованы для отбора пациентов и перевода их на активное лечение, однако их прогностическая роль сегодня не доказана. Также необходимо изучение новых техник, одной из которых является ультразвуковое исследование с контрастированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Как уже было упомянуто выше, в современной литературе опубликованы результаты 9 исследований, однако данные эти предварительны, и при их оценке следует учитывать небольшой интервал наблюдения за пациентами.

Ни в одном из опубликованных исследований, в которых время динамического наблюдения составило 22-64 месяца, не было отмечено летальных случаев, связанных с РПЖ. Следует отметить, что лишь небольшой доле пациентов (14-35%) пришлось начать активную терапию [15, 19, 28, 29, 33, 34, 35, 36-39]. Наблюдаемое количество пациентов составило 40-326 пациентов, средний возраст – 63-70 лет.

У большинства пациентов, которым было выполнено радикальное лечение, при патогистологическом исследовании выявлен локализованный РПЖ. Более чем у половины пациентов установленная стадия заболевания T1.

В одном из наиболее крупных испытаний, организованном группой под руководством Klotz с соавт. (299 пациентов), общая выживаемость составила 85%, канцер-специфическая выживаемость – 99,3% за период наблюдения 8 лет [40]. При анализе результатов всех исследований

около 2-6% пациентов умерли от других причин. В другом исследовании со средним временем наблюдения 64 месяца, только 2 пациента из 299 (меньше 1%) погибли от РПЖ, однако оба летальных случая произошли в течение 5 лет с момента установки диагноза, и у обоих время удвоения ПСА оказалось менее 2 лет, что позволяет предположить отсутствие микрометастазов в момент диагностики, в связи с чем более раннее начало активного лечения не изменило бы результаты.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОТСРОЧЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Как известно, диагностика онкологического заболевания значительно меняет жизнь каждого пациента и его семьи. Выбор метода лечения является сложным решением, особенно, учитывая большое количество сопутствующей литературы. Некоторые пациенты откладывают начало активного лечения по личным обстоятельствам. В связи с этим появилась возможность изучения эффектов отсроченного лечения на выживаемость. Так, Freedland с соавт. [41] опубликовал данные о том, что результаты лечения не ухудшались у пациентов с РПЖ невысокого риска, отложивших радикальную простатэктомию до 6 месяцев. Похожие результаты были сообщены Warlick с соавт. [39] (среднее время до вмешательства – 26,5 месяцев).

Первое исследование психосоциальных последствий динамического наблюдения было проведено около 15 лет назад группой под руководством Litwin M.S. [42]. Однако с тех пор в литературе появилось лишь несколько сообщений на эту тему. При проведении метаанализа психосоциальных аспек-

тов всех методов терапии РПЖ не найдено достаточного количества рандомизированных исследований [43]. Некоторые авторы сообщали о различных формах беспокойства, неопределенности по поводу онкологического заболевания, о снижении качества жизни [44-47]. Остается неясным, можно ли сравнивать эти данные с показателями качества жизни мужчин, получивших активную терапию [15]. В рандомизированном шведском исследовании не было выявлено разницы этого показателя в течение 5 лет между пациентами в группах динамического наблюдения и активного лечения. Волнение, беспокойство и депрессия отмечались в обеих группах со сравнимой частотой [48]. Все пациенты одинаково волновались по поводу возможности рецидива или прогрессии онкологического заболевания. Однако именно фактор беспокойства, а не рост уровня ПСА, может оказаться главным стимулом для перехода пациента от динамического наблюдения к активной терапии [49]. Наиболее важным моментом для разрешения психологических проблем является информирование пациента о том, что РПЖ является медленно прогрессирующим онкологическим заболеванием [50].

Становится очевидной необходимость улучшения консультирования и информирования пациентов в современных условиях, так как лишь небольшое количество пациентов действительно выбирает эту форму терапии [51]. Также необходимо проведение дальнейших исследований этих аспектов динамического наблюдения, так как скудные данные в до-

ступной литературе не позволяют сделать вывод о преимуществах или недостатках динамического наблюдения по сравнению с активной терапией.

В дальнейшем можно предположить более частое использование этого терапевтического пула возможностей в связи с разработкой новых биомаркеров рака предстательной железы, которые позволят улучшить как отбор пациентов с РПЖ низкого риска, так и более эффективно определять время перехода к активной терапии [52-55]. Также следует принимать во внимание активную разработку вакцин против РПЖ [56].

В последние годы проведено три рандомизированных исследования по эффективности и безопасности динамического наблюдения (START, PRIAS, ProtecT) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на современных данных, динамическое наблюдение при незначимом РПЖ является одним из методов ведения больных указанной категории. Этот метод имеет свои социальные, психологические и экономические преимущества, которые могут оказаться очень важными для пациента, особенно с небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни, так как при этом сохраняется приемлемый образ и качество жизни. Также применение этого метода может оказаться чрезвычайно важным для системы здравоохранения в целом, так как снижаются необоснованные затраты на лечение основного заболевания и осложнений активного лечения.

Однако следует помнить о се-

рьезных недостатках подобной тактики ведения пациентов, которые, на наш взгляд, обусловлены недостатком диагностического пула определения РПЖ низкого риска и его прогрессии. Так, остается вероятностью прогрессии или метастазирования РПЖ до начала лечения, что приведет к упущению возможности излечения РПЖ на ранней стадии. Некоторые авторы упоминают о том, что при отсроченном лечении осложнения являются более выраженными, однако эти данные не подтверждены рандомизированными исследованиями. Также следует иметь в виду психосоциальные аспекты, так как тревога и депрессия пациента по поводу присутствующего онкологического заболевания могут серьезно ухудшить качество жизни. Также может повлиять на качество жизни и необходимость достаточно частого медицинского обследования и периодического проведения биопсии простаты. На сегодняшний день нет достоверных данных о естественном течении РПЖ и его последствиях. Также не определены стандарты и критерии отбора пациентов для динамического наблюдения и перевода их на активное лечение.

Актуальна необходимость проведения исследования эффективности и безопасности динамического наблюдения больных раком предстательной железы, определения критериев отбора пациентов для динамического наблюдения или начала активной терапии, что в дальнейшем должно привести к оптимизации лечения данной группы пациентов. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, динамическое наблюдение, клинически незначимый рак предстательной железы, скрининг, ПСА, биопсия.

Keywords: prostate cancer, dynamic monitoring, Clinically Insignificant Prostate Cancers screening, PSA, biopsiae .

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. С. 4-10.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009 // *CA Cancer J Clin.* 2009. Vol. 59. P. 225-249.
3. Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // *Ann Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 581-592.
4. Sakr W.A., Grignon D.J., Crissman J.D., Heilbrun L.K., Cassin B.J., Pontes J.J., Haas G.P. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases // *In Vivo.* 1994. Vol. 8. P. 439-443.
5. Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer // *JAMA.* 1994. Vol. 271. P. 368-374.
6. Yatani R., Chigusa I., Akazaki K., Stemmermann G.N., Welsh R.A., Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma // *Int J Cancer.* 1982. Vol. 29. P. 611-616.
7. Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O., Dickman P.W., Holmberg L., Magnuson A., Adami H.O. Natural history of early, localized prostate cancer // *JAMA.* 2004. Vol. 291. P. 2713-2719.
8. Etzioni R., Penson D.F., Legler J.M., di Tommaso D., Boer R., Gann P.H., Feuer E.J. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends // *J Natl Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 981-990.
9. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., de Kernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial // *JAMA.* 1998. Vol. 279. P. 1542-1547.
10. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351. P. 125-135.
11. Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., Schmid H.P., Zattoni F. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer // *Eur Urol.* 2008. Vol. 53. P. 68-80.
12. Schroder F.H., Carter H.B., Wolters T., van den Bergh R.C., Gosselaar C., Bangma C.H., Roobol M.J. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics // *Eur Urol.* 2008. Vol. 53. P. 468-477.
13. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C., Epstein J.I., Partin A.W. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // *Urology.* 2007. Vol. 69. P. 1095-1101.
14. Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., Schmid H.P., Zattoni F. European Association of Urology. [EAU guidelines on prostate cancer] // *Actas Urol Esp.* 2009. Vol. 33. P. 113-126.
15. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J., Sandler H.M., Northouse L., Hembroff L., Lin X., Greenfield T.K., Litwin M.S., Saigal C.S. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358. P. 1250-1261.
16. Dall'Era M.A., Cooperberg M.R., Chan J.M., Davies B.J., Albertsen P.C., Klotz L.H., Warlick C.A., Holmberg L., Bailey D.E. Jr., Wallace M.E., Kantoff P.W., Carroll P.R. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature // *Cancer.* 2008. Vol. 112. P. 1650-1659.
17. Epstein J.I. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade, and margins of resection // *Semin Oncol.* 1994. Vol. 21. P. 527-541.
18. Kattan M.W., Eastham J.A., Wheeler T.M., Maru N., Scardino P.T., Erbersdobler A., Graefen M., Huland H., Koh H., Shariat S.F., Slawin K.M., Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors // *J Urol.* 2003. Vol. 170. P. 1792-1797.
19. Patel M.I., DeConcini D.T., Lopez-Corona E., Ohori M., Wheeler T., Scardino P.T. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1520-1524.
20. Cooperberg M.R., Lubbeck D.P., Meng M.V., Mehta S.S., Carroll P.R. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2141-2149.
21. Draisma G., Boer R., Otto S.J., van der Crujnsen I.W., Damhuis R.A., Schröder F.H., de Koning H.J. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 868-878.
22. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 2095-2101.
23. Johansson J.E., Adami H.O., Andersson S.O., Bergström R., Krusemo U.B., Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 799-803.
24. Capitanio U., Jeldres C., Shariat S.F., Karakiewicz P. Clinicians are most familiar with nomograms and rate their clinical usefulness highest, look-up tables are second best // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 958-959.
25. D'Amico A.V., Cote K., Loffredo M., Renshaw A.A., Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 4567-4573.
26. Chun F.K., Haese A., Ahyai S.A., Walz J., Suardi N., Capitanio U., Graefen M., Erbersdobler A., Huland H., Karakiewicz P.I. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men // *Cancer.* 2008. Vol. 113. P. 701-709.
27. Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 274-290.
28. Carter H.B., Kettermann A., Warlick C., Metter E.J., Landis P., Walsh P.C., Epstein J.I. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience // *J Urol.* 2007. Vol. 178. P. 2359-2364; discussion 2364-2355.
29. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 8165-8169.
30. Carter H.B., Ferrucci L., Kettermann A., Landis P., Wright E.J., Epstein J.I., Trock B.J., Metter E.J. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1521-1527.
31. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Mangold L.A., Eisenberger M., Dorey F.J., Walsh P.C., Partin A.W. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 433-439.
32. Khatami A., Aus G., Damber J.E., Lilja H., Lodding P., Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section // *Int J Cancer.* 2007. Vol. 120. P. 170-174.
33. Choo R., Klotz L., Danjoux C., Morton G.C., De Boer G., Szumacher E., Fleschner N., Bunting P., Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression // *J Urol.* 2002. Vol. 167. P. 1664-1669.
34. Ercole B., Marietti S.R., Fine J., Albertsen P.C. Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era // *J Urol.* 2008. Vol. 180. P. 1336-1339; discussion 1340-1331.
35. Hardie C., Parker C., Norman A., Eeles R., Horwich A., Huddart R., Dearnaley D. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. P. 956-960.
36. Roemeling S., Roobol M.J., de Vries S.H., Wolters T., Gosselaar C., van Leenders G.J., Schröder F.H. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome // *Eur Urol.* 2007. Vol. 51. P. 1244-1250; discussion 1251.
37. Soloway M.S., Soloway C.T., Williams S., Ayyathurai R., Kava B., Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. P. 165-169.
38. van As N.J., Norman A.R., Thomas K., Khoo V.S., Thompson A., Huddart R.A., Horwich A., Dearnaley D.P., Parker C.C. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 1297-1305.
39. Warlick C., Trock B.J., Landis P., Epstein J.I., Carter H.B. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 355-357.
40. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer // *Urol Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 46-50.
41. Freedland S.J., Kane C.J., Amling C.L., Aronson W.J., Presti J.C. Jr., Terris M.K.; SEARCH Database Study Group. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer // *J Urol.* 2006. Vol. 175. P. 1298-1302.
42. Litwin M.S., Lubbeck D.P., Spitalny G.M., Henning J.M., Carroll P.R. Mental health in men treated for early stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor // *Cancer.* 2002. Vol. 95. P. 54-60.
43. Fritzsche K., Diederich D., Schultze-Seemann W. [Psychooncology of prostate carcinoma - psychosocial distress and treatment approaches: a systematic review] // *Z Psychosom Med Psychother.* 2008. Vol. 54. P. 329-353.
44. Bailey D.E. Jr., Wallace M., Mishel M.H. Watching, waiting and uncertainty in prostate cancer // *J Clin Nurs.* 2007. Vol. 16. P. 734-741.
45. Galbraith M.E., Ramirez J.M., Pedro L.W. Quality of life, health outcomes, and identity for patients with prostate cancer in five different treatment groups // *Oncol Nurs Forum.* 2001. Vol. 28. P. 551-560.
46. Hedestig O., Sandman P.O., Widmark A. Living with untreated localized prostate cancer: a qualitative analysis of patient narratives // *Cancer Nurs.* 2003. Vol. 26. P. 55-60.
47. Wallace M. Uncertainty and quality of life of older men who undergo watchful waiting for prostate cancer // *Oncol Nurs Forum.* 2003. Vol. 30. P. 303-309.
48. Steinck G., Helgesen F., Adolfsson J., Dickman P.W., Johansson J.E., Norlén B.J., Holmberg L.; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347. P. 790-796.
49. Latini D.M., Hart S.L., Knight S.J., Cowan J.E., Ross P.L., Duchane J., Carroll P.R. CaPSURE Investigators. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance // *J Urol.* 2007. Vol. 178. P. 826-831.
50. Pickles T., Ruether J.D., Weir L., Carlson L., Jakulj F.; SCRIN Communication Team. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance // *BJU Int.* 2007. Vol. 100. P. 544-551.
51. Barocas D.A., Cowan J.E., Smith J.A. Jr., Carroll P.R. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database // *J Urol.* 2008. Vol. 180. P. 1330-1334.
52. Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005. Vol. 45. P. 629-656.
53. Kahl P., Gullotti L., Heukamp L.C., Wolf S., Friedrichs N., Vorreuther R., Solleder G., Bastian P.J., Ellinger J., Metzger E., Schüle R., Buettner R. Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 11341-11347.
54. Luo J., Zha S., Gage W.R., Dunn T.A., Hicks J.L., Bennett C.J., Ewing C.M., Platz E.A., Ferdinands S., Wanders R.J., Trent J.M., Isaacs W.B., De Marzo A.M. Alpha-methylacyl-CoA rase: a new molecular marker for prostate cancer // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 2220-2226.
55. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 366-381.
56. Arlen P.M., Mohebtash M., Madan R.A., Gulley J.L. Promising novel immunotherapies and combinations for prostate cancer // *Future Oncol.* 2009. Vol. 5. P. 187-196.
57. Bastian P.J., Carter B.H., Bjartell A., Seitz M., Stanislaus P., Montorsi F., Stief C.G., Schröder F. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications // *Eur Urol.* 2009. Vol. P. 1321-1330.

Комплексная профилактика тромбоэмболических осложнений у урологических больных

И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Частота возникновения послеоперационных тромботических осложнений в общехирургической практике составляет в среднем 28-33%. У каждого десятого пациента, перенесшего общехирургическое вмешательство, развивается тромбоз [1].

Фактором, значительно повышающим риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), является наличие онкологической патологии, что обусловлено изменением системы гемостаза. Это связано с выбросом в кровяное русло высокоактивного тканевого тромбопластина, активаторов фибринолиза, поступлением в кровоток специфических прокоагулянтов, фибринолитических субстанций, таких как плазминоген, активаторы плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов (РАI-I, анексин-II), изменением активности D-димера фибрина, фибринопептида-A, фактора VIIa, протромбина 1-2, а также комплекса тромбин-антитромбин. Имеет место развитие триады Вирхова (стаз, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда, гиперкоагуляция крови) [2].


Также степень риска развития тромботических осложнений зависит от методики оперативного вмешательства. Риск значительно повышается при открытых вмешательствах. Развитие видеоэндоскопической техники позволило принципиально

изменить взгляд на тактику лечения многих заболеваний, улучшить результаты лечения, снизить травматичность операции, сократить сроки пребывания больного в стационаре. Хотя даже при меньшей травматичности доступа, риск развития тромботических осложнений остается.

Учитывая трудность диагностики тромботических осложнений, что связано с отсутствием специфической симптоматики, затратность тотального скрининга, экономические и моральные потери от длительного лечения хронической венозной недостаточности и инвалидизации больных, наиболее оптимальным решением является первичная профилактика развития послеоперационных тромбозов.

Эффективность первичной профилактики тромботических осложнений при оперативных вмешательствах позволяет существенно снизить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и особенно летальных тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА). При этом профилактика ТЭО в хирургической практике должна быть комплексной и воздействовать на все звенья процесса тромбообразования.

Таким образом, основные принципы профилактики заключаются в следующем:

- каждый больной должен быть оценен по степени риска развития ВТЭО; 

Comprehensive prevention of thromboembolic complications in urologic patients

Chernishev I.V., Perepechin D.V.

The article presents a program of prevention of thromboembolic complications with the use of compression hosiery, which was held in the Federal State Institution "Research Institute of Urology" in 2010 to 2011. The programme aim was improving patient outcomes by reducing the thrombotic complications by using the integrated prevention of compression hosiery. The data of 1872 patients were analyzed to assess the clinical efficacy and safety of compression hosiery. The patients were divided into 2 groups. The first group was prospectively and included 1102 patients operated on for urological diseases. This group consisted of patients who at the time of surgery and postoperative period was used compression stockings. For comparison thromboembolic complications were analyzed in the second group of patients operated on in 2009. They did not use the compression hosiery. The introduction of compression hosiery in an complex algorithm of thromboprophylaxis in urological patients allowed to reduce the incidence of thromboembolic complications of surgery. These differences were statistically significant. The use of compression hosiery is well tolerated by patients, there is no subjective discomfort, it is safe and comfortable. Application of compression hosiery during surgery is more effective than the use of elastic bandages in patients with urological diseases. Compression hosiery is an important part of thromboprophylaxis in surgical urology and may be recommended for widespread using.

- всем больным с риском развития ВТЭО необходимо проводить комплексную профилактику в зависимости от степени этого риска;

- профилактическое лечение ВТЭО (ТЭЛА) должно проводиться до тех пор, пока существует риск развития тромбоэмболических осложнений [3, 4].

Профилактика ВТЭО и ТЭЛА проводится в зависимости от степени риска развития этих патологий как с использованием механических методов ускорения венозного кровотока, так и с применением антикоагулянтной терапии.

Для пациентов с умеренным риском развития тромботических осложнений параллельно с ранней активизацией пациента и применением компрессионной терапии возникает необходимость в профилактическом назначении антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые отличаются значительно большей длительностью антитромботического эффекта по сравнению с нефракционированными гепаринами. При оценке риска тромбообразования как высокого, наряду с вышеречисленными мерами следует использовать механические методы усиления кровотока и повышенные дозы НМГ.

Эффект компрессионной терапии основан на том, что эластическая компрессия создает дополнительный каркас для больных вен, предотвращая их растяжение, ускоряет ток венозной крови, предохраняя от образования тромбов [5, 6].

Длительное время для компрессионной терапии использовались эластические бинты, применение которых имеет ряд технологических неудобств в виде необходимости участия в бинтовании квалифицированного персонала и отсутствия гарантии создания необходимого, четко выверенного градиента давления от лодыжки к бедру.

В современной терапии хронических заболеваний вен чаще применяется специальный компрессионный трикотаж, обладающий

эффектом стандартизированной, физиологически распределенной градуированной компрессии, которая, во-первых, закладывается в свойства изделия на этапе производства и сохраняется (по гарантии производителей) в течение 6 месяцев ежедневной эксплуатации, и, во-вторых, не зависит от навыка медицинского персонала или пациента. Несмотря на это, в клинической практике повсеместно распространено применение эластических бинтов, которые не в полной мере соответствуют целям тромбопрофилактики.

В данной статье описываются результаты Программы профилактики тромбоэмболических осложнений с применением компрессионного трикотажа, которая стартовала в НИИ Урологии в 2010 году. До запуска программы в клинике применялось эластическое бинтование. Нами было проанализировано влияние на развитие ВТЭО данного изолированного фактора (применение компрессионного трикотажа) применительно к урологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью работы было изучение частоты возникновения тромботических осложнений на фоне применения компрессионного противотромботического трикотажа у больных с умеренной и высокой степенью риска тромбообразования, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза.

Перед исследователями ставились следующие задачи: оценка частоты послеоперационных тромботических осложнений у урологических больных; сравнение эффективности алгоритма тромбопрофилактики с использованием компрессионного трикотажа по сравнению с применением эластического бинтования; внедрение использования компрессионного трикотажа в алгоритм комплексной тромбопрофилактики, проводимой в НИИ урологии при оперативных вмешательствах у урологических

больных.

Открытое сравнительное исследование проводилось для оценки клинической эффективности изделия медицинского назначения. В сравнительное клиническое исследование изделий медицинского назначения включались пациенты, госпитализированные в место проведения исследования с целью оперативного лечения. Общий срок клинического исследования составил 1 год 2 месяца. Для анализа клинической эффективности и безопасности в исследование было включено 1872 пациента. Пациенты были распределены на две группы. Первая группа проспективная, в нее вошли 1102 пациента, оперированные по поводу урологических заболеваний. В данную группу входили пациенты, которым во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде среди комплекса профилактики тромбоэмболических осложнений применялись чулки VENOTEKS HOSPITAL ANTIEMBOLISM. Чулки представляют собой изделия компрессионного трикотажа белого цвета без носочной части с силиконовым фиксатором. Состав: 90% нейлона и 10% лайкры. Чулки имеют 4 размера. Максимальное давление создается на лодыжке и плавно уменьшается к бедру: лодыжка 100%, середина икры 80%, колено 50-60%, бедро 20-30%. Исследуемые изделия производятся компанией ETI (США). Вязка компрессионного трикотажа осуществляется на компьютерных станках с программным управлением. Каждое изделие компрессионного трикотажа производится на индивидуальном станке. Постоянный контроль качества проходит на специальных тест-машинах. Качество изделий подтверждено национальными и международными сертификатами.

Вторая группа – группа сравнения, ретроспективная. В качестве сравнительного материала проведен ретроспективный анализ тромбоэмболических осложнений у аналогичной по половозрастному составу

Таблица 1. Оценка риска развития ВТЭО

Риск	Оценка риска	Факторы риска, связанные с:			
			операцией	состоянием больного	
низкий	IA	I	Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин.	A	отсутствуют
умеренный	IB	II	Большие вмешательства	B	- возраст > 40 лет - варикозные вены - прием эстрогенов - недостаточность кровообращения - постельный режим > 4 дней - инфекция - ожирение - послеродовой период (6 недель)
	IC				
	IIA				
	IIB				
высокий	IIC	III	расширенные вмешательства	C	- онкологические заболевания - ТГВ и ТЭЛА в анамнезе - паралич нижних конечностей - тромбофилии
	IIIA				
	IIIB				
	IIIC				

Таблица 2. Критерии оценки возможного наличия тромбофилии

	Показатель
1.	Тромботическая наследственность (наличие тромбозов у ближайших родственников)
2.	Идиопатические тромбозы
3.	Тромбозы, возникающие во время ситуаций, легко переносимых здоровыми людьми: длительные поездки, прием противозачаточных средств, беременность и т.д.
4.	Тромбозы, возникающие в молодом возрасте (< 40 лет)
5.	Сочетание артериальных и венозных тромбозов
6.	Сочетание тромбозов с гибелью плода
7.	Повторные выкидыши
8.	Тромбозы необычной локализации (вен мозга, мезентериальных вен)
9.	Тромбозы поверхностных вен
10.	Некрозы кожи, вызванные приемом кумаринов

и оперативных вмешательств группы больных, которым оперативные вмешательства были выполнены в 2009 году. В данной группе использовалось эластическое бинтование ног. В остальном протокол ведения в плане профилактики тромбоэмболических осложнений (сроки введения, дозы низкомолекулярных гепаринов и сроки активизации), а также методики оперативных вмешательств были сходны с исследуемой группой.

В исследование включались больные обоего пола, 18-80 лет, у которых при включении в исследование была определена умеренная или высокая группа риска тромбообразования. К противопоказаниям применения компрессионного трикотажа относились сердечно-легочная недостаточность, язвы не варикозной этиологии, нарушения артериального кровообращения нижних конечностей (облитерирующий атеросклероз и артериосклероз, диабетическая ангиопатия – при снижении АД < 80 mmHg на

лодыжке и снижении лодыжечно-плечевого индекса ниже 0,7), лимфангит, гнойные заболевания, местные кожные заболевания, наличие гиперчувствительности, аллергические реакции на материалы изделия. Продолжительность курса профилактики для каждого пациента составила в среднем $13,32 \pm 8,31$ дней. На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта исследуемого (ИРК). В данный документ были перенесены данные из первичных источников, таких как: истории болезни, амбулаторные карты, результаты обследований и т.д.

В приемном отделении клиники при поступлении пациента определялся уровень риска развития тромбоэмболических осложнений и проводился опрос на возможное наличие тромбофилии. Риск развития венозных тромбозов и ТЭЛА при хирургических вмешательствах определялся по классификации, предложенной С. Samama и М. Samama в 1999 г. в модификации,

приведенной в Российском консенсусе 2000 г. и изложенной в методической разработке Варданян А.В. и др. (2009 г.). Материал представлен в таблице 1 [6].

Оценка возможного наличия тромбофилии проводилась по критериям, приведенным в таблице 2 [7].

Данные заносились в специально разработанный опросник, который вклеивался в историю болезни, и дублировались в ИРК пациента.

Клиническое обследование подразумевало оценку состояния венозной системы (объективно – по классификации СЕАР и субъективно – по уровню проявления клинической симптоматики). Лабораторное обследование включало следующие показатели гемостаза: протромбиновое время, МНО, протромбиновый индекс (%), АЧТВ (сек.), фибриноген по Клаусу (г/л), тромбиновое время (сек.), показатели уровня D-димера фибрина. УЗИ вен нижних конечностей с дуплексным картированием и рент-

Таблица 3. Распределение пациентов по группам оперативных вмешательств

Вид операции	Исследуемая группа	Контрольная группа
HIFU предстательной железы	42	4
Криодеструкция простаты	8	0
ТУР мочевого пузыря	192	187
Брахитерапия	25	21
Фотодинамическая терапия мочевого пузыря	21	18
Криодеструкция почки	2	0
Лапароскопическая адреналэктомия	1	2
Лапароскопическая лимфаденэктомия	2	2
Лапароскопическая нефруретерэктомия	1	0
Лапароскопическая нефрэктомия	25	6
Лапароскопическая цистэктомия	1	0
Лапароскопическая резекция почки	2	0
Нефруретерэктомия	11	3
Нефрэктомия	35	25
Орхфуникулэктомия	17	14
Радикальная нефрэктомия	37	23
Радикальная простатэктомия	81	36
Резекция мочевого пузыря	6	1
Резекция почки	24	10
Ретроперитонеоскопическая адреналэктомия	1	0
Ретроперитонеоскопическая нефрэктомия	18	13
Ретроперитонеоскопическая резекция почки	1	1
Удаление опухоли забрюшинного пространства	1	0
Цистэктомия, Оп.Бриккера	19	19
Цистэктомия, Оп.Штудера	10	8
Экзентерация малого таза	0	1
Экстраперитонеоскопическая радикальная простатэктомия	22	9
Ретроперитонеоскопическая адреналэктомия	1	0
Контактная лазерная уретеролитотрипсия	124	110
Трансуретральная резекция простаты	129	94
Лапароскопическая марсупиализация кист почек	7	7
Ретроперитонеоскопическая пластика ЛМС	12	4
Ретроперитонеоскопическое иссечение кист почки	9	6
Перкутанная нефролитолапаксия	193	137
Всего пациентов	1102	770

генологическое исследование органов грудной клетки проводились по показаниям при наличии подозрений на возникновение тромботического осложнения.

В процессе исследования предусматривалось три осмотра пациента. На визите 0 (до оперативного лечения) оценивались демографические данные (пол, возраст), анамнез (сроки основного заболевания, перенесенные и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, венозной системы, проводимая терапия), риск развития ВТЭО, оценку возможного наличия тромбофилии. При наличии патологии венозной системы оценивались: этиология заболевания сосудов, анатомическая характеристика

заболевания сосудов, характер нарушения венозной гемодинамики, выраженность клинической симптоматики, субъективной симптоматики. Проводились лабораторные исследования гемостаза.

На 1-й день после оперативного лечения (визит 1) проводилось повторное клиническое обследование (оценка состояния вен нижних конечностей), визуальный и пальпаторный осмотр, контроль соблюдения пациентом рекомендаций врача по применению компрессионного трикотажа, контроль тромбоэмболических осложнений, лабораторное обследование (коагулограмма, D-димер), контроль нежелательных явлений.

Заключительный осмотр (визит 2) проводился на 7 день после

оперативного лечения. Выполнялось повторное клиническое обследование состояния венозной системы (визуальный осмотр, пальпаторный осмотр), лабораторное обследование, контроль тромбоэмболических осложнений, контроль нежелательных явлений.

Оценка клинической эффективности изделия проводилась на основании контроля тромбоэмболических осложнений. Основным критерием оценки безопасности являлось отсутствие нежелательных явлений (аллергических реакций), связанных с применением компрессионных изделий. Также в каждом конкретном случае пациент давал оценку удобства и комфортности применения изделий компрессионного трикотажа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОЙ РАБОТЫ

В основной группе наблюдения средний возраст пациентов составил $59,96 \pm 11,04$ лет; средний вес – $82,91 \pm 15,04$ кг. В 694 случаях (62,97%) были проведены открытые оперативные вмешательства, в 408 случаях (37,03%) применялась эндоскопическая техника. Из пациентов, включенных в группу исследования, 605 человек (54,9%) были прооперированы по поводу онкологической патологии органов малого таза и 497 (45,1%) пациентов – в связи с различными урологическими заболеваниями не связанными с онкологией. Распределение пациентов в контрольной группе (2009 г.) было сопоставимо с группой исследования. Данные представлены в таблице 3.

При обследовании пациентов на наличие тромбофилии во всех случаях был получен отрицательный результат. В 15,43% наблюдений риск развития тромботических осложнений был расценен как высокий, в 84,57% наблюдений – как умеренный.

При проведении тромбопрофилактики НМГ использовались в 5,2% случаев. Пациенты, которым были проведены эндоскопические вмешательства, получали гемостатиче-

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

VENOTEKS®

T H E R A P Y

ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПРОТИВОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ТРИКОТАЖ VENOTEKS THERAPY HOSPITAL ANTIEMBOLOISM

Внедрение компрессионного трикотажа VENOTEKS HOSPITAL ANTIEMBOLOISM в алгоритм комплексной тромбопрофилактики при проведении оперативных вмешательств снижает частоту тромботических осложнений.*

ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ:

- ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН
- ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ
- ТРОМБОФЛЕБИТ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Угроза развития тромбоэмболических осложнений перед, во время и после операций
- Период пребывания больного в отделении интенсивной терапии и реанимации
- Длительная неподвижность больного на постельном режиме
- Роды и послеродовой период в роддоме



* Статья Чернышева И.В. и Перепечина Д.В. «Комплексная профилактика тромбоэмболических осложнений у урологических больных»



скую терапию препаратом дицинон. Это обусловлено тем, что возможности применения антикоагулянтной медикаментозной терапии у больных, которым проводятся эндоскопические вмешательства, как правило, ограничены вследствие большего риска кровотечения. Данным больным больше показана гемостатическая терапия. Таким образом, у этих пациентов на первое место выходит немедикаментозная профилактика ВТЭО.

При ретроспективной оценке контрольной группы пациентов, оперированных в 2009 г., было зафиксировано 7 случаев тромботических осложнений. Из них 2 случая ТЭЛА с летальным исходом: мужчина, 59 лет, с диагнозом рак единственной левой почки T1NxM0, состояние после резекции единственной почки и мужчина, 63 лет, с диагнозом рак простаты II ст. T2N0M0, состояние после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии. Кроме того, в 5 случаях у пациентов на разных сроках после операции возникали жалобы на одышку, боли в области грудной клетки, повышенную потливость. При проведении полипозиционного рентгенологического исследования органов грудной клетки во всех 5 случаях был подтвержден диагноз тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Данные случаи не имели летального исхода.

В основной группе за период исследования послеоперационных тромботических осложнений не зарегистрировано. Таким образом, на фоне применения компрессионного противоэмболического

трикотажа отмечено значительное снижение осложнений.

При оценке переносимости и безопасности компрессионного трикотажа не было отмечено никаких негативных реакций.

Использование чулок удобно в эксплуатации, хотя около 12% пациентов отмечали неудобство при первом одевании компрессионного трикотажа, что объяснялось общей стрессовой ситуацией перед операцией и отсутствием соответствующих навыков. Анкетирование, проведенное перед выпиской пациентов, показало, что все пациенты оценили ношение чулок как комфортное.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В процессе анализа результатов наблюдений в течение года стало ясно, что количество тромботических осложнений в 2010 г. значительно сократилось по сравнению с 2009 г.

Поскольку медикаментозная профилактика тромботических осложнений в группах сравнения была практически идентичной (применение НМГ), можно сделать вывод, что данный эффект достигнут благодаря влиянию на фактор компрессионной терапии внедрением компрессионных чулок вместо эластических бинтов.

В целом при анализе проведенного исследования можно сказать, что изделия компрессионного трикотажа VENOTEKS HOSPITAL ANTIEMBOLISM являются эффективным средством профилактики развития послеоперационных тромботических осложнений.

ВЫВОДЫ

Внедрение компрессионного трикотажа VENOTEKS HOSPITAL ANTIEMBOLISM в алгоритм комплексной тромбопрофилактики у урологических больных позволило достоверно и значительно снизить частоту тромбоэмболических осложнений оперативного лечения. Использование компрессионного трикотажа хорошо переносится больными, нет субъективного дискомфорта, безопасно, удобно в клиническом применении. У больных урологическими заболеваниями применение компрессионного трикотажа при проведении оперативного лечения более эффективно по сравнению с применением эластических бинтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной профилактики послеоперационных тромботических осложнений на этапе поступления больного в стационар необходимо введение обязательного мониторинга уровня риска развития ВТЭО и выявления возможного наличия тромбофилии.

При проведении оперативных вмешательств и в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов со средним и высоким риском развития тромботических осложнений обязательно применение компрессионного противоэмболического трикотажа для профилактики тромботических осложнений.

Компрессионный трикотаж является важной частью тромбопрофилактики в хирургической урологии и может быть рекомендован к широкому применению. ■

Ключевые слова: компрессионная терапия, хроническая венозная недостаточность, эластические бинты, тромбоэмболические осложнения, ТЭЛА.

Keywords: compression therapy, chronic venous insufficiency, elastic bandages, thromboembolic complications, pulmonary embolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С.Савельева. М. Медицина. 2001.
2. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010. Apr; 125 Suppl. 2: S1.
3. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of Clinical oncology / Volume 25. Number 34. December. 2007.*
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Перевод – коллектив авторов. М. 2008.
5. Клиническая хирургия. Национальное руководство // Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. ГЭОТАР-Медиа. 2009.
6. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, основанные на принципах доказательной медицины // Самара. 2009.
7. Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Мелконян Г.Г. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Методическая разработка // Москва. 2009.
8. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б. Венозный тромбоэмболизм: лечение и профилактика // *Consilium Medicum. Хирургия.* 2005. Т. 07. № 1.

Регулируемая слинговая система Argus в лечении недержания мочи у мужчин

А.А. Качмазов, В.В. Ромих, С.А. Серебряный

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одним из осложнений после операций на предстательной железе является стрессовое недержание мочи (СНМ), частота которого варьируется от 3 до 60% [1-3]. Благодаря новым технологическим разработкам и клиническим исследованиям лечение СНМ у мужчин постоянно совершенствуется. Тем не менее, оптимальный уровень безопасности и эффективности пока не достигнут. Такие гидравлические механизмы, как искусственные сфинктеры, используются в медицинской практике уже 40 лет. За это время каких-либо принципиальных изменений в их конструкцию почти не вносилось. До недавнего времени они признавались как устройства, отвечающие «золотому стандарту». При применении искусственного сфинктера отмечали высокую степень удержания мочи, однако требуется до 30% корректирующих операций, которые рассматриваются как «операции по регулировке». Хотя множество данных свидетельствует в пользу использования искусственного сфинктера при лечении СНМ, и он прекрасно себя зарекомендовал в клинической практике, существующее положение по-прежнему далеко от идеала [4]. Речь идет о механических осложнениях, проблемах с освоением техники операции хирургами, показателях эксплантации и, наконец, сомнительной эф-

фективности с точки зрения высокого уровня расходов.

Кроме искусственных сфинктеров современными методами лечения СНМ у мужчин являются минимально инвазивные баллоны ProACT (Uromedica), слинговая трансобтураторная система Advance (AMS), объемобразующие препараты, полипропиленовые ленты и многие другие устройства, однако клинические данные, свидетельствующие в пользу этих устройств, пока недостаточно убедительны. Главные их недостатки – отсутствие уверенности в достижении необходимого для удержания мочи натяжения во время операции и отсутствие способов сохранения этого натяжения в дальнейшем [5-8].

В таблице 1 приведены сравнительные данные об эффективности различных слинговых систем [7, 9-16].

Процесс поиска альтернатив искусственному сфинктеру не завершен. Продолжаются попытки разработать безопасные и эффективные устройства для оказания помощи пациентам с различными степенями недержания мочи (легкая, средняя, тяжелая), с низкой вероятностью возникновения различных осложнений и с возможностью регулирования их натяжения в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Существенное значение имеет возможность достижения

Adjustable sling system Argus in treatment of male stress incontinence

Kachmazov A.A., Romich V.V., Serebryanyi S.A.

Due to new technological achievements and clinical studies treatment of male stress incontinence (SI) constantly improves. Nevertheless optimal level of safety and efficacy is still not gained. Search for the alternative option for artificial sphincter, which is used for 40 years, is not finished. Attempts to develop a device both safe and efficient for patients with different grades of SI, low possible complication rates and possibility to adjust tension rate according to individual particularities are still continued. From July, 2010 in Scientific Institute of Urology we use adjustable sling Argus for treatment of male SI. 30 men aged from 51 to 80 with moderate (4 patients) and severe (26 patients) SI underwent surgery. SI in mentioned patients was a result of radical prostatectomy (8 patients), open prostatectomy (7 patients), TURP (10 patients), brachytherapy (2 patients), external beam therapy (2 patients) and HIFU-therapy (1 patient). In 25 cases we used transobturator approach, in other 5 cases – suprapubic. Tension regulation (tightening) was necessary in 8 cases (26.6%). Effective continence up to this moment in 21 cases (70%), 4 patients noticed improvement, i.e. efficiency rate is 83.3%. In 5 cases sling was ineffective even after its tightening. In 2 cases (6.6%) sling was removed due to infection complications. Thus we can say that adjustable sling is effective option of treatment of male SI. In case of need sling tension can be adjusted under local or general anesthesia.

Таблица 1. Сравнительная эффективность различных видов слинговых систем

Исследователь, клиника	Использованный слинг / материал	Континенция	Значительное улучшение («социальная» континенция)	Количество пациентов	Период наблюдения (follow-up)
Dikranian et al., 2004 Kaiser Permanente Medical Center, Los Angeles, San Diego, California [9]	Костная фиксация Силиконовая сетка	87%	13%	16	12 мес.
	Костная фиксация Коллаген из свиной кожи	56%	31%	20	12 мес.
Ullrich et al., 2004 Tucson, Arizona [10]	Костная фиксация Силикон покрытый сеткой из полиэстера	67%	25%	36	25 мес.
Comiter, 2002 Tucson, Arizona [11]	Костная фиксация Полипропиленовая сетка	76%	14%	21	12 мес.
Schaeffer et al., 1998 Chicago, Illinois and Stanford, California [7]	3 валика из вакуляризованного лоскута (после повторного натяжения)	56% (67%)	8% (8%)	64	16 мес.
Schaal et al., 2004 Sao Paolo, Brazil [12]	Залонный и предлонный слинг Полипропиленовая Dacron сетка	66,7%	13,3%	30	4 мес.
Cetinel et al., 2003 Istanbul, Turkey [13]	Надлонная фиксация Полипропиленовая лента	42%	33%	12	31,6 мес.
John, 2004 Zurich, Switzerland [14]	Надлонная фиксация Комбинированный слинг (биоинертная свиная кожа + полипропилен)	69%	6%	16	14 мес.
Samli et al., 2005 Detroit, USA [15]	Костная фиксация Нерассасывающийся		96,2%	27	18,9 мес.
	Костная фиксация Рассасывающийся		8,3%	12	28,8 мес.
Madjar et al., 2001. Haifa, Israel Seattle, USA Savona, Italy [16]	Костная фиксация Полиэтиленовая сетка		87,5%	16	12,2 мес.

заданного уровня натяжения как во время операции, так и в послеоперационном периоде [17, 18].

В противоположность женским слингам, которые устанавливаются в качестве поддержки без натяжения под среднюю часть уретры, слинги для мужчин для удержания мочи должны создавать небольшую постоянную компрессию уретры. Во избежание чрезмерного сдавливания и обструкции уретры, а также для приспособления слинга к развивающимся функциональным или анатомическим изменениям пациента, предпочтительными являются регулируемые системы.

Компрессия бульбозного отдела уретры в целях обеспечения удержания мочи была впервые предложена Marshall V. с соавт. в 1946 г. Они предположили, что с помощью компрессии уретры и элевации области промежности, можно обеспечить поддержку сфинктера и таким образом, улучшить его функционирование [19]. Ранее было мало публикаций, посвященных применению бульбоуретральных слингов,

при которых петля перемещается к брюшной полости при помощи игл, пока Schaeffer A.J. с соавт. в 1998 г. не опубликовали исследование результатов подобной операции у 64 пациентов [7]. Через 18,1 месяцев после операции авторы отметили выздоровление / улучшение в 64% случаев, после выполнения операции «по регулировке» – у 27% больных. В целом положительные результаты отмечены у 75% больных. Однако долгосрочные результаты (через 48 месяцев наблюдения) были менее удовлетворительными: 24 пациента (42%) были вылечены, 17 (30%) использовали 1-2 прокладки в день и 16 пациентам (28%) требовалось больше двух прокладок в день. После отчета Schaeffer A.J. операции с бульбоуретральным слингом считаются альтернативным методом лечения СНМ после радикальной простатэктомии (РПЭ) [5-8]. Кроме того, слинг стоит гораздо дешевле, чем искусственный сфинктер. В связи с этим на рынке появились разнообразные устройства для лечения СНМ после РПЭ, которые изготов-

ливались из различных синтетических и аутологических материалов. Madjar S. с соавт. в 2001 г. [16], а в последующем Comiter C.V. в 2002 г. [11], была применена новая методика, первоначально предложенная Kaufman J.J. с соавт. [20]. Данная методика использовала костные фиксаторы для полипропиленовой сетки, размещенной под уретрой, и показала очень обнадеживающие результаты (90% – выздоровление / улучшение) при 12-месячном периоде наблюдения. Впоследствии Castle E.P. с соавт. опубликовали результаты лечения СНМ у 38 пациентов при помощи закрепляемого к костям слинга Invance. Через 18 месяцев положительные результаты, при которых использовалось не более 1 прокладки в день, были получены только в 39,5% случаев [21]. Успешность Invance по-видимому зависит от степени недержания до операции, а также от продолжительности периода наблюдения.

Rehder P. и Gozzi C. в 2007 г. представили трансобтураторный слинг Advance как новую, не создающую



Рисунок 1. Слинг-система Argus T (для трансбураторного проведения)

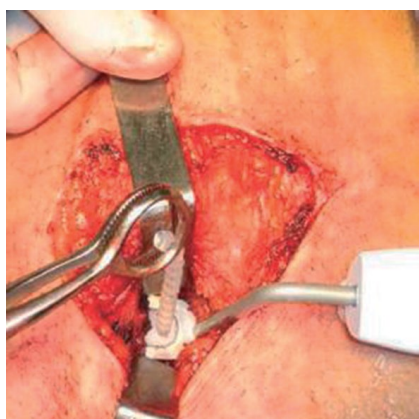


Рисунок 2. Процесс регулировки (увеличение натяжения) slingа Argus



Рисунок 3. Положение «подушечки» slingа Argus после его установки

обструкции ленту для лечения СНМ после РПЭ. Первая серия исследований включала 20 пациентов. Отмечалось, что 40% пациентов были вылечены и у 30% отмечено улучшение [22]. Однако период наблюдения составил только 6 недель. Rehder P. с соавт. опубликовали дальнейший отчет о результатах применения slingа Advance у 67 пациентов через 3 месяца после операции. Процент вылеченных больных составил 52% с последующим улучшением у

38% пациентов. Процент повторных операций в этом исследовании был равен 11% [23].

Количество сообщений в литературе об использовании и эффективности регулируемого slingа Argus при СНМ у мужчин последнее время постоянно увеличивается (рисунок 1). Впервые техника операции была описана Romano et al. в 2006 г. [19]. Под спинальной или общей анестезией трансуретрально вводится катетер Фолея 12 F, пациент находится в литотомическом положении. Производится 5-7 см разрез кожи промежности для выделения задней части уретры, мобилизуются ножки кавернозных тел, бульбокавернозная мышца промежности не рассекается. Затем специальными троакарами рукава slingовой системы Argus выводятся через разрезы кожи в надлобковой области, либо в проекции обтураторных мембран (рисунок 2). Подушечка slingа укладывается под луковичную часть уретры под контролем ретроградного давления утечки мочи (РДУМ) в диапазоне 20-48 см H₂O (рисунок 3). Затем разрезы ушиваются.

В 2010 г. Hubner W.A. с соавт. сообщили об опыте применения регулируемого бульбоуретрального slingа у 101 пациента с СНМ со сроком наблюдения после операции 2,2 года, при этом у 33,7% пациентов операция была выполнена после неудачных предыдущих имплантаций других систем, у 21,8% – после лучевой терапии и у 29,7% – после повторного рассечения шейки

мочевого пузыря или внутренней уретротомии [24]. Слинг Argus позволил достичь высокого процента удержания мочи у 79,2% пациентов, 15,8% потребовалось удаление системы, 38,6% больным произведена регулировка системы (ослабление или подтяжка) в среднем через 104,3 (14-910) дней после первоначальной имплантации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июля 2010 г. в НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ для лечения СНМ у мужчин используется регулируемый sling Argus. Выполнено 30 операций у мужчин в возрасте от 51 до 80 лет с умеренной (4 пациента) и тяжелой (26 пациентов) степенью недержания мочи. Причиной стрессового недержания мочи была в 8 случаях РПЭ, в 7 случаях – открытая аденомэктомия, у 10 пациентов – ТУР простаты, у двух – брахитерапия, у двух – дистанционная лучевая терапия и у одного пациента – Ni-Fu-терапия. Обращает внимание большое число пациентов после ТУР простаты (33,3%) поступивших из других медицинских учреждений.

До имплантации slingа пациентам не применялся ни один из других методов хирургического лечения недержания мочи. Все пациенты были обследованы в объеме комплексного уродинамического исследования, уретрографии, уретроцистоскопии. Регулирование натяжения slingа потребовалось у 8 пациентов (26,6%), во всех случаях выполнялось подтягивание пет-

ли. В 25 случаях применялся слинг с трансобтураторным способом выведения, в остальных – с надлонным способом выведения. Продолжительность операции – 45-90 мин. Для оценки степени натяжения слинговой системы использовался визуальный уретроскопический контроль за сужением просвета уретры в проекции местоположения подушечки слинга. Особо следует отметить группу из семи больных, у которых СНМ сочеталось с протяженной стриктурой уретры. Этой группе пациентов мы выполняли оптическую уретротомию с установкой уретральной спирали с последующей коррекцией недержания мочи слингом (рисунок 4). Непродолжительный период наблюдения (от 1 до 18 месяцев) не позволяет делать окончательные выводы. Эффективно удерживают мочу (не используют прокладки) в настоящее время 21 пациент (70%), четверо отмечают улучшение (используют меньше прокладок, чем до операции). Таким образом, эффективность операции составила

83,3%. У пятерых больных слинг был неэффективным даже после его коррекции. Причиной недержания мочи у этих пациентов явились: дистанционная лучевая терапия, множественные уретротомии в анамнезе, осложнения после пластики уретры по Хольцову. В двух случаях (6,6%) слинговая система была удалена в связи с инфекционным осложнением. При этом следует отметить, что эффект по удержанию до эксплантации слинга был достигнут. Случаев эрозии уретры мы не наблюдали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мужской слинговой системы Argus является эффективным способом лечения СНМ. Она может применяться у пациентов с тяжелой степенью недержания мочи. При необходимости мужской слинг Argus может быть отрегулирован под местной или общей анестезией в любой момент после имплантации. Мужская слинговая система Argus является альтернативным методом лечения



Рисунок 4. Рентгенологическая картина после установки уретральной спирали и слинга Argus (стрелкой указано место слинга)

пациентов, которым ранее с неудовлетворительными результатами выполнялись операции по поводу СНМ. Преимуществом слинга также является возможность нормального мочеиспускания без каких-либо дополнительных манипуляций. ■

Ключевые слова: недержание мочи у мужчин, недержание мочи после простатэктомии, слинговые операции у мужчин, слинговая система Аргус.

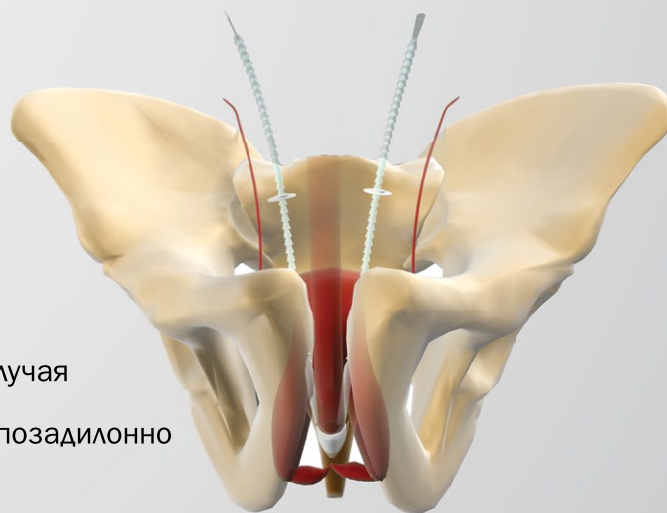
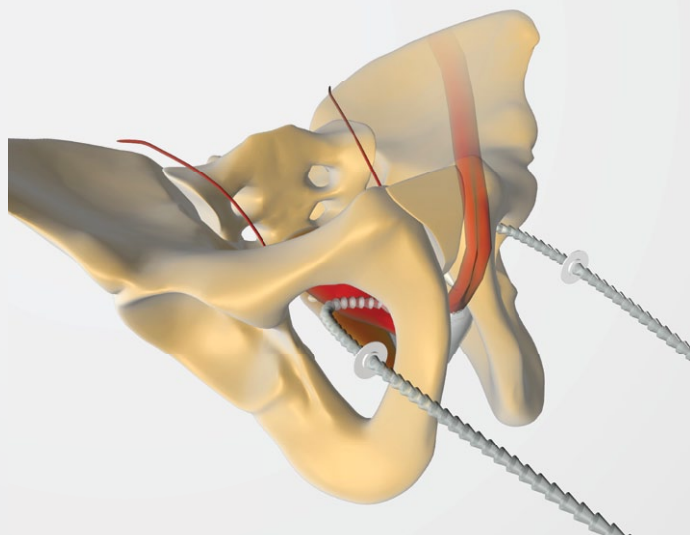
Keywords: male urinary incontinence, postprostatectomy incontinence, male sling surgery, sling system Argus.

ЛИТЕРАТУРА

- Fowler F.J. Jr., Barry M.J., Lu- Yao G., Roman A., Wasson J., Wennberg J.E. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-90 (Updated June 1993) // Urology. 1993. Vol. 42. P. 622-629.
- Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. eds. Incontinence: management. In 3rd International Consultation on Incontinence 2004. 1252 p.
- Kao T.C., Crues D.E., Garner D., Garner D., Foley J., Seay T., Friedrichs P., Thrasher J.B., Mooneyhan R.D., McLeod D.G., Moul J.W. Multicentre patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy // J Urol. 2000. Vol. 163. P. 858-864.
- Tse V., Stone A.R. Incontinence after prostatectomy: the artificial sphincter // BJU Int. 2003. Vol. 92. P. 886-889.
- Schaeffer A.J. Editorial: prostatectomy incontinence // J Urol. 2002. Vol. 167, № 2. P. 602.
- Hubner W.A., Schlarp O.M. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy // BJU Int. 2005. Vol. 96. P. 587-594.
- Schaeffer A.J., Clemens C.J., Ferrari M., Stamey T.A. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence // J Urol. 1998. Vol. 159. P. 1510-1515.
- Gozzi C., Becker A.J., Bauer R., Bastian P.J. Early results of transobturator sling suspension for male urinary incontinence following radical prostatectomy // Eur Urol. 2008. Vol. 54. P. 960-961.
- Dikranian A.H., Chang J.H., Rhee E.Y., Aboseif S.R. The male perineal sling: comparison of sling materials // J Urol. 2004. Vol. 172, № 2. P. 608-610.
- Ullrich N.F., Comiter C.V. The male sling for stress urinary incontinence: 24-month followup with questionnaire based assessment // J Urol. 2004. Vol. 172, № 1. P. 207-209.
- Comiter C.V. The male sling for stress urinary incontinence: a prospective study // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 597-601.
- Schaal C.H., Costa R.P., Sala F.C., Vanni A.P., Cortez J.P. Longitudinal urethral sling with prepubic and retropubic fixation for male urinary incontinence // Int Braz J Urol. 2004. Vol. 30, № 4. P. 307-311.
- Cetinel B., Demirkesen O., Kural A.R., Onal B., Alan C. Polypropylene mesh tape for male sphincteric incontinence // Scand J Urol Nephrol. 2004. Vol. 38, № 5. P. 396-400.
- John H. Bulbourethral composite suspension: a new operative technique for post-prostatectomy incontinence // J Urol. 2004. Vol. 171, № 5. P. 1866-1870.
- Samli M., Singla A.K. Absorbable versus nonabsorbable graft: outcome of bone anchored male sling for post-radical prostatectomy incontinence // J Urol. 2005. Vol. 173, № 2. P. 499-502.
- Madjar S., Jacoby K., Giberti C., Wald M., Halachmi S., Issaq E., Moskovitz B., Beyar M., Nativ O. Bone anchored sling for the treatment of postprostatectomy incontinence // J Urol. 2001. Vol. 165. P. 72-76.
- Hubner W.A., Schlarp O.M. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy // BJU Int. 2005. Vol. 96. P. 87-94.
- Romano S.V., Metrebian S.E., Vaz F., Muller V., D'Ancona C.A., Costa D.E., Souza E.A., Nakamura F. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 533-539.
- Marshall V., Pollack R., Miller C.H. Observation on urinary dysfunction after excision of the rectum // J Urol. 1946. Vol. 55. P. 409-416.
- Kaufman J.J. A new operation for male incontinence // Surg Gynecol Obstet. 1970. Vol. 131. P. 295-299.
- Castle E.P., Andrews P.E., Itano N., Novicki D.E., Swanson S.K., Ferrigni R.G. The mail sling for postprostatectomy incontinence: mean follow-up of 18 months // J Urol. 2005. Vol. 173. P. 1657-1660.
- Rehder P., Gozzi C. Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post radical prostatectomy // Eur Urol. 2007. Vol. 52. P. 860-866.
- Rehder P., Gozzi C. Re: surgical technique using Advance sling placement in the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence // Int Braz J Urol. 2007. Vol. 33. P. 560-561.
- Hübner W.A., Gallist H., Rutkowski M., Huber E.R. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence // BJU Int. 2011. Vol. 107, № 5. P. 777-782.

ARGUS
adjustable male sling

Promedon
People + Innovation



- Выбор технологии индивидуален для каждого случая
- Установка слинга как трансобтураторно, так и позадилобно
- Простая, понятная методика установки слинга
- В наборе все необходимые инструменты для проведения операции
- Среднее время установки слинга Argus – 49 минут*
- Малоинвазивная операция при максимальном контроле установки слинга
- Регулирование натяжения слинга во время и после операции для лучшего контроля недержания мочи
- Подходит для пациентов после лучевой терапии

* Hübner WA, Schlarp OM. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. BJU Int 2005; 96: 587–94

Уремический токсин паракрезол у больных с терминальной стадией ХПН

Uremic toxin p-cresol in terminal kidney failure patients

Sivkov A.V., Sinyukhin V.N.,
Bebeshko E.V.

Uremic toxins accumulate in patients with chronic kidney disease. These molecules may deteriorate the biochemical and physiological dysfunctions that define the uremic syndrome. Earlier studies concentrated on small water soluble and large middle molecules. However, the focus of the clinicians is shifting toward protein-bound uremic toxins recently. Protein-bound uremic toxins, including many kinds of different toxins, have been neglected for a long time and its clinical importance has been demonstrated in recent years. Para-cresol (p-cresol) belongs to the group of protein-bound uremic toxins and accumulates as renal function declines. In vivo, p-cresol exists predominantly as conjugated p-cresol sulfate and p-cresol glucuronide. However, previous reports demonstrated various toxic effects of total p-cresol in vitro. Their emphasis was placed on total p-cresol since the determination methods were based on deproteinization by acidification, leading to the disintegration of conjugates by hydrolysis. It was established that the production of conjugates correlates significantly with synthesis of maternal substance and its total concentration after hydrolysis reflects toxic effect. In our studies for quantification of total p-cresol we used high pressure liquid chromatography method after deproteinization of samples by acidification. It was found that in healthy control a total concentration of p-cresol was $6.8 \pm 3.4 \mu\text{mol/l}$. In haemodialysed patients it was $48 \pm 8.7 \mu\text{mol/l}$. In septic haemodialysed patients, there was a trend towards higher values ($78 \pm 9.3 \mu\text{mol/l}$). It seems to us that very high concentrations of p-cresol in terminal kidney failure may be useful as a prognostic factor of inflammatory disease.

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, Е.В. Бебешко

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы научный прогресс и внедрение его достижений в медицинскую науку привели к коренному пересмотру взглядов на патогенез многих заболеваний. Это касается и почечной недостаточности. В настоящее время можно утверждать, что клинические проявления почечной недостаточности в значительной степени определяются накоплением в организме больного большого количества еще не идентифицированных продуктов метаболизма органических соединений, которые в норме выводятся с мочой с помощью активных транспортных механизмов и не удаляются гемодиализом. Поэтому в термин «уремия» нельзя включить только изменения внеклеточного объема жидкости, накопление неорганических ионов и отсутствие в организме больного целого ряда соединений, вырабатываемых в почечной паренхиме и необходимых для нормальной функции. Адекватное восстановление гомеостаза у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) происходит только после трансплантации почки, когда восстанавливается выведение уремических токсинов. Следует признать, что с помощью различных терапевтических методов лечения процесс декомпенсации почечной функции замедляется.

К сожалению, стандартные методы оценки функции почек в до-

статочной степени не отражают тяжести метаболических изменений в организме больного. Признаки уремии, типичные для терминальной стадии почечной недостаточности, могут присутствовать и у больных с относительно приемлемой функцией почек. Исследование, проведенное в США на 8 млн больных с почечной недостаточностью, выявило симптомы, характерные для терминальной ХПН, при скорости клубочковой фильтрации в пределах $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ [1].

Только относительно небольшой части больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе, удастся провести трансплантацию почек. Так, согласно американским данным, в 2004 г. только трети больных с терминальной ХПН удалось провести трансплантацию почек. Некоторые больные находились на диализе десятилетиями, но в среднем их 5-летняя выживаемость составляла 35%, по разным причинам они госпитализировались в стационар дважды в год, а их качество жизни можно оценить как «низкое» [2].

Симптоматика, проявляющаяся у диализных больных, в полной мере не может быть отнесена к классической уремии. У этих больных появилось новое заболевание, которое Depner T.A. очень метко назвал «резидуальным синдромом» [3]. Он включает в себя все недостатки лечения диализного больного: сильные колебания внеклеточного

объема жидкости, продолжительный контакт с бионесовместимыми материалами, неадекватная коррекция электролитного баланса, ацидоз и гиперфосфатемия. Хотя «ризидуальный синдром» – это комплексное понятие, можно с большим основанием утверждать, что в значительной степени его клинические проявления обусловлены накоплением в организме больного продуктов метаболизма органических соединений. Действительно, терапия гемодиализом начинается в тех случаях, когда скорость клуберулярной фильтрации составляет только 7% от нормальной, а клиника уремии в полном разгаре. Диализ только уменьшает симптомы уремии и сохраняет жизнь больного, но полностью не решает проблему лечения уремического состояния [3]. С другой стороны, успешная трансплантация почки, которая восстанавливает скорость клуберулярной фильтрации в пределах 50% от нормальных величин, приводит к значительному уменьшению выраженности «ризидуального синдрома» и улучшению качества жизни: восстановлению сна, ментальности, общего физического состояния, сексуальной функции у взрослых и роста у детей [4].

Хотя известно, что растворимые органические соединения, накапливающиеся при уремии, определяют клинику течения заболевания, выделить и идентифицировать то или иное вещество, точно связанное с определенным симптомом, необычайно сложно, так как большое количество симптомов обуславливается наличием большого числа органических соединений. По мнению The European Toxins Working Group развитие хроматографии и масс-спектрометрии только расширяет список определяемых веществ [5]. Структура их весьма разнообразна – это пептиды, гуанидины, фенолы, индолы, алифатические амины, фураны, полиолы, нуклеозиды, дикарбоновые кислоты карбонилы

и.т.д. Пептиды не выводятся при гемодиализе, количество гуанидинов в крови увеличивается у диализного больного и их полное выведение проблематично, алифатические амины имеют большой объем распределения и поэтому их выведение затруднено, полиолы выводятся только после метаболизма в почках, фенолы и фураны прочно связаны с альбумином и их невозможно вывести при диализе. Большинство этих веществ (например, фенолы) образуется при метаболизме пищевых продуктов кишечной флорой или просто поступает в организм в измененном виде.

В последние годы мировое медицинское сообщество всеми способами пытается решить проблему выведения уремических токсинов, находящихся в свободном состоянии в кровотоке. В исследовании НЕМО было показано, что проведение диализной процедуры три раза в неделю не способно вывести низкомолекулярные белки и мочевину [6], их выведение можно увеличить гемодиализацией [7]. Встал вопрос об увеличении продолжительности времени диализа. Этого можно добиться за счет проведения ночных сессий или проведения процедуры шесть раз в неделю. Было установлено, что проведение ночного гемодиализа вызывает увеличение выведения растворенных органических веществ и продолжительности сна [8]. Однако выведение уремических токсинов сильно связанных с белком остается проблематичным. Это связано не с их молекулярным весом, а с тем, что при гемодиализе выводятся вещества, находящиеся в свободном состоянии. Установлено, что некоторые из связанных с белком субстанций, необычайно токсичны и их уровень в крови в несколько раз превосходит уровень веществ, находящихся в свободном состоянии [8]. В этом году в Journal of renal nutrition был опубликован новый список этих соединений. К ним относятся:

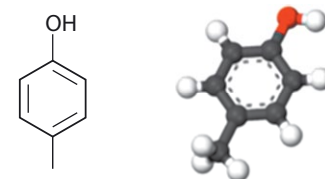


Рисунок 1. Скелетная формула и 3D модель паракрезола

- конечные продукты гликирования, накопление которых стимулирует воспалительную реакцию и вызывает сосудистые заболевания;
- 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуран-пропионовая кислота (СМРФ), блокирующая связывание лекарственных веществ с альбумином и вызывающая нейропатию и анемию;
- цитокины, диметилгуанидин, тормозящий активность Са-АТФазы;
- гиппуровая кислота, вызывающая нетолерантность к глюкозе и блокаду связывания лекарств с белком;
- гомоцистеин, накопление которого приводит к возникновению сосудистых заболеваний и детоксификации;
- индол-3-уксусная кислота, обладающая цитотоксичностью и способная вызвать нейропатию. Следует отметить индоксил сульфат, который может снизить функцию цитовидной железы, эндотелия, детоксификацию, блокировать репаративные процессы, реакцию остеобластов на паратгормон и связывание лекарств с белком, стимулировать оксидативный стресс и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры и кальцификацию аорты;
- кинуренин и хинолиновая кислота, вызывающие нейропатию;
- фенолуксусная кислота, тормозящая выработку NO. Особое внимание вызывают фенолы, приводящие к дисфункции иммунной системы и нейропатии [9].

Самое большое количество работ, посвященных исследованию уремических токсинов, занимает р-крезол (рисунок 1). Он образуется в кишечнике из тирозина при

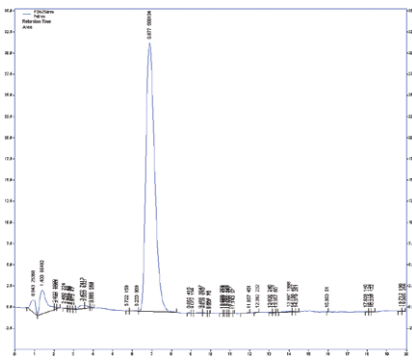


Рисунок 2. Хроматограмма стандартного раствора р-крезола

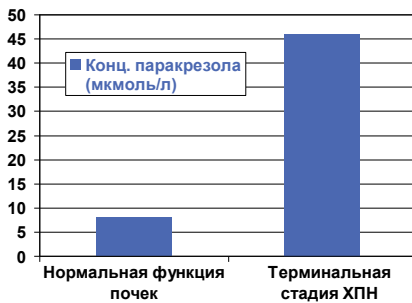


Рисунок 3. Концентрация паракрезола при нормальной функции почек и терминальной ХПН

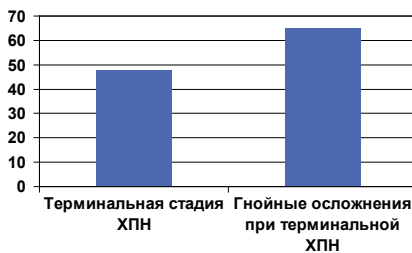


Рисунок 4. Концентрация паракрезола у больных с терминальной стадией ХПН на фоне гнойных осложнений в мкмоль/л

участии *Enterobacteria* и *Clostridium perfringens*. Тирозин сначала превращается в 4-гидроксифенилуксусную кислоту или гидроксibenзойную кислоту и при последующем декарбоксилировании – в р-крезол или фенол. Он является предиктором не только сердечно-сосудистой, но и общей летальности у больных с ХПН. Показано, что р-крезол тормозит, вызванный цитокинами, процесс экспрессии молекул адгезии на эндотелии, который является ключевым моментом в защите от бактериальной инфекции, а также образования ROS-активных кислородных соединений с последующей блокадой врожденного иммунитета

и повышения вероятности возникновения гнойных осложнений [10].

Целью настоящего исследования было налаживание жидкостно-хроматографического определения р-крезола и измерение его концентраций в крови больных с нормальной функцией почек и при терминальной стадии почечной недостаточности на фоне гнойно-воспалительных осложнений и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение р-крезола проводилось по модифицированному методу Niwa [11]. 1 мл сыворотки крови больного закипялся до pH = 1M раствором соляной кислоты и насыщался 1,0 г хлористого натрия. После этого проводилась экстракция пробы этилацетатом, и она центрифугировалась при 2000 оборотах в минуту. Различные количества надосадка вводились в хроматограф. Для количественного определения р-крезола была построена калибровочная кривая в пределах концентраций 0-150 мкмоль/л. В качестве стандарта использовался р-крезол фирмы Fluka. Был приготовлен его водный раствор, различные разведения которого прошли стандартную процедуру экстракции. Хроматографирование проходило на жидкостном хроматографе Finnigan Surveyor® фирмы Thermo scientific на колонке BDS Hypersil C18 в системе ацетонитрил–вода (15/75) в изократическом режиме при скорости потока 0,5 мл в минуту. Использовался диодно-матричный детектор, определение проводилось при 280 нм, время удерживания р-крезола составило 7,5 мин. На рисунке 2 представлена хроматограмма стандартного раствора р-крезола.

Основную группу использования составили 9 больных с терминальной стадией почечной недостаточности, которые проходили лечение в отделении оперативной нефрологии и пересадки почки

НИИ урологии. Контрольную группу составили 6 больных с варикоцеле, не имеющие соматических заболеваний. У трех больных основной группы развилось септическое состояние, и у них было проведено повторное определение концентрации р-крезола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большое количество данных по концентрации р-крезола в крови больных было получено в семидесятых годах прошлого века. De Smet с соавт. опубликовали данные о концентрации этого соединения у больных с терминальной ХПН, которая составляла в среднем 108 ± 53 мкмоль/л. Наибольший зарегистрированный уровень этого вещества был 248 мкмоль/л [12]. Другие авторы приводят несколько иные результаты. Так, концентрация общего р-крезола у больных на гемодиализе составляла 89 ± 49 мкмоль/л, при этом содержание свободного соединения было 11 ± 9 мкмоль/л. [13]. В работе Niwa [11] у больных с терминальной ХПН эта величина равнялась 50 ± 29 мкмоль/л, на перитонеальном диализе концентрация р-крезола была 62 ± 20 мкмоль/л.

Показано, что *in vivo* р-крезол существует в основном в виде двух почти полностью связанных с альбумином соединений: р-крезол сульфата и глюкоронида, неконъюгированное соединение определяется в очень небольших количествах [14]. Следует отметить, что практически все лабораторные исследования токсикологического профиля этого вещества основаны на методе депротеинизации р-крезола методом ацидификации, что приводит к гидролизу конъюгатов и определению общего р-крезола [15]. Кроме того, установлено, что существует прямая зависимость между продукцией р-крезола и образованием конъюгатов. Считают, что нет принципиальной разницы связан

ли токсический эффект с материнской субстанцией или конъюгатами [15]. В последнее время при мониторинге концентрации *p*-крезола в клинических условиях определяют общую концентрацию этого вещества, полученную после кислотного гидролиза сыворотки крови, а для детектирования соединения применяют диодно-матричный детектор, обладающий большой чувствительностью и дающий возможность значительно упростить процедуру пробоподготовки перед хроматографированием [16]. Мы в своих исследованиях также использовали эту возможность и проводили определение концентрации общего *p*-крезола. Оказалось, что концентрация общего *p*-крезола у больных с нормальной функцией почек составляла $6,8 \pm 3,4$ мкмоль/л. При терминальной стадии почечной недостаточности она увеличивалась до $48 \pm 8,7$ мкмоль/л

(рисунок 3). Эти результаты вполне соответствуют приведенным выше литературным данным. У трех больных эта величина была значительно выше и составляла $78 \pm 9,3$ мкмоль/л, что позволило нам выделить их в отдельную группу. У этих пациентов в последующем, как правило, возникали септические состояния (рисунок 4). Из литературы известно, что *p*-крезол тормозит функцию лейкоцитов [17]. Кроме того, было установлено, что это соединение ингибирует ROS-продукцию у стимулированных лейкоцитов и экспрессию CD 11b на полинуклеарах [18], подавляет, вызванную цитокинами, экспрессию молекул адгезии на эндотелии, что считается ключевым моментом защиты от бактериальных инфекций [19]. Согласно мнению de Carvalho с соавторами (2011) [18] накопление *p*-крезола является прогностическим фактором возникновения ин-

фекционного процесса у больных с ХПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности определяются высокие концентрации уремического токсина *p*-крезола. Его средняя концентрация у больных с терминальной ХПН на гемодиализе составляла $48 \pm 8,7$ мкмоль/л. У отдельной группы пациентов она была еще более высокой и равнялась $78 \pm 9,3$ мкмоль/л. У этой группы пациентов возникло септическое состояние. По-видимому, высокая концентрация *p*-крезола в крови больных с терминальной ХПН может служить прогностическим фактором возникновения гнойных осложнений. Необходимо дальнейшее накопление клинического материала и исследование у этой группы пациентов клеточного и гуморально-го иммунитета. ■

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, уремические токсины, *p*-крезол, жидкостная хроматография.

Keywords: chronic kidney failure, uremic toxins, *p*-cresol, liquid chromatography.

ЛИТЕРАТУРА

- Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C., Briggs J.P., Eggers P.W., Lacher D.A., Hostetter T.H. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 180-188.
- USRDS 2006 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: U.S. Renal Data System, 2006.
- Depner T.A. Uremic toxicity: urea and beyond. // Semin Dial. 2001. Vol. 14. P. 246-251.
- Valderrabano F., Jofre R., Lopez-Gomez J.M. Quality of life in end-stage renal disease patients // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38. P. 443-464.
- Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argilés A., Baurmeister U., Brunet P., Clark W., Cohen G., De Deyn P.P., Deppisch R., Descamps-Latscha B., Henle T., Jörres A., Lemke H.D., Massy Z.A., Passlick-Deetjen J., Rodriguez M., Stegmayr B., Stenvinkel P., Tetta C., Wanner C., Zidek W. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 1934-1943.
- Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K., Daugirdas J.T., Greene T., Kusek J.W., Allon M., Bailey J., Delmez J.A., Depner T.A., Dwyer J.T., Levey A.S., Levin N.W., Milford E., Ornt D.B., Rocco M.V., Schulman G., Schwab S.J., Teehan B.P., Toto R., Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis // N Engl J Med. 2002. Vol. 347, № 25. P. 2010-2019.
- Canaud B., Morena M., Leray-Moragues H., Chalabi L., Cristol J.P. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? // Hemodial Int. 2006. Vol. 10, Suppl 1. P.5-12.
- Hanly P.J., Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis // N Engl J Med. 2001. Vol. 344. P. 102-107.
- Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Neiryck N., Glorieux G. An update on protein-bound uremic retention solutes // J Ren Nutr. 2012. Vol. 22, № 1. P. 90-94.
- Dou L., Cerini C., Brunet P., Guilianelli C., Moal V., Grau G., De Smet R., Vanholder R., Sampol J., Berland Y. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. // Kidney Int. 2002. Vol. 62, № 6. P. 1999-2009.
- Niwa T. Phenol and p-cresol accumulated in uremic serum measured by HPLC with fluorescence detection // Clin Chem. 1993. Vol.39, № 1. P. 108-111.
- De Smet R., David F., Sandra P., Van Kaer J., Lesaffer G., Dhondt A., Lameire N., Vanholder R. A sensitive HPLC method for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure // Clin. chim. Acta. 1998. Vol. 278. P. 1-21.
- Wengle B., Hellström K. Volatile phenols in serum of uraemic patients // Clin Sci. 1972. Vol. 43. P. 493-498.
- De Loor H., Bammens B., Evenepoel P., De Preter V., Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum // Clin. Chem. 2005. Vol. 51, № 8. P. 1535-1538.
- De Smet R., Van Kaer J., Van Vlem B., De Cubber A., Brunet P., Lameire N., Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis // Clin. Chem. 2003. Vol. 49, № 3. P. 470-478.
- Cheng-Jui Lin, Chih-Kuang Chuang, Hsuan-Liang Liu, Tuen-Jen Wang Han-Hsiang Chen, Fang-Ju Sun and Chih-Jen Wu The serum levels of P-cresol and Indoxyl sulfate in different hemodialysis vintage // J Clin Medicine and Research. 2011. Vol. 3, № 8. P. 114-119.
- Vanholder R., De Smet R., Waterloos M.A., Van Landschoot N., Vogel-eere P., Hoste E., Ringoir S. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: characterization of the role of p-cresol. // Kidney Int. 1995. Vol. 47. P. 510-517.
- de Carvalho J.T. Jr, Dalboni M.A., Watanabe R., Peres A.T., Goes M.A., Manfredi S.C., Canziani M.E., Cendoroglo G.S., Guimarães-Souza N., Batista M.R., Cendoroglo M. Effects of spermidine and p-cresol on polymorphonuclear cell apoptosis and function // Artif Organs. 2011. Vol. 35, № 2. P. 27-32.
- Laetitia Dou, Claire Cerini, Philippe Brunet, Catherine Guilianelli, Valérie Moal, Georges Grau, Rita De Smet, Raymond Vanholder, José Sampol and Yvon Berland. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines // Kidney International 2002. Vol. 62, P. 1999-2009.

Механизм повреждения мочеиспускательного канала при травме костей таза у мужчин

Urethra damage mechanism among male patients with pelvic injury

Sivkov A.V., Verzin A.V., Pen'kov P.L., Lazarev A.F., Solod Eh.N., Gadushauri Ja.G.

The article is devoted to one of the most complicated and least studied problems of modern surgery, traumatology and urology – the combined post-traumatic injuries of the pelvis and lower urinary tract. Current medical problem is that there is no clearly developed scheme of cooperative examination and management of such patients by urologists and traumatologists.

The article considers etiological factors and mechanism of injury of the lower urinary tract in fractures of the pelvis. Particularities of the anatomical structure of the pelvic and urogenital diaphragm and urethra are the basis for understanding the pathogenesis of urethral injury. In various fractures of pelvis and especially the front half ring, the most frequently damaged part of urethra is membranous and / or bulbous. Degree and severity of urethral damage (from strain to rupture) depends on the strength and speed of reduction of the pelvic diaphragm and the extent of damage and displacement of pelvic bones. Complications after pelvic trauma can manifest clinically by different voiding disorders: from acute urinary retention up to a total urinary incontinence. In males damage of the front half-ring of the pelvis and ischial bones often results erectile dysfunction.

The successful solution of urological problems in these patients is possible only in case of cooperative actions of urologists and traumatologists. It is necessary to develop a diagnostic algorithm for patients with combined injuries of pelvis and urethra, to introduce modern methods of diagnostics and to develop an adequate phased treatment strategy.

А.В. Сивков, А.В. Верзин, П.Л. Пен'ков, А.Ф. Лазарев, Э.Н. Солод, Я.Г. Гадуштури

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ,

ЦИТО им. Н.Н. Приорова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Оперативное лечение последствий повреждений костей таза и нижних мочевыводящих путей – одна из сложных и наименее разработанных проблем современной хирургии,

травматологии и урологии. Большое количество неудовлетворительных результатов лечения больных с данной патологией является следствием неоправданного применения консервативного лечения и неудачных оперативных вмешательств. Количество пациентов с данным видом травмы из года в год постоянно увеличивается, что связано в первую очередь с ростом транспортного травматизма.

Ситуация усугубляется отсутствием четко разработанной схемы обследования и оказания совместной квалифицированной медицинской помощи урологами и травматологами этой группе пациентов. При этом одной из главных проблем при оперативном лечении в этом случае данной группы пациентов является правильный и научно обоснованный выбор травматологами и урологами не только того или иного оперативного пособия, но и последовательности выполнения урологического и/или травматологического этапов.

Несомненная социальная значимость и актуальность этой про-

блемы побудила нас создать совместную группу, состоящую из травматологов и урологов ведущих учреждений России – ЦИТО им. Н.Н. Приорова и НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ. Основной задачей созданной группы была разработка алгоритма обследования пациентов с сочетанными застарелыми травмами таза и уретры и выработка наиболее адекватной лечебной тактики, включая этапность оперативного лечения.

Абсолютное большинство повреждений таза в результате переломов костей, разрывов фиброзно-хрящевых структур сочленений характеризуется нарушением непрерывности и стабильности тазового кольца и относится к категории дезинтегрирующих повреждений. В большинстве случаев отмечается множественный характер повреждений таза – возникновение нескольких травматических очагов в одном или разных анатомических отделах (переднее полукольцо, заднее полукольцо, вертлужная впадина). По данным ЦИТО повреждения органов мочевыделительной системы при таких травмах составляют 45 % всех сочетанных повреждений, причем в половине случаев они характеризуются нарушением

анатомической целостности органов – разрывом почек (8,3%), мочевого пузыря (25%), уретры и мочевого пузыря (4,2% всех повреждений органов мочевыделительной системы) [1].

Преобладающей причиной образования стриктуры уретры в настоящее время является последствие травмы мочеиспускательного канала. Закрытые повреждения мочеиспускательного канала в мирное время, как правило, бывают следствием транспортного и промышленного травматизма, реже – бытового, в военное время – результатом насыщенности современной армии техникой и применения оружия, обладающего большой разрушительной силой [2-5]. При травматическом повреждении уретры полный ее разрыв наблюдается в 65% наблюдений, частичный – в 35% [6].

В 68-84% причиной повреждения заднего отдела уретры является автомобильная травма, в 25-60% – падение на промежность [4, 5, 7]. По данным Palmer J.K. et al. переломы костей таза сочетаются с повреждением уретры в 10% наблюдений [8]. В свою очередь, практически все повреждения мембранозного отдела уретры, вызванные тупой травмой, сочетаются с повреждением костей таза. Кроме того, по данным Carlin V.I. et al. повреждение уретры сочетается с травмой мочевого пузыря в 10-20% [9]. Повреждения тазовых органов чаще всего встречаются у лиц в возрасте до 30 лет [10]. По данным Perry M.O. и Husmann D.A. повреждения уретры при травме таза у женщин встречается в 1-6% наблюдений, они обусловлены воздействием костных отломком и часто сочетаются с повреждениями прямой кишки (30%) и влагалища (75%) [11, 12].

Повреждения переднего отдела уретры у мужчин встречаются в три раза реже, чем повреждения заднего ее отдела, что связано с анатомическими особенностями отдела уретры, в частности высокой подвижностью висячего отдела

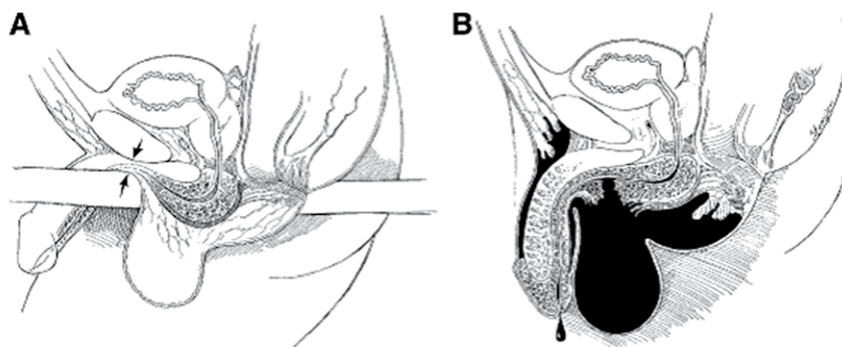


Рисунок 1. Механизм повреждения передней уретры при тупой травме. А – Повреждение уретры вследствие сдавления между предметом и лобковым симфизом. В – Мочевые затеки вследствие повреждения передней уретры

уретры [13]. Травмы переднего отдела уретры составляют лишь 10% из всех повреждений нижних мочевыводящих путей [14]. Основной причиной повреждений переднего отдела уретры является тупая травма или проникающее ранение. При тупой травме промежности в 85% случаев повреждается бульбозный отдел уретры [15]. Причиной этого является анатомическая фиксация данного отдела уретры к лобковым костям и ее сдавление между ними и травмирующим предметом. В отличие от повреждений заднего отдела уретры, которые очень часто сочетаются с повреждениями других органов, травма переднего отдела уретры чаще бывает изолированной. Более того, травма переднего отдела уретры часто остается незамеченной пациентами, и они обращаются за медицинской помощью через несколько месяцев с жалобами на затруднение мочеиспускания из-за развития стриктуры [16].

Механизм и локализация травмы передней уретры и пути распространения мочевых затеков при ее повреждении представлены на рисунке 1.

Анатомо-физиологической особенностью тазового кольца является его жесткость, что позволяет удерживать тело в вертикальном состоянии. Кости тазового кольца отличаются малой подвижностью и большой прочностью, способны выдерживать давление массой от 200 до 1115 кг. Жесткость тазового кольца обеспечивается за счет сухо-

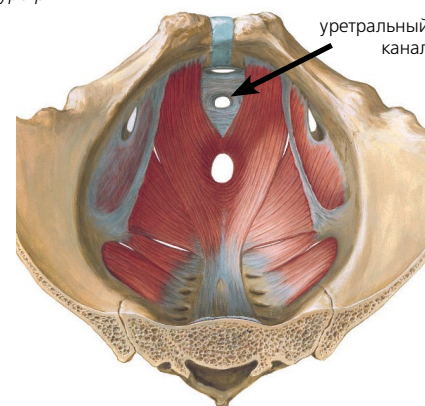


Рисунок 2. Тазовое кольцо мочеполовой диафрагмы у мужчин

жильного и связочного аппаратов. Менее прочно лонно-седалищное сочленение, составляющее переднее полукольцо. Более прочными характеристиками обладают крестцово-повздошные сочленения (заднее полукольцо).

Особенностью связочного аппарата костей таза является то, что при травме со смещением костей по плоскости более 2-3 мм происходят различные необратимые повреждения связочного аппарата переднего и/или заднего полукольца. Поэтому при различных переломах костей таза почти всегда повреждается и связочный аппарат переднего и/или заднего полукольца.

Внутри тазового кольца равномерно и индивидуально «растянут», в зависимости от конфигурации таза, мембранозный отдел уретры, состоящий из мышечно-фасциальных образований. Тазовый отдел диафрагмы анатомически располагается внутри малого таза, спереди прикрепляется к внутренним по-

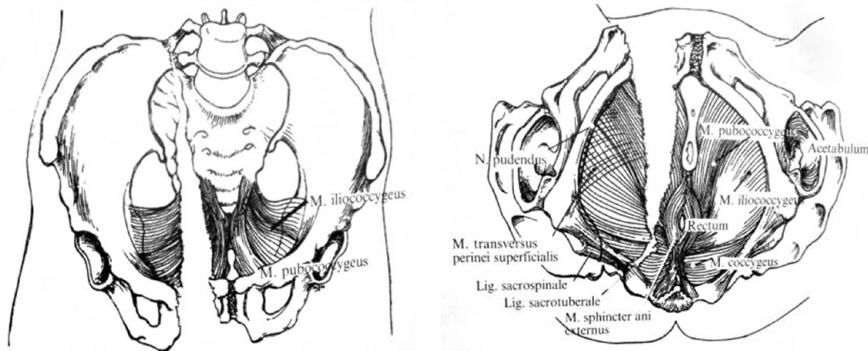


Рисунок 3. Механизм повреждения мочеполовой диафрагмы при травме костей таза (переднего полукольца) в прямой и задней проекции

верхностям лонно-седалищных костей, а сзади – к крестцу. За счет этого тазовые органы удерживаются от выпадения. Через тазовый отдел диафрагмы проходит уретральный канал, который располагается в непосредственной близости от переднего полукольца таза (рисунок 2).

Протяженность мембранозного отдела уретры составляет 1-1,5 см, толщина стенки уретры – 0,15 мм. Этот отдел является наружным сфинктером уретры, отвечающим за удержание мочи. Именно тесное анатомо-топографическое расположение мембранозного отдела уретры внутри тазового кольца при травмах таза с повреждением переднего его полукольца приводит часто к различным повреждениям в области этого отдела уретры. У мужчин с обеих сторон от нижних поверхностей седалищных костей располагаются кавернозные тела и поэтому, как правило, при травмах переднего полукольца таза повреждается не только уретральный канал, но и кавернозные тела, что приводит к различным формам нарушений эректильной функции [8, 10].

При травме таза нарушается конфигурация тазового кольца, меняется степень натяжения тазового отдела диафрагмы, особенно это выражено на стороне повреждения. Внешний удар в область костей таза может быть причиной деформаций тазового отдела диафрагмы. Травма и возникновение болевого синдрома приводят к резкому сокращению тазового отдела диафрагмы в противоположную сторону от нанесенного внешнего воздействия, что приводит к различным нарушениям

мочеиспускательного канала. Степень и характер повреждения мембранозного отдела уретры (от надрыва до разрыва) зависят от силы, скорости сокращения тазового отдела диафрагмы и степени повреждения и смещения костей таза. Протяженность и локализация различных повреждений тазового отдела диафрагмы зависят от механизма и места повреждения. При различных переломах костей таза, и особенно переднего полукольца, наиболее часто повреждаются мембранозный и/или бульбозный отдел уретры. На рисунке 3 представлен механизм нарушения целостности костных структур таза и повреждения тазовой диафрагмы фиксированной к этим структурам.

Застарелые переломы костей таза, сочетающиеся с повреждениями уретры, относятся к наиболее сложным в оперативном смысле вмешательствам. Это, в первую очередь, связано с тем, что выполнение различных уретропластик с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания в некоторых случаях бывает невозможно из-за выраженных различных посттравматических деформаций костей таза.

Сочетанная или комбинированная политравма относится к разряду наиболее тяжелых и, как правило, сопровождается не только с повреждениями костей таза и уретры, но и поражением жизненно важных органов – головного мозга, позвоночника, органов брюшной полости и т. д. Поэтому в остром периоде при поступлении пациентов в стационар в состоянии шока и кровотечения,

угрожающих жизни, медицинская помощь направлена на спасение пострадавшего. Оценке степени выраженности травматологических и урологических повреждений на этом этапе уделяется минимальное внимание, если нет повреждений тазовых органов, требующих ушивания и дренирования. При поступлении в стационар пациентов с травмами таза и нарушением самостоятельного мочеиспускания или различной степени уретроррагии урологи ограничиваются установкой эпицистостомы с целью дренирования мочевого пузыря. При поступлении таких пациентов в травматологические отделения травматологи ограничиваются консервативным лечением – постельный режим и вынужденное положение на спине на 1,5-3 месяца. На этом этапе мало кто из специалистов обращает необходимое внимание на характер и степень повреждений костей таза и органов мочеполовой системы [2, 4, 17, 18].

Именно это в большинстве наблюдений становится основной причиной неудач различных видов уретропластики и возникающих после нее осложнений. К осложнениям уретропластики в этих ситуациях относится формирование рецидивных стриктур и облитераций, образование свищей различных локализаций. При восстановлении проходимости мочеиспускательного канала после уретропластики могут возникнуть такие осложнения, как различные формы недержания мочи, связанные с повреждением мембранозного отдела уретры, а также развитие ретроградной эякуляции при повреждении шейки мочевого пузыря.

Эти осложнения могут быть связаны как с выраженными посттравматическими деформациями костей таза, так и с отсутствием проведения необходимого обследования на предоперационном этапе для получения полноценной информации о состоянии больного, как травматологами, так и урологами.

Различные застарелые травматические деформации тазового кольца,

как правило, сочетаются с переломами переднего полукольца со смещением и/или наличием отломков в проекции мочеиспускательного канала и/или передней стенки мочевого пузыря. Как правило, повреждение уретры при травме таза возникает в области бульбо-мембранозного отдела. Один из факторов повреждения уретры связан со смещением костных фрагментов таза в проекцию мочеиспускательного канала, что может приводить к частичному или полному сдавливанию и/или повреждению уретры с формированием в дальнейшем ее стриктуры или/и облитерации или свища. На рисунке 4 представлена совмещенная антеградная фиброцистоуретрография с ретроградной уретрографией в прямой проекции с неправильно сросшимся переломом седалищной кости слева, посттравматической облитерацией уретры и цистостомой. На снимке определяются множественные остеофиты, механическое сдавление уретры, а в проксимальной части бульбозного отдела уретры определяется облитерация уретры. Убедительно судить о наличии костных фрагментов в проекции облитерации уретры не представляется возможным. При выполнении компьютерной томографии костей таза с уретроцистографией, у этого пациента определяется механическое сдавление уретры фрагментом седалищной кости (рисунок 5).

У мужчин повреждение переднего полукольца таза и седалищных костей, особенно со смещением, часто приводит к эректильной дисфункции. Причинами этого могут быть повреждения кавернозных тел у мест прикрепления к костям таза, нарушение иннервации и повреждение сосудов полового члена.

Таким образом, осложнения после травмы таза у мужчин и женщин клинически проявляются не только различными нарушениями опорно-двигательного аппарата, но различными расстройствами мочеиспускания от острой его задержки до тотального недержания мочи. Неэффективность неоднократных попыток уретропластики в дальнейшем может привести к необходимости пожизненного дренирования мочевого пузыря цистостомой. При возникновении недержания мочи она может быть устранена установкой искусственного сфинктера мочевого пузыря или слинговой операцией, как у мужчин, так и у женщин. Серьезными осложнениями травмы таза у мужчин является нарушение потенции (эректильная дисфункция) и/или возникновение ретроградной эякуляции, что приводит к бесплодию. В связи с увеличением количества сочетанных травм костей таза и мочевыводящих путей последние годы резко увеличилось число инвалидов и количество разводов в этой группе пациентов.



Рисунок 4. Совмещенная антеградная фиброцистоуретрография с ретроградной уретрографией в прямой проекции (объяснения в тексте)

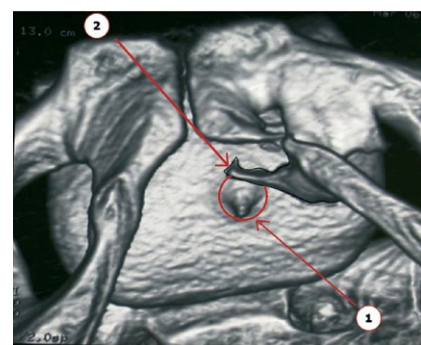


Рисунок 5. Компьютерная томография костей таза с уретроцистограммой задняя проекция
1 – шейка мочевого пузыря;
2 – костный отломок седалищной кости

Таким образом, серьезные осложнения со стороны нижних мочевых путей в результате травмы таза вызывают необходимость разработки и внедрения в практику травматологов и урологов алгоритма диагностики и лечения этих тяжелых осложнений не только для их лечения, но и для социальной адаптации пострадавшего. ■

Ключевые слова: травма костей таза, травма уретры, стриктура уретры, механизм повреждения уретры при травме.

Keywords: pelvic trauma, urethra trauma, urethral stricture, mechanism of urethral injury in pelvic trauma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Травматология. Национальное руководство / Под ред. Котельников Г.П., Миронов С.П. М: ГЭОТАР-Медиа. 2008.
2. Pokorny M., Pontes J.E., Pierce J.M. Jr. Urological injuries associated with pelvic trauma // J Urol. 1976. Vol. 121. P. 455-457.
3. Flaherty J.J., Kelley R., Burnett B., Bucsy J., Surian M., Schildkraut D., Clarke B.G. Relationship of pelvic bone fracture patterns to injuries of urethra and bladder // J Urol. 1968. Vol. 99. P. 297-300.
4. Fallon B., Wendt J.C., Hawtrey C.E. Urological injury and assessment in patients with fractured pelvis // J Urol. 1984. Vol. 131. P. 712-714.
5. Шлецов И.П., Глухарев А.Г. Повреждения органов мочеполовой системы. Л. 1972. С. 101-159.
6. Webster G.D. Perineal repair of membranous urethral stricture // Urol Clin North Am. 1989. Vol. 16. P. 303-312.
7. Koraitim M.M. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management // J Urol. 1996. Vol. 156. № 4. P. 1288-1291.
8. Palmer J.K., Benson G.S., Corriere J.N. Jr. Diagnosis and initial management of urological injuries associated with 200 consecutive pelvic fractures // J Urol. 1983. Vol. 130. P. 712-714.
9. Carlin B.I., Resnick M.I. Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury // Semin Urol. 1995. Vol. 13. № 1. P. 9-24.
10. Mundy A.R. Pelvic fracture injuries of the posterior urethra // World J Urol. 1999. Vol. 17. № 2. P. 90-95.
11. Perry M.O., Husmann D.A. Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures // J Urol. 1992. Vol. 147. № 1. P. 139-143.
12. Venn S.N., Greenwell T.J., Mundy A.R. Pelvic fracture injuries of the female urethra // BJU Int. 1999. Vol. 83. № 6. P. 626-630.
13. Chapple C.R. Urethral injury // BJU Int. 2000. Vol. 86. № 3. P. 318-326.
14. Morey A.F., McAninch J.W. Reconstruction of traumatic posterior urethral strictures // Tech Urol. 1997. Vol. 3. № 2. P. 103-107.
15. Armenakas N.A., McAninch J.W. Acute anterior urethral injuries: diagnosis and initial management / In: McAninch J.W., editor. Traumatic and reconstructive urology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 54.
16. Hernandez J., Morey A.F. Anterior urethral injury // World J Urol. 1999. Vol. 17. № 2. P. 96-100.
17. Morey A.F., Hernandez J., McAninch J.W. Reconstructive surgery for trauma of the lower urinary tract // Urol Clin North Am. 1999. Vol. 26. № 1. P. 49-46.
18. Christopher M. Dixon, M.D. Diagnosis and Acute Management of Posterior Urethral Disruptions / In: McAninch J.W., editor. Traumatic and reconstructive urology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. P. 347-357.

Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии

Empirical Antibacterial Prophylaxis in Urology

Maksimov V.A., Yarovoy S.K., Stranadko M.V., Misyakova O.A.

Analysis of main positions of the antibacterial prophylaxis methods before surgical interventions and main requirements for antibacterial prophylaxis medications. Approaches to empirical antibiotic prophylaxis in surgeries on kidneys, ureters, bladder, prostate, scrotum organs, as well as reconstructive interventions using a fragment of intestine are stated. Separate review of antibacterial prophylaxis in surgical interventions on blood vessels of genitourinary system, implantation of penile, testicular prosthesis' and artificial bladder sphincter, and surgical treatment of injuries of the urogenital tract.

Possible infectious-inflammatory complications of most frequently performed surgeries in urological practice and ways of their prevention are analyzed in details. We reviewed the selection of antibacterial agents, depending on the patient's diagnosis, previously applied antimicrobial agents and the type of surgical intervention.

All proposed schemes are optimized in three areas: clinical effectiveness, economic feasibility, the epidemiological safety (prevention of multi-drug-resistant strains of microorganisms breeding).

Particular attention is paid to the choice of drug for empirical antibiotic prophylaxis in patients with severe comorbidities, affecting the pharmacokinetics of drugs and reducing the immunological reactivity of the body – kidney failure and HIV infection.

*В.А. Максимов, С.К. Яровой,
М.В. Странадко, О.А. Мисякова*

Городская клиническая урологическая больница № 47, Москва

Термин «антимикробная (антибактериальная) профилактика» по мнению авторского коллектива руководства «Рациональная антимикробная фармакотерапия» – это «предупреждение инфекций, возникающих вследствие хирургических или других инвазивных вмешательств либо имеющих с ними связь, но не лечение фоновой инфекции, на устранение которой направлено хирургическое вмешательство» [1]. Из этого определения следует, что антибактериальная профилактика должна быть направлена исключительно против осложнений, развившихся в результате инфицирования непосредственно в момент проведения оперативного вмешательства. Предотвращение обострения «фоновой» инфекционно-воспалительного заболевания, например, хронического пиелонефрита, антибактериальной профилактикой не является. Остается вопрос, как вести больного с мочекаменной болезнью в периоперационном периоде? С одной стороны, предсуществующий хронический калькулезный пиелонефрит, находящийся в стадии ремиссии, исключает проведение антибактериальной профилактики. С другой стороны, стадия ремиссии не является показанием к антибактериальной терапии.

На кафедре клинической фармакологии РГМУ принято следующее

определение. «Антибактериальная профилактика – метод назначения антибактериальных препаратов с целью предупреждения возникновения, а не лечения уже развившейся бактериальной инфекции» [2]. На наш взгляд это определение более четко отражает суть антибактериальной профилактики, но слово «возникновение» требует коррекции. В урологической практике антибактериальная профилактика часто назначается не с целью предотвращения возникновения, а с целью предотвращения обострения уже имеющегося хронического процесса, как правило, простатита или пиелонефрита.

КОМУ И КАК ПРОВОДИТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ

Сегодня подавляющее большинство исследователей сошлись на том, что антибактериальная профилактика значительно снижает частоту инфекционно-воспалительных осложнений и однозначно оправдана при открытых, перкутанных и эндоскопических оперативных вмешательствах на почках, мочевых путях, мужских половых органах, за исключением трансуретральной резекции и биопсии предстательной железы (ПЖ) [1, 3-10].

Не показана антибактериальная профилактика при проведении цистоскопии у пациентов без сопутствующего иммунодефицита [1].

Открытым остается вопрос о необходимости проведения антибактериальной профилактики при трансуретральной резекции ПЖ, биопсии ПЖ, а также комплексном уродинамическом исследовании. Часть специалистов считает, что при выполнении последних профилактическое введение антибактериальных средств не влияет на частоту осложнений [11, 12].

По опыту ГКУБ № 47, антибактериальная профилактика позволяет существенно снизить частоту и тяжесть инфекционно-воспалительных осложнений при проведении трансуретральных оперативных вмешательств на ПЖ, а также биопсии ПЖ и комплексного уродинамического исследования у пациентов, имеющих хроническую инфекцию мочевых путей, цистостомический дренаж, страдающих сахарным диабетом, недостаточностью кровообращения и другими тяжелыми соматическими заболеваниями. Так как новообразования ПЖ характерны для пожилых мужчин, в массе своей соматически отягощенных, мы рекомендуем сопровождать антибактериальной профилактикой все эндоскопические вмешательства на ПЖ и все биопсии ПЖ.

Комплексное уродинамическое исследование требует антибактериальной профилактики у больных, имеющих тяжелые неврологические дефекты, сопровождающиеся нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, а также при длительном дренировании мочевых путей [8]. Именно у этих пациентов закономерно наличие хронической мочевой инфекции и высок риск ее активизации после исследования.

Антибактериальный препарат с целью антибактериальной профилактики вводится всегда за 0,5-1 час до начала оперативного вмешательства. В настоящее время доказано, что назначение антибактериального препарата после вмешательства не оказывает влияния на частоту инфекционно-воспалительных ос-

ложнений в послеоперационном периоде. Предпочтительным считается внутривенный путь введения, который, в отличие от внутримышечного и, особенно, перорального, обеспечивает создание гарантированной и прогнозируемой бактерицидной концентрации лекарственного препарата [1, 2].

Вопрос о продолжительности антибактериальной профилактики остается дискуссионным. В общей хирургии распространены рекомендации антибиотико-профилактики одной дозой [2]. Применительно к урологическим вмешательствам такая тенденция представляется неприемлемой. В реальной клинической практике после оперативного вмешательства на органах мочеполовой системы антибактериальные препараты больной получает как минимум до удаления дренажей.

Мы считаем целесообразными следующие ориентировочные сроки антибактериальной профилактики: одной дозой – при биопсии ПЖ, комплексном уродинамическом исследовании, удалении внутреннего стента, ретроградной уретеропиелографии, а также при небольших по объему вмешательствах по поводу варикоцеле, гидроцеле, кисты придатка яичка и т.д.; 3 суток – при трансуретральной резекции мочевого пузыря, протезировании яичка; 5 суток – при трансуретральной резекции, контактной уретеролитотрипсии, резекции почки по поводу новообразования, пластике лоханочно-мочеточникового сегмента и других чистых оперативных вмешательствах на почках и верхних мочевых путях, протезировании полового члена, установке искусственного сфинктера мочевого пузыря; 7 суток – при перкутанной нефролитотомии. При выполнении больших по объему оперативных вмешательств в условиях хронической мочевой инфекции антибактериальные препараты не следует отменять до удаления дренажей.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Антибактериальный препарат не в состоянии напрямую предотвратить инфекционно-воспалительное осложнение, он может лишь подавить или затормозить размножение чувствительного к нему микроорганизма.

Выбор антибактериального препарата определяется диагнозом больного, видом оперативного вмешательства, а также фармакокинетическими особенностями. В частности, нежелательно для антибактериальной профилактики применять антибиотики с излишне широким спектром активности – это может незначительно увеличить процент больных, не получивших осложнений, зато резко повысит частоту дисбактериозов. С самой идеальной антибактериальной профилактики плохо сочетаются препараты с излишне коротким периодом полувыведения (препарат выведется раньше, чем закончится операция; например, природные пенициллины), а также с бактериостатическим механизмом действия. Без крайней необходимости не следует применять токсичные антибиотики (аминогликозиды и гликопептиды), а также повышающие риск кровотечений (в урологии, это главным образом цефоперазон) [1, 2].

Следовательно, основными критериями отбора препарата для антибактериальной профилактики являются:

- высокая активность против предполагаемого возбудителя;
- устойчивая сывороточная и тканевая концентрация;
- бактерицидный эффект;
- низкая токсичность;
- экономическая доступность.

Несмотря на то, что назначение лекарственного препарата в режиме антибактериальной профилактики является по сути своей ненаправленным, для адекватного выбора необходимо иметь четкое пред-

ставление, что конкретно мы хотим профилировать. Это должно быть наиболее частое, клинически значимое, а главное, предотвратимое инфекционно-воспалительное осложнение.

Вполне очевидно, что наилучшие результаты дает назначение антибактериальных средств согласно антибиотикограмме, однако и она требует критического отношения. Необходимо обращать особое внимание на соответствие результатов исследования природной чувствительности выявленного возбудителя. Это особенно актуально в отношении аэробных грамположительных кокков и неферментирующих грамотрицательных палочек. Например, не стоит назначать против *Enterococcus spp.* или *P. aeruginosa* цефтриаксон, даже если он *in vitro* демонстрирует высокую активность в отношении этих микроорганизмов.

И все же наибольшие сложности возникают при решении вопроса об эмпирической антибактериальной профилактике. Ситуации, когда антибактериальный препарат с профилактической целью назначается в эмпирическом режиме, достаточно часты даже при идеальной работе лабораторной службы. Прежде всего, это экстренные оперативные вмешательства в условиях отсутствия активного воспалительного процесса (в противном случае назначение антибактериального средства будет считаться антибактериальной терапией). Плановое оперативное вмешательство подразумевает всестороннее обследование больного и при необходимости предоперационную подготовку, в том числе и антимикробными средствами. Отсутствие роста микрофлоры при посеве мочи, не отменяет антибактериальную профилактику, однако выбор препарата будет осуществляться в эмпирическом режиме.

Для эффективного и обоснованного решения вопроса о лекарственном препарате для эмпирической профилактики необходимо

предположить возбудителя наиболее вероятного инфекционно-воспалительного осложнения, особенности спектра чувствительности этого микроорганизма и на основе этого выбрать антибактериальное средство.

Следует помнить, что эмпирическая профилактика возможна только тем антибактериальным препаратом, резистентность к которому у основного возбудителя не превышает 20%. При большем уровне резистентности препарат должен применяться только согласно антибиотикограмме [13, 14].

Ниже рассмотрен выбор препаратов для эмпирической антибактериальной профилактики применительно к наиболее частым клиническим ситуациям.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ

Трансуретральные операции на ПЖ и мочевом пузыре одни из самых широко распространенных в современной урологической практике [15]. Главной особенностью всех трансуретральных вмешательств является отсутствие повреждения кожи. Для антибактериальной профилактики это принципиально важно – можно не опасаться нагноения послеоперационной раны, а профилируемым осложнением является острый или обострение хронического простатита, который наиболее часто обусловлен грамотрицательными палочками, реже – реактивацией внутриклеточных возбудителей. Выбор препарата для эмпирической антибактериальной профилактики определяется анамнезом. Если пациент не имеет рецидивирующего простатита, нет других инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, потребовавших длитель-

ных и неоднократных курсов антибиотикотерапии, то препаратами выбора являются **цефотаксим** или **цефтриаксон**. При наличии сопутствующего хронического простатита особенно у больных, продолжающих жить половой жизнью, в связи с реальной возможностью наличия внутриклеточных возбудителей предпочтительнее **фторхинолоны II поколения**.

Если мочевого пузыря длительное время дренирован цистостомой, то следует предполагать возможность наличия грамотрицательной флоры с умеренным или высоким уровнем резистентности. В этой ситуации не является редкостью и *P. aeruginosa*. Поэтому препараты выбора должны иметь антисинегнойную активность. Это **ципрофлоксацин** и **цефтазидим**. Ципрофлоксацин имеет высокую активность в отношении грамотрицательных палочек с умеренным уровнем резистентности, антисинегнойная активность его в последнее время значительно снизилась [14, 16]. Цефтазидим в настоящее время является базовым антисинегнойным препаратом, однако, с целью предотвращения селекции полирезистентных штаммов в стационаре, в эмпирическом режиме он должен назначаться только при неэффективности фторхинолонов или подозрении на наличие неферментирующей флоры.

Периодически встречаются больные, страдающие доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которые ранее перенесли многочисленные курсы антибактериальной терапии по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний других органов, например, хронического обструктивного бронхита. Вне зависимости от предсуществующей инфицированности мочевых путей в случае развития инфекционно-воспалительного осложнения предполагаемый возбудитель будет устойчив как минимум к тем препаратам, которыми его уже

лечили. Поэтому, если такому больному уже проводилось лечение препаратами с антиграмотрицательной направленностью, например, фторхинолонами, профилактику целесообразно проводить *цефтазидимом*.

При непереносимости беталактамовых антибиотиков или фторхинолонов в качестве средства антибактериальной профилактики при операциях на ПЖ, мочевом пузыре может быть использован *фосфомицин* (парентеральная форма). Препарат сравнительно новый, вследствие чего к нему пока редко встречается устойчивость *E. coli* [14]. Однако неферментирующая флора имеет природную резистентность к этому антибактериальному средству. Поэтому если у больного ранее выявлялась *P. aeruginosa* или предыдущие обострения инфекционно-воспалительного процесса требовали назначения препаратов антисинегнойного ряда, фосфомицин назначать не следует. Кроме того, парентеральный фосфомин (урофосфабол) требует внутривенного введения 3 раза в сутки, что создает некоторые технические неудобства.

Пероральный прием фосфомицина (*Монура*) может быть рекомендован только при небольших по объему и коротких по времени лечебно-диагностических манипуляциях. Например, при комплексном уродинамическом исследовании у осложненных больных [10]. В этой ситуации целесообразно одну дозу (3 г) фосфомицина назначить до исследования, а на следующий день прием препарата можно повторить.

Антибактериальная профилактика при проведении чреспузырной резекции проводится по тем же принципам.

Что касается антибактериальной профилактики при проведении биопсии ПЖ, то этот вопрос остается дискуссионным. Учитывая пожилой возраст и соматическую отягощенность подавляющего числа мужчин, страдающих новообразо-

ваниями ПЖ, мы рекомендуем при этой манипуляции антибактериальную профилактику проводить всем пациентам. Базовыми препаратами являются *цефотаксим* и *цефтриаксон*. У больных, длительно страдающих хроническим простатитом, а также при дренировании мочевого пузыря цистостомой, – *фторхинолоны II поколения*, особенно *ципрофлоксацин*. При проведении трансректальной биопсии ПЖ в связи с заинтересованностью прямой кишки антибактериальную профилактику целесообразно дополнить препаратом с высокой антианаэробной активностью – *метронидазолом*.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОЧКАХ И ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

Основным инфекционно-воспалительным осложнением у этих больных является острый или обострение хронического пиелонефрита. Необходимо сразу оговориться, что весьма существенная часть послеоперационных атак пиелонефрита связана с неадекватным дренированием мочевых путей. Общеизвестно, что медикаментозное лечение обструктивного пиелонефрита эффективно только после дренирования почек, поэтому можно смело заявлять, что вышеописанная ситуация не имеет никакого отношения к антибактериальной профилактике.

С точки зрения антибактериальной профилактики оперативные вмешательства на почках и верхних мочевых путях можно разделить на две группы. Одну группу составляют вмешательства на изначально неинфицированных мочевых путях. Это всевозможные пластические операции при неинфицированном гидронефрозе, нефрэктомия и резекция почки по онкологическим

показаниям, экстренная контактная уретеролитотрипсия и дистанционная литотрипсия, особенно при первом эпизоде мочекаменной болезни и т.д. В другую группу входят оперативные вмешательства в условиях хронической мочевой инфекции.

У больных, не имеющих инфекционно-воспалительных заболеваний и не получавших массивную антибактериальную терапию, при операциях на почках и верхних мочевых путях антибактериальная профилактика проводится неантисинегнойными *цефалоспоридами III поколения* – *цефотаксимом* и *цефтриаксоном*. Они высокоактивны против негоспитальной *E. coli*, которая является основным возбудителем пиелонефрита у неосложненных больных [17].

При оперативных вмешательствах по поводу рецидивирующего нефролитиаза, повторных стриктур мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента, инфицированных аномалий мочеполовой системы инфекционно-воспалительные осложнения обычно определяются грамотрицательными микроорганизмами с умеренным или высоким уровнем антибиотикорезистентности [18]. Строго говоря, все подобного рода оперативные вмешательства должны предвзято рассматриваться бактериологическим исследованием мочи, однако это не всегда возможно технически. В эмпирическом режиме для антибактериальной профилактики можно воспользоваться *ципрофлоксацином* или *цефтазидимом*, то есть препаратами, имеющими наибольшую антисинегнойную активность в своей фармакологической группе. Если у больного ранее выявлялась полирезистентная флора или предыдущие обострения хронического пиелонефрита купировались антисинегнойными препаратами, то при отсутствии признаков почечной недостаточности возможно одновременное назначение *цефтазидима* и *амикацина*. Хотя назначение

амикацина несколько противоречит основным требованиям к препарату для антибактериальной профилактики – низкой токсичности и максимальной безопасности, конкретно в этой ситуации указанное сочетание часто помогает уйти от профилактического использования **карбапенемов**, сохранив их как резерв на случай послеоперационных осложнений.

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков или фторхинолонов альтернативным вариантом является парентеральная форма **фосфомицина**. Однако в виду отсутствия антисинегнойной активности этот препарат не может рассматриваться как замена цефтазидима, цефепима, карбапенемов. По этой же причине он не является заменой цефтазидима и ципрофлоксацин [16]. Согласно результатам отечественных микробиологических исследований антисинегнойная активность фторхинолонов столь низка, что не позволяет рекомендовать их для эмпирического назначения при подозрении на граммотрицательную инфекцию с высоким уровнем резистентности. Практически безальтернативным вариантом в ситуации, когда у больного с аллергией на бета-лактамы предполагается полирезистентная граммотрицательная инфекция и имеется необходимость эмпирического назначения антибактериальной профилактики, является **амикацин**, который должен назначаться 1 раз/сут. и обязательно с учетом функции почек.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФРАГМЕНТА КИШКИ

При оперативном лечении местнораспространенного рака мочевого пузыря, сморщенного мочевого пузыря, протяженных стриктур моче-

точника, для формирования мочевого резервуара, замещения фрагмента мочевого пузыря или мочеточника иногда используются участки кишки [15]. Антибактериальная профилактика проводится теми же препаратами – неантисинегнойными **цефалоспорины III поколения** и **фторхинолоны II поколения**. Неантисинегнойные цефалоспорины в этой ситуации равноэффективны, в группе фторхинолонов наиболее целесообразен **ципрофлоксацин**. Однако есть и одна принципиальная особенность. Вскрытие кишечника влечет за собой возможность обсеменения операционной раны кишечной флорой, прежде всего анаэробной. Поэтому при выполнении подобного рода оперативных вмешательств целесообразно профилактическое назначение **метронидазола**, одного из наиболее активных антианаэробных препаратов.

Казалось бы, в описываемой ситуации предпочтительнее воспользоваться ингибиторзащищенными аминопенициллинами, которые высоко активны как против кишечной палочки и других негоспитальных граммотрицательных палочек, так и против анаэробов, в том числе и бактероидов, кроме того, к ним чувствительны большинство грамположительных кокков. Однако на практике столь широкий спектр действия оборачивается частыми дисбактериозами. А антиэнтерококковая активность побуждает сохранить ингибиторзащищенные аминопенициллины для резерва на случай энтерококковой суперинфекции, которая характерна для этой тяжелой категории больных.

С точки зрения микробиологии вариантом выбора являются **фторхинолоны IV поколения**. Эти препараты отличаются от предшествующих поколений фторхинолонов высокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, что весьма актуально при операциях на кишечнике [1, 14]. Однако значительная стоимость резко ограни-

чивает их применение в реальной урологической практике. С позиции фармакоэкономики оказывается выгоднее комбинированная профилактика, включающая **цефалоспорины** или недорогой **фторхинолон и метронидазол**.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА УРЕТРЕ

Особенностью оперативных вмешательств на уретре является необходимость длительного стояния уретрального катетера, что сопровождается риском развития гнойного уретрита и острого простатита, которые в большинстве случаев обесценивают все результаты оперативного лечения. Поэтому в реальной клинической практике больной получает антибактериальную профилактику до удаления уретрального катетера.

Основными возбудителями послеоперационных уретритов являются граммотрицательные палочки, однако у молодых мужчин со структурами уретры не стоит упускать из внимания и возможность неадекватно пролеченной инфекции *N. gonorrhoeae*. Также необходимо отметить, что у значительной доли больных мочевой пузырь длительное время дренирован цистостомическим дренажом, что создает предпосылки для хронической мочевой инфекции часто с высоким уровнем резистентности. Все это вынуждает обращать особое внимание на предоперационное бактериологическое исследование мочи.

При решении вопроса об эмпирической антибактериальной профилактике выбор осуществляется между цефалоспорины III поколения и фторхинолоны II поколения. Часто эти лекарственные средства назначаются последовательно, по принципу ступенчатой терапии – сначала парентеральные формы, затем пероральные. Неантисинегнойные **цефалоспорины** по-

казаны у неосложненных больных, причем **цефтриаксон** в настоящее время демонстрирует высокую антигонококковую активность и является базовым препаратом для лечения гонореи [1, 14]. Фторхинолоны обладают активностью в отношении грамотрицательных палочек и внутриклеточной флоры, хорошо проникают в ткань ПЖ, однако рост числа устойчивых штаммов, а также ярко выраженная перекрестная резистентность в этой фармакологической группе вынуждает подходить к антибактериальной профилактике фторхинолонами осмотрительно, и, по крайней мере, не назначать их всем больным. У больных с рецидивными структурами, особенно на фоне длительного стояния цистостомы, высока вероятность наличия полирезистентной грамотрицательной инфекции, поэтому у таких пациентов вполне оправдано стартовое назначение базового антисинегного препарата **цефтазидима** с последующим переходом на пероральный **ципрофлоксацин**.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ

Реконструктивные оперативные вмешательства на сосудах в урологической практике проводятся сравнительно нечасто. Большая часть этих операций выполняется на венах по поводу варикоцеле на фоне почечной веной гипертензии, существенно реже на артериях в связи с вазоренальной гипертензией, а также на сосудах полового члена и кавернозных телах по поводу васкулогенной эректильной дисфункции. Наиболее значимым осложнением всех хирургических операций на сосудистом русле являются тромбозы анастомозов, что приводит к ишемии или даже к инфаркту органа. Тромбозы у этих больных не связаны с инфекционно-воспалительным процессом в послеоперационной ране и не имеют отношения к анти-

бактериальной профилактике.

Что касается инфекционно-воспалительных осложнений (главным образом это нагноение послеоперационной раны), то они сравнительно редки. Наиболее вероятный возбудитель – негоспитальный *Staphylococcus spp.* [19], поэтому антибактериальная профилактика должна проводиться препаратами с высокой антистафилококковой активностью. Это **цефалоспорины I-II поколения**, которые в описываемой ситуации равноэффективны.

При сопутствующей инфекции мочевых путей показаны препараты, способные одновременно подавлять *Staphylococcus spp.* и *E. coli*. Рассматриваться могут **ингибиторзащищенные аминопенициллины**, в спектре действия которых большинство грамположительных кокков, а также негоспитальные грамотрицательные палочки и **ципрофлоксацин**, имеющий наряду с антиграмотрицательной и клинически значимую антистафилококковую активность. С точки зрения эффективности профилактики ингибиторзащищенные аминопенициллины предпочтительнее, с точки зрения безопасности – приоритет за ципрофлоксацином, который существенно реже вызывает дисбактериозы и суперинфекцию.

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков возможно применение парентеральных форм макролидов, например, **кларитромицина** или **азитромицина**. Они высокоэффективны в отношении грамположительных кокков, кроме *Enterococcus spp.*, однако совершенно лишены активности против грамотрицательных палочек – основных возбудителей воспалительных осложнений со стороны мочеполовой системы [1, 13, 14].

При выполнении операции по Иванисевичу и других оперативных методиках лигирования яичковой вены антибактериальная профилактика проводится **цефазолином** (одной-двумя дозами).

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПРОТЕЗИРОВАНИЮ В УРОЛОГИИ

В современной урологической практике выполняется протезирование полового члена, яичка, имплантация сфинктера мочевого пузыря. Имплантация любого инородного тела в организм сопровождается риском гнойно-воспалительной реакции. Основным возбудителем подобного рода осложнений является *Staphylococcus spp.* Поэтому при операциях по протезированию антибактериальная профилактика должна проводиться препаратами с высокой антистафилококковой активностью. Это **цефалоспорины I-II поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и гликопептиды**. Принимая во внимание высокую стоимость протезов полового члена и искусственных сфинктеров мочевого пузыря, достаточно сильное травмирование тканей при их имплантации, а также в связи имеющимся риском инфицирования госпитальными штаммами стафилококка *Staphylococcus spp.* (MRSA, MRSE) фирмы-производители протезов и сфинктеров особо регламентируют антибактериальную профилактику, угрожая в противном случае неисполнением гарантийных обязательств. Поэтому при протезировании полового члена и имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря антибактериальная профилактика проводится **ванкомицином**.

При протезировании яичка травматизация тканей существенно меньше и само вмешательство менее продолжительно, поэтому на наш взгляд возможно проведение антибактериальной профилактики **цефалоспорины I-II поколения** или **ингибиторзащищенными аминопенициллинами**, которые неактивны против госпитальных штаммов *Staphylococcus spp.*, но существенно менее ток-

сичны и имеют лучшую переносимость.

Стоит особо отметить, что операции по протезированию не предполагают вскрытия просвета мочевых путей, поэтому грамтрицательной инфекции, характерной для урологической клиники можно особо не опасаться. Если у больного на этапе предоперационного обследования выявляется инфекция мочевых путей, операцию по протезированию необходимо отложить и провести подготовительный курс антибактериальной терапии согласно чувствительности выявленного микроорганизма.

Ситуации, когда ванкомицин назначить невозможно, бывают нечасто. Несмотря на достаточно высокую токсичность и плохую переносимость, аллергические реакции он вызывает редко и не дает перекрестной аллергии с другими группами антибактериальных препаратов [1, 14]. Основным лимитирующим фактором является сопутствующая почечная недостаточность. Альтернативой в настоящее время является *линезолид* – сравнительно новый антибактериальный препарат с выраженной антиграмположительной направленностью, в том числе и против госпитальных штаммов, резистентных к гликопептидам (VRSA, VRSE, VRE). Он менее токсичен по сравнению с ванкомицином. Однако в связи с высокой стоимостью линезолид применяется ограниченно, оставаясь препаратом глубокого резерва.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ТРАВМ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Практически во все урологические стационары с разной частотой поступают больные с травмами органов мочеполовой системы. Антибактериальная профилактика при экстренном оперативном лечении

травм имеет некоторые особенности. Во-первых, в этих случаях антибактериальная профилактика всегда назначается в эмпирическом режиме. Во-вторых, можно не опасаться полирезистентных возбудителей, за исключением ситуации, когда у пострадавшего имеется какое-либо предсуществующее инфекционно-воспалительное заболевание. В третьих, принципиальное значение имеет объем поражения и механизм нанесения травмы.

Если травма тупая, без нарушения целостности кожных покровов, но вскрыт просвет мочевых путей, базовыми препаратами для антибактериальной профилактики являются неантисинегнойные *цефалоспорины III поколения*, так как основным возбудителем воспалительных осложнений является *E. coli* с низким уровнем резистентности [13]. Это же утверждение справедливо для травмы почки вне зависимости от поражения чашечно-лоханочной системы и закрытой травмы органов мошонки.

В ситуации, когда у больного имеется открытая рана, в той или иной мере загрязненная, предпочтительнее *ингибиторзащищенный аминопенициллин*, способный предотвратить размножение характерной для данной ситуации грамположительной флоры, в том числе и анаэробной. При значительном объеме поражения или сильном загрязнении раны возможно сочетание *ингибиторзащищенного аминопенициллина* и *аминогликозида II поколения* (амикацин лучше оставить в резерве на случай нозокомиальной инфекции). Комбинированная схема подразумевает эффект синергизма между беталактами и аминогликозидами, однако вследствие нефротоксичности аминогликозидов она нежелательна при подозрении на снижение функции почек.

При сочетанном повреждении органов мочеполовой системы и кишечника необходимо учитывать загрязненность раны анаэробными

микроорганизмами, поэтому показано применение *ингибиторзащищенных аминопенициллинов* или неантисинегнойных *цефалоспоринов III поколения* в сочетании с *метронидазолом*. Антиграмтрицательная активность второй схемы выше, поэтому в реальной клинической практике она применяется существенно чаще. Кроме того, очень желательно назначение антианаэробных препаратов даже при закрытых травмах при наличии предпосылок для развития анаэробной флоры – размножения тканей, больших гематом, значительного объема имбибиции кровью тканей.

При невозможности назначения беталактамов в качестве антиграмтрицательного препарата выступает парентеральный *фторхинолон II поколения* (здесь мы пользуемся базовым спектром активности фторхинолонов, поэтому все препараты этой группы равноэффективны), а в качестве антиграмположительного препарата при открытых травмах – *линкозамид*, лучше *клиндамицин*, как более активный. К линкозамидам чувствительны стрептококки, стафилококки и неспорообразующие анаэробы. Однако этой группе препаратов присущ бактериостатический эффект, что плохо сочетается с идеей антибактериальной профилактики, а также полное отсутствие активности против грамтрицательных палочек. Поэтому есть смысл сочетать клиндамицин с антиграмтрицательным препаратом – фторхинолоном или даже аминогликозидом.

Также оправдано использование *фторхинолонов IV поколения*, способных подавлять грамположительную и анаэробную флору.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В УСЛОВИЯХ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сопутствующая почечная недостаточность значительно усложняет решение вопроса об антибак-

териальной профилактике, так как наряду со спектром антимикробной активности препарата необходимо учитывать и его фармакокинетические особенности. Специфическим осложняющим фактором в этой ситуации является нестабильность почечной функции – в раннем послеоперационном периоде возможно усиление дефицита фильтрации [20, 21]. Это явление наиболее заметно при операциях на почках (особенно на единственной или единственной функционирующей) в условиях хронической почечной недостаточности, когда нередко развивается острая почечная недостаточность на фоне предсуществующей хронической («ОПН на ХПН»). Причем это не «обострение хронической почечной недостаточности», как ее часто трактуют, а два совершенно разных патологических процесса. Хроническая почечная недостаточность, если нет нарушения оттока мочи, является следствием нефросклероза, уменьшения массы действующих нефронов, что необратимо. А послеоперационная острая почечная недостаточность может быть связана с травматическим отеком органа, нарушением кровообращения в нем, ишемическим и, наконец, токсическим повреждением нефронов, что потенциально обратимо [20, 21].

Учитывая вышесказанное, не только при любых проявлениях почечной недостаточности, но и в ситуации, когда компенсированная почечная недостаточность высоковероятна, следует по возможности воздержаться от применения нефротоксичных антибиотиков – аминогликозидов, гликопептидов. Даже при пересчете дозировки с учетом скорости клубочковой фильтрации они в послеоперационном периоде могут давать тяжелые передозировки, приводящие к гибели канальцевого эпителия и развитию острой почечной недостаточности (токсический острый канальцевый

некроз). Причем заболевание часто манифестирует анурией, когда консервативные мероприятия уже малоэффективны и требуется перевод больного в отделение гемодиализа [20, 21].

При выборе лекарственного средства для антибактериальной профилактики в условиях почечной недостаточности предпочтение должно отдаваться препаратам, имеющим печеночный или двойной путь выведения. В группе цефалоспоринов это **цефтриаксон**, в меньшей степени **цефоперазон**; в группе фторхинолонов – **нефлоксацин**. Считается, что назначение цефоперазона для антибактериальной профилактики нежелательно, так как он увеличивает риск кровотечений. Однако из всех цефалоспоринов цефоперазон имеет наибольший процент выведения через печень, что позволяет его безопасно применять в полной дозировке при любой стадии хронической почечной недостаточности. Собственный антикоагулирующий эффект у этого лекарственного средства выражен слабо, но препарат склонен потенцировать действие антиагрегантов и антикоагулянтов, что действительно имеет существенное клиническое значение. По нашему мнению в условиях почечной недостаточности эмпирическая антибактериальная профилактика цефоперазоном возможна, если больной не принимает антиагрегантов и антикоагулянтов и не имеет нарушений системы гемостаза.

Препараты антисинегнойного ряда имеют почечный путь выведения, однако низкая токсичность позволяет их безопасно назначать в полной дозировке при уровне креатинина до 200 мкмоль/л, при более выраженной почечной недостаточности дозу необходимо снизить в 2 раза. **Амоксициллин / клавуланат** и **метронидазол** при уровне креатинина более 200 мкмоль/л назначаются 2/3 от полной дозировки.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В УСЛОВИЯХ ИММУНОДЕФИЦИТА

Поступление экстренных урологических больных, имеющих клинически выраженный иммунодефицит, в последнее время не является особой редкостью. Наиболее часто встречается ситуация, когда у больного развивается гнойно-деструктивное поражение органов мочеполовой системы на фоне декомпенсации сахарного диабета. Однако назначение антибактериальных препаратов здесь относится к категории «антибактериальная терапия». Оперативные вмешательства по поводу других, менее экстренных состояний в условиях декомпенсации сахарного диабета целесообразно отложить, и провести больному инсулинотерапию по интенсивной программе.

Антибактериальная профилактика у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в эмпирическом режиме обычно не проводится. В случае необходимости эмпирическая антибактериальная профилактика проводится по ранее описанным принципам, так как спектр возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у данной категории больных такой же, как и в общей популяции (отличия больше в характере течения осложнений).

Единственной достаточно частой ситуацией, когда антибактериальная профилактика в условиях иммунодефицита назначается в эмпирическом режиме, является оперативное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

При выборе препарата для эмпирической антибактериальной профилактики необходимо учитывать следующие особенности:

- внутривенное введение наркотических веществ создает предпосылки для стафилококковых поражений внутренних органов. При

этом стафилококк может быть как чувствительным к оксацилину, так и устойчивым к нему;

- часто такие больные ведут беспорядочную половую жизнь, в результате чего у них закономерны инфекции, передаваемые половым путем;

- при выраженном иммунодефиците становятся актуальными редкие и нехарактерные возбудители. Не следует забывать и о возможности воспалительных процессов, обусловленных грибами, микобактериями, вирусами;

- если больной не принимал ранее антибактериальные препараты и не находился длительное время в стационаре, маловероятны полирезистентные грамотрицательные

палочки, особенно неферментирующие.

Отсюда следует, что самым принципиальным требованием к антибактериальному препарату является широкий спектр действия. Базовым средством эмпирической профилактики при операциях на почках и мочевых путях является **фторхинолон II поколения**, при этом некоторое преимущество за **офлоксацином**, благодаря его почечному пути выведения (это актуально при одновременном применении антиретровирусных препаратов, метаболизирующихся в печени) и хорошей активности против *Chlamydia spp.*, грамположительных кокков и микобактерий. У осложненных больных воз-

можно **сочетание фторхинолона с метронидазолом**, одним из наиболее эффективных антимикробных в отношении анаэробной флоры и *T. vaginalis*.

При проведении оперативных вмешательств без вскрытия просвета мочевых путей предпочтительнее **ингибиторзащищенный аминопенициллин**. Он эффективнее подавляет грамположительную флору, в том числе и негоспитальный *Staphylococcus spp.*, по сравнению с фторхинолонами II поколения.

Кроме того, при выраженном иммунодефиците (CD4 < 200) в связи с высокой вероятностью грибковых осложнений схему антибактериальной профилактики целесообразнее дополнить **флюконазолом** [23].

Ключевые слова: антибактериальная профилактика, антибактериальные препараты, урологические операции.

Keywords: antimicrobial prophylaxis, antimicrobial drugs, urological surgery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под редакцией Яковлева В.П. и Яковлева С.В. М.: Литтерра. 2003. 1002 с.
2. Избранные темы по клинической фармакологии (демонстрационные материалы). Часть 3. / Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Зырянов С.К. и др. Москва. 2005. 166 с.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., Дементьева А.В. Антибактериальная профилактика и терапия при урогинекологических операциях // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 12. С. 1000-1003.
4. Qiang W., Jianchen W., MacDonald R., Monga M., Wilt T.J. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review // J Urol. 2005. Vol.173, № 4. P. 1175-1181.
5. Yamamoto S., Mitsui Y., Ueda Y., Suzuki T., Higuchi Y., Qiu J., Maruyama T., Kondou N., Nojima M., Takesue Y., Shima H. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery // Hinyokika Kyo. 2008. Vol. 54, № 9. P.587-591.
6. Hamasuna R., Betsunoh H., Sueyoshi T., Yakushiji K., Tsukino H., Nagano M., Takehara T., Osada Y. Bacteria of perioperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations // Int J Urol. 2004. Vol. 11. P. 941-947.
7. Berry A., Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis // J Urol. 2002. Vol. 167, № 2, Part 1. P. 571-577.
8. Foon R., Toozs – Hobson P. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. // Neurourol Urodyn. 2008. Vol. 27, № 3. P. 167-173.
9. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund – Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G. Palou J., Tenke P. Peri-operative antibacterial prophylaxis in urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. // Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU). 2008 Mar. P. 90-99.
10. Ishizaka K., Kobayashi S., Machida T., Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. // J. Infect. Chemother. 2007. Vol. 13, № 5. P. 324-31.
11. Пушкарь Д.Ю., Дьяков В.В., Касян Г.Р. Комплексное уродинамическое исследование не требует профилактики антибиотиками. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов» 8-9 февраля 2007 года. Тезисы докладов. С. 109-110.
12. Bootsma A.M., Laguna Pes M.P., Geerlings S.E., Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. // Eur Urol. 2008. Vol. 54, № 6. P. 1270-1286.
13. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Москва. 1999. 72с.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007. 464 с.
15. Урология. Национальное руководство / Под редакцией Лопаткина Н.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021 с.
16. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. Антибиотикорезистентность грамотрицательных нозокомиальных возбудителей в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10б № 92. С. 96-112.
17. Сидоренко С.В. Лечение внебольничных инфекций мочевых путей – значение антибиотикорезистентности. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов» 8-9 февраля 2007 года. Тезисы докладов. С. 124-127.
18. Назаров Т.Н. Микробный спектр мочи при нефролитиазе. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов» 8-9 февраля 2007 года. Тезисы докладов. С. 81-82.
19. Бартлетт Дж. Антимикробная терапия. М.: Практика. 2007, 440с.
20. Нефрология. Национальное руководство / Под редакцией Мухина Н.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 716 с.
21. Нефрология. / Под редакцией Шилова Е.М. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 683 с.
22. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ инфекции. Москва. Медицина для Вас. 2003. 634 с.

Этапы и перспективы развития онкоурологического направления в НИИ урологии

А.А. Жернов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Как известно, первоначально лечением опухолей мочеполовых органов занимались хирурги и онкологи. Благодаря усилиям Н.А. Лопаткина было получено официальное разрешение на оказание онкоурологической помощи в урологических стационарах. Это послужило толчком к развитию специализированной онкоурологической помощи в различных урологических клиниках.

Весомый вклад в развитие онкоурологии внес академик РАМН Н.А. Лопаткин, благодаря которому впервые в СССР была разработана и внедрена в широкую клиническую практику брюшная аорто- и селективная ангиография при новообразованиях почек.

На этапе становления онкоурологической службы в НИИ урологии выполнялись различные оперативные вмешательства: резекция мочевого пузыря, нефрэктомия, нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря, внедрялись эндоскопические методы лечения рака мочевого пузыря. Впервые в нашей стране Н.А. Лопаткиным были разработаны и выполнены экстракорпоральные операции на почке, благодаря которым стало возможным радикальное лечение ранее инкурабельных больных с опухолью единственной почки. В этот период в НИИ урологии отмечается постепенный рост числа онкоурологических больных.

У истоков онкоурологического направления в институте стояли такие урологи как А.Ф. Даренков, А.Л. Шабад, В.Г. Горюнов, Э.К. Яненко, Б.М. Крендель, Е.Б. Мазо, В.Я. Симонов. В последние годы большое влияние на становление онкоурологии оказали О.И. Аполихин, С.П. Даренков, И.В. Чернышев, А.Г. Мартов, А.А. Камалов, Ю.В. Кудрявцев, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков.

Благодаря трудам этих и других специалистов были разработаны и внедрены в клиническую практику новые методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний.

В последние годы развитие эндоскопической диагностики и хирургии онкоурологических заболеваний неразрывно связана с деятельностью профессора Алексея Георгиевича Мартова, который впервые в нашей стране обосновал в эксперименте и внедрил в клинику технику ряда эндоскопических операций на верхних мочевых путях и явился основоположником суправезикальной эндоскопической хирургии.

Особое место занимает разработка и повсеместное внедрение в России методики определения простат-специфического антигена с целью ранней диагностики и оценки результатов лечения рака предстательной железы, проводившихся при непосредственном участии О.И. Аполихина и А.В. Сивкова.

Одними из первых в стране в НИИ урологии стали применять

методы пункционной биопсии и ультразвуковой диагностики при опухолях предстательной железы (А.В. Сивков, В.Н. Ощепков). Впервые в России были апробированы и нашли широкое применение в клинической практике брахитерапия (А.В. Сивков, В.Н. Ощепков), фотодинамическая диагностика заболеваний мочевого пузыря (А.Г. Мартов, А.А. Камалов). Большой вклад в совершенствование и разработку новых методов деривации мочи после радикальной цистэктомии внес С.П. Даренков.

Новый этап развития начался после организации в институте отдела онкоурологии под руководством И.В. Чернышева. В настоящий момент отдел возглавляет А.А. Жернов. Клинической базой отдела является 2-е урологическое отделение. В настоящее время в отделе работают 6 человек. С момента организации научного отдела проводилось дальнейшее совершенствование хирургических методов лечения онкоурологических заболеваний. Были внедрены в клиническую практику системная химиотерапия и фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря. Выполнены исследования качества жизни больных после радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи, клинико-морфологические исследования при раке простаты почки и мочевого пузыря, клинико-экспериментальная работа по оценке эффективности и

безопасности новых фотосенсибилизаторов.

В настоящее время НИИ урологии является крупным научно-экспериментальным, методическим и лечебным центром, оснащенным новейшим медицинским оборудованием для диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, включая интегрированную операционную, эндоскопическое и лапароскопическое оснащение. Это позволяет проводить и большую клиническую работу.

За последние 6 лет в институте значительно увеличилось число онкоурологических больных, количество операций увеличилось с 281 в 2006 г. до 728 – в 2011 г. Сегодня в нашем институте осуществляется весь спектр оперативных вмешательств при онкоурологических заболеваниях (таблица 1).

Вместе с этим, в последние годы неуклонными темпами развиваются современные лапароскопические и малоинвазивные технологии.

В настоящее время приоритетными задачами для развития онкоурологического направления являются следующие:

- изучение биологии опухолевой клетки, механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии;
- изучение предопуховых состояний и разработка методов их коррекции с целью активной про-

филактики развития рака;

- дальнейшая разработка и внедрение новых малоинвазивных технологий для лечения злокачественных опухолей (брахитерапия, криоабляция, HIFU-терапия, лапароскопическая техника операций, фотодинамическая терапия);

- разработка новых средств и методов диагностики, лекарственной и комбинированной терапии опухолей;

- стандартизация и фармакоэкономическое обоснование оказания высококвалифицированной медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями;

- внедрение и совершенствование новых методов лечения осложнений у онкоурологических пациентов;

- проведение клинических исследований по эффективности и безопасности новых современных препаратов для лечения опухолевых заболеваний мочеполовой системы.

По проблемам рака предстательной железы (РПЖ) в институте проводится работа по следующим направлениям:

- профилактика развития РПЖ;
- развитие методов ранней диагностики;
- совершенствование и внедрение новых методов визуализации;
- внедрение и развитие малоин-

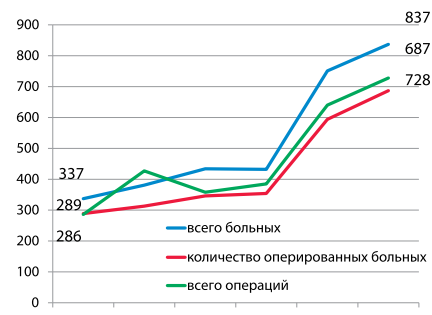


Рисунок 1. Динамика числа онкоурологических больных в НИИ урологии

вазивных технологий лечения локализованных форм РПЖ;

- изучение эффективности комбинированного лечения распространенных форм РПЖ;

- изучение маркеров клинического течения гормонорезистентного и распространенного РПЖ.

По проблеме злокачественных новообразований почки и мочевого пузыря основными направлениями исследований являются развитие лапароскопической хирургии, методов фотодинамической терапии, флуоресцентной диагностики и флуоресцентной навигации при выполнении нефронсберегающих и радикальных операций, изучение новых препаратов и режимов для БЦЖ-терапии.

Одним из перспективных направлений является исследование по химиопрофилактике рака предстательной железы при наличии простатической интраэпителиаль-

Таблица 1. Виды онкологических операций

Виды операций	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Брахитерапия	31	32	28	22	25	30
Открытая нефрэктомия	31	36	41	45	47	58
Открытая простатэктомия	16	19	21	45	101	110
Радикальная цистэктомия	16	10	15	20	16	35
Резекция почки	21	17	20	13	25	34
Тур мочевого пузыря при раке	62	76	56	74	110	126
Пластика по Брикеру	14	9	3	19	19	24
Пластика по Штудеру				8	10	11
Ретроперитонеоскопическая и лапароскопическая радикальная нефрэктомия				13	25	30
Экстраперитонеоскопическая радикальная простатэктомия				9	22	49
Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря	16	21	22	18	21	26
HIFU при раке предстательной железы				4	42	32
Криоабляция при раке предстательной железы и почки					10	5

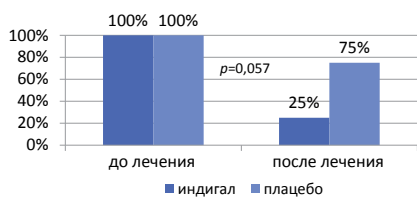


Рисунок 2. Результаты профилактики РПЖ на фоне применения комплекса IZC и EGCG

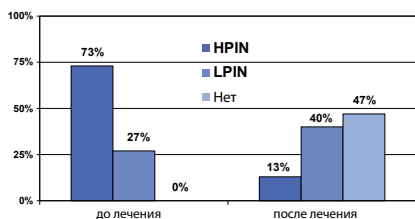


Рисунок 3. Частота PIN на фоне терапии финастеридом

ной неоплазии препаратом, содержащим индол-3-карбинол (IZC) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), в котором было показано статистически значимое снижение частоты выявления ПИН после 6 месяцев применения этого препарата (рисунок 2).

Также было проведено исследование по профилактике развития

простатической интраэпителиальной неоплазии при терапии ингибиторами 5альфа-редуктазы. Показано достоверное уменьшение частоты развития ПИН при применении этих лекарственных средств (рисунок 3).

Для повышения эффективности ранней диагностики РПЖ в настоящее время проводится исследование по определению наиболее специфичной и чувствительной комбинации ряда молекулярных маркеров.

Среди исследуемых маркеров – глутатион-S-трансфераза класса π1, рецептор ретиноевой кислоты, белок семейства доменов, ассоциированных с RAS, РНК-маркер (транскрипт химерного гена). В исследование включено 157 мужчин с различными заболеваниями предстательной железы.

При изучении материала, полученного из предстательной железы и образцов мочи, выявлено, что показатели чувствительности и специфичности этой комбинации маркеров составили 86 и 76% (таблица 2).

Показатели несколько хуже при

изучении значимости этих маркеров в образцах, полученных из крови. Тем не менее, при сравнении диагностических характеристик этих маркеров (GST π1, RARβ2 и RASSF1A) и ПСА, специфичность изученной диагностической панели превосходит специфичность ПСА (61,7% vs 5%, $p < 0,05$) (таблица 3).

Следующим направлением работы онкоурологической службы института явилась разработка панели маркеров прогнозирования клинического течения гормонорезистентного рака простаты. Как известно, в настоящее время существует единый алгоритм обследования пациентов РПЖ, который позволяет, используя разработанные номограммы (Паргин, Каттан и др.) с высокой долей вероятности установить стадию опухолевого процесса, а также с высокой точностью прогнозировать риск поражения лимфатических узлов и семенных пузырьков, вероятность распространения опухоли за пределы капсулы предстательной железы, 5-летнюю безрецидивную выживаемость [1].

Таблица 2. Характеристика диагностической системы маркеров РПЖ, вычисленная по образцам ДНК, выделенных из ткани предстательной железы и мочи, полученной после массажа предстательной железы

Маркер	Чувствительность		Специфичность		+PV		-PV		Диагностическая точность	
	Биоптат	Моча	Биоптат	Моча	Биоптат	Моча	Биоптат	Моча	Биоптат	Моча
Метилирование промоторной области гена <i>GSTπ1</i>	85,1%	81,9%	69,7%	36,8%	85,1%	90,4%	30,3%	78,1%	98,2%	96,3%
Метилирование промоторной области гена <i>RARβ2</i>	85,9%	64,2%	75,0%	40,0%	85,9%	88,0%	25,0%	86,0%	94,0%	91,7%
Метилирование промоторной области гена <i>RASSF1A</i>	87,9%	71,3%	85,3%	57,1%	92,1%	88,5%	21,6%	69,8%	96,6%	92,8%
Суммарно	86,3%	72,5%	76,7%	44,6%	87,7%	89,0%	25,6%	78,0%	96,3%	93,6%

Таблица 3. Характеристика диагностической системы маркеров РПЖ, вычисленная по образцам ДНК, выделенных из цельной крови и лимфоцитов

Маркер	Чувствительность		Специфичность		+PV		-PV		Диагностическая точность	
	Кровь	Лимфоциты	Кровь	Лимфоциты	Кровь	Лимфоциты	Кровь	Лимфоциты	Кровь	Лимфоциты
Метилирование промоторной области гена <i>GSTπ1</i>	61,2%	64,9%	60,9%	61,5%	90,1%	89,5%	78,8%	74,2%	88,2%	91,9%
Метилирование промоторной области гена <i>RARβ2</i>	61,6%	62,6%	38,1%	57,7%	87,6%	88,2%	84,6%	76,6%	86,0%	84,6%
Метилирование промоторной области гена <i>RASSF1A</i>	12,6%	10,6%	51,6%	65,8%	86,5%	86,6%	64,2%	58,3%	82,3%	85,8%
Суммарно	67,1%	66,0%	52,2%	61,7%	88,1%	88,1%	75,9%	69,7%	85,5%	87,4%

после различных способов лечения и течение болезни после применения спасительной лучевой терапии. Однако, несмотря на эти достижения, еще остается много неясных вопросов, а именно риск развития у пациента кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ).

Сегодня ряд зарубежных исследований позволяют предполагать, что наличие нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) РПЖ является прогностическим маркером КРРПЖ. Кроме того, считается, что присутствие НЭД позволяет предполагать степень риска метастазирования и рецидивирования РПЖ после радикального лечения. Наиболее важным маркером для определения НЭД РПЖ является хромогранин А (ХгА). Ценность определения НЭД пока не выяснена до конца. Ряд зарубежных авторов считает, что наряду с такими стандартными тестами как ПСА, сумма баллов по шкале Глисон, количество позитивных столбиков, определение НЭД опухоли может стать необходимым для комплексного подхода в определении прогноза и в выборе тактики лечения РПЖ.

В НИИ урологии проводится ряд исследований, которые позволят изучить встречаемость НЭД при локализованном, метастатическом, КРРПЖ, сравнить экспрессию этого и других маркеров при РПЖ, ДГПЖ и ПИН на основании определения тканевого и сывороточного уровней.

В другом исследовании изучается уровень тканевого ХгА у пациентов с КРРПЖ, которым в дальнейшем будет назначена терапия аналогами соматостатина с изучением эффективности терапии. В настоящее время эффективность комбинированной терапии с использованием андрогенной депривации и аналогов соматотропного гормона оценена у 30 пациентов. Снижение ПСА достигнуто у 12 (40%) пациентов, стабилизация ПСА – у 6 (20%)

человек, а рост ПСА отмечен у 12 (40%) мужчин из числа включенных в исследование.

Еще одним направлением исследований является внедрение и разработка современных методов визуализации, одним из которых является эластография. Изучена диагностическая точность этого метода для принятия решения о необходимости биопсии предстательной железы. Всего обследовано 30 пациентов в возрасте от 45 до 80 лет с уровнем ПСА сыворотки крови 4-10 нг/мл.

Биопсия предстательной железы выполнялась двумя независимыми специалистами. Вначале врач, обученный работать в режиме эластографии, проводил ультразвуковое сканирование и биопсию простаты из 2-4 «таргетных» точек под контролем эластографии. Затем другой врач, выполнял трансректальную биопсию простаты из 14 точек под УЗ-контролем в В-режиме. Критерием оценки было сравнение результатов гистологического исследования биопсийного материала взятого под контролем соноэластографии и результатов гистологического исследования биопсийного материала, взятого при расширенной биопсии простаты. Стандартная биопсия предстательной железы из 14 точек позволила определить РПЖ у 8 пациентов (26,7%). Биопсия, выполненная под контролем эластографии только из «таргетных» зон, выявила РПЖ у 4 пациентов (13,3%), среди них был 1 пациент, у которого РПЖ не был выявлен при стандартной биопсии. Неоднозначность полученного результата диктует необходимость продолжения исследований.

Еще одной новой технологией, впервые внедренной в клиническую практику НИИ урологии, стала новейшая диагностическая система определения рака предстательной железы – HistoScanning. Это компьютерная система предназначена для обнаружения подозрительных

на рак образований в предстательной железе. Она основывается на цифровой обработке информации, полученной от ультразвукового сканера, и показывает расположение, форму и объем опухолевого поражения предстательной железы. Алгоритм HistoScanning разработан на основании анализа корреляции «сырого» ЭХО сигнала с результатами патогистологических исследований после РПЭ.

Как известно, выявляемость рака предстательной железы с использованием стандартной ультразвуковой навигации оставляет желать лучшего. Частота ложноотрицательных результатов при стандартной ТРУЗИ-биопсии составляет 20-30%, систематически пропускаются поражения передней части предстательной железы, средней линии и апекса. В НИИ урологии выполнено исследование точности template-биопсии при HistoScanning-навигации. Исследовано 18 пациентов с негативными биопсиями в анамнезе (от 1 до 7). Количество образцов ткани варьировало в пределах 12-28 столбиков и зависело от объема предстательной железы. Средний объем железы составил 55,8 (11,2-92,4) мл, средний возраст пациентов был 64,4 (44-81) лет, среднее значения ПСА – 7,3 (3,8-11,8) нг/мл. В результате применения template-биопсии у 7 из 18 пациентов был обнаружен РПЖ, а у 8 – наличие ПИН высокой или низкой степени. Это позволило сделать следующие выводы:

- HistoScanning повышает вероятность обнаружения опухоли предстательной железы при биопсии;
- возможно уменьшение количества вколов без снижения чувствительности биопсии;
- метод имеет перспективы для использования при фокальной терапии РПЖ;
- может применяться для контроля пациентов, выбравших «Динамическое наблюдение», и для

оценки эффективности органосохраняющих вмешательств.

Одним из направлений работы отдела является изучение возможностей комбинированного лечения местно-распространенных стадий РПЖ. Комбинация включает в себя тримодальное лечение:

- 1 – неoadъювантную гормональную терапию;
- 2 – последующее оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии;
- 3 – адъювантную дистанционную лучевую терапию.

В настоящее время в исследовании включены 33 человека, из них все 3 этапа лечения проведены у 15 пациентов, у 7 – первые 2 этапа, остальным проводится неoadъювантная гормональная терапия. По предварительным результатам выявлено, что у всех больных достигнут положительный эффект ГТ: снижение уровня ПСА, уменьшение инфравезикальной обструкции, уменьшение объема предстательной железы. Частота побочных эффектов от гормональной терапии не превышала описанных в литературе; выраженность побочных эффектов не потребовала отмены гормонотерапии ни в одном наблюдении. Во время оперативного лечения отмечен выраженный положительный эффект предшествующей ГТ:

- уменьшение размера предстательной железы за счет редукции опухоли и сопутствующей ДГПЖ;
- отсутствие макроскопических признаков местного распространения за капсулу простаты;
- более легкое техническое выполнение операции с возможностью сохранения важных нервно-мышечных и сосудистых структур.

В послеоперационном периоде наблюдалось раннее восстановление удержания мочи за счет отмеченной выше возможности сохранить СНП.

Таким образом, можно сделать следующие предварительные выводы.

1. Комбинированное лечение местно-распространенных стадий РПЖ обладает клинической эффективностью, низким числом осложнений, хорошими функциональными результатами и отсутствием неблагоприятного воздействия на качество жизни пациентов.

2. Необходимо дальнейшее изучение и накопление данных о возможности применения мультимодального подхода к лечению местно-распространенных стадий рака простаты.

3. В дальнейшей оценке нуждается онкологическая эффективность (при достаточном сроке наблюдения за больными), и фармакоэкономическая эффективность.

Немаловажным по объему внедрения направлением в НИИ урологии является освоение малоинвазивных технологий, к которым относятся:

- внутритканевая лучевая терапия опухолей мужских половых органов (брахитерапия) – применяется с 2000г.;
- фотодинамическая терапия новообразований мочевого пузыря – применяется с 2008 г.;
- высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия рака предстательной железы (HIFU) – применяется с 2009 г.;
- криоабляция новообразований предстательной железы и почки – применяется с 2010г.

За последние 2 года в институте получены следующие результаты:

- внедрена методика выполнения, определены показания и противопоказания для HIFU и криоабляции предстательной железы при локализованном и местно-распространенном раке простаты;
- внедрена методика криоабляции при РПЖ и малых опухолях почки;

• разработаны критерии отбора для HIFU-терапии при впервые выявленном раке предстательной железы и для больных с местным рецидивом после радикального ле-

чения;

- разработана методика послеоперационного ведения и дальнейшего наблюдения пациентов после выполнения процедуры криоабляции;

- производится сбор собственных данных для сравнительной оценки эффективности и безопасности малоинвазивных методов лечения, а также функциональных результатов и влияния на качество жизни пациентов с онкопатологией;

- отчеты по проведенным процедурам, включая клинические случаи, опубликованы на Web-ресурсах, выполнены доклады на тематических конференциях и VI Конгрессе онкоурологов;

- проведены две конференции и круглый стол по малоинвазивным технологиям в онкоурологии.

Следующим направлением исследований было изучение возможностей фотодинамической диагностики опухолей почки в эксперименте и клинике. Как известно, экспресс-биопсия во время операции не является точным критерием оценки радикальности операции (отсутствует возможность четкой визуализации опухоли в крае резекции), т.к. биопсия берется случайным методом. Разработка методик, позволяющих визуализировать опухоль и производить более точную биопсию из подозрительных участков, очень актуальна в настоящее время. В связи с этим выполняется разработка методики фотодинамической диагностики (ФДД) рака почки с использованием отечественного фотосенсибилизатора Аласенс и оценки ее эффективности. Изучаются следующие параметры:

- обычное свечение (аутофлуоресценция) нормальной почечной ткани;
- флуоресценция здоровой почечной ткани на фоне приема фотосенсибилизатора;
- флуоресценция опухоли без и с введением фотосенсибилизатора.

Таблица 4. Результаты применения фотодинамической навигации при выполнении радикальной простатэктомии

	Общая группа n = 45 (100%)	Лапароскопическая группа n = 15 (33%)	Открытая группа n = 30 (67%)
Ложно-положительное свечение	4 (9%)	2 (13%)	2 (6%)
Ложно-отрицательное свечение	6 (13%)	2 (13%)	4 (12%)
Чувствительность, %	62	60	64
Специфичность, %	86	80	90

ра, а так же флуоресценция воспаленной почечной паренхимы с и без введения фотосенсибилизатора;

- сопоставление с результатами гистологического исследования;

- интраоперационная визуальная оценка свечения опухоли.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют:

- препарат Аласенс в значительной степени накапливается в опухолевой ткани по сравнению с нормальной почечной паренхимой и интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани значительно выше;

- метод позволяет определить радикальность выполненного оперативного лечения путем визуализации края резекции;

- установлена высокая диагностическая эффективность фотодинамической диагностики в уточнении границ основного и выявлении дополнительных первичных очагов опухоли, подтвержденная гистологически;

- чувствительность метода составила 85-100%, специфичность – 63-78%.

Подобным же образом производится изучение возможностей интраоперационного фотодинамического контроля радикальности простатэктомии. Прооперировано 45 больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ.

15 больным выполнена лапароскопическая (экстраперитонеоскопическая) и 30 – открытая позадилоновая простатэктомия. Перед операцией пациентам перорально вводился Аласенс из расчета 20 мг/кг массы тела. После удаления железы проводится оценка флуоресцентного эффекта в области ложа предстательной железы, шейки мочевого пузыря и задней уретры с помощью специального аппарата и компьютерной программы LESA-Soft 9. Чувствительность метода в общей группе больных составила 62%, специфичность – 86% (таблица 4).

Важной задачей НИИ урологии в целом, и онкоурологического отдела в частности, является организация и проведение локальных и международных клинических исследований.

Научные сотрудники института неоднократно участвовали в проведении международных и межрегиональных многоцентровых рандомизированных исследований.

На протяжении последних лет активно изучались препараты для лечения РПЖ, рака почки и мочевого пузыря. С особым вниманием в отделе относятся к разработке и внедрению лекарственных препаратов отечественного производства. Так, за последние годы при непосредственном участии сотрудников отдела были разработаны, апробированы и внедрены в урологиче-

скую практику такие высокотехнологичные импортозамещающие лекарственные препараты и диагностические системы, как Бусерелин-депо, Октреотид-депо (аналог соматостатина), Резорба (золедроновая кислота), Октреоскан, Резоскан и др.

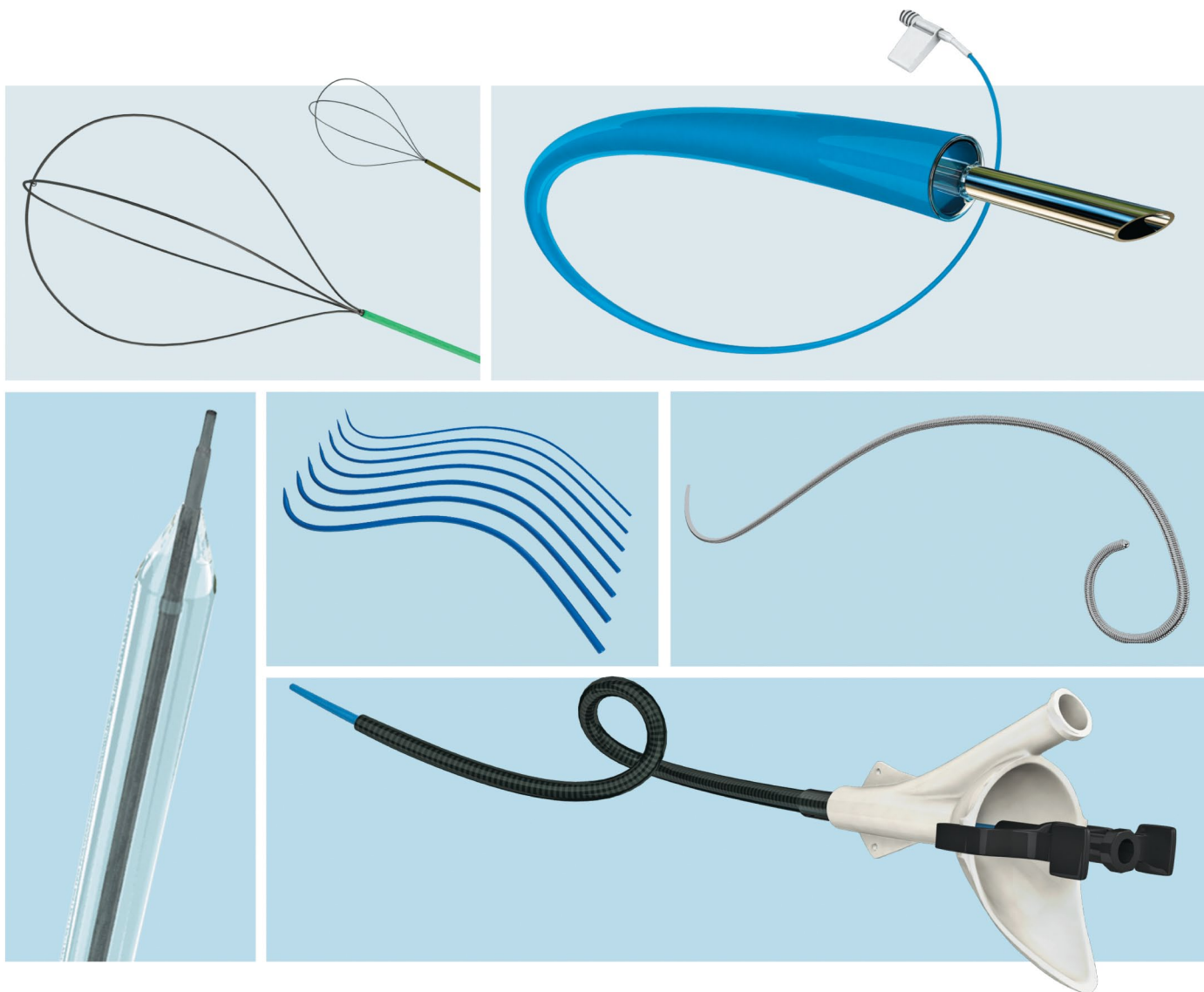
Проводится работа по внедрению в практику института методов местной и системной химиотерапии злокачественных новообразований, что позволяет проводить комплексное лечение больных данной категории.

Число публикаций за время работы онкоурологической службы НИИ урологии превысило 1400, сотрудники института и отдела принимали участие в написании 11 монографий, выпуске изданий на электронных носителях информации. На базе института защищены 6 докторских и 20 кандидатских диссертаций по проблемам онкоурологии.

Таким образом, онкоурологическая служба НИИ урологии имеет давние традиции, хорошую школу, богатый научный и клинический опыт. Свято храня традиции наших учителей и предшественников, наш отдел будет развивать и расширять свою полезную деятельность на благо отечественной медицинской науки и способствовать развитию онкоурологии как научной и клинической дисциплины. 📌

Ключевые слова: онкоурология, рак предстательной железы, рак почки, диагностика, панель маркеров, эластография, гистосканирование, лечение, брахитерапия, криоабляция, HIFU-терапия, лапароскопическая техника операций, фотодинамическая терапия, фотодинамическая навигация.

Keywords: oncurology, prostate cancer, kidney cancer, diagnosis, marker panel, elastography, histoscanning, treatment, brachytherapy, cryoablation, HIFU-therapy, laparoscopic surgery, photodynamic therapy, photodynamic navigation.



- **Стентирование мочевых путей временными или постоянными стентами (металл с памятью формы)**
- **Инновационные технологии в лечении мочекаменной болезни**
- **Использование биоматериалов в пластических операциях**



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

ЗАО «ШАГ»
119002, г. Москва,
Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
т. +7 (495) 956-13-09,
ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»
193318, г. Санкт-Петербург,
ул. Ворошилова, д. 2
Бизнес Центр «Охта», офис 206
т. +7 (812) 440-92-21,
ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»
344091,
г. Ростов-на-Дону,
пр-кт Стачки, д. 245
т. +7 (863) 298-00-76,
т./ф. +7 (863) 266-74-36

Эндовидеохирургия в детской урологии, реконструктивно-пластические операции у детей

В НИИ урологии Минздрава России совместно с Межрегиональной общественной организацией детских урологов-андрологов (МООДУА) 27-28 января 2012 г. состоялась Всероссийская школа по детской урологии-андрологии с международным участием «Эндовидеохирургия в детской урологии, реконструктивно-пластические операции у детей».

Сегодня в нашей стране уделяется большое внимание здоровью детей и подростков, и особенно – сохранению репродуктивного здоровья молодого поколения. Этим объясняется большой интерес к конференции со стороны профессионального урологического и педиатрического сообществ.

В работе школы по детской урологии-андрологии приняли участие детские урологи из России, Беларуси, Украины, Узбекистана, Таджикистана, Армении, Кыргызстана. Всего зарегистрировано около 300 участников. В течение 2 дней проводилась прямая трансляция работы школы в Интернет, благодаря чему количество участников увеличилось еще на 400 человек, которые смогли виртуально присутствовать в двух операционных. Все участники получили материалы работы школы с опубликованными лекциями.

Для проведения показательных операций и лекций были приглашены ведущие детские урологи Европы – Peter Cuckow (Великобритания), Jean Stephan Valla (Франция), Prasad P. Godbole (Великобритания).

Открыли работу школы директор НИИ урологии Минздрава

развития РФ, **профессор О.И. Анолихин** и председатель МООДУА, **профессор И.В. Казанская**, которые отметили важность и необходимость проведения подобного рода мероприятий для развития детской урологии-андрологии. Итогом таких совместных встреч российских и зарубежных урологов будет повышение качества жизни детей с уроандрологическими заболеваниями и сохранение репродуктивного здоровья будущего поколения.

В первый день работы школы были продемонстрированы следующие операции: ретроперитонеоскопическая пиелопластика у ребенка с гидронефрозом (**J.-S. Valla**, Франция), и две перкутанные нефролитолапаксии у детей с крупными камнями почек (**P. Godbole**, Великобритания и **Л.Д. Арустамов**, НИИ урологии). Модерировали выполнение операций профессор **Ю.Э. Рудин**, **А.Г. Мартов**, **Ю.Ю. Соколов**, **И.В. Казанская**.

Профессор **И.В. Казанская** выступила с докладом «Профилактика инфекции мочевых путей у детей в послеоперационном периоде». В начале доклада профессор уделила внимание пренатальной диагностике урологической патологии, которая должна ответить на главный вопрос – сохранять беременность при имеющемся пороке развития или нет. Если беременность сохраняется, то возникает следующий вопрос – когда устранять порок развития? Хорошо известно, что гидронефрозы могут самостоятельно разрешиться



В конференц-зале НИИ урологии. В работе школы приняло участие более 300 специалистов

в первый год жизни, поэтому иногда выполнение операции без имеющихся на то показаний может привести к интра- и послеоперационному инфицированию мочевых путей. Профессор отметила, что выжидательная тактика допустима до 6 месяцев жизни ребенка. Одним из главных вопросов является определение хирургических сроков восстановления уродинамики. Как правило, сроки и методы лечения определяются индивидуально, что в настоящее время называется персонализированной медициной. Важным моментом профилактики инфицирования является решение вопроса о необходимости и способе дренирования мочевых путей. Работы и опыт многих авторов показывают, что лучший способ – внутреннее дренирование. Иммунопрофилактика – новое, активно развивающееся направление в урологии. Ее появление как метода лечения обусловлено повышением резистентности инфекционных агентов к антимикробной терапии, частым развитием аллергических реакций и дисбактериоза у детей при применении антибиотиков и другими факторами. Ведущим препаратом для иммунопрофилактики является Уроваксом, механизм действия которого заключается в стимуляции Т-лимфоцитов, индуцировании образования эндогенного интерферона, увеличении содержания IgA, в том числе, в моче. На практике препараты для иммунопрофилактики снижают количество рецидивов инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде. Ирина Валерьевна отметила, что применение данной категории лекарственных средств должно расширяться в урологической и педиатрической практике.

В рамках школы профессор **J.-S. Valla** прочитал две лекции о возможностях применения малоинвазивных реконструктивных операций для коррекции пороков развития верхних мочевыводящих путей и пневмозистоскопии в коррекции пороков развития нижних мочевы-

водящих путей у детей. Профессор сказал, что в настоящее время, благодаря совершенствованию лапароскопических технологий и повышенному интересу к малоинвазивным методам лечения, показания к их выполнению в урологии расширились. Другими словами, внедрение малоинвазивных технологий эволюционировало от диагностических процедур, которые применялись 25 лет назад, до органосохраняющих методов лечения, которые применялись 15 лет назад, и, наконец, до реконструктивных операций (в основном на верхних мочевыводящих путях), которые применяются в настоящее время. Основная проблема лапароскопических урологических операций у детей заключается в выборе оптимального доступа к мочевыводящим путям. Вначале большинство детских урологов использовали чрезбрюшинный доступ, поскольку он более прост в выполнении и позволяет хирургу работать в широком пространстве; к потенциальным недостаткам такого доступа можно отнести перфорацию кровеносного сосуда или кишечника и формирование спаек в послеоперационном периоде; кроме того, для достижения органа, лежащего ретроперитонеально, не совсем логично проникать в брюшную полость. С другой стороны – ретроперитонеоскопия или люмбоскопия отвечают всем критериям открытой

хирургии почек. Этот доступ имеет ряд потенциальных преимуществ: более направленный доступ к почке, лоханке, мочеточнику, отсутствие риска повреждения структур, лежащих интраперитонеально, отсутствие риска развития спаек в кишечнике, пареза кишечника, эвисцерации сальника. Выполнение ретроперитонеального доступа возможно даже, если пациенту уже выполнялось оперативное вмешательство чрезбрюшинным доступом. Недостатком ретроперитонеального доступа является ограниченность зоны для размещения портов.

Со временем и с опытом, **J.-S. Valla** стал отдавать предпочтение ретроперитонеоскопическому доступу и разработал четкие показания к его применению на основании выраженности патологического процесса и анатомических особенностей: например, при наличии добавочного сосуда, вызывающего обструкцию, подковообразной или эктопированной почки, при необходимости выполнения уретероуретеростомии, уретерокаликостомии, автор отдает предпочтение чрезбрюшинному доступу. В итоге хирург должен выбрать для себя тот путь, который будет наиболее безопасен и обеспечит лучшие результаты.

Профессор представил опыт выполнения 152 лапароскопических и ретроперитонеоскопических



Доклад директора НИИ урологии, д.м.н., профессора О.И. Анополихина

операций. В 80% случаев был выполнен ретроперитонеоскопический доступ. Средний возраст пациентов составил 5 лет. Пациентам в возрасте до 4 месяцев выполнялись классические открытые методы оперативного лечения. У 6,6% пациентов с выраженной дилатацией ЧЛС или перкутанной нефростомией в анамнезе объем операции был расширен и им было выполнено открытое вмешательство. Средняя продолжительность операции составляла 155 минут, средняя продолжительность госпитализации – 4 дня. В 8 случаях (5,6%) при выполнении пиелопластики анастомозы были нестентированные, что потребовало нового вмешательства под общим наркозом в раннем послеоперационном периоде, больным была выполнена цистоскопия с установкой двойного J стента. Автор применяет стентирование анастомоза антеградным путем после формирования передней губы анастомоза; используется двойной J стент, один конец которого оставляется в поясничной области, что позволяет удалить его без наркоза через 1-3 недели. Профессор считает, что хирурги, выполняющие лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции, должны иметь отличные навыки ушивания раны в ограниченном пространстве. Преимущества малоинвазивных операций для детей подросткового и предподросткового возраста такие же, как и у взрослых – более короткий период восстановления после операции, меньшая интенсивность боли, лучший косметический результат. Меньше ясности в ситуации с пациентами младшего возраста, т.к. сегодня в литературе нет данных о крупных сравнительных исследованиях результатов малоинвазивных операций в урологии у детей. Поэтому в случае, если возраст пациента от 4 месяцев до 3 лет, автор предлагает родителям оба варианта: открытую или малоинвазивную операцию, обсуждая преимущества и осложнения каждого метода.

В рамках круглого стола было

проведено обсуждение вопросов эндовидеохирургии в детской урологии: преимущества и недостатки лапароскопического и ретроперитонеоскопического доступов, способы фиксации мочеточника и лоханки, особенности наложения уретропиелоанастомоза. Активная дискуссия развернулась по выбору метода дренирования и вариантам установки внутреннего стента (антеградный, ретроградный), длительности дренирования мочеточника.

Во втором докладе профессор J.-S. Valla описал особенности пневмозистоскопии, при которой, используя привычные лапароскопические инструменты, возможно выполнение ряда внутривезикулярных вмешательств: реимплантация мочеточника при лечении ПМР или мегауретера, уретероцелэктомия с везикопластикой, удаление дивертикула мочевого пузыря, оперативные вмешательства на шейке мочевого пузыря и т.д.

Суть метода заключается во введении трех троакаров в мочевой пузырь под контролем цистоскопии: первый (5 мм в диаметре) вводится в купол мочевого пузыря в качестве порта для камеры, и два боковых (3 мм в диаметре) вводятся с каждой стороны вдоль линии бикини для хирургических инструментов. Отмечен важный технический момент: для облегчения установки троакара и во избежание его последующего смещения, необходимо фиксировать стенку мочевого пузыря к брюшной стенке до введения троакара.

Свою первую транстригональную реимплантацию мочеточника профессор выполнил в июне 2001 г. В настоящее время произведено 150 подобных операций: 128 пациентам выполнена реимплантация мочеточника для лечения ПМР (высокой степени, персистирующего, отсутствие эффекта от проведенного лечения в анамнезе), 12 пациентам – реимплантация мочеточника для лечения обструктивного мегауретера, 5 пациентам – урете-

роцелэктомия с везикопластикой, 5 пациентам – удаление дивертикулов мочевого пузыря. Средний возраст пациентов составил 5,5 лет (от 8 месяцев до 18 лет), 35% пациентов были моложе 2 лет. Средняя продолжительность оперативного вмешательства варьировала в зависимости от сложности манипуляции: от 82 минут при выполнении односторонней реимплантации мочеточника до 220 минут – при выполнении уретероцелэктомии или уретероуретероанастомоза. В 6% случаев перешли к открытому оперативному вмешательству. Средняя продолжительность госпитализации составила 3 дня. Интраоперационные осложнения развились у 17 больных и включили эмфизему мошонки (4 пациента), которая спонтанно разрешилась, пневмоперитонеум (9 пациентов), что потребовало аспирации иглой Вереща, и гематому передней брюшной стенки (4 пациента), возникшую в связи с повреждением надчревных сосудов. В послеоперационном периоде повторного оперативного вмешательства потребовал один пациент с мочевым затеком и один пациент с сужением уретероуретероанастомоза. У 95% больных с ПМР лечение было успешным. Процент осложнений был выше у пациентов моложе 2 лет и у пациентов с дилатацией мочеточника. К преимуществам пневмозистоскопии можно отнести небольшую травматизацию мочевого пузыря и хороший косметический эффект после операции (70% пациентов девочки). Но необходимо оценивать техническую сложность манипуляции: чем меньше мочевого пузыря, тем меньше рабочее пространство и поэтому обязательно умение накладывать интракорпоральные швы в ограниченном пространстве тонкой нитью 5/0 или 6/0. Таким образом, длительность пневмозистоскопии больше, чем длительность открытых оперативных вмешательств; в некоторых случаях невозможно безупречно закрыть все 3 троакарных порта и поэтому

необходимо дренирование мочевого пузыря в течение 2 дней после операции.

В заключение профессор сказал, что пневмовезикоскопия – это новая возможность для выполнения любых внутривезикулярных вмешательств; этот доступ логичен, безопасен и не уступает по эффективности открытым оперативным вмешательствам. Однако, несмотря на то, что эта методика была описана 10 лет назад, она применяется лишь в небольшом числе клиник в мире.

Первый день школы продолжился докладами, посвященными малоинвазивным и эндоскопическим методам лечения мочекаменной болезни у детей (**Р. Godbole, А.Г. Мартов**). Во время дискуссии обсуждались показания и противопоказания к выполнению перкутаных или миниперкутаных вмешательств у детей, методики доступа к почке, вопросы антибактериальной терапии при эндоскопических и перкутаных вмешательствах у детей.

Второй день школы начался с прямой трансляции операций по уретропластике при различных формах гипоспадии. Выполнение операций модерировали **В.В. Николаев, А.К. Файзуллин, С.Н. Зоркин, С.Л. Коварский**.

Профессор **Peter Cuckow** (Великобритания) двум детям с проксимальной формой гипоспадии выполнил первый этап двухэтапной операции уретропластики с имплантацией лоскута крайней плоти по вентральной поверхности полового члена. Профессор **Ю.Э. Рудин** выполнил одномоментную пластику тубуляризованным лоскутом крайней плоти уретры у ребенка с проксимальной формой гипоспадии. У участников конференции возникло множество вопросов по выбору метода оперативного лечения, технике проводимых оперативных вмешательств, а также по тактике послеоперационного ведения пациентов.



В президиуме школы профессора С.Н. Зоркин и Ю.Э. Рудин

Во второй половине дня профессор **С.Н. Зоркин** прочел лекцию по лечению энуреза у детей, в частности оценил эффективность применения препарата Минирин в различной форме и дозировке. Затем профессор **Л.Б. Меновщикова** прочла лекцию по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Профессор **P. Cuckow** прочел лекцию о лечении гипоспадии, он обратил внимание на основные спорные моменты, касающиеся лечения гипоспадии – отсутствие единого мнения об определении формы гипоспадии, единого стандарта оценки результатов операции. Также он отметил основные достоинства и недостатки одно- и двухэтапных операций, в частности операции Снодграсса. Профессор **Ю.Э. Рудин** прочел лекцию об одноступенчатом методе лечения гипоспадии у детей, в которой он описал все этапы операции по коррекции проксимальной формы гипоспадии: уретропластику, расправление кавернозных тел с выполнением множественных насечек, пликацию белочной оболочки. Он продемонстрировал методы оценки выраженности деформации кавернозных тел и способы ее коррекции в зависимости от степени выраженности. Профессор обратил внимание на профилактику вторичной деформации кавернозных тел в послеоперационном периоде путем

длительного применения противорубцовых мазей и повязок или наклеек, фиксирующих половой член.

После лекций продолжилась дискуссия о лечении гипоспадии. Участники конференции и модераторы обсудили следующие вопросы лечения гипоспадии: выбор этапного или одномоментного метода лечения, оценку степени деформации кавернозных тел, критерии и методы устранения искривления кавернозных тел, пластику уретры с сохранением уретральной площадки, выбор метода дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде, технику формирования уретры, длительность катетеризации уретры в послеоперационном периоде.

Кроме научной и практической программы участники Школы получили возможность ознакомиться с новинками фарминдустрии и производителями расходных материалов, применяемых в урологии.

В заключительный день работы школы директор НИИ урологии профессор **О.И. Аполихин** отметил большой интерес детских урологов к проведенной школе и необходимость ежегодного проведения обучающих научно-практических мероприятий для профессионалов. ■

Отчет подготовили
В.А. Шадеркина, Т.Н. Гарманова

VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии»

В Москве в Центральном доме ученых РАН 9-10 февраля 2012 г. состоялась VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторы конференции – Российское общество урологов и НИИ урологии Минздравсоцразвития России.

В работе конференции приняли участие свыше 1200 человек (660 регистраций на месте и 500 подключений по Интернету, сайт www.uro.ru) из 65 городов России, 5 стран СНГ (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркменистан, Узбекистан), а также из Германии, Италии, Норвегии. В выставочной экспозиции приняли участие 26 отечественных и иностранных фармацевтических компаний.

При регистрации все делегаты получили сборник тезисов, журнал «Эффективная фармакотерапия в урологии», а также специально подготовленную к конференции книгу «Российские национальные рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Рекомендации подготовлены экспертами Проблемной комиссии «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», Научного совета по уронефрологии РАМН и Минздравсоцразвития России, а также членами Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

Возглавил работу конференции президиум, в состав которого вошли директор НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, профессор О.И. Аполихин, ректор Первого Мо-

сковского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАМН, профессор П.В. Глыбочко, главный уролог Москвы, главный врач ГКУБ № 47 Москвы, д.м.н. В.А. Максимов и зав. отделом НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, д.м.н., профессор Т.С. Перепанова.

Со вступительным словом выступил профессор **О.И. Аполихин**, который приветствовал участников конференции, а также иностранных гостей – пост-Президента Международного общества по химиотерапии, профессора Курта Набера (Германия), председателя Европейской комиссии по урологическим инфекциям, профессора Трулса Эрика Бьерклунд Йохансена (Норвегия), профессора Михаэля Попа (Германия), профессора Франческо Монторси (Италия).

В первый день конференции обсуждалась тема «**Современные методы диагностики, профилактики и лечения инфекций почек, мочевых путей и мочеполовых органов**».

На первом пленарном заседании были представлены Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (докладчик **Т.С. Перепанова**). Особое внимание было уделено диагностике и ведению больных с уросепсисом (**В.А. Руднов**), представлены данные последних российских исследований антибиотикорезистент-



Доклад директора НИИ урологии, д.м.н., профессора О.И. Аполихина

ности уропатогенов (**Р.С. Козлов**).

С докладом «Почему необходима новая классификация урогенитальной инфекции?» выступил профессор **Трулс Эрик Бьерклунд Йохансен**. Обсуждались вопросы профилактики урогенитальной инфекции с позиции доказательной медицины и фармакоэкономики (**О.И. Аполихин, П.Л. Хазан**).

На втором пленарном заседании, посвященном трудностям терапии и профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей (ИМП), с докладом по оптимальному ведению неосложненной и рецидивирующей ИМП выступил профессор **Курт Набер**. Профессор **Л.А. Синякова** рассказала о роли биопленок при рецидивирующей ИМП. Профессор **А.З. Винаров** доложил альтернативные методы профилактики РИМП, в частности роль проантоцианидинов. Профессор **М. Понн** продолжил тему альтернативных методов профилактики РИМП и предложил эффективные и безопасные современные фитопрепараты в лечении РИМП.

В своих презентациях все докладчики отметили рост резистентности к антибиотикам у ведущих возбудителей мочевой инфекции. Так, по данным последнего российского исследования ДАРМИС, изучавшего динамику антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов, показано незначительное снижение роли возбудителя ИМП – *E. coli* (64,5%), *Klebsiella pn.* (9,5%), *Enterococcus spp.* (6,46%), *Staphylococcus spp.* (5,1%), *Proteus mir.* (4,08%). Уровень резистентности кишечной палочки, превышающий пороговый уровень (10-20%) для эмпирического назначения, отмечен для ампициллина (37%), ко-тримоксазола (22,6%), налидиксовой кислоты (13,2%) и приближающийся к пороговому значению – для фторхинолонов (9,5%). Для других возбудителей внебольничной мочевой инфекции уровень резистентности находится выше пороговых уровней и составляет от 12



Доклад профессора Франческо Монторси (Италия)

до 45%. Только для фосфомицина трометамола, фуразидина, амикацина и карбапенемов показан почти нулевой уровень (1,1%-0,5%) резистентности для всех возбудителей. Наиболее тревожащим моментом является увеличение доли бета-лактамазопродуцирующих (БЛРС) микроорганизмов среди уропатогенов. Так, доля БЛРС-продуцирующей кишечной палочки равна 9,6%, процент остальных возбудителей – продуцентов БЛРС – равен 13,3%. Инфекции, вызванные возбудителями, продуцирующими БЛРС, отличаются высоким уровнем заболеваемости, смертности, значительной стоимостью лечения. Они устойчивы к цефалоспорином всех 4 генераций (кроме цефамицинов), пенициллинам и азтреонаму, ко-резистентны к триметоприму/сульфаметоксазолу, аминогликозидам, фторхинолонам, тетрациклином. Высока возможность передачи продуцентов БЛРС от госпитальных штаммов к внебольничным штаммам. Предложен алгоритм выбора терапии с учетом стратификации риска наличия продуцентов БЛРС. При лечении тяжелой и осложненной ИМП, пиелонефрита на первое место выходят карбапенемы, и, в частности, эртапенем, не обладающий антисинегнойной активностью, тем самым, не вызывающий селекции резистентных к карбапенемам штаммов синегной-

ной палочки.

Профессор **В.А. Руднов** отметил, что локализация первичного очага при развитии сепсиса, выявлена в органах мочеполовой системы в 12-22% случаев. Сделан акцент на диагностической значимости маркера – прокальцитонина (ПКТ), содержание которого повышается при системной воспалительной реакции (СВР) бактериальной природы. В норме концентрация ПКТ в плазме, как правило, не превышает значения в 0,5 нг/мл. Оптимальное диагностическое значение ПКТ для констатации развития СВР инфекционного генеза лежит в диапазоне 1,0-1,2 нг/мл.

Первостепенное значение для эффективности лечения (выживаемости пациентов) также имеет дренирование мочевых путей при их обструкции. Отмечена роль адекватной стартовой антибактериальной терапии для выживаемости пациентов в течение первого часа после постановки диагноза «сепсис». Необходима ежедневная оценка эффективности антибактериальной терапии, через 3-5 дней требуется пересмотр антимикробной терапии по результатам микробиологического исследования. Обычная длительность АБТ – 7-10 дней. Отмечена роль карбапенемов, пиперациллин/тазобактама и фторхинолонов (левофлоксацина) в качестве старто-



Доклад профессора Т.С. Перепановой

вой терапии уросепсиса.

Пересмотрена необходимость применения глюкокортикоидов, рассматривается вопрос применения только гидрокортизона в дозах 200-300 мг/сутки. Остается спорным вопрос о применении протеинов.

Во второй половине дня рассматривался круг специальных вопросов, в частности мнение экспертов – клинических фармакологов, профессоров **С.В. Яковлева** и **С.К. Зырянова**. Обсуждались вопросы выбора оптимального антимикробного препарата на основе уровня резистентности, тканевой и мочевой кинетики препаратов. Отмечена необходимость регистрации нежелательных побочных реакций (НПР) антимикробных препаратов. Так, в России 25,1% сообщений о НПР относятся к антимикробным препаратам. Из них самая большая доля НПР приходится на ванкомицин, линезолид, клиндамицин, ко-тримоксазол, пенициллины, амоксициллин. Отмечена гепатотоксичность некоторых фторхинолонов, кардиотоксичность макролидов и фторхинолонов, при этом наиболее безопасными являются азитромицин и левофлоксацин.

Крайне интересным был круглый стол по диагностике урогенитальной инфекции. Профессор **С.В. Сидоренко** в своем докладе показал современные направления в микробиологической диагностике – анализ генома бактерий и физико-химического состава бактерий. В настоящее время возможно молекулярное серотипирование непосредственно из биологического

образца. Анализ видового состава бактерий в различных локусах методами, не связанными с их культивированием состоит из нескольких этапов:

- выделение из различных объемов бактериальной ДНК;
- амплификация генов-мишеней, чаще всего генов *16S rPHK*;
- клонирование;
- секвенирование;
- анализ.

В тоже время существуют ограничения использования молекулярных методов диагностики: определение бактериальной ДНК независимо от жизнеспособности бактерий; детекция детерминанты резистентности не всегда означает клиническую устойчивость; невозможность выявления новых механизмов резистентности. Были доложены возможности нового метода: MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry, времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией / ионизацией в матрице). Этим методом возможна идентификация микроорганизмов непосредственно в первичном биологическом материале (моча, кровь). Однако остается необходимость культурального исследования для определения антибиотикоустойчивости микроорганизмов. Необходимо время для оценки возможности новых молекулярных и физико-химических методов диагностики микроорганизмов. В докладе **Т.В. Припутневич** обсуждались вопросы диагностической значимости современных методов микробиологической диагностики. Так, при масс-спектрометрии имеется возможность регистрации ионов биомаркеров, спектры которых уникальны для семейств, родов, видов и подвидов микроорганизмов. Идентификация микроорганизмов по базе данных возможна в режиме реального времени. Авторы сравнили 3 метода бактериологического исследования мочи: метод флуо-

ресцентной проточной цитометрии, метод времяпролетной масс-спектрометрии и классический микробиологический метод. Было показано несовпадение результатов 3-х методов. Лишь в 50% отмечено совпадение результатов исследования мочи всеми тремя методами. В 5,5% случаев посев мочи был отрицательным при выявлении бактериурии другими методами. Масс-спектрометрия в прямом осадке мочи позволяет идентифицировать микроорганизмы семейства энтеробактерий и род стафилококков при высокой концентрации возбудителя (более 10^5 КОЕ/мл). Масс-спектрометрия в прямом осадке мочи не идентифицирует микроорганизмы группы неферментирующих бактерий, стрептококков и грибов даже при высоком микробном титре, а также при ассоциациях бактерий. Таким образом, бактериологическое исследование мочи остается «золотым стандартом». Использование MALDI-TOF масс-спектрометрии позволяет быстро проводить видовую идентификацию выделенных культур, что сокращает время бактериологического исследования мочи на 24 часа.

В своем докладе **А.Е. Гуцин** показал современные возможности диагностики инфекций, передаваемых половым путем, методы амплификации нуклеиновых кислот.

В конце первого дня конференции был проведен симпозиум по новому альфа1-адреноблокатору – силодозину. С докладами выступили профессор **Франческо Монторси** (Италия), профессор **Д.Ю. Пушкарь**, **А.В. Говоров**. Показана суперселективность силодозина к альфа1A-адренергическим рецепторам и результаты исследований по подбору дозы силодозина (4 или 8 мг). Рекомендован однократный прием препарата в дозе 8 мг. Препарат оказывает быстрое действие через 2-6 часов на симптомы нарушения мочеиспускания, ассоциированные с ДГПЖ. Приведены данные о безопасно-

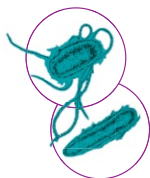
Монурель

Превизи́ст

Монурель Превизи́ст – защита от цистита



3 эффекта в одной таблетке



Экстракт клюквы 36 мг РАС (проантоцианидины)

Препятствует адгезии *E.coli* к клеткам уротелия

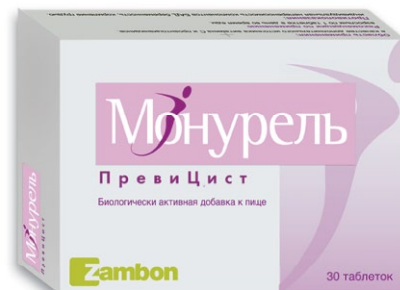
1. Повреждает синтез фимбрий
2. Деформирует бактериальную клетку

Витамин С

3. Повышает сопротивляемость организма

1 таблетка в день:

- После курса антибактериальной терапии для поддержания достигнутого эффекта
- При часто рецидивирующих инфекциях мочевых путей для профилактики рецидивов.
- Во время периодов наибольшей подверженности стрессовым ситуациям с возможным развитием инфекций мочевых путей



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Zambon
1906

ООО «Замбон Фарма»:
Россия, 121002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.
Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru



Выставочная экспозиция конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии»

сти силодозина, отмечена низкая частота ортостатической гипотензии, отсутствие антагонистического взаимодействия с ингибиторами ФДЭ-5 (силденафилом, тадалафилом), редко отмечалась (3,9%) ретроградная эякуляция. Зафиксирована высокая безопасность препарата.

На утреннем заседании второго дня конференции рассматривались вопросы мочекаменной болезни и инфекции мочевых путей. Профессор **Н.К. Дзеранов** выступил с докладом о применении дренажей в урологической практике. Было показано быстрое инфицирование различного рода дренажей и катетеров с формированием биопленок в их просвете, становящихся очагами инфекции в организме. Показано различие результатов культурального анализа мочи, взятой из лоханки почки и из мочевого пузыря у одного и того же пациента, разность выделенных микроорганизмов до и после операции. Рекомендована смена или удаление дренажей при их инфицировании, применение минеральной воды, фитопрепаратов (Канефрон), покрытие гидрогелем стентов и катетеров для уменьшения образования биопленок.

В докладе **Т.С. Перепановой**, **Ю.В. Романовой**, **Л.В. Диденко**, **Э.Р. Толордава**, **Д.К. Эгамбердиева** приведены уникальные данные по исследованию уреапродукции уропатогенов, способности к биопленкообразованию, отмечено,

что все выделенные уропатогены способны к уреазопродукции и биопленкообразованию. Показано несоответствие выделенных возбудителей из мочи и из камней у одних и тех же пациентов. При стерильной моче в 36,5% удаленных камней выявлен рост возбудителей. По данным сканирующей электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа камней, взятых при перкутанной нефролитолапаксии прямо в операционной в стерильных условиях, выявлены биопленки внутри камней. Определены соединительнотканые волокна от стенки лоханки внутрь камня, внутри волокон выявлены неососуды, что может пролить свет на роль микроорганизмов в генезе камней. Рекомендовано тщательное удаление всех фрагментов камней из почки во время операций с целью снижения рецидива камнеобразования.

В докладе **В.С. Саенко** представлен всеобъемлющий материал по метафилактике мочекаменной болезни, включая антибактериальную, литокинетическую, энзимотерапию, физиотерапию, бальнеотерапию и фитотерапию.

На втором пленарном заседании обсуждались современные рекомендации лечения недержания мочи у женщин (**В.В. Ромих**), синдрома болезненного мочевого пузыря, хронической тазовой боли (**А.В. Зайцев**). **Т.С. Перепанова** доложила результаты нового мультицентрового исследова-

ния Тадаурель по комбинированной терапии симптоматической ДГПЖ и хронического простатита препаратами левофлоксацин (Таваник) и альфузозин (Дальфаз). Показана эффективность лечения в 96% случаев. Интерес вызвал доклад **С.К. Ярового** по особенностям лечения урогенитальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Докладчик указал на нежелательное совместное применение антиретровирусных препаратов и таких антибиотиков, как макролиды, особенно эритромицин и кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, метронидазол, кетоконазол, рифампицин. ВИЧ-инфицированных больных отличает склонность к затяжному, непрерывно рецидивирующему течению воспалительных заболеваний, часто с низкой активностью. При лечении таких пациентов необходимо учитывать наличие атипичных и редких возбудителей, практически не встречающихся у людей с нормальным иммунитетом, а также возможность сопутствующего вирусного нефрита, в том числе ВИЧ-нефропатии. Необходимо учитывать лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

В заключительной части конференции были представлены сообщения о различных подходах к терапии урологических заболеваний. Это касалось лечения циститов, простатита, эректильной дисфункции, роли фитопрепаратов у больных с мочекаменной болезнью и т.д.

При закрытии конференции профессор **Т.С. Перепанова** поблагодарила всех докладчиков, принявших участие в конференции, а также всех присутствующих на конференции за их внимание, отметила рост интереса к конференции и пригласила всех участников встретиться в следующем году на VII Все российской конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии». ■

Отчет подготовила
ответственный секретарь
оргокомитета конференции, д.м.н.,
профессор Т.С. Перепанова

Владимир Николаевич Журавлев (к 70-летию со дня рождения)

6 марта 2012 г. исполнилось 70 лет со дня рождения заведующего кафедрой урологии Уральской Государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Владимира Николаевича Журавлева.

Владимир Николаевич в 1965 г. поступил, а в 1971 г. окончил с отличием лечебно-профилактический факультет Свердловского государственного медицинского института. После окончания института был направлен в клиническую ординатуру на кафедру урологии СГМИ, после окончания которой в 1973 г. был избран ассистентом кафедры урологии СГМИ. В 1978 году В.Н. Журавлев успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Диспансеризация и реабилитация пациентов с единственной почкой после нефрэктомии». Результаты его исследования сыграли важную роль в реабилитации больных с единственной почкой в практическом здравоохранении. В 1981 г. Владимир Николаевич избран доцентом кафедры урологии. В 1991 г. им успешно была защищена докторская диссертация на тему: «Клиническая и профессиональная реабилитация больных нефролитиазом (клинико-экспериментальное исследование)» и в следующем году присвоено звание профессор.

С 1984 г. Владимир Николаевич является заведующим кафедрой урологии Уральской государственной медицинской академии, руководителем областного урологического центра (140 коек), председателем Свердловского отделения Российского общества урологов, членом президиума Российского общества урологов, членом редакционного совета 4 медицинских журналов. Вместе с тем он является членом Европейской и Американской ассоциации урологов.

В разное время В.Н. Журавлев выполнял значительные обществен-

ные поручения: председатель студенческого совета (1965-1977 гг.), староста курса (1967-1971 гг.), председатель студенческого профсоюзного комитета (1971-1983 гг.), член Свердловского обкома профсоюза медицинских работников (1972-1983 гг.), проректор по лечебной работе УГМА (1996-1998 гг.), главный уролог облздорава, а затем Минздрава Свердловской области в течение 25 лет.

За годы работы заведующим кафедрой урологии осуществлена подготовка 175 врачей-урологов в интернатуре и клинической ординатуре, в том числе и для стран СНГ. Благодаря этому значительно улучшилась укомплектованность врачами-урологами лечебных учреждений в Свердловской области.

В.Н. Журавлев является автором и с 2004 г. руководителем региональной Губернаторской программы «Урологическое здоровье мужчины» в Свердловской области. За годы работы программы обследовано более 200 000 мужчин. Благодаря Губернаторской программе внедрены самые современные методы лечения: брахитерапия рака предстательной железы, робот-ассистированные операции урологических заболеваний, малоинвазивные ретроперитонеоскопические операции в урологии и др. С данной программой В.Н. Журавлев выступал на заседании Политсовета «Единой России» (Москва) и заседании Совета федерации (Москва). Программа «Урологическое здоровье мужчины» рекомендована к внедрению в других регионах России. Сотрудниками клиники под руководством Владимира Николаевича разработаны и внедрены в практику щадящие методы оперативного лечения больных раком предстательной железы (брахитерапия), при этом снижено количество послеоперационных осложнений на 32,2%, улучшено качество и продолжительность жизни у



91% прооперированных пациентов. За годы работы в клинике профессором В.Н. Журавлевым выполнено более 15 000 самых сложных операций на органах мочеполовой системы (реконструктивные и восстановительные операции). Кроме того, он ежегодно консультирует до 650 больных в больницах города и области.

Прекрасный хирург, талантливый педагог, блестящий лектор В.Н. Журавлев является автором 28 изобретений (из них 12 – авторские свидетельства и 16 – патенты на изобретения), автор 332 научных работ, 3 монографий, под его редакцией издано 14 монотематических сборников, более 50 методических рекомендаций и писем. Под руководством В.Н. Журавлева защищено и выполняется 6 докторских и 29 кандидатских диссертаций.

В разное время В.Н. Журавлев награжден орденами «Знак Почета», «Дружбы», медалями, знаком «Заслуженный работник Высшей школы», почетными грамотами. В 2006 г. награжден дипломом и премией лучшим врачам России «Призвание» за создание нового направления в медицине.

Коллективы кафедры урологии УГМА, Областного урологического центра, Свердловской областной клинической больницы № 1, Свердловского отделения РОУ сердечно поздравляют Владимира Николаевича с юбилеем и желают ему доброго здоровья и дальнейшей плодотворной деятельности. ■

110 лет со дня рождения Я.В. Гудынского

В июле 2012 г. исполняется 110 лет со дня рождения крупного отечественного уролога – Якова Вениаминовича Гудынского.

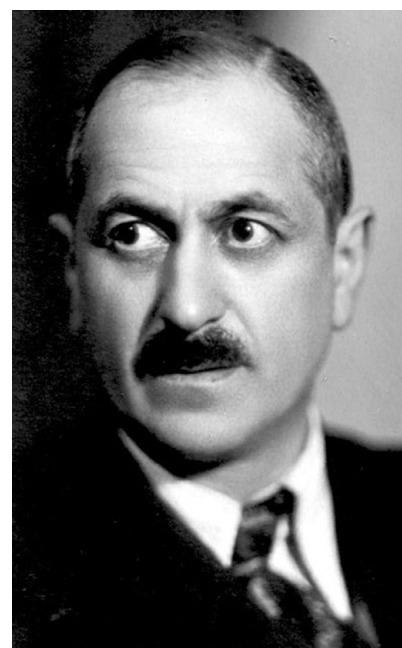
После окончания в 1923 г. медицинского факультета Московского государственного университета он работал на кафедре урологии, возглавляемой профессором Р.М. Фронштейном, в следующие 4 года – в г. Серпухове общим хирургом под руководством выдающегося хирурга нашей страны, профессора С.С. Юдина. В 1928 г. прошел стажировку по урологии в клинике Шарите (Берлин). В 1929 г. Я.В. Гудынский поступил в клиническую ординатуру в то же медицинское учреждение, где он начал свою трудовую врачебную деятельность – на кафедру урологии под руководством профессора Р.М. Фронштейна, где подготовил и защитил кандидатскую диссертацию. В 1940 г. в качестве хирурга-уролога участвовал в военных

операциях в Финляндии, а с июня 1941 г. по 1945 г. служил во фронтовых госпиталях Белорусского фронта. За участие в Великой Отечественной войне награжден многими орденами и медалями.

По окончании войны, с сентября 1945 г., работал ассистентом на кафедре хирургии и урологии Первого Московского медицинского института. В 1951 г. по конкурсу прошел на должность доцента кафедры урологии Московского института усовершенствования врачей, которым руководил профессор А.П. Фрумкин. После его смерти Я.В. Гудынский с 1962 г. по 1967 г. возглавлял данную кафедру.

В последующие годы заведовал урологическим отделением московской больницы № 57, был консультантом в Центральном военном госпитале им. П.В. Мандрыки (Министерство обороны СССР).

Талантливый уролог, прекрасный преподаватель, опытный организатор, Я.В. Гудынский много времени уделял во-



просам истории отечественной урологии. Его монографии «У истоков отечественной урологии», «Выдающиеся отечественные хирурги-урологи» и другие являются фундаментальными работами в области истории отечественной урологии.

Память о нем останется на долгие годы в сердцах многих урологов. ■

*А.Г. Пугачев, НИИ урологии
Минздравсоцразвития РФ*



«Только тогда, когда автор сам охвачен своей идеей полностью и становится ее фанатиком, его яркая, определенная вера и убежденность творят создания действительно великие, будь то в искусстве или науке. Эта собственная глубокая вера отличает истинных оригинальных творцов от копировальщиков и подражателей уже отживших образцов и устарелых идей».

Юдин С.С. (1891-1954 гг.)



Москва 2012
www.euro.ru

